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

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

(11) **1-0045868**

(51)[7] **A61K 38/48**; C07K 14/435

(13) **B**

(21) 1-2020-00067

(22) 21/06/2018

(86) PCT/US2018/038844 21/06/2018

(87) WO 2018/237201 27/12/2018

(30) 62/523,735 22/06/2017 US; 62/664,051 27/04/2018 US

(45) 26/05/2025 446

(43) 26/10/2020 391A

(73) Vertex Pharmaceuticals Incorporated (US)
50 Northern Avenue Boston, MA 02210, United States of America

(72) MADISON, Edwin, L. (US); SOROS, Vanessa (CA); POPKOV, Mikhail (RU).

(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) POLYPEPTIT SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MTSP-1) ĐƯỢC CẢI BIẾN, PROTEIN DUNG HỢP, PHÂN TỬ AXIT NUCLEIC, TẾ BÀO ĐƯỢC PHÂN LẬP, VECTƠ, DƯỢC PHẨM CHỨA CHÚNG, VÀ PHƯƠNG PHÁP SẢN XUẤT

(21) 1-2020-00067

(57) Sáng chế đề cập đến polypeptit MTSP-1 được cải biến để phân cắt protein bổ thể C3 để ức chế hoạt tính của nó và nhờ đó ức chế sự hoạt hóa bổ thể. Sáng chế cũng đề cập đến protein dung hợp và chế phẩm chứa polypeptit MTSP-1 được cải biến này, và axit nucleic và vectơ mã hóa polypeptit MTSP-1 được cải biến này, và dược phẩm chứa axit nucleic và vectơ này. Sáng chế cũng đề cập đến phương pháp sản xuất polypeptit MTSP-1 được cải biến và protein dung hợp.

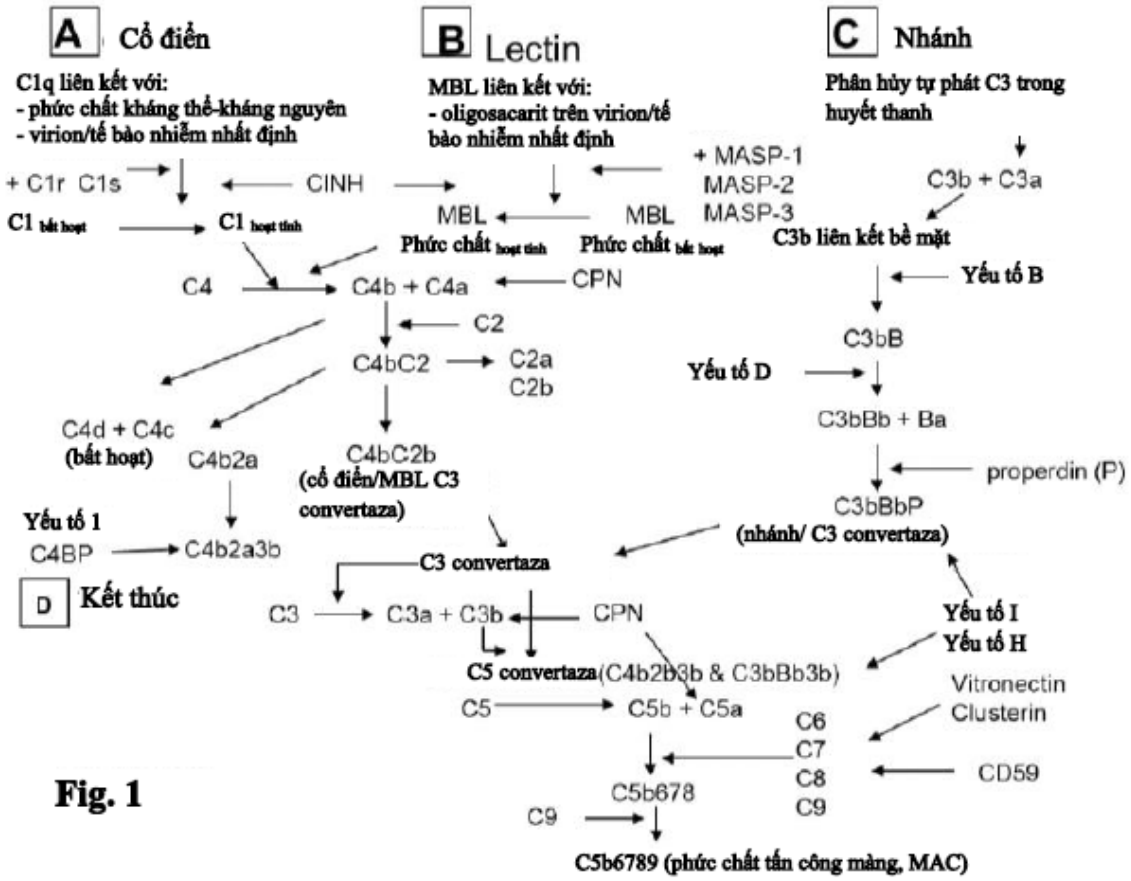


Fig. 1

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Được đề xuất là polypeptit MTSP-1 được cải biến mà phân cắt protein bổ thể, nhờ đó ức chế sự hoạt hóa bổ thể. Nhờ việc ức chế này, polypeptit MTSP-1 được cải biến có thể được sử dụng để điều trị bệnh và tình trạng bệnh lý qua trung gian bổ thể hoặc trong đó sự hoạt hóa bổ thể đóng vai trò. Các bệnh và tình trạng bệnh lý này, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các dấu hiệu ở mắt, bao gồm thoái hóa hoàng điểm, như thoái hóa hoàng điểm do tuổi tác (AMD), bệnh võng mạc do đái tháo đường, và bệnh Stargardt, trì hoãn chức năng thận ghép (DGF), các rối loạn do thiếu máu cục bộ và tái tưới máu, bao gồm nhồi máu cơ tim và đột quỵ, bệnh nhiễm trùng huyết, bệnh tự miễn, bệnh viêm và bệnh có thành phần viêm, bao gồm bệnh Alzheimer và các rối loạn thoái hóa thần kinh khác.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Hệ thống bổ thể (C) là một phần của hệ miễn dịch và đóng vai trò trong việc loại bỏ các tác nhân gây bệnh xâm nhập và trong việc khởi đầu đáp ứng viêm. Hệ thống bổ thể của người và các động vật có vú khác bao gồm hơn 30 protein hòa tan và liên kết màng tham gia vào trật tự phản ứng dẫn đến sự hoạt hóa bổ thể. Hệ thống bổ thể của máu có một loạt các chức năng đi kèm với nhiều cơ chế phòng thủ của vật chủ bao gồm các tác dụng kháng vi sinh vật và kháng virut. Các sản phẩm được tạo ra từ sự hoạt hóa bổ thể C bao gồm các phân tử không được nhận biết là của bản thân C3b, C4b và C5b, cũng như các độc tố phản vệ C3a, C4a và C5a ảnh hưởng đến nhiều đáp ứng miễn dịch tế bào. Các độc tố phản vệ này cũng đóng vai trò chất tiền viêm.

Hệ thống bổ thể gồm một loạt các enzym và các protein phi enzym và các thụ thể. Sự hoạt hóa bổ thể xảy ra bởi một trong ba phương thức cơ bản được biết là con đường "cổ điển", con đường "nhánh" và con đường “lectin” (xem FIG. 1). Bổ thể

thường được hoạt hóa hoặc kích hoạt bởi 1 trong 3 con đường này, mà như được thể hiện trên FIG. 1, hội tụ ở sự hoạt hóa C3. Trong cơ chế hoạt hóa bổ thể thứ tư, gọi là con đường nội sinh, các serin proteaza liên quan đến tầng kết tụ/phân giải tơ máu hoạt hóa hệ thống bổ thể một cách trực tiếp nhờ sự phân cắt C3 hoặc C5, độc lập với các con đường cổ điển, nhánh và lectin. Các con đường này có thể được phân biệt bằng quá trình khởi đầu sự hoạt hóa bổ thể. Con đường cổ điển được khởi đầu bằng phức chất kháng thể-kháng nguyên hoặc dạng kết tụ của globulin miễn dịch; con đường nhánh được khởi đầu bằng việc nhận biết các cấu trúc trên bề mặt vi sinh vật và bề mặt tế bào; và con đường lectin, là con đường không phụ thuộc kháng thể, được khởi đầu bằng sự liên kết của lectin gắn kết manan (MBL, cũng gọi là protein gắn kết manoza) với các hydrat cacbon như các hydrat cacbon được biểu hiện trên bề mặt của vi khuẩn hoặc virut. Sự hoạt hóa các tầng này dẫn đến tạo ra các phức chất tham gia vào quá trình phân giải protein hoặc làm tan (ly giải) tế bào và các peptit tham gia vào quá trình opsonin hóa, phản vệ và hóa hướng động.

Tầng bổ thể, là thành phần trung tâm của đáp ứng miễn dịch ở động vật, là tầng không thuận nghịch. Nhiều đồng nhân tố protein điều hòa quá trình này. Sự điều hòa không thích hợp, thường là hoạt hóa không thích hợp, quá trình này có thể là vấn đề hoặc có thể xảy ra ở nhiều rối loạn mà liên quan đến các đáp ứng viêm miễn dịch không thích hợp, như quan sát thấy trong bệnh viêm cấp và mạn tính và các tình trạng bệnh lý khác liên quan đến đáp ứng miễn dịch không thích hợp. Các bệnh và rối loạn này bao gồm bệnh tự miễn, như bệnh viêm khớp dạng thấp và luput, rối loạn tim và bệnh viêm khác, như bệnh nhiễm trùng huyết và tổn thương do thiếu máu cục bộ-tái tưới máu.

Do sự tham gia của các con đường bổ thể trong nhiều bệnh và tình trạng bệnh lý, các thành phần của con đường bổ thể là các đích can thiệp trị liệu, đặc biệt để ức chế con đường này. Các ví dụ về thuốc trị liệu như vậy bao gồm thuốc trị liệu phân tử nhỏ tổng hợp và tự nhiên, chất ức chế kháng thể, và dạng hòa tan tái tổ hợp của chất điều hòa bổ thể màng. Có hạn chế về chiến lược điều chế thuốc trị liệu này. Các phân tử nhỏ có thời gian bán hủy ngắn in vivo và cần truyền liên tục để duy trì ức chế bổ thể do đó hạn chế vai trò của chúng, đặc biệt trong các bệnh mạn tính. Kháng thể trị liệu có thể dẫn đến đáp ứng miễn dịch ở đối tượng, và do đó có thể dẫn đến các biến chứng trong điều trị, đặc biệt các phép điều trị được thiết kế để điều biến đáp ứng

miễn dịch. Do đó, cần có thuốc trị liệu để điều trị các bệnh qua trung gian bổ thể và các bệnh trong đó sự hoạt hóa bổ thể đóng vai trò. Các bệnh này bao gồm bệnh viêm cấp và mạn tính. Do đó, trong số các mục đích của sáng chế là đề xuất thuốc trị liệu như vậy nhắm đích hoạt hóa tầng bổ thể và đề xuất thuốc trị liệu và các phương pháp điều trị bệnh.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Polypeptit MTSP-1 được cải biến, bao gồm một hoặc nhiều cải biến axit amin I41S, Q38H, D60bT, F60eS hoặc R, Y60gW, ins97aV, D96K, F97G, G151H hoặc N và Q192T, nhờ đó polypeptit MTSP-1 được cải biến có hoạt tính và/hoặc tính đặc hiệu gia tăng đối với protein bổ thể so với dạng hoạt tính không được cải biến của polypeptit MTSP-1, trong đó các cải biến axit amin được chọn từ trong số thay thế, cài thêm và loại bỏ trong trình tự axit amin bậc một của polypeptit MTSP-1 không được cải biến; polypeptit MTSP-1 được cải biến phân cắt protein bổ thể theo đó ức chế hoặc làm giảm sự hoạt hóa bổ thể so với dạng hoạt tính của polypeptit MTSP-1 không được cải biến mà không chứa (các) cải biến axit amin; các gốc được đánh số bằng cách đánh số chymotrypsin; các gốc tương ứng được xác định bằng cách sắp hàng và đánh số chymotrypsin; polypeptit MTSP-1 không được cải biến bao gồm trình tự axit amin nêu trong bất kỳ SEQ ID NO.:1-4 (MTSP-1 kiểu dại có chiều dài đầy đủ, vùng (miền) proteaza MTSP-1 kiểu dại, MTSP-1 trưởng thành kiểu dại, MTSP-1 có chiều dài đầy đủ với C122S, vùng proteaza MTSP-1 với C122S, MTSP-1 trưởng thành với C122S) hoặc mảnh hoặc dạng có hoạt tính xúc tác của nó mà bao gồm (các) cải biến axit amin. Cải biến là trong trình tự bậc một, và bao gồm cài thêm, thay thế và loại bỏ. Polypeptit MTSP-1 được cải biến bao gồm cải biến mà cải thiện hoặc biến đổi hoạt tính, và các đặc tính khác, bao gồm các đặc tính mà cải thiện ứng dụng của chúng làm dược phẩm. Ví dụ, polypeptit MTSP-1 được cải biến có thể được liên hợp với các gốc mà gia tăng độ ổn định, thời gian bán hủy trong huyết thanh, thời hạn sử dụng và các đặc tính như vậy khác. Các cải biến này bao gồm liên hợp với polyme, như các gốc PEGyl hóa, các polypeptit khác để nhắm đích, nhận dạng và tinh chế, đối với MTPS-1 được cải biến.

Protein bổ thể mà polypeptit MTSP-1 được cải biến được đưa ra trong bản mô tả này được cải biến để làm bất hoạt nó là C3, sao cho polypeptit MTSP-1 được cải

biến phân cắt vị trí mà làm bất hoạt C3. Nhờ làm bất hoạt C3, sự hoạt hóa bổ thể được làm giảm hoặc được ức chế. Nhờ ức chế hoặc làm giảm sự hoạt hóa bổ thể, bất kỳ bệnh, tình trạng bệnh lý hoặc rối loạn trong đó bổ thể đóng vai trò hoặc trong đó việc làm giảm sự hoạt hóa bổ thể có thể điều trị hoặc làm giảm triệu chứng hoặc bệnh lý của bệnh hoặc rối loạn, có thể được điều trị bằng polypeptit MTSP-1 được cải biến được đưa ra trong bản mô tả này. Các vị trí đích trong C3 đối với phân cắt bất hoạt bao gồm các gốc 737-744; phân cắt bên trong các gốc này, như giữa các gốc 740 và 741 của SEQ ID NO:9 (Q H A R ↓ A S H L), làm bất hoạt C3. Hoạt tính/tính đặc hiệu với sự phân cắt C3 có thể được gia tăng so với dạng hoạt tính của polypeptit MTSP-1 không được cải biến mà không chứa (các) cải biến axit amin. Polypeptit MTSP-1 được cải biến được đưa ra trong bản mô tả này được thiết kế để có hoạt tính gia tăng đối với sự phân cắt C3 là lớn hơn ít nhất 1 lần hoặc hơn 1 lần so với dạng hoạt tính, như chiều dài đầy đủ hoặc vùng proteaza, của polypeptit MTSP-1 không được cải biến có SEQ ID NO:4 (vùng proteaza với cystein tự do, C122 bằng cách đánh số chymotrypsin, được thay bằng S). Hoạt tính phân cắt để làm bất hoạt C3 có thể được gia tăng bằng lượng bất kỳ, như ít nhất 0,5 lần, 1 lần, 1,2 lần, 1,5 lần, 2 lần, 3 lần, 4 lần, 5 lần, 6 lần, 7 lần, 8 lần, 9 lần, 10 lần hoặc hơn so với polypeptit MTSP-1 không được cải biến được cải biến có SEQ ID NO: 4. Polypeptit MTSP-1 không được cải biến được chọn từ trong số các polypeptit SEQ ID NO.: 1-4 và phần có hoạt tính xúc tác của chúng.

Polypeptit MTSP-1 được cải biến, mà bao gồm ít nhất một cải biến, như I41S, Q38H, D60bT, F60eS hoặc R, Y60gW, ins97aV, D96K, F97G, G151H hoặc N và Q192T, hoặc dạng kết hợp của chúng hoặc thay thế khác như được mô tả trong bản mô tả này, có ít nhất 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% hoặc hơn trình tự giống hệt (đồng nhất) với các polypeptit của bất kỳ SEQ ID NO.: 1-4. Polypeptit MTSP-1 được cải biến có thể có ít nhất 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18 19, 20, 21, 22, 23, 24 hoặc 25 cải biến, bao gồm cài thêm, loại bỏ và thay thế trong trình tự bậc một trong các polypeptit của bất kỳ SEQ ID NO:1-4 và phần có hoạt tính xúc tác của chúng.

Ví dụ, được đề xuất là polypeptit MTSP-1 được cải biến mà bao gồm cải biến tương ứng với bất kỳ một hoặc nhiều I41S, Q38H, D60bT, F60eS, oY60gW, ins97aV, D96K, F97G, G151H, G151N, Q192T, Q192D và/hoặc Q192E. Polypeptit MTSP-1

được cải biến có thể còn bao gồm các thay thế bổ sung tương ứng với và được chọn từ một hoặc nhiều F60eR, Y59F, F99L, T98P, Q175L hoặc được chọn từ một hoặc nhiều cải biến ở vị trí tương ứng với D217, như D217V, I, L, W hoặc M, I41D, E, T, G hoặc R. Như trên đây, các vị trí tương ứng được xác định bằng cách đánh số chymotrypsin. Ví dụ về polypeptit MTSP-1 được cải biến bao gồm polypeptit MTSP-1 được cải biến mà chứa I41E/F99L/C122S/G151N/Q192T; I41D/C122S/G151N/Q192T; I41S/F99L/C122S/G151N/Q192V; hoặc I41E/F99L/C122S/G151N/Q192T hoặc các cải biến tương tự ngoại trừ C122S là C122C. Polypeptit MTSP-1 được cải biến khác được lấy làm ví dụ bao gồm các cải biến tương ứng với bất kỳ trong số: I41R/F97T/Ins97aE/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192E hoặc I41R/F97T/Ins97aE/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D, I41D/Y59F/D96E/F99L/C122S/G151N/Q192T hoặc

I41D/Y59F/C122S/G151N/Q192T.

Cũng được đề xuất là polypeptit MTSP-1 được cải biến mà bao gồm các cải biến tương ứng với bất kỳ trong số:

I41R/F97T/Ins97aE/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192E, hoặc
Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D, hoặc
Q38H/I41A/D60bT/F60eK/Y60gW/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D, hoặc
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/F97D/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192E, hoặc
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/F97D/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D, hoặc
Q38H/I41A/D60bT/F60eK/Y60gW/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D, hoặc
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/F97D/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D, hoặc
Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D, hoặc

Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96I/F97Y/ins97aN/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D, hoặc
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97D/ins97aA/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D, hoặc
Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96P/F97W/ins97aN/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192E, hoặc
Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96I/F97N/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D, hoặc
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96Y/F97E/ins97aV/T98G/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D, hoặc
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96L/F97D/ins97aG/T98N/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192E, hoặc
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D, hoặc
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96V/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D, hoặc
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97D/ins97aA/T98P/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D, hoặc
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D, hoặc
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D, hoặc
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L, hoặc
I41E/F99L/C122S/G151N/Q192T, hoặc I41D/C122S/G151N/Q192T, hoặc
I41S/F99L/C122S/G151N/Q192V, hoặc I41E/F99L/C122S/G151N/Q192T, hoặc
I41D/Y59F/D96E/F99L/C122S/G151N/Q192T, hoặc
I41D/Y59F/C122S/G151N/Q192T, hoặc
I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D, hoặc
Q38H/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D, hoặc

Q38H/I41S/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D, hoặc

Q38H/I41S/D60bT/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D, hoặc

Q38H/I41S/D60bT/F60eS/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D, hoặc

Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D, hoặc

Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D, hoặc

Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P/C122S/G151H/Q175L/Q192D, hoặc

Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D, hoặc

Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q192D, hoặc

Q38H/I41S/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q192D, hoặc

I41S/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D, hoặc

I41S/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q192D, hoặc

Q38H/I41S/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D, hoặc

Q38H/I41S/D60bY/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q192D/D217V, hoặc

I41S/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q192G/D217V, hoặc

I41S/D60bY/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q192D/D217V, hoặc

I41S/D96M/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q192G/D217V, hoặc

I41S/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q192V/D217I, hoặc

I41S/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q192H, hoặc

I41S/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q192N/D217V, hoặc

I41S/D60bY/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D, hoặc

Q38H/I41S/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q192G/D217V, hoặc

I41S/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192V, hoặc

I41S/P49S/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q192G/D217V, hoặc

I41S/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192N/I217V, hoặc

I41T/F97W/F99L/C122S/G151N/Q175M/Q192G/D217L, hoặc
I41G/F97L/F99L/C122S/Q175A/Q192T/D217V, hoặc
I41G/F97V/F99L/C122S/G151Q/Q175M/Q192A/D217L, hoặc
I41G/F97I/F99L/C122S/G151L/Q175M/Q192S/D217V, hoặc
I41G/F97S/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192G/D217I, hoặc
I41T/F97L/F99L/C122S/G151N/Q175S/Q192S/D217W, hoặc
I41D/F97T/F99M/C122S/Q192V/D217M, hoặc các cải biến tương tự ngoại trừ C122S là không được cải biến và là C122C.

Cũng được đề xuất là polypeptit MTSP-1 được cải biến mà bao gồm các cải biến được chọn từ trong số các dạng kết hợp mà bao gồm một hoặc nhiều cải biến Q38H, I41S, D60bT, F60eS, Y60gW, D96K, F97G, Ins97aV và G151H như sau:

G151H, Ins97aV, Ins97aV/G151H, F97G, F97G/G151H, F97G/Ins97aV, F97G/Ins97aV/G151H, D96K, D96K/G151H, D96K/Ins97aV, D96K/Ins97aV/G151H, D96K/F97G, D96K/F97G/G151H, D96K/F97G/Ins97aV, D96K/F97G/Ins97aV/G151H, Y60gW, Y60gW/G151H, Y60gW/Ins97aV, Y60gW/Ins97aV/G151H, Y60gW/F97G, Y60gW/F97G/G151H, Y60gW/F97G/Ins97aV, Y60gW/F97G/Ins97aV/G151H, Y60gW/D96K, Y60gW/D96K/G151H, Y60gW/D96K/Ins97aV, Y60gW/D96K/Ins97aV/G151H, Y60gW/D96K/F97G, Y60gW/D96K/F97G/G151H, Y60gW/D96K/F97G/Ins97aV, Y60gW/D96K/F97G/Ins97aV/G151H, F60eS, F60eS/G151H, F60eS/Ins97aV, F60eS/Ins97aV/G151H, F60eS/F97G, F60eS/F97G/G151H, F60eS/F97G/Ins97aV, F60eS/F97G/Ins97aV/G151H, F60eS/D96K, F60eS/D96K/G151H, F60eS/D96K/Ins97aV, F60eS/D96K/Ins97aV/G151H, F60eS/D96K/F97G, F60eS/D96K/F97G/G151H, F60eS/D96K/F97G/Ins97aV, F60eS/D96K/F97G/Ins97aV/G151H, F60eS/Y60gW, F60eS/Y60gW/G151H, F60eS/Y60gW/Ins97aV, F60eS/Y60gW/Ins97aV/G151H, F60eS/Y60gW/F97G, F60eS/Y60gW/F97G/G151H, F60eS/Y60gW/F97G/Ins97aV, F60eS/Y60gW/F97G/Ins97aV/G151H, F60eS/Y60gW/D96K, F60eS/Y60gW/D96K/G151H, F60eS/Y60gW/D96K/Ins97aV, F60eS/Y60gW/D96K/Ins97aV/G151H, F60eS/Y60gW/D96K/F97G, F60eS/Y60gW/D96K/F97G/G151H, F60eS/Y60gW/D96K/F97G/Ins97aV, F60eS/Y60gW/D96K/F97G/Ins97aV/G151H, D60bT, D60bT/G151H,

D60bT/Ins97aV, D60bT/Ins97aV/G151H, D60bT/F97G, D60bT/F97G/G151H, D60bT/F97G/Ins97aV, D60bT/F97G/Ins97aV/G151H, D60bT/D96K, D60bT/D96K/G151H, D60bT/D96K/Ins97aV, D60bT/D96K/Ins97aV/G151H, D60bT/D96K/F97G, D60bT/D96K/F97G/G151H, D60bT/D96K/F97G/Ins97aV, D60bT/D96K/F97G/Ins97aV/G151H, D60bT/Y60gW, D60bT/Y60gW/G151H, D60bT/Y60gW/Ins97aV, D60bT/Y60gW/Ins97aV/G151H, D60bT/Y60gW/F97G, D60bT/Y60gW/F97G/G151H, D60bT/Y60gW/F97G/Ins97aV, D60bT/Y60gW/F97G/Ins97aV/G151H, D60bT/Y60gW/D96K, D60bT/Y60gW/D96K/G151H, D60bT/Y60gW/D96K/Ins97aV, D60bT/Y60gW/D96K/Ins97aV/G151H, D60bT/Y60gW/D96K/F97G, D60bT/Y60gW/D96K/F97G/G151H, D60bT/Y60gW/D96K/F97G/Ins97aV, D60bT/Y60gW/D96K/F97G/Ins97aV/G151H, D60bT/F60eS, D60bT/F60eS/G151H, D60bT/F60eS/Ins97aV, D60bT/F60eS/Ins97aV/G151H, D60bT/F60eS/F97G, D60bT/F60eS/F97G/G151H, D60bT/F60eS/F97G/Ins97aV, D60bT/F60eS/F97G/Ins97aV/G151H, D60bT/F60eS/D96K, D60bT/F60eS/D96K/G151H, D60bT/F60eS/D96K/Ins97aV, D60bT/F60eS/D96K/Ins97aV/G151H, D60bT/F60eS/D96K/F97G, D60bT/F60eS/D96K/F97G/G151H, D60bT/F60eS/D96K/F97G/Ins97aV, D60bT/F60eS/D96K/F97G/Ins97aV/G151H, D60bT/F60eS/Y60gW, D60bT/F60eS/Y60gW/G151H, D60bT/F60eS/Y60gW/Ins97aV, D60bT/F60eS/Y60gW/Ins97aV/G151H, D60bT/F60eS/Y60gW/F97G, D60bT/F60eS/Y60gW/F97G/G151H, D60bT/F60eS/Y60gW/F97G/Ins97aV, D60bT/F60eS/Y60gW/F97G/Ins97aV/G151H, D60bT/F60eS/Y60gW/D96K, D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/G151H, D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/Ins97aV, D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/Ins97aV/G151H, D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G, D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/G151H, D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/Ins97aV, D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/Ins97aV/G151H, I41S, I41S/G151H, I41S/Ins97aV, I41S/Ins97aV/G151H, I41S/F97G, I41S/F97G/G151H, I41S/F97G/Ins97aV, I41S/F97G/Ins97aV/G151H, I41S/D96K, I41S/D96K/G151H, I41S/D96K/Ins97aV, I41S/D96K/Ins97aV/G151H, I41S/D96K/F97G, I41S/D96K/F97G/G151H, I41S/D96K/F97G/Ins97aV,

I41S/D96K/F97G/Ins97aV/G151H, I41S/Y60gW, I41S/Y60gW/G151H,
I41S/Y60gW/Ins97aV, I41S/Y60gW/Ins97aV/G151H, I41S/Y60gW/F97G,
I41S/Y60gW/F97G/G151H, I41S/Y60gW/F97G/Ins97aV,
I41S/Y60gW/F97G/Ins97aV/G151H, I41S/Y60gW/D96K,
I41S/Y60gW/D96K/G151H, I41S/Y60gW/D96K/Ins97aV,
I41S/Y60gW/D96K/Ins97aV/G151H, I41S/Y60gW/D96K/F97G,
I41S/Y60gW/D96K/F97G/G151H, I41S/Y60gW/D96K/F97G/Ins97aV,
I41S/Y60gW/D96K/F97G/Ins97aV/G151H, I41S/F60eS, I41S/F60eS/G151H,
I41S/F60eS/Ins97aV, I41S/F60eS/Ins97aV/G151H, I41S/F60eS/F97G,
I41S/F60eS/F97G/G151H, I41S/F60eS/F97G/Ins97aV,
I41S/F60eS/F97G/Ins97aV/G151H, I41S/F60eS/D96K, I41S/F60eS/D96K/G151H,
I41S/F60eS/D96K/Ins97aV, I41S/F60eS/D96K/Ins97aV/G151H,
I41S/F60eS/D96K/F97G, I41S/F60eS/D96K/F97G/G151H,
I41S/F60eS/D96K/F97G/Ins97aV, I41S/F60eS/D96K/F97G/Ins97aV/G151H,
I41S/F60eS/Y60gW, I41S/F60eS/Y60gW/G151H, I41S/F60eS/Y60gW/Ins97aV,
I41S/F60eS/Y60gW/Ins97aV/G151H, I41S/F60eS/Y60gW/F97G,
I41S/F60eS/Y60gW/F97G/G151H, I41S/F60eS/Y60gW/F97G/Ins97aV,
I41S/F60eS/Y60gW/F97G/Ins97aV/G151H, I41S/F60eS/Y60gW/D96K,
I41S/F60eS/Y60gW/D96K/G151H, I41S/F60eS/Y60gW/D96K/Ins97aV,
I41S/F60eS/Y60gW/D96K/Ins97aV/G151H, I41S/F60eS/Y60gW/D96K/F97G,
I41S/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/G151H, I41S/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/Ins97aV,
I41S/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/Ins97aV/G151H, I41S/D60bT,
I41S/D60bT/G151H, I41S/D60bT/Ins97aV, I41S/D60bT/Ins97aV/G151H,
I41S/D60bT/F97G, I41S/D60bT/F97G/G151H, I41S/D60bT/F97G/Ins97aV,
I41S/D60bT/F97G/Ins97aV/G151H, I41S/D60bT/D96K, I41S/D60bT/D96K/G151H,
I41S/D60bT/D96K/Ins97aV, I41S/D60bT/D96K/Ins97aV/G151H,
I41S/D60bT/D96K/F97G, I41S/D60bT/D96K/F97G/G151H,
I41S/D60bT/D96K/F97G/Ins97aV, I41S/D60bT/D96K/F97G/Ins97aV/G151H,
I41S/D60bT/Y60gW, I41S/D60bT/Y60gW/G151H, I41S/D60bT/Y60gW/Ins97aV,
I41S/D60bT/Y60gW/Ins97aV/G151H, I41S/D60bT/Y60gW/F97G,
I41S/D60bT/Y60gW/F97G/G151H, I41S/D60bT/Y60gW/F97G/Ins97aV,
I41S/D60bT/Y60gW/F97G/Ins97aV/G151H, I41S/D60bT/Y60gW/D96K,

I41S/D60bT/Y60gW/D96K/G151H, I41S/D60bT/Y60gW/D96K/Ins97aV,
I41S/D60bT/Y60gW/D96K/Ins97aV/G151H, I41S/D60bT/Y60gW/D96K/F97G,
I41S/D60bT/Y60gW/D96K/F97G/G151H,
I41S/D60bT/Y60gW/D96K/F97G/Ins97aV,
I41S/D60bT/Y60gW/D96K/F97G/Ins97aV/G151H, I41S/D60bT/F60eS,
I41S/D60bT/F60eS/G151H, I41S/D60bT/F60eS/Ins97aV,
I41S/D60bT/F60eS/Ins97aV/G151H, I41S/D60bT/F60eS/F97G,
I41S/D60bT/F60eS/F97G/G151H, I41S/D60bT/F60eS/F97G/Ins97aV,
I41S/D60bT/F60eS/F97G/Ins97aV/G151H, I41S/D60bT/F60eS/D96K,
I41S/D60bT/F60eS/D96K/G151H, I41S/D60bT/F60eS/D96K/Ins97aV,
I41S/D60bT/F60eS/D96K/Ins97aV/G151H, I41S/D60bT/F60eS/D96K/F97G,
I41S/D60bT/F60eS/D96K/F97G/G151H, I41S/D60bT/F60eS/D96K/F97G/Ins97aV,
I41S/D60bT/F60eS/D96K/F97G/Ins97aV/G151H, I41S/D60bT/F60eS/Y60gW,
I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/G151H, I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/Ins97aV,
I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/Ins97aV/G151H, I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/F97G,
I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/F97G/G151H,
I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/F97G/Ins97aV,
I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/F97G/Ins97aV/G151H,
I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K, I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/G151H,
I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/Ins97aV,
I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/Ins97aV/G151H,
I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G,
I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/G151H,
I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/Ins97aV,
I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/Ins97aV/G151H, Q38H, Q38H/G151H,
Q38H/Ins97aV, Q38H/Ins97aV/G151H, Q38H/F97G, Q38H/F97G/G151H,
Q38H/F97G/Ins97aV, Q38H/F97G/Ins97aV/G151H, Q38H/D96K,
Q38H/D96K/G151H, Q38H/D96K/Ins97aV, Q38H/D96K/Ins97aV/G151H,
Q38H/D96K/F97G, Q38H/D96K/F97G/G151H, Q38H/D96K/F97G/Ins97aV,
Q38H/D96K/F97G/Ins97aV/G151H, Q38H/Y60gW, Q38H/Y60gW/G151H,
Q38H/Y60gW/Ins97aV, Q38H/Y60gW/Ins97aV/G151H, Q38H/Y60gW/F97G,
Q38H/Y60gW/F97G/G151H, Q38H/Y60gW/F97G/Ins97aV,

Q38H/Y60gW/F97G/Ins97aV/G151H, Q38H/Y60gW/D96K,
Q38H/Y60gW/D96K/G151H, Q38H/Y60gW/D96K/Ins97aV,
Q38H/Y60gW/D96K/Ins97aV/G151H, Q38H/Y60gW/D96K/F97G,
Q38H/Y60gW/D96K/F97G/G151H, Q38H/Y60gW/D96K/F97G/Ins97aV,
Q38H/Y60gW/D96K/F97G/Ins97aV/G151H, Q38H/F60eS, Q38H/F60eS/G151H,
Q38H/F60eS/Ins97aV, Q38H/F60eS/Ins97aV/G151H, Q38H/F60eS/F97G,
Q38H/F60eS/F97G/G151H, Q38H/F60eS/F97G/Ins97aV,
Q38H/F60eS/F97G/Ins97aV/G151H, Q38H/F60eS/D96K,
Q38H/F60eS/D96K/G151H, Q38H/F60eS/D96K/Ins97aV,
Q38H/F60eS/D96K/Ins97aV/G151H, Q38H/F60eS/D96K/F97G,
Q38H/F60eS/D96K/F97G/G151H, Q38H/F60eS/D96K/F97G/Ins97aV,
Q38H/F60eS/D96K/F97G/Ins97aV/G151H, Q38H/F60eS/Y60gW,
Q38H/F60eS/Y60gW/G151H, Q38H/F60eS/Y60gW/Ins97aV,
Q38H/F60eS/Y60gW/Ins97aV/G151H, Q38H/F60eS/Y60gW/F97G,
Q38H/F60eS/Y60gW/F97G/G151H, Q38H/F60eS/Y60gW/F97G/Ins97aV,
Q38H/F60eS/Y60gW/F97G/Ins97aV/G151H, Q38H/F60eS/Y60gW/D96K,
Q38H/F60eS/Y60gW/D96K/G151H, Q38H/F60eS/Y60gW/D96K/Ins97aV,
Q38H/F60eS/Y60gW/D96K/Ins97aV/G151H, Q38H/F60eS/Y60gW/D96K/F97G,
Q38H/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/G151H,
Q38H/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/Ins97aV,
Q38H/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/Ins97aV/G151H, Q38H/D60bT,
Q38H/D60bT/G151H, Q38H/D60bT/Ins97aV, Q38H/D60bT/Ins97aV/G151H,
Q38H/D60bT/F97G, Q38H/D60bT/F97G/G151H, Q38H/D60bT/F97G/Ins97aV,
Q38H/D60bT/F97G/Ins97aV/G151H, Q38H/D60bT/D96K,
Q38H/D60bT/D96K/G151H, Q38H/D60bT/D96K/Ins97aV,
Q38H/D60bT/D96K/Ins97aV/G151H, Q38H/D60bT/D96K/F97G,
Q38H/D60bT/D96K/F97G/G151H, Q38H/D60bT/D96K/F97G/Ins97aV,
Q38H/D60bT/D96K/F97G/Ins97aV/G151H, Q38H/D60bT/Y60gW,
Q38H/D60bT/Y60gW/G151H, Q38H/D60bT/Y60gW/Ins97aV,
Q38H/D60bT/Y60gW/Ins97aV/G151H, Q38H/D60bT/Y60gW/F97G,
Q38H/D60bT/Y60gW/F97G/G151H, Q38H/D60bT/Y60gW/F97G/Ins97aV,
Q38H/D60bT/Y60gW/F97G/Ins97aV/G151H, Q38H/D60bT/Y60gW/D96K,

Q38H/D60bT/Y60gW/D96K/G151H, Q38H/D60bT/Y60gW/D96K/Ins97aV,
Q38H/D60bT/Y60gW/D96K/Ins97aV/G151H, Q38H/D60bT/Y60gW/D96K/F97G,
Q38H/D60bT/Y60gW/D96K/F97G/G151H,
Q38H/D60bT/Y60gW/D96K/F97G/Ins97aV,
Q38H/D60bT/Y60gW/D96K/F97G/Ins97aV/G151H, Q38H/D60bT/F60eS,
Q38H/D60bT/F60eS/G151H, Q38H/D60bT/F60eS/Ins97aV,
Q38H/D60bT/F60eS/Ins97aV/G151H, Q38H/D60bT/F60eS/F97G,
Q38H/D60bT/F60eS/F97G/G151H, Q38H/D60bT/F60eS/F97G/Ins97aV,
Q38H/D60bT/F60eS/F97G/Ins97aV/G151H, Q38H/D60bT/F60eS/D96K,
Q38H/D60bT/F60eS/D96K/G151H, Q38H/D60bT/F60eS/D96K/Ins97aV,
Q38H/D60bT/F60eS/D96K/Ins97aV/G151H, Q38H/D60bT/F60eS/D96K/F97G,
Q38H/D60bT/F60eS/D96K/F97G/G151H,
Q38H/D60bT/F60eS/D96K/F97G/Ins97aV,
Q38H/D60bT/F60eS/D96K/F97G/Ins97aV/G151H, Q38H/D60bT/F60eS/Y60gW,
Q38H/D60bT/F60eS/Y60gW/G151H, Q38H/D60bT/F60eS/Y60gW/Ins97aV,
Q38H/D60bT/F60eS/Y60gW/Ins97aV/G151H, Q38H/D60bT/F60eS/Y60gW/F97G,
Q38H/D60bT/F60eS/Y60gW/F97G/G151H,
Q38H/D60bT/F60eS/Y60gW/F97G/Ins97aV,
Q38H/D60bT/F60eS/Y60gW/F97G/Ins97aV/G151H,
Q38H/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K, Q38H/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/G151H,
Q38H/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/Ins97aV,
Q38H/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/Ins97aV/G151H,
Q38H/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G,
Q38H/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/G151H,
Q38H/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/Ins97aV,
Q38H/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/Ins97aV/G151H, Q38H/I41S,
Q38H/I41S/G151H, Q38H/I41S/Ins97aV, Q38H/I41S/Ins97aV/G151H,
Q38H/I41S/F97G, Q38H/I41S/F97G/G151H, Q38H/I41S/F97G/Ins97aV,
Q38H/I41S/F97G/Ins97aV/G151H, Q38H/I41S/D96K, Q38H/I41S/D96K/G151H,
Q38H/I41S/D96K/Ins97aV, Q38H/I41S/D96K/Ins97aV/G151H,
Q38H/I41S/D96K/F97G, Q38H/I41S/D96K/F97G/G151H,
Q38H/I41S/D96K/F97G/Ins97aV, Q38H/I41S/D96K/F97G/Ins97aV/G151H,

Q38H/I41S/Y60gW, Q38H/I41S/Y60gW/G151H, Q38H/I41S/Y60gW/Ins97aV,
Q38H/I41S/Y60gW/Ins97aV/G151H, Q38H/I41S/Y60gW/F97G,
Q38H/I41S/Y60gW/F97G/G151H, Q38H/I41S/Y60gW/F97G/Ins97aV,
Q38H/I41S/Y60gW/F97G/Ins97aV/G151H, Q38H/I41S/Y60gW/D96K,
Q38H/I41S/Y60gW/D96K/G151H, Q38H/I41S/Y60gW/D96K/Ins97aV,
Q38H/I41S/Y60gW/D96K/Ins97aV/G151H, Q38H/I41S/Y60gW/D96K/F97G,
Q38H/I41S/Y60gW/D96K/F97G/G151H, Q38H/I41S/Y60gW/D96K/F97G/Ins97aV,
Q38H/I41S/Y60gW/D96K/F97G/Ins97aV/G151H, Q38H/I41S/F60eS,
Q38H/I41S/F60eS/G151H, Q38H/I41S/F60eS/Ins97aV,
Q38H/I41S/F60eS/Ins97aV/G151H, Q38H/I41S/F60eS/F97G,
Q38H/I41S/F60eS/F97G/G151H, Q38H/I41S/F60eS/F97G/Ins97aV,
Q38H/I41S/F60eS/F97G/Ins97aV/G151H, Q38H/I41S/F60eS/D96K,
Q38H/I41S/F60eS/D96K/G151H, Q38H/I41S/F60eS/D96K/Ins97aV,
Q38H/I41S/F60eS/D96K/Ins97aV/G151H, Q38H/I41S/F60eS/D96K/F97G,
Q38H/I41S/F60eS/D96K/F97G/G151H, Q38H/I41S/F60eS/D96K/F97G/Ins97aV,
Q38H/I41S/F60eS/D96K/F97G/Ins97aV/G151H, Q38H/I41S/F60eS/Y60gW,
Q38H/I41S/F60eS/Y60gW/G151H, Q38H/I41S/F60eS/Y60gW/Ins97aV,
Q38H/I41S/F60eS/Y60gW/Ins97aV/G151H, Q38H/I41S/F60eS/Y60gW/F97G,
Q38H/I41S/F60eS/Y60gW/F97G/G151H, Q38H/I41S/F60eS/Y60gW/F97G/Ins97aV,
Q38H/I41S/F60eS/Y60gW/F97G/Ins97aV/G151H, Q38H/I41S/F60eS/Y60gW/D96K,
Q38H/I41S/F60eS/Y60gW/D96K/G151H,
Q38H/I41S/F60eS/Y60gW/D96K/Ins97aV,
Q38H/I41S/F60eS/Y60gW/D96K/Ins97aV/G151H,
Q38H/I41S/F60eS/Y60gW/D96K/F97G,
Q38H/I41S/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/G151H,
Q38H/I41S/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/Ins97aV,
Q38H/I41S/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/Ins97aV/G151H, Q38H/I41S/D60bT,
Q38H/I41S/D60bT/G151H, Q38H/I41S/D60bT/Ins97aV,
Q38H/I41S/D60bT/Ins97aV/G151H, Q38H/I41S/D60bT/F97G,
Q38H/I41S/D60bT/F97G/G151H, Q38H/I41S/D60bT/F97G/Ins97aV,
Q38H/I41S/D60bT/F97G/Ins97aV/G151H, Q38H/I41S/D60bT/D96K,
Q38H/I41S/D60bT/D96K/G151H, Q38H/I41S/D60bT/D96K/Ins97aV,

Q38H/I41S/D60bT/D96K/Ins97aV/G151H, Q38H/I41S/D60bT/D96K/F97G,
Q38H/I41S/D60bT/D96K/F97G/G151H, Q38H/I41S/D60bT/D96K/F97G/Ins97aV,
Q38H/I41S/D60bT/D96K/F97G/Ins97aV/G151H, Q38H/I41S/D60bT/Y60gW,
Q38H/I41S/D60bT/Y60gW/G151H, Q38H/I41S/D60bT/Y60gW/Ins97aV,
Q38H/I41S/D60bT/Y60gW/Ins97aV/G151H, Q38H/I41S/D60bT/Y60gW/F97G,
Q38H/I41S/D60bT/Y60gW/F97G/G151H,
Q38H/I41S/D60bT/Y60gW/F97G/Ins97aV,
Q38H/I41S/D60bT/Y60gW/F97G/Ins97aV/G151H,
Q38H/I41S/D60bT/Y60gW/D96K, Q38H/I41S/D60bT/Y60gW/D96K/G151H,
Q38H/I41S/D60bT/Y60gW/D96K/Ins97aV,
Q38H/I41S/D60bT/Y60gW/D96K/Ins97aV/G151H,
Q38H/I41S/D60bT/Y60gW/D96K/F97G,
Q38H/I41S/D60bT/Y60gW/D96K/F97G/G151H,
Q38H/I41S/D60bT/Y60gW/D96K/F97G/Ins97aV,
Q38H/I41S/D60bT/Y60gW/D96K/F97G/Ins97aV/G151H, Q38H/I41S/D60bT/F60eS,
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/G151H, Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Ins97aV,
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Ins97aV/G151H, Q38H/I41S/D60bT/F60eS/F97G,
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/F97G/G151H, Q38H/I41S/D60bT/F60eS/F97G/Ins97aV,
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/F97G/Ins97aV/G151H, Q38H/I41S/D60bT/F60eS/D96K,
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/D96K/G151H, Q38H/I41S/D60bT/F60eS/D96K/Ins97aV,
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/D96K/Ins97aV/G151H,
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/D96K/F97G,
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/D96K/F97G/G151H,
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/D96K/F97G/Ins97aV,
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/D96K/F97G/Ins97aV/G151H,
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW, Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/G151H,
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/Ins97aV,
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/Ins97aV/G151H,
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/F97G,
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/F97G/G151H,
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/F97G/Ins97aV,
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/F97G/Ins97aV/G151H,

Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K,
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/G151H,
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/Ins97aV,
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/Ins97aV/G151H,
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G,
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/G151H,
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/Ins97aV,
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/Ins97aV/G151H, và các cải biến tương tự ngoại trừ C122S là không được cải biến và là C122C.

Cũng được đề xuất là polypeptit MTSP-1 được cải biến mà bao gồm các cải biến tương ứng với bất kỳ trong số: T98P/F99LQ175L/Q192D, tùy ý C122S, và một hoặc nhiều được chọn từ trong số: Q38H, I41S, D60bT, F60eS, Y60gW, D96K, F97G, Ins97aV và G151H như sau:

T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
F97G/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
D96K/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
D96K/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
D96K/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
D96K/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
D96K/F97G/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
D96K/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
D96K/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
D96K/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Y60gW/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Y60gW/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Y60gW/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Y60gW/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,

Y60gW/F97G/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Y60gW/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Y60gW/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Y60gW/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Y60gW/D96K/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Y60gW/D96K/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Y60gW/D96K/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Y60gW/D96K/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Y60gW/D96K/F97G/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Y60gW/D96K/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Y60gW/D96K/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Y60gW/D96K/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
F60eS/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
F60eS/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
F60eS/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
F60eS/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
F60eS/F97G/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
F60eS/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
F60eS/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
F60eS/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
F60eS/D96K/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
F60eS/D96K/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
F60eS/D96K/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
F60eS/D96K/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
F60eS/D96K/F97G/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
F60eS/D96K/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
F60eS/D96K/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
F60eS/D96K/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
F60eS/Y60gW/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
F60eS/Y60gW/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
F60eS/Y60gW/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
F60eS/Y60gW/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,

F60eS/Y60gW/F97G/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
F60eS/Y60gW/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
F60eS/Y60gW/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
F60eS/Y60gW/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
F60eS/Y60gW/D96K/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
F60eS/Y60gW/D96K/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
F60eS/Y60gW/D96K/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
F60eS/Y60gW/D96K/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
F60eS/Y60gW/D96K/F97G/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
F60eS/Y60gW/D96K/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
F60eS/Y60gW/D96K/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
F60eS/Y60gW/D96K/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
D60bT/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
D60bT/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
D60bT/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
D60bT/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
D60bT/F97G/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
D60bT/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
D60bT/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
D60bT/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
D60bT/D96K/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
D60bT/D96K/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
D60bT/D96K/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
D60bT/D96K/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
D60bT/D96K/F97G/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
D60bT/D96K/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
D60bT/D96K/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
D60bT/D96K/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
D60bT/Y60gW/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
D60bT/Y60gW/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
D60bT/Y60gW/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
D60bT/Y60gW/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,

D60bT/Y60gW/F97G/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
D60bT/Y60gW/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
D60bT/Y60gW/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
D60bT/Y60gW/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
D60bT/Y60gW/D96K/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
D60bT/Y60gW/D96K/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
D60bT/Y60gW/D96K/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
D60bT/Y60gW/D96K/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
D60bT/Y60gW/D96K/F97G/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
D60bT/Y60gW/D96K/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
D60bT/Y60gW/D96K/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
D60bT/Y60gW/D96K/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
D60bT/F60eS/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
D60bT/F60eS/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
D60bT/F60eS/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
D60bT/F60eS/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
D60bT/F60eS/F97G/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
D60bT/F60eS/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
D60bT/F60eS/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
D60bT/F60eS/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
D60bT/F60eS/D96K/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
D60bT/F60eS/D96K/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
D60bT/F60eS/D96K/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
D60bT/F60eS/D96K/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
D60bT/F60eS/D96K/F97G/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
D60bT/F60eS/D96K/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
D60bT/F60eS/D96K/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
D60bT/F60eS/D96K/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
D60bT/F60eS/Y60gW/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
D60bT/F60eS/Y60gW/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
D60bT/F60eS/Y60gW/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
D60bT/F60eS/Y60gW/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,

D60bT/F60eS/Y60gW/F97G/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
D60bT/F60eS/Y60gW/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
D60bT/F60eS/Y60gW/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
D60bT/F60eS/Y60gW/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q19
2D, I41S/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
I41S/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
I41S/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
I41S/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
I41S/F97G/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
I41S/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
I41S/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
I41S/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
I41S/D96K/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
I41S/D96K/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
I41S/D96K/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
I41S/D96K/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
I41S/D96K/F97G/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
I41S/D96K/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
I41S/D96K/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
I41S/D96K/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
I41S/Y60gW/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
I41S/Y60gW/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
I41S/Y60gW/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
I41S/Y60gW/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,

I41S/Y60gW/F97G/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
I41S/Y60gW/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
I41S/Y60gW/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
I41S/Y60gW/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
I41S/Y60gW/D96K/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
I41S/Y60gW/D96K/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
I41S/Y60gW/D96K/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
I41S/Y60gW/D96K/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
I41S/Y60gW/D96K/F97G/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
I41S/Y60gW/D96K/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
I41S/Y60gW/D96K/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
I41S/Y60gW/D96K/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
I41S/F60eS/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
I41S/F60eS/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
I41S/F60eS/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
I41S/F60eS/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
I41S/F60eS/F97G/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
I41S/F60eS/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
I41S/F60eS/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
I41S/F60eS/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
I41S/F60eS/D96K/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
I41S/F60eS/D96K/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
I41S/F60eS/D96K/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
I41S/F60eS/D96K/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
I41S/F60eS/D96K/F97G/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
I41S/F60eS/D96K/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
I41S/F60eS/D96K/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
I41S/F60eS/D96K/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
I41S/F60eS/Y60gW/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
I41S/F60eS/Y60gW/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
I41S/F60eS/Y60gW/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
I41S/F60eS/Y60gW/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,

I41S/F60eS/Y60gW/F97G/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
I41S/F60eS/Y60gW/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
I41S/F60eS/Y60gW/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
I41S/F60eS/Y60gW/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
I41S/F60eS/Y60gW/D96K/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
I41S/F60eS/Y60gW/D96K/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
I41S/F60eS/Y60gW/D96K/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
I41S/F60eS/Y60gW/D96K/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
I41S/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
I41S/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
I41S/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
I41S/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D
, I41S/D60bT/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
I41S/D60bT/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
I41S/D60bT/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
I41S/D60bT/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
I41S/D60bT/F97G/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
I41S/D60bT/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
I41S/D60bT/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
I41S/D60bT/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
I41S/D60bT/D96K/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
I41S/D60bT/D96K/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
I41S/D60bT/D96K/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
I41S/D60bT/D96K/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
I41S/D60bT/D96K/F97G/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
I41S/D60bT/D96K/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
I41S/D60bT/D96K/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
I41S/D60bT/D96K/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
I41S/D60bT/Y60gW/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
I41S/D60bT/Y60gW/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
I41S/D60bT/Y60gW/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
I41S/D60bT/Y60gW/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,

I41S/D60bT/Y60gW/F97G/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
I41S/D60bT/Y60gW/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
I41S/D60bT/Y60gW/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
I41S/D60bT/Y60gW/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
I41S/D60bT/Y60gW/D96K/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
I41S/D60bT/Y60gW/D96K/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
I41S/D60bT/Y60gW/D96K/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
I41S/D60bT/Y60gW/D96K/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
I41S/D60bT/Y60gW/D96K/F97G/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
I41S/D60bT/Y60gW/D96K/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
I41S/D60bT/Y60gW/D96K/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
I41S/D60bT/Y60gW/D96K/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192
D, I41S/D60bT/F60eS/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
I41S/D60bT/F60eS/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
I41S/D60bT/F60eS/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
I41S/D60bT/F60eS/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
I41S/D60bT/F60eS/F97G/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
I41S/D60bT/F60eS/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
I41S/D60bT/F60eS/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
I41S/D60bT/F60eS/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
I41S/D60bT/F60eS/D96K/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
I41S/D60bT/F60eS/D96K/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
I41S/D60bT/F60eS/D96K/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
I41S/D60bT/F60eS/D96K/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
I41S/D60bT/F60eS/D96K/F97G/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
I41S/D60bT/F60eS/D96K/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
I41S/D60bT/F60eS/D96K/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
I41S/D60bT/F60eS/D96K/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,

I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/F97G/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D, I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D, I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D, Q38H/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/F97G/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/D96K/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/D96K/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/D96K/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/D96K/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/D96K/F97G/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/D96K/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/D96K/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/D96K/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/Y60gW/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/Y60gW/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/Y60gW/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/Y60gW/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,

Q38H/Y60gW/F97G/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/Y60gW/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/Y60gW/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/Y60gW/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/Y60gW/D96K/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/Y60gW/D96K/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/Y60gW/D96K/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/Y60gW/D96K/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/Y60gW/D96K/F97G/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/Y60gW/D96K/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/Y60gW/D96K/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/Y60gW/D96K/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/F60eS/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/F60eS/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/F60eS/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/F60eS/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/F60eS/F97G/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/F60eS/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/F60eS/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/F60eS/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/F60eS/D96K/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/F60eS/D96K/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/F60eS/D96K/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/F60eS/D96K/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/F60eS/D96K/F97G/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/F60eS/D96K/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/F60eS/D96K/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/F60eS/D96K/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/F60eS/Y60gW/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/F60eS/Y60gW/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/F60eS/Y60gW/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/F60eS/Y60gW/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,

Q38H/F60eS/Y60gW/F97G/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/F60eS/Y60gW/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/F60eS/Y60gW/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/F60eS/Y60gW/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/F60eS/Y60gW/D96K/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/F60eS/Y60gW/D96K/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/F60eS/Y60gW/D96K/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/F60eS/Y60gW/D96K/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192
D, Q38H/D60bT/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/D60bT/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/D60bT/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/D60bT/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/D60bT/F97G/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/D60bT/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/D60bT/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/D60bT/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/D60bT/D96K/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/D60bT/D96K/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/D60bT/D96K/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/D60bT/D96K/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/D60bT/D96K/F97G/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/D60bT/D96K/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/D60bT/D96K/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/D60bT/D96K/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/D60bT/Y60gW/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/D60bT/Y60gW/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/D60bT/Y60gW/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/D60bT/Y60gW/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,

Q38H/D60bT/Y60gW/F97G/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/D60bT/Y60gW/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/D60bT/Y60gW/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/D60bT/Y60gW/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/D60bT/Y60gW/D96K/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/D60bT/Y60gW/D96K/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/D60bT/Y60gW/D96K/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/D60bT/Y60gW/D96K/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/D60bT/Y60gW/D96K/F97G/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/D60bT/Y60gW/D96K/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/D60bT/Y60gW/D96K/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/D60bT/Y60gW/D96K/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192
D, Q38H/D60bT/F60eS/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/D60bT/F60eS/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/D60bT/F60eS/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/D60bT/F60eS/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/D60bT/F60eS/F97G/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/D60bT/F60eS/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/D60bT/F60eS/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/D60bT/F60eS/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/D60bT/F60eS/D96K/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/D60bT/F60eS/D96K/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/D60bT/F60eS/D96K/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/D60bT/F60eS/D96K/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/D60bT/F60eS/D96K/F97G/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/D60bT/F60eS/D96K/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/D60bT/F60eS/D96K/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/D60bT/F60eS/D96K/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192
D, Q38H/D60bT/F60eS/Y60gW/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/D60bT/F60eS/Y60gW/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/D60bT/F60eS/Y60gW/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/D60bT/F60eS/Y60gW/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,

Q38H/D60bT/F60eS/Y60gW/F97G/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/D60bT/F60eS/Y60gW/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/D60bT/F60eS/Y60gW/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/D60bT/F60eS/Y60gW/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q19
2D, Q38H/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q19
2D, Q38H/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D
,Q38H/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192
D,Q38H/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q1
75L/Q192D, Q38H/I41S/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/F97G/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/D96K/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/D96K/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/D96K/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/D96K/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/D96K/F97G/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/D96K/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/D96K/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/D96K/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/Y60gW/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/Y60gW/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/Y60gW/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/Y60gW/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,

Q38H/I41S/Y60gW/F97G/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/Y60gW/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/Y60gW/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/Y60gW/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/Y60gW/D96K/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/Y60gW/D96K/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/Y60gW/D96K/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/Y60gW/D96K/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/Y60gW/D96K/F97G/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/Y60gW/D96K/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/Y60gW/D96K/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/Y60gW/D96K/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/F60eS/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/F60eS/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/F60eS/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/F60eS/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/F60eS/F97G/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/F60eS/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/F60eS/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/F60eS/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/F60eS/D96K/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/F60eS/D96K/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/F60eS/D96K/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/F60eS/D96K/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/F60eS/D96K/F97G/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/F60eS/D96K/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/F60eS/D96K/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/F60eS/D96K/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/F60eS/Y60gW/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/F60eS/Y60gW/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/F60eS/Y60gW/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/F60eS/Y60gW/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,

Q38H/I41S/F60eS/Y60gW/F97G/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/F60eS/Y60gW/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/F60eS/Y60gW/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/F60eS/Y60gW/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D
, Q38H/I41S/F60eS/Y60gW/D96K/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/F60eS/Y60gW/D96K/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/F60eS/Y60gW/D96K/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/F60eS/Y60gW/D96K/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192
D, Q38H/I41S/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/
Q192D, Q38H/I41S/D60bT/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/D60bT/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/D60bT/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/D60bT/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/D60bT/F97G/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/D60bT/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/D60bT/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/D60bT/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/D60bT/D96K/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/D60bT/D96K/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/D60bT/D96K/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/D60bT/D96K/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/D60bT/D96K/F97G/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/D60bT/D96K/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/D60bT/D96K/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/D60bT/D96K/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/D60bT/Y60gW/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/D60bT/Y60gW/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/D60bT/Y60gW/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/D60bT/Y60gW/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,

Q38H/I41S/D60bT/Y60gW/F97G/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/D60bT/Y60gW/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/D60bT/Y60gW/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/D60bT/Y60gW/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192
D, Q38H/I41S/D60bT/Y60gW/D96K/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/D60bT/Y60gW/D96K/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/D60bT/Y60gW/D96K/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/D60bT/Y60gW/D96K/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192
D, Q38H/I41S/D60bT/Y60gW/D96K/F97G/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/D60bT/Y60gW/D96K/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/D60bT/Y60gW/D96K/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/D60bT/Y60gW/D96K/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/
Q192D, Q38H/I41S/D60bT/F60eS/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/F97G/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/D96K/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/D96K/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/D96K/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/D96K/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/D96K/F97G/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/D96K/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/D96K/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/D96K/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/
Q192D, Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192

D, Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/F97G/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D, Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D, Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D, Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L /Q192D,Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D, Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D, Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D ,Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175 L/Q192D,Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/T98P/F99L/C122S/Q175L/ Q192D,Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q 175L/Q192D,Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C 122S/Q175L/Q192D,Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/Ins97aV/T98P/ F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D, và các cải biến tương tự ngoại trừ C122S là không được cải biến và là C122C.

Polypeptit MTSP-1 được cải biến như vậy khác có thể chứa các sự thay thế, cài thêm và/hoặc loại bỏ tương ứng với:
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/ Q175L/Q192D hoặc
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/G151H/Q175L/ Q192D, bao gồm các cải biến trong đó polypeptit MTSP-1 không được cải biến bao gồm hoặc là vùng proteaza của SEQ ID NO:2 hoặc SEQ ID NO:4. Polypeptit MTSP-1 được cải biến như vậy khác bao gồm, nhưng không giới hạn ở:

polypeptit MTSP-1 được cải biến bao gồm các cải biến được chọn từ trong số các dạng kết hợp của các cải biến trong đó vùng proteaza phân cắt C3 của người in vitro với EC_{50} nhỏ hơn 10 nM:

ins97aA/F97G/T98L/C122S/Q175M/Q192A/D217I/K224R,
Q38Y/I41S/D60bT/F60eR/Y60gW/D96M/F97N/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L,
Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96P/ins97aN/F97W/T98G/F99L/C122S/G151H /Q175L/Q192E,
Q38G/H40R/I41H/D60bN/F97D/F99L/C122S/Q175L/Q192G,
Q38Y/I41S/D60bT/F60eR/Y60gW/D96M/F97N/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L,

Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96P/ins97aN/F97W/T98G/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192E,
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96F/F97D/ins97aE/T98S/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192A,
Q38F/I41A/D60bT/F60eG/Y60gW/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192E,
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L,
Q38H/I41A/D60bV/F60eT/Y60gW/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192E,
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aA/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L,
Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96P/ins97aN/F97W/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192E,
Q38Y/I41A/D60bL/F60eQ/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/G151N/Q175M/Q192A,
Q38H/I41S/D60bF/F60eV/F97D/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192A,
Q38H/I41A/D60bV/F60eA/Y60gW/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192V,
Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96I/ins97aN/F97Y/T98G/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96L/ins97aG/F97D/T98N/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192E,
Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96P/ins97aN/F97W/T98G/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38F/I41S/D60bF/F60eR/Y60gF/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192V,
Q38H/I41S/D60bY/D96Y/ins97aV/F97D/T98P/F99L/L106M/C122S/I136M/Q192G/Q209L/D217T,
Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96S/ins97aR/F97A/T98S/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192T,
Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96I/ins97aN/F97Y/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D,

Q38H/I41A/D60bT/F60eH/Y60gW/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
ins97aY/F97G/T98V/C122S/Q175M/Q192S/D217V,
Q38H/I41S/D60bS/ins97aV/F97D/T98P/F99L/M117L/C122S/I136T/Q192G/D217I,
Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96I/F97N/T98G/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96P/ins97aN/F97W/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D,
Q38H/I41A/D60bT/F60eK/Y60gW/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192A,
H40R/I41H/F97D/F99L/C122S/Q175M/Q192G/D217V/K224Y,
I41G/F97I/F99L/C122S/G151L/Q175M/Q192S/D217V,
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96V/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96I/F97N/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/T150S/G151H/Q175L/Q192D/Q209L,
Q38H/I41A/D60bV/F60eI/Y60gW/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96I/F97N/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D,
Q38H/I41A/D60bW/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/I136M/Q192G/D217N,
Q38H/I41S/D60bF/F60eT/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/H143Q/G151N/Q175L/Q192G,
Q38Y/I41S/D60bT/Y60gW/D96M/F97N/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D,
Q38H/I41A/F60eH/Y60gW/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192A,
I41T/D60bW/F60eH/F97D/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192G,
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96F/F97Y/ins97aD/T98G/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96F/F97S/ins97aH/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192G,

Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192E,
I41S/F99L/C122S/G151N/Q175M/Q192G/D217V,
Q38R/I41S/D60bY/F60eD/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/G151N/Q175M/Q192A,
Q38Y/I41S/D60bT/F60eR/Y60gW/D96M/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D,
H40R/I41H/Y60gH/F97D/F99L/C122S/Q175M/Q192G/D217I/K224L,
Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/F97D/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38Y/I41S/D60bT/F60eR/Y60gW/D96M/F97N/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96F/F97Y/ins97aN/T98G/F99M/C122S/G151N/Q175L/Q192G,
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96Y/F97N/ins97aE/T98S/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97D/ins97aA/T98P/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D, và các cải biến tương tự ngoại trừ C122S là không được cải biến và là C122C.

Ví dụ về polypeptit MTSP-1 được cải biến được đưa ra trong bản mô tả này là các polypeptit mà chứa hoặc có các trình tự nêu trong bất kỳ SEQ ID NO.: 6, 8, 21-59 và 63-81. Các polypeptit bao gồm polypeptit MTSP-1 được cải biến mà trình tự của nó được nêu trong SEQ ID NO: 35 hoặc trong SEQ ID NO: 42. Các polypeptit MTSP-1 mà chứa các cải biến
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D (có hoặc không có C122S) là ví dụ về các polypeptit như vậy.

Đối với tất cả các polypeptit MTSP-1 được cải biến được đưa ra trong bản mô tả này, polypeptit MTSP-1 không được cải biến bao gồm các polypeptit mà chứa hoặc có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:2 hoặc 4 (vùng proteaza). Được bao gồm là dạng có chiều dài đầy đủ, dạng hai chuỗi, dạng hoạt hóa hai chuỗi, và dạng chuỗi đơn mà chứa vùng proteaza hoặc phần có hoạt tính xúc tác của chúng.

Polypeptit MTSP-1 được cải biến được chọn để phân cắt và làm bất hoạt C3 sao cho, in vivo, sự hoạt hóa bổ thể được làm giảm. Polypeptit MTSP-1 được cải biến được đưa ra trong bản mô tả này bao gồm các polypeptit mà phân cắt bên trong các gốc QHARASHL (các gốc 737-744) của C3 của người (SEQ ID NO:9), như các gốc trong đó P1-P1' là RA.

Tất cả hoặc bất kỳ polypeptit MTSP-1 được cải biến được đưa ra trong bản mô tả này có thể bao gồm các cải biến cấu trúc và các cải biến sau dịch mã như thêm (các) polyme để gia tăng thời gian bán hủy trong huyết thanh và/hoặc để làm giảm khả năng sinh miễn dịch hoặc cả hai. Các cải biến cấu trúc bao gồm các biến đổi bằng glycosyl hóa, như thêm các vị trí glycosyl hóa hoặc các loại glycosyl hóa, và thêm polyme, như dextran, sialyl hóa và PEGyl hóa. Bất kỳ polypeptit MTSP-1 được cải biến có thể được PEGyl hóa để gia tăng thời gian bán hủy và/hoặc độ ổn định trong huyết thanh, đặc biệt đối với các dấu hiệu trong đó mong muốn có khoảng thời gian tác dụng kéo dài. Polypeptit MTSP-1 được cải biến có thể tiếp tục được cải biến, như bằng cách thêm hoặc bớt các lysin hoặc các gốc khác để biến đổi sự PEGyl hóa hoặc bằng cách thêm hoặc bớt các vị trí glycosyl hóa.

Ngoài ra, được đề xuất là protein dung hợp, chứa polypeptit MTSP-1 được cải biến hoặc phần có hoạt tính xúc tác của polypeptit MTSP-1 được cải biến được đưa ra trong bản mô tả này được dung hợp hoặc được liên hợp qua cầu nối hóa học hoặc vật lý hoặc liên kết với polypeptit phi proteaza MTSP-1 hoặc phần của nó. Ví dụ về polypeptit phi proteaza như vậy là vùng multime hóa, như vùng Fc, hoặc vùng tải nạp protein (PTD).

Cũng được đề xuất là các phân tử axit nucleic mã hóa bất kỳ polypeptit MTSP-1 được cải biến và protein dung hợp được đưa ra trong bản mô tả này. Vectơ chứa phân tử axit nucleic cũng được đề xuất. Vectơ có thể là vectơ của sinh vật chưa có nhân điển hình hoặc vectơ của sinh vật có nhân điển hình, và bao gồm vectơ biểu hiện, vectơ của virut, và vectơ cho liệu pháp gen. Vectơ của virut bao gồm, nhưng không giới hạn ở, vectơ của virut herpes simplex, hoặc vectơ của virut gây bệnh đậu bò, hoặc vectơ của adenovirut, hoặc vectơ của retrovirut, hoặc vectơ của côn trùng.

Được đề xuất là tế bào được phân lập, tế bào không phải của người được phân lập (mà không thể phát triển thành hợp tử hoặc thành người bằng bất kỳ phương pháp khả dụng đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này) và các giống tế bào nuôi cấy mà chứa phân tử axit nucleic hoặc các phân tử axit nucleic hoặc vectơ mã hóa polypeptit MTSP-1 được cải biến được đưa ra trong bản mô tả này. Phương pháp sản xuất polypeptit MTSP-1 được cải biến được đề xuất, và bao gồm phương pháp tổng hợp axit amin, và phương pháp ADN tái tổ hợp. Các phương pháp này bao gồm

đưa axit nucleic hoặc vectơ mã hóa polypeptit MTSP-1 được cải biến được đưa ra trong bản mô tả này vào tế bào; nuôi cấy tế bào trong các điều kiện, nhờ đó polypeptit được biểu hiện; và tùy ý, tách hoặc tinh chế polypeptit MTSP-1 được cải biến được biểu hiện. Các tế bào bao gồm bất kỳ tế bào hoặc dòng tế bào thích hợp, bao gồm tế bào có nhân điển hình hoặc tế bào chưa có nhân điển hình. Các tế bào này bao gồm tế bào vi khuẩn, tế bào động vật có vú, và tế bào nấm men. Ví dụ, tế bào có thể là tế bào CHO, tế bào BHK, *saccharomyces*, *Pichia* và tế bào động vật có vú như vậy. Tế bào và phương pháp sản xuất polypeptit trị liệu tái tổ hợp là đã biết rõ đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này.

Các axit nucleic, vectơ và polypeptit có thể được sử dụng để điều trị hoặc trong các phương pháp đối với bệnh hoặc tình trạng bệnh lý qua trung gian liên quan đến sự hoạt hóa bổ thể, trong đó việc ức chế sự hoạt hóa bổ thể có tác dụng điều trị hoặc cải thiện bệnh hoặc tình trạng bệnh lý. Các axit nucleic và vectơ có thể được sử dụng cho liệu pháp gen, hoặc các polypeptit có thể được dùng. Đường dùng thích hợp bao gồm ngoài đường tiêu hóa, tại chỗ, toàn thân và qua da. Các đường dùng này bao gồm dùng qua đường trong tĩnh mạch, qua đường trong cơ, qua đường dưới da, và qua đường trong dịch thủy tinh.

Được đề xuất là phương pháp điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh lý qua trung gian liên quan đến sự hoạt hóa bổ thể trong đó việc ức chế hoặc làm giảm hoạt hóa tác động đến việc điều trị hoặc cải thiện nhất định các triệu chứng hoặc ngăn ngừa (làm giảm nguy cơ) của bệnh hoặc tình trạng bệnh lý như vậy. Axit nucleic hoặc vectơ hoặc polypeptit được dùng cho đối tượng để điều trị hoặc ngăn ngừa (làm giảm nguy cơ hoặc triệu chứng) của bệnh hoặc tình trạng bệnh lý. Các bệnh, tình trạng bệnh lý hoặc rối loạn qua trung gian bổ thể bao gồm, nhưng không giới hạn ở, bệnh và tình trạng bệnh viêm, bệnh nhiễm trùng huyết, bệnh viêm khớp dạng thấp (RA), bệnh mắt hoặc liên quan đến mắt, bệnh tim mạch, viêm cầu thận màng tăng sinh (MPGN), bệnh hoặc rối loạn mắt hoặc liên quan đến mắt, bệnh xơ cứng rải rác (MS), bệnh nhược cơ nặng (MG), bệnh hen, bệnh viêm ruột, tổn thương mô do viêm cấp tính qua trung gian phức chất miễn dịch (IC), bệnh Alzheimer (AD), bệnh thải loại cơ quan ghép, và tổn thương do thiếu máu cục bộ-tái tưới máu.

Bệnh hoặc tình trạng bệnh lý có thể là bệnh mắt hoặc liên quan đến mắt hoặc bệnh thải loại hoặc viêm do cơ quan ghép. Ví dụ về bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh lý như vậy là bệnh võng mạc do đái tháo đường hoặc thoái hóa hoàng điểm, bao gồm thoái hóa hoàng điểm do tuổi tác (AMD) và trì hoãn chức năng thận ghép (DGF).

Các polypeptit được đưa ra trong bản mô tả này có thể được sử dụng để ức chế sự hoạt hóa bổ thể bằng cách cho polypeptit MTSP-1 được cải biến tiếp xúc với protein bổ thể C3, nhờ đó protein bổ thể C3 được phân cắt sao cho sự hoạt hóa bổ thể được làm giảm hoặc được ức chế. Các đối tượng để điều trị bằng các polypeptit, các phương pháp và sử dụng trong bản mô tả này có thể là bất kỳ động vật, bao gồm người, và vật nuôi, đặc biệt, chó, mèo và các thú cưng khác và động vật trang trại. Việc ức chế sự hoạt hóa bổ thể có thể làm giảm nguy cơ phát triển (ngăn ngừa) bệnh, tình trạng bệnh lý hoặc rối loạn hoặc làm giảm bớt bệnh, tình trạng bệnh lý hoặc rối loạn nếu nó phát triển, hoặc điều trị bệnh, tình trạng bệnh lý hoặc rối loạn. Việc ức chế sự hoạt hóa bổ thể, trong số các tác dụng của nó, dẫn đến làm giảm các triệu chứng viêm liên quan đến bệnh hoặc rối loạn qua trung gian bổ thể được chọn từ trong số rối loạn viêm, rối loạn thoái hóa thần kinh và rối loạn tim mạch. Như được lưu ý trên đây, các bệnh, tình trạng bệnh lý hoặc rối loạn qua trung gian bổ thể bao gồm, nhưng không giới hạn ở, bệnh nhiễm trùng huyết, bệnh viêm khớp dạng thấp (RA), rối loạn mắt hoặc liên quan đến mắt, viêm cầu thận màng tăng sinh (MPGN), bệnh xơ cứng rải rác (MS), trì hoãn thải loại hoặc viêm cơ quan hoặc mô ghép, bệnh nhược cơ nặng (MG), bệnh hen, bệnh viêm ruột, tổn thương mô do viêm cấp tính qua trung gian phức chất miễn dịch (IC), bệnh Alzheimer (AD), và tổn thương do thiếu máu cục bộ-tái tưới máu, và bất kỳ dạng khác đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này.

Bệnh, tình trạng bệnh lý hoặc rối loạn qua trung gian bổ thể có thể phát sinh từ việc điều trị đối tượng. Ví dụ, tổn thương do thiếu máu cục bộ-tái tưới máu có thể gây ra do biến cố hoặc điều trị được chọn từ trong số nhồi máu cơ tim (MI), đột quỵ, tạo hình mạch, mổ bắc cầu động mạch chủ-vành, mổ bắc cầu tim phổi nhân tạo (CPB), và lọc máu. Điều trị bằng polypeptit MTSP-1 được cải biến được đưa ra trong bản mô tả này có thể được tác động trước khi điều trị đối tượng mà dẫn đến hoặc có nguy cơ gây ra bệnh, tình trạng bệnh lý hoặc rối loạn qua trung gian bổ thể.

Được đề xuất là sử dụng polypeptit MTSP-1 được cải biến được đưa ra trong bản mô tả này và phương pháp điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh lý qua trung gian hoặc liên quan đến sự hoạt hóa bổ thể, bằng cách dùng polypeptit MTSP-1 được cải biến được đưa ra trong bản mô tả này, trong đó việc ức chế sự hoạt hóa bổ thể có tác dụng điều trị hoặc cải thiện bệnh hoặc tình trạng bệnh lý. Polypeptit MTSP-1 được cải biến cũng có thể được dùng để làm giảm nguy cơ (ngăn ngừa) sự phát triển bệnh hoặc tình trạng bệnh lý hoặc để làm giảm các triệu chứng của sự phát triển bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh lý như vậy. Bệnh, tình trạng bệnh lý hoặc rối loạn qua trung gian bổ thể bao gồm bất kỳ được lưu ý trên đây hoặc dưới đây. Được bao gồm là các bệnh mắt hoặc liên quan đến mắt hoặc bệnh thải loại hoặc viêm do cơ quan ghép. Các bệnh và tình trạng bệnh lý như vậy bao gồm bệnh võng mạc do đái tháo đường và thoái hóa hoàng điểm, như AMD, và trì hoãn chức năng thận ghép (DGF). Polypeptit MTSP-1 được cải biến (hoặc phân tử axit nucleic hoặc vectơ mã hóa) có thể được dùng bằng bất kỳ đường thích hợp, bao gồm các đường được bàn luận trên đây và đâu đó trong bản mô tả này, như ngoài đường tiêu hóa, như được dùng qua đường trong tĩnh mạch, hoặc qua đường dưới da. Để điều trị rối loạn mắt polypeptit MTSP-1 được cải biến có thể được dùng tại chỗ, như bằng cách tiêm vào trong dịch thủy tinh hoặc bằng cách dùng khu trú đến mắt. Polypeptit MTSP-1 được cải biến có thể được cải biến để đưa vào mắt, như bằng cách dung hợp với vùng tải nạp protein để tạo điều kiện thuận lợi cho việc tải nạp vào trong dịch thủy tinh. Đối với ứng dụng bất kỳ, phương pháp hoặc sử dụng, polypeptit MTSP-1 được cải biến có thể được cải biến để gia tăng thời gian bán hủy trong huyết thanh, như bằng PEGyl hóa.

Cũng được đề xuất là chế phẩm kết hợp và kit, mà bao gồm: (a) polypeptit MTSP-1 được cải biến được đưa ra trong bản mô tả này; và (b) chất hoặc các chất thứ hai để điều trị bệnh hoặc rối loạn qua trung gian bổ thể. Các chất thứ hai bao gồm, nhưng không giới hạn ở, (các) chất chống viêm và (các) chất chống đông tụ, như, nhưng không giới hạn ở, bất kỳ một hoặc nhiều thuốc chống viêm không phải steroit (NSAID), chất chống chuyển hóa, corticosteroit, thuốc giảm đau, chất gây độc tế bào, chất ức chế cytokin tiền viêm, cytokin chống viêm, chất nhắm đích tế bào B, hợp chất nhắm đích kháng nguyên T, chất phong bế phân tử dính bám, chất đối kháng thụ thể chemokin, chất ức chế kinaza, Phối tử PPAR-γ (gama), chất ức chế bổ thể, heparin,

warfarin, acenocoumarol, phenindion, EDTA, xitrat, oxalat, argatroban, lepirudin, bivalirudin, và ximelagatran.

Phương pháp, sử dụng hoặc chế phẩm kết hợp bao gồm phương pháp, sử dụng hoặc chế phẩm kết hợp trong đó polypeptit MTSP-1 được cải biến bao gồm cải biến I41D hoặc I41S, đặc biệt I41S, và đặc biệt polypeptit MTSP-1 được cải biến chứa các cải biến

Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D, hoặc

Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/
/G151H/Q175L/Q192D hoặc I41D/C122S/G151N/Q192T hoặc I41D/G151N/Q192T. Sự thay thế C122S (so với vùng proteaza) được bao gồm để loại bỏ cystein tự do để làm giảm kết tụ. Polypeptit MTSP-1 không được cải biến bao gồm vùng proteaza, như vùng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:4, như polypeptit MTSP-1 được cải biến mà chứa trình tự axit amin nêu trong bất kỳ SEQ ID NO:35 và 42.

Được đề xuất là phương pháp điều trị DGF bằng cách dùng qua đường trong tĩnh mạch polypeptit MTSP-1 được cải biến được đưa ra trong bản mô tả này, như polypeptit MTSP-1 được cải biến mà chứa trình tự axit amin nêu trong bất kỳ SEQ ID NO:35 và 42 hoặc phần có hoạt tính xúc tác của chúng, như polypeptit MTSP-1 được cải biến mà bao gồm các sự thay thế Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D. Các liều lượng bao gồm bất kỳ liều thích hợp và bất kỳ chế độ liều thích hợp. Liều đơn bao gồm 0,1 mg đến 1 mg. Điều trị có thể là một lần hoặc có thể được lặp lại nhiều lần, như mỗi 2 ngày, 3 ngày, 4 ngày, 5 ngày, 6 ngày, hằng tuần, mỗi hai tuần hoặc hằng tháng. Polypeptit MTSP-1 được cải biến có thể được cải biến, như bằng PEGyl hóa hoặc multime hóa để gia tăng thời gian bán hủy hoặc gia tăng độ sinh khả dụng.

Được đề xuất là sử dụng polypeptit MTSP-1 được cải biến và/hoặc phương pháp điều trị rối loạn mắt hoặc rối loạn liên quan đến mắt, bằng cách dùng polypeptit MTSP-1 được cải biến được đưa ra trong bản mô tả này như qua đường toàn thân hoặc đến mắt. Rối loạn mắt bao gồm bệnh võng mạc do đái tháo đường và thoái hóa hoàng điểm, như AMD. Liều lượng thích hợp có thể được xác định bằng kinh nghiệm,

và bao gồm liều đơn là 0,1 đến 1 mg. Ví dụ về polypeptit MTSP-1 được cải biến để sử dụng cho các dấu hiệu này là bất kỳ polypeptit được đưa ra trong bản mô tả này mà phân cắt C3. Các polypeptit này bao gồm polypeptit MTSP-1 được cải biến mà chứa trình tự axit amin nêu trong bất kỳ SEQ ID NO:35 và 42 hoặc phần có hoạt tính xúc tác của chúng, như, nhưng không giới hạn ở, polypeptit MTSP-1 được cải biến mà bao gồm các sự thay thế, hoặc cài thêm và/hoặc loại bỏ:
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D hoặc
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/G151H/Q175L/Q192D

hoặc polypeptit MTSP-1 được cải biến bao gồm các sự thay thế: I41D/G151N/Q192T hoặc I41D/C122S/G151N/Q192T. Các polypeptit có thể được dùng đến mắt như được mô tả trên đây, như bằng cách tiêm vào trong dịch thủy tinh hoặc phương pháp khu trú khác. Điều trị có thể là một lần hoặc lặp lại nhiều lần, như mỗi 2 ngày, 3 ngày, 4 ngày, 5 ngày, 6 ngày, hằng tuần, mỗi hai tuần hoặc hằng tháng. Polypeptit MTSP-1 được cải biến bao gồm các dạng của SEQ ID NO:35 hoặc phần có hoạt tính xúc tác của chúng hoặc dạng có chiều dài đầy đủ hoặc phần có hoạt tính xúc tác của chúng. Polypeptit MTSP-1 được cải biến có thể được cải biến, như bằng PEGyl hóa hoặc multime hóa để gia tăng thời gian bán hủy hoặc gia tăng độ sinh khả dụng.

Đối với ứng dụng bất kỳ, polypeptit MTSP-1 được cải biến có thể là chuỗi đơn hoặc dạng hai chuỗi của polypeptit MTSP-1 được cải biến hoặc dạng tiền enzym được hoạt hóa in vivo. Vùng proteaza có hoạt tính dưới dạng chuỗi đơn. Polypeptit MTSP-1 được cải biến có thể bao gồm các cải biến khác, như PEGyl hóa để biến đổi hoặc cải thiện các đặc tính dược lý.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig. 1 mô tả khái quát các con đường bổ thể cổ điển, lectin, và nhánh và sự hoạt hóa phức chất bổ thể đầu cuối, phức chất tấn công màng (MAC). Hình vẽ này mô tả trên 30 protein tham gia vào tầng bổ thể, tác động của chúng bên trong tầng, và trong đó có thể áp dụng, các điểm hội tụ của chúng trong số các con đường bổ thể. Ví dụ, ba con đường này hội tụ khi tạo ra C3 convertaza, phân cắt C3 tạo ra C5

convertaza dẫn đến tạo thành phức chất MAC. Hình vẽ này cũng mô tả sự tạo ra nhiều sản phẩm phân cắt bổ thể.

Mô tả chi tiết sáng chế

Những nét chính

A. Định nghĩa

B. Cấu trúc và chức năng của MTSP-1

1. Serin Proteaza

2. Cấu trúc

3. Chức năng/Hoạt tính

C. Ức chế bổ thể bằng cách nhắm đích C3

1. Protein bổ thể C3 và vai trò của nó trong khởi đầu bổ thể

a. Con đường cổ điển

b. Con đường nhánh

c. Con đường lectin

d. Chức năng tác động qua trung gian bổ thể

i. Phân giải qua trung gian bổ thể: Phức chất tấn công màng

ii. Viêm

iii. Hóa hướng động

iv. Opsonin hóa

v. Hoạt hóa đáp ứng miễn dịch thể dịch

2. Cấu trúc và chức năng của C3

a. C3a

b. C3b

i. Ức chế C3b

D. Polypeptit MTSP-1 được cải biến mà phân cắt c3

1. Polypeptit MTSP-1 được cải biến được lấy làm ví dụ

2. Cải biến bổ sung

a. Tính sinh miễn dịch giảm

b. Vùng Fc

c. Liên hợp với polyme

d. Vùng tải nạp protein

E. Thử nghiệm đánh giá và/hoặc theo dõi hoạt tính MTSP-1 đối với chức năng qua trung gian bổ thể

1. Các phương pháp đánh giá hoạt tính và tính đặc hiệu MTSP-1 để phân cắt protein bổ thể C3 để làm bất hoạt nó

a. Phát hiện protein

i. Phân tích SDS-PAGE

ii. Thử nghiệm miễn dịch Enzym

iii. Khuếch tán miễn dịch vòng (RID)

b. Thử nghiệm tan máu

c. Các phương pháp xác định vị trí phân cắt

2. Các phương pháp đánh giá hoạt tính MTSP-1 kiểu dại

a. Phân cắt cơ chất MTSP-1

b. Thử nghiệm liên kết cơ chất MTSP-1

c. Thử nghiệm phân cắt C3

3. Tính đặc hiệu

4. Mẫu bệnh

F. Các phương pháp sản xuất axit nucleic mã hóa polypeptit MTSP-1 được cải biến

1. Phân lập hoặc điều chế axit nucleic mã hóa polypeptit MTSP-1

2. Tạo các axit nucleic đột biến hoặc được cải biến và mã hóa polypeptit

3. Vectơ và tế bào

4. Biểu hiện

a. Tế bào chưa có nhân điển hình

b. Tế bào nấm men

c. Côn trùng và tế bào côn trùng

d. Biểu hiện ở động vật có vú

e. Thực vật

5. Tinh chế

6. Cải biến bổ sung

a. PEGyl hóa

b. Protein dung hợp

7. Phân tử axit nucleic

G. Thành phần, chế phẩm và liều lượng

1. Dùng Polypeptit MTSP-1 được cải biến

2. Dùng axit nucleic mã hóa polypeptit MTSP-1 được cải biến (Liệu pháp gen)

H. Sử dụng trị liệu và các phương pháp điều trị

1. Bệnh qua trung gian sự hoạt hóa bổ thể

a. Bệnh viêm khớp dạng thấp

b. Bệnh nhiễm trùng huyết

c. Bệnh xơ cứng rải rác

d. Bệnh Alzheimer

e. Tổn thương do thiếu máu cục bộ-tái tưới máu

f. Rối loạn mắt

Thoái hóa hoàng điểm do tuổi tác (AMD)

g. Ghép cơ quan và Trì hoãn chức năng ghép (DGF)

2. Sử dụng trị liệu

a. Bệnh viêm qua trung gian miễn dịch

b. Bệnh thoái hóa thần kinh

c. Bệnh tim mạch

d. Thoái hóa hoàng điểm do tuổi tác (AMD)

e. Ghép cơ quan

Trì hoãn chức năng ghép

3. Liệu pháp kết hợp

I. Ví dụ

A. Định nghĩa

Trừ khi có quy định khác, tất cả các thuật ngữ khoa học kỹ thuật được sử dụng trong bản mô tả này đều có nghĩa như hiểu biết chung bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực sáng chế thuộc về. Tất cả các patent, đơn patent, đơn đã công bố và các công bố, trình tự GENBANK, website và các tài liệu đã công bố khác được đề cập trong khắp bản mô tả này, trừ khi có quy định khác, được đưa vào theo cách viện dẫn. Trong trường hợp có nhiều định nghĩa về các thuật ngữ trong bản mô tả này, các định nghĩa trong phần này được áp dụng. Trong trường hợp viện dẫn đến URL hoặc mã nhận dạng hoặc địa chỉ như vậy khác, cần hiểu rằng các mã nhận dạng như vậy có thể thay đổi và thông tin cụ thể trên internet có thể áp dụng, nhưng thông tin tương đương là đã biết và có thể dễ dàng tiếp cận, như bằng cách tra cứu internet và/hoặc cơ sở dữ liệu thích hợp. Viện dẫn theo đó làm rõ tính khả dụng và phổ biến công khai thông tin như vậy.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, phân cắt chỉ việc bẻ gẫy các liên kết peptit bằng proteaza. Kiểu vị trí phân cắt đối với proteaza gồm các gốc đầu tận cùng N và C đối với liên kết cắt được (các phía được mồi và không được mồi, theo thứ tự, với vị trí phân cắt đối với proteaza được định nghĩa là... P3-P2-P1-P1'-P2'-P3' ..., và phân cắt xảy ra giữa các gốc P1 và P1'). trong C3 của người, phân cắt bằng C3 convertaza xảy ra giữa các gốc R và S (xem các gốc 746-751 của SEQ ID NO: 9, phân cắt giữa gốc 748 và 749 của trình tự trong C3 của người) của C3:

P3 P2 P1 P1' P2' P3'

Leu Ala Arg ↓ Ser Asn Leu.

Thông thường, phân cắt cơ chất trong con đường sinh hóa là phân cắt hoạt hóa hoặc phân cắt ức chế. Phân cắt hoạt hóa chỉ phân cắt polypeptit từ dạng bất hoạt thành dạng hoạt tính. Điều này bao gồm, ví dụ, phân cắt tiền enzym thành enzym hoạt tính. Phân cắt hoạt hóa còn là phân cắt nhờ đó protein được cắt thành một hoặc nhiều protein mà chính chúng có hoạt tính. Ví dụ, hệ thống bổ thể là tầng không thuận nghịch của các sự kiện phân cắt phân giải protein mà sự kết thúc của chúng dẫn đến sự tạo nhiều phân tử tác động kích thích viêm, tạo điều kiện thực bào kháng nguyên, và trực tiếp làm tan các tế bào nhất định. Do đó, sự phân cắt C3 bởi C3 convertaza thành C3a và C3b là phân cắt hoạt hóa. Ngược lại, polypeptit MTSP-1 được cải biến được đưa ra trong bản mô tả này tác động phân cắt ức chế C3, như bằng phân cắt ở vị trí đích mà làm bất hoạt C3.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, phân cắt ức chế hoặc phân cắt bất hoạt là phân cắt protein thành một hoặc nhiều sản phẩm phân hủy không có chức năng. Phân cắt ức chế dẫn đến loại bỏ hoặc làm giảm hoạt tính của protein. Thông thường, sự giảm hoạt tính của protein làm giảm con đường hoặc quá trình mà protein tham gia. Trong một ví dụ, phân cắt bất kỳ một hoặc nhiều protein bổ thể là phân cắt ức chế dẫn đến giảm đồng thời hoặc việc ức chế bất kỳ một hoặc nhiều con đường chức năng cổ điển, lectin, hoặc nhánh của bổ thể. Về ức chế, phân cắt làm giảm hoạt tính ít nhất hoặc ít nhất 1%, 2%, 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 99% hoặc hơn so với dạng tự nhiên của protein. Phần trăm phân cắt protein là cần để phân cắt thành ức chế thay đổi trong số các protein nhưng có thể được xác định bằng thử nghiệm hoạt tính protein.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, "sự hoạt hóa bổ thể" chỉ sự hoạt hóa các con đường bổ thể, ví dụ sự hoạt hóa bổ thể chỉ sự gia tăng chức năng hoặc hoạt tính của bất kỳ một hoặc nhiều các con đường bổ thể bởi proteaza hoặc sự gia tăng hoạt tính của bất kỳ các protein trong con đường bổ thể. Sự hoạt hóa bổ thể có thể dẫn đến làm tan tế bào qua trung gian bổ thể hoặc có thể dẫn đến phá hủy tế bào hoặc mô. Sự hoạt hóa bổ thể không thích hợp trên mô chủ đóng vai trò quan trọng trong bệnh học của nhiều bệnh tự miễn và bệnh viêm, và cũng chịu trách nhiệm hoặc đi kèm với

nhiều tình trạng bệnh lý đi kèm với tính không tương thích sinh học. Cần hiểu rằng hoạt hóa có thể có nghĩa là gia tăng hoạt tính hiện có cũng như cảm ứng hoạt tính mới. Sự hoạt hóa bổ thể có thể xảy ra in vitro hoặc in vivo. Ví dụ các chức năng của bổ thể mà có thể được thử nghiệm và mà được mô tả trong bản mô tả này bao gồm các thử nghiệm tan máu, và các thử nghiệm đo bất kỳ một hoặc nhiều phân tử tác động bổ thể như bằng SDS PAGE tiếp theo là Thấm tách protein hoặc Nhuộm Coomassie Brilliant Blue hoặc bằng ELISA. Theo một số phương án, sự hoạt hóa bổ thể được ức chế bởi proteaza, như proteaza được mô tả trong bản mô tả này, bằng 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95% hoặc 99% hoặc hơn so với hoạt tính của bổ thể khi không có proteaza.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, "ức chế sự hoạt hóa bổ thể" hoặc "sự bất hoạt bổ thể" chỉ sự giảm hoặc làm giảm chức năng hoặc hoạt tính qua trung gian bổ thể của bất kỳ một hoặc nhiều các con đường bổ thể bởi proteaza hoặc về hoạt tính của bất kỳ các protein trong con đường. Chức năng hoặc hoạt tính của bổ thể có thể xảy ra in vitro hoặc in vivo. Ví dụ các chức năng của bổ thể mà có thể được thử nghiệm và mà được mô tả trong bản mô tả này bao gồm các thử nghiệm tan máu, và các thử nghiệm đo bất kỳ một hoặc nhiều phân tử tác động bổ thể như bằng SDS PAGE tiếp theo là Thấm tách protein hoặc Nhuộm Coomassie Brilliant Blue hoặc bằng ELISA. Proteaza có thể ức chế sự hoạt hóa bổ thể bằng 1%, 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% hoặc hơn. Theo các phương án khác, sự hoạt hóa bổ thể được ức chế bởi proteaza bằng 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95% hoặc 99% hoặc hơn so với hoạt tính của bổ thể khi không có proteaza.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, "protein bổ thể" hoặc "thành phần bổ thể" là protein của hệ thống bổ thể mà hoạt động trong sự phòng thủ của vật chủ chống lại bệnh nhiễm và trong quá trình viêm. Protein bổ thể bao gồm các protein hoạt động trong con đường cổ điển, các protein hoạt động trong con đường nhánh, và các protein hoạt động trong con đường lectin. trong số protein bổ thể là các proteaza tham gia vào các con đường bổ thể. Ngoài ra, như được sử dụng trong bản mô tả này, protein bổ thể bao gồm bất kỳ "sản phẩm phân cắt" (còn gọi là "mảnh") được tạo thành khi hoạt hóa tầng bổ thể. Cũng được bao gồm trong số protein bổ thể là các dạng bất hoạt hoặc biến đổi của protein bổ thể, như iC3b và C3a-desArg. Do đó, protein bổ thể bao gồm, nhưng không giới hạn ở: C1q, C1r, C1s, C2, C3, C3a, C3b,

C3c, C3dg, C3g, C3d, C3f, iC3, C3a-desArg, C4, C4a, C4b, iC4, C4a-desArg, C5, C5a, C5a-des-Arg, C6, C7, C8, C9, MASP-1, MASP-2, MBL, yếu tố B, yếu tố D, yếu tố H, yếu tố I, CR1, CR2, CR3, CR4, properdin, C1Inh, C4bp, MCP, DAF, CD59 (MIRL), clusterin và HRF và các biến thể alen và loài bất kỳ protein bổ thể.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, dạng "tự nhiên" của protein bổ thể là dạng có thể được phân lập từ sinh vật như động vật có xương sống khi không có sự hoạt hóa bổ thể, và dạng chưa được cải biến có chủ đích của con người trong phòng thí nghiệm. Các ví dụ về protein bổ thể tự nhiên bao gồm C1q, C1r, C1s, C2, C3, C4, yếu tố B, yếu tố D, properdin, C5, C6, C7, C6, và C9.

Nói chung, "protein bổ thể tự nhiên" là bất hoạt và có được hoạt tính khi hoạt hóa. Hoạt hóa có thể cần phân cắt hoạt hóa, phân cắt trưởng thành và/hoặc tạo phức chất với các protein khác. Ngoại trừ là yếu tố I và yếu tố D có hoạt tính enzym ở dạng tự nhiên của chúng. Trong một số ví dụ, hoạt hóa protein bổ thể tự nhiên xảy ra sau khi phân cắt protein. Ví dụ, tiền enzym bổ thể như C3 là các proteaza mà chính chúng được hoạt hóa bởi sự phân cắt bằng proteaza sao cho sự phân cắt C3 bởi C3 convertaza C4b2b tạo ra các mảnh hoạt tính C3a và C3b. Trong ví dụ khác, phân cắt protein bổ thể tự nhiên bất hoạt dẫn đến các thay đổi về độ ổn định cấu trúc của protein dẫn đến hoạt hóa protein. Ví dụ, C3 chứa liên kết thioeste nội mà trong protein tự nhiên là ổn định, nhưng có thể trở nên phản ứng cao và được hoạt hóa khi thay đổi cấu hình do phân cắt protein. Do đó, sản phẩm phân cắt của C3 có hoạt tính sinh học. Hoạt hóa C3 cũng có thể xảy ra tự phát khi không có phân cắt. Đó là chuyển hóa tự phát liên kết thioeste trong C3 tự nhiên là sự kiện khởi đầu của con đường nhánh của bổ thể. Trong các ví dụ khác, hoạt hóa protein bổ thể tự nhiên xảy ra sau khi giải phóng phân tử điều hòa được tạo phức mà ức chế hoạt tính của protein bổ thể tự nhiên hoạt tính khác. Ví dụ, C1inh liên kết với và làm bất hoạt C1s và C1r, trừ khi chúng tạo phức với C1q.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, "phân cắt trưởng thành" là thuật ngữ chung chỉ bất kỳ phân cắt cần cho hoạt hóa tiền enzym. Điều này bao gồm phân cắt dẫn đến thay đổi cấu hình dẫn đến hoạt tính (*tức là,* phân cắt hoạt hóa). Nó cũng bao gồm phân cắt trong đó vị trí liên kết quan trọng được bộc lộ hoặc án ngữ không gian được bộc lộ hoặc đoạn ức chế được loại bỏ hoặc chuyển.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, "dạng biến đổi" của protein bổ thể chỉ protein bổ thể là có mặt ở dạng không tự nhiên do cải biến trong cấu trúc phân tử của nó. Ví dụ, phản ứng C3 của thioeste với nước có thể xảy ra khi không có convertaza phân cắt, tạo ra dạng bất hoạt thủy phân của C3 gọi là iC3. Trong ví dụ khác, các độc tố phản vệ bao gồm C3a, C5a, và C4a có thể được loại arginin bởi carboxypeptidaza N thành các dạng ổn định hơn, hoạt tính thấp hơn.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, "mảnh" hoặc "sản phẩm phân cắt" của protein bổ thể là vùng hoặc đoạn của protein bổ thể mà chứa phần trình tự polypeptit của protein bổ thể tự nhiên. Mảnh của protein bổ thể thường hình thành sau hoạt hóa tầng bổ thể. Nói chung, mảnh hình thành từ việc phân cắt protein bổ thể tự nhiên. Ví dụ, protein bổ thể C3 được phân cắt bởi enzym C3 convertaza, tạo ra hai mảnh: C3a mà cấu thành phần đầu tận cùng N của C3; và C3b mà cấu thành phần đầu tận cùng C và chứa vị trí serin proteaza. Mảnh của protein bổ thể cũng hình thành từ việc phân cắt mảnh khác của protein bổ thể. Ví dụ, C3b, mảnh được tạo ra từ sự phân cắt C3, được phân cắt bởi yếu tố I tạo ra các mảnh iC3b và C3f. Nói chung, các sản phẩm phân cắt của protein bổ thể là các sản phẩm có hoạt tính sinh học và hoạt động dưới dạng phân tử tác động phân cắt của hệ thống bổ thể. Do đó, mảnh hoặc phần của protein bổ thể bao gồm sản phẩm phân cắt của protein bổ thể và cũng các phần của các protein mà vẫn giữ được hoặc có ít nhất một hoạt tính của protein bổ thể.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, "phân tử tác động phân cắt" hoặc "protein tác động phân cắt" chỉ sản phẩm hoạt tính phân cắt được tạo ra do tầng enzym được kích hoạt của hệ thống bổ thể. Phân tử tác động phân cắt, mảnh hoặc sản phẩm phân cắt do sự hoạt hóa bổ thể có thể góp phần vào bất kỳ một hoặc nhiều chức năng hoặc hoạt tính qua trung gian bổ thể, mà bao gồm opsonin hóa, phản vệ, làm tan tế bào và viêm. Các ví dụ về phân tử phân cắt hoặc phân tử tác động bao gồm, nhưng không giới hạn ở, C3a, C3b, C4a, C4b, C5a, C5b-9, và Bb. Các phân tử tác động phân cắt của hệ thống bổ thể, do tham gia vào tầng, có các hoạt tính bao gồm kích thích viêm, tạo điều kiện thuận lợi cho việc thực bào kháng nguyên, và làm tan các tế bào nhất định một cách trực tiếp. Các sản phẩm phân cắt bổ thể thúc đẩy hoặc tham gia vào hoạt hóa các con đường bổ thể.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, "các độc tố phản vệ" là protein tác động phân cắt mà kích hoạt sự khử hạt, hoặc giải phóng các chất ra khỏi, dưỡng bào (tế bào mast) hoặc bạch cầu ưa bazơ, chúng tham gia vào đáp ứng viêm, đặc biệt dưới dạng một phần của hệ thống phòng thủ chống lại ký sinh trùng. Nếu sự khử hạt quá mạnh, nó có thể gây ra các phản ứng dị ứng. Các độc tố phản vệ bao gồm, ví dụ, C3a, C4a và C5a. Các độc tố phản vệ cũng gián tiếp làm trung gian cho sự co tế bào cơ trơn (như sự co thắt phế quản), gia tăng tính thấm của mao mạch máu, và hóa hướng động.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, "hóa hướng động" chỉ sự di động qua trung gian thụ thể của bạch cầu về phía chất hóa hướng động thường là theo hướng nồng độ gia tăng của nó, như theo hướng nồng độ gia tăng của độc tố phản vệ.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, "opsonin hóa" chỉ sự biến đổi đổi bề mặt của tác nhân gây bệnh hoặc hạt khác sao cho nó có thể được tiêu hóa bởi thực bào. Protein mà liên kết hoặc làm biến đổi bề mặt của tác nhân gây bệnh được gọi là opsonin. Kháng thể và protein bổ thể opsonin hóa vi khuẩn ngoại bào cho việc hấp thu và phá hủy bởi các thực bào như bạch cầu trung tính và đại thực bào.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, "làm tan tế bào" chỉ việc mở tung tế bào bằng cách phá hủy thành hoặc màng của nó. Sự tan hồng cầu là thước đo về sự làm tan tế bào.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, “protein bổ thể C3” hoặc “C3” chỉ protein bổ thể C3 của hệ thống bổ thể hoạt động trong quá trình phòng thủ của vật chủ chống lại bệnh nhiễm và trong quá trình viêm. Protein bổ thể C3 của người là protein tiền sớm hoặc tiền enzym chuỗi đơn gồm 1663 axit amin nêu trong SEQ ID NO: 9 mà chứa peptit tín hiệu gồm 22 axit amin (axit amin 1-22 của SEQ ID NO: 9) và trình tự tetra-arginin (axit amin 668-671 của SEQ ID NO: 9) được loại bỏ bằng enzym dạng furin tạo ra protein hai chuỗi trưởng thành chứa chuỗi beta (axit amin 23-667 của SEQ ID NO: 9) và chuỗi alpha (axit amin 672-1663 của SEQ ID NO:9) được liên kết bởi liên kết disulfua giữa các gốc C559 và C816. Protein bổ thể C3 còn được hoạt hóa bằng cách phân cắt protein bằng C3 convertaza (C4b2b hoặc C3bBb) giữa axit amin 748 và 749 của SEQ ID NO: 9 tạo ra độc tố phản vệ C3a và opsonin C3b.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, "tiền enzym" chỉ protein được hoạt hóa bằng cách phân cắt protein, bao gồm phân cắt trưởng thành, như phân cắt hoạt hóa,

và/hoặc tạo phức chất với (các) protein khác và/hoặc (các) đồng nhân tố. Tiền enzym là tiền chất bất hoạt của protein. Các tiền chất như vậy nói chung lớn hơn, mặc dù không nhất thiết lớn hơn, so với dạng hoạt tính. So với MTSP-1 hoặc protein bổ thể C3, các tiền enzym được chuyển hóa thành các enzym hoạt tính bằng cách phân cắt đặc hiệu, bao gồm phân cắt xúc tác và tự xúc tác, hoặc bằng cách liên kết với đồng nhân tố hoạt hóa, mà tạo ra enzym hoạt tính. Tiền enzym, do đó, là protein bất hoạt về mặt enzym được chuyển hóa thành enzym phân giải protein nhờ tác động của chất hoạt hóa. Phân cắt có thể được tác động bằng cách tự xúc tác. Nhiều protein bổ thể là các tiền enzym; chúng là bất hoạt, nhưng trở nên được phân cắt và được hoạt hóa khi khởi động hệ thống bổ thể sau nhiễm. Các tiền enzym, nói chung, là bất hoạt và có thể được chuyển hóa thành các polypeptit hoạt tính trưởng thành bằng cách phân cắt xúc tác hoặc tự xúc tác tiền vùng này ra khỏi tiền enzym.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, “tiền vùng,” “tiền peptit,” hoặc “tiền trình tự”, chỉ vùng hoặc đoạn của protein được phân cắt để tạo ra protein trưởng thành. Chúng có thể bao gồm các đoạn có chức năng kìm hãm hoạt tính enzym bằng cách che chắn bộ máy xúc tác và do đó ngăn ngừa sự tạo thành chất trung gian xúc tác (*tức là,* bằng cách án ngữ không gian vị trí liên kết cơ chất). Tiền vùng là trình tự axit amin nằm ở đầu tận cùng amino của polypeptit có hoạt tính sinh học trưởng thành và có thể chỉ gồm vài axit amin hoặc có thể là cấu trúc đa vùng.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, “trình tự hoạt hóa” chỉ trình tự axit amin trong tiền enzym là vị trí cần cho phân cắt hoạt hóa hoặc phân cắt trưởng thành tạo ra proteaza hoạt tính. Phân cắt trình tự hoạt hóa có thể được tự xúc tác hoặc được xúc tác bởi các thành viên hoạt hóa.

Phân cắt hoạt hóa là kiểu phân cắt trưởng thành trong đó thay đổi cấu hình cần cho hoạt tính xảy ra. Đây là con đường hoạt hóa cổ điển, ví dụ, đối với serin proteaza trong đó phân cắt tạo ra đầu tận cùng N mới mà tương tác với các vùng bảo toàn của bộ máy xúc tác, như các gốc xúc tác, cảm ứng các thay đổi cấu hình cần cho hoạt tính. Hoạt hóa có thể dẫn đến tạo ra các dạng đa chuỗi của proteaza. Trong một số trường hợp, dạng chuỗi đơn của proteaza có thể có hoạt tính phân giải protein.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, "vùng" (miền) chỉ phần của các phân tử, như các protein hoặc các axit nucleic mã hóa, khác biệt về cấu trúc và/hoặc chức

năng so với các phần khác của phân tử và có thể nhận dạng được. Phần polypeptit được lấy làm ví dụ là phần của polypeptit mà có thể tạo ra cấu trúc gấp nếp độc lập bên trong polypeptit cấu thành bởi một hoặc nhiều kiểu cấu trúc (*ví dụ*, các dạng kết hợp của các chuỗi xoắn alpha và/hoặc các dải beta nối với nhau nhờ các vùng vòng) và/hoặc được nhận biết bởi hoạt tính chức năng cụ thể, như hoạt tính enzym, dime hóa hoặc liên kết cơ chất. Polypeptit có thể có một hoặc nhiều, thường là nhiều hơn một, vùng riêng biệt. Ví dụ, polypeptit có thể có một hoặc nhiều vùng cấu trúc và một hoặc nhiều vùng chức năng. Vùng polypeptit đơn có thể được phân biệt dựa trên cấu trúc và chức năng. Vùng có thể bao hàm trình tự axit amin mạch thẳng liên tục. Theo cách khác, vùng có thể bao hàm nhiều phần axit amin không liên tục, mà không liên tục dọc theo trình tự axit amin mạch thẳng của polypeptit. Thông thường, polypeptit chứa nhiều vùng. Ví dụ, serin proteaza có thể được xác định dựa trên trình tự của (các) vùng proteaza. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này đã biết các vùng polypeptit và có thể nhận dạng chúng nhờ sự tương đồng cấu trúc và/hoặc chức năng với các vùng như vậy khác. Để lấy ví dụ trong bản mô tả này, các định nghĩa được đề xuất, nhưng cần hiểu rằng người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết rõ tên các vùng cụ thể. Nếu cần, phần mềm thích hợp có thể được sử dụng để nhận dạng các vùng.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, "vùng cấu trúc" của polypeptit là vùng của polypeptit mà chứa ít nhất một vùng cấu trúc.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, “vùng proteaza” là phần có hoạt tính xúc tác của proteaza. Viện dẫn đến vùng proteaza của proteaza bao gồm các dạng chuỗi đơn, hai chuỗi và đa chuỗi của bất kỳ protein này. Vùng proteaza của protein chứa tất cả các đặc tính cần thiết của protein mà cần cho hoạt tính phân giải protein của nó, như ví dụ, tâm xúc tác của nó.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, “phần có hoạt tính xúc tác” hoặc "vùng có hoạt tính xúc tác" của proteaza, ví dụ polypeptit MTSP-1, chỉ vùng proteaza, hoặc bất kỳ mảnh hoặc phần của nó mà vẫn giữ được hoạt tính proteaza. Ví dụ, phần có hoạt tính xúc tác của polypeptit MTSP-1 có thể là vùng proteaza MTSP-1 bao gồm dạng chuỗi đơn phân lập được của vùng proteaza hoặc dạng hai chuỗi được hoạt hóa. Dạng tiền enzym của mỗi protein là dạng chuỗi đơn, mà có thể được chuyển hóa

thành dạng hai chuỗi hoạt tính bằng phân cắt. Vùng proteaza cũng có thể được chuyển hóa thành dạng hai chuỗi. Đáng kể, ít nhất in vitro, dạng chuỗi đơn của proteaza và các vùng xúc tác hoặc các phần có hoạt tính phân giải protein của chúng (thường là các phần cắt cụt đầu tận cùng C) có hoạt tính proteaza.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, "axit nucleic mã hóa vùng proteaza hoặc phần có hoạt tính xúc tác của proteaza" chỉ axit nucleic mã hóa duy nhất vùng proteaza chuỗi đơn được viện dẫn hoặc phần hoạt tính của nó, và không phải các phần liền kề khác của proteaza dưới dạng trình tự liên tục.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, viện dẫn rằng polypeptit căn bản gồm có vùng proteaza có nghĩa là duy nhất phần của polypeptit là vùng proteaza hoặc phần có hoạt tính xúc tác của chúng. Polypeptit có thể tùy ý, và nói chung sẽ, bao gồm các trình tự axit amin khác không được tạo ra từ proteaza.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, "vị trí hoạt động của proteaza" chỉ vị trí liên kết cơ chất trong đó sự xúc tác cơ chất xảy ra. Cấu trúc và đặc tính hóa học của vị trí hoạt động cho phép nhận biết và liên kết cơ chất và tiếp sau là thủy phân và phân cắt liên kết cắt được trong cơ chất. Vị trí hoạt động của proteaza chứa axit amin mà góp phần vào cơ chế xúc tác của việc phân cắt peptit, cũng như axit amin mà góp phần vào nhận biết trình tự cơ chất, như axit amin mà góp phần vào gia tăng tính đặc hiệu liên kết cơ chất.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, vị trí đích trong C3 chỉ vị trí mà, khi được phân cắt, làm bất hoạt C3. Ví dụ về vị trí như vậy là:

Q H A R ↓ A S H L (các gốc 737-744 của SEQ ID NO:9)

P4P3P2P1 ↓P1' P4'.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, "vị trí nhận biết cơ chất" hoặc "trình tự phân cắt" chỉ trình tự được nhận biết bởi vị trí hoạt động của proteaza được phân cắt bởi proteaza. Thông thường, trình tự phân cắt đối với serin proteaza là dài sáu gốc thích hợp để gia tăng tính đặc hiệu cơ chất của nhiều proteaza, nhưng có thể dài hơn hoặc ngắn hơn tùy theo proteaza. Thông thường, ví dụ, đối với serin proteaza, trình tự phân cắt được cấu thành bởi các axit amin P1-P4 và P1'-P4' trong cơ chất, trong đó phân cắt xảy ra sau vị trí P1. Thông thường, trình tự phân cắt đối với serin proteaza là

dài sáu gốc thích hợp để gia tăng tính đặc hiệu cơ chất của nhiều proteaza, nhưng có thể dài hơn hoặc ngắn hơn tùy theo proteaza.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, "cơ chất đích" chỉ cơ chất được phân cắt bởi proteaza. Thông thường, cơ chất đích được cắt đặc hiệu ở vị trí nhận biết cơ chất của nó bởi proteaza. Tối thiểu, cơ chất đích bao gồm các axit amin cấu thành trình tự phân cắt. Tùy ý, cơ chất đích bao gồm peptit chứa trình tự phân cắt và bất kỳ axit amin khác. Protein có chiều dài đầy đủ, biến thể alen, biến thể protein, hoặc bất kỳ phần của nó, chứa trình tự phân cắt được nhận biết bởi proteaza, là cơ chất đích đối với proteaza đó. Ví dụ, nhằm mục đích trong bản mô tả này trong đó sự bất hoạt bổ thể được dự tính, cơ chất đích là protein bổ thể C3, hoặc bất kỳ phần hoặc mảnh của nó chứa trình tự phân cắt được nhận biết bởi polypeptit MTSP-1. Các cơ chất đích như vậy có thể là các protein được tinh chế, hoặc có thể có mặt trong hỗn hợp, như hỗn hợp in vitro hoặc hỗn hợp in vivo. Hỗn hợp có thể bao gồm, ví dụ, máu hoặc huyết thanh hoặc sữa mẹ, hoặc dịch mô khác. Ngoài ra, cơ chất đích bao gồm peptit hoặc protein chứa gốc khác mà không ảnh hưởng đến việc phân cắt cơ chất bởi proteaza. Ví dụ, cơ chất đích có thể bao gồm peptit dài bốn axit amin hoặc protein có chiều dài đầy đủ liên kết hóa học với gốc sinh huỳnh quang. Các proteaza có thể được cải biến để có tính đặc hiệu cơ chất lớn hơn với cơ chất đích.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, "MTSP-1" hoặc "MTSP1" hoặc "serin proteaza kiểu màng" "polypeptit MTSP-1" chỉ bất kỳ polypeptit MTSP-1 bao gồm, nhưng không giới hạn ở, polypeptit được sản xuất bằng con đường tái tổ hợp, polypeptit được sản xuất bằng con đường tổng hợp và polypeptit MTSP-1 được chiết hoặc phân lập từ tế bào hoặc mô bao gồm, nhưng không giới hạn ở, tế bào biểu mô, tế bào ung thư, gan và máu. Các tên khác mà có thể được sử dụng thay thế cho MTSP-1 bao gồm serin proteaza kiểu màng và matriptaza và Epithin và TMPRSS1 và Chất kìm hãm protein sinh u 14 và Prostamin và Serin proteaza 14 (ST14) và Serin proteaza TADG-15 và protein của Gen được biểu hiện biệt hóa liên kết u 15 (TADG-15). MTSP-1 bao gồm các polypeptit liên quan từ các loài khác nhau bao gồm, nhưng không giới hạn ở động vật có nguồn gốc người và không có nguồn gốc người. MTSP-1 người bao gồm MTSP-1, các biến thể alen, các biến thể protein, các phân tử tổng hợp từ axit nucleic, protein được phân lập từ mô và tế bào người, và các dạng cải biến của chúng.

Ví dụ các polypeptit MTSP-1 không được cải biến bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các polypeptit MTSP-1 không được cải biến và kiểu dại (SEQ ID NO:1) và vùng proteaza (như vùng proteaza chuỗi đơn của MTSP-1 nêu trong SEQ ID NO: 2). Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này có thể thấy rằng các vị trí được viện dẫn của polypeptit MTSP-1 kiểu dại có chiều dài đầy đủ (SEQ ID NO:1) khác biệt bởi 614 gốc axit amin khi so với vùng proteaza MTSP-1 (SEQ ID NO:2). Do đó, gốc axit amin đầu tiên của SEQ ID NO:2 "tương ứng với" gốc axit amin thứ sáu trăm mười lăm (thứ 615) của SEQ ID NO:1. Theo phương án khác, polypeptit MTSP-1 có thể là bất kỳ một hoặc nhiều biến thể alen của MTSP-1 như nêu trong SEQ ID NO:99.

Proteaza MTSP-1 xảy ra dưới dạng tiền enzym chuỗi đơn, và dưới dạng polypeptit hai chuỗi được hoạt hóa. Viện dẫn đến MTSP-1 bao gồm các dạng chuỗi đơn và hai chuỗi hoạt tính của chúng. Polypeptit MTSP-1 được đưa ra trong bản mô tả này có thể tiếp tục được cải biến, như bằng cải biến hóa học hoặc cải biến sau dịch mã. Các cải biến như vậy bao gồm, nhưng không giới hạn ở, glycosyl hóa, PEGyl hóa, albumin hóa, farnesyl hóa, carboxyl hóa, hydroxyl hóa, phosphoryl hóa, HESyl hóa, PASyl hóa, và cải biến polypeptit khác đã biết trong lĩnh vực này.

MTSP-1 bao gồm MTSP-1 từ bất kỳ loài nào, bao gồm người và loài không phải người. Polypeptit MTSP-1 có nguồn gốc không phải người bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các polypeptit MTSP-1 của chuột nhắt và chuột cống. Ví dụ, polypeptit MTSP-1 có nguồn gốc không phải người bao gồm chuột nhắt (*Mus musculus*, SEQ ID NO:12) và chuột cống (*Rattus norvegicus*, SEQ ID NO:13).

Viện dẫn đến polypeptit MTSP-1 cũng bao gồm các polypeptit tiền chất và các polypeptit MTSP-1 trưởng thành ở các dạng chuỗi đơn hoặc hai chuỗi, các dạng cắt cụt của chúng mà có hoạt tính, vùng proteaza được phân lập và bao gồm các biến thể alen và các biến thể loài, các biến thể được mã hóa bởi các biến thể cắt ghép, và các biến thể khác, bao gồm các polypeptit mà có ít nhất hoặc ít nhất khoảng 40%, 45%, 50%, 55%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% hoặc hơn trình tự giống hệt với dạng có chiều dài đầy đủ (SEQ ID NO:1 hoặc 3) hoặc vùng proteaza của chúng (SEQ ID NO: 2 hoặc 4). Polypeptit MTSP-1 bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các biến thể protein đặc hiệu mô và các biến thể alen của chúng, các phân tử tổng hợp được điều chế bằng cách dịch mã axit nucleic, các protein được tạo

ra bằng cách tổng hợp hóa học, như các quá trình tổng hợp mà bao gồm việc gắn các polypeptit ngắn hơn, qua các phương pháp tái liên hợp, các protein được phân lập từ mô và tế bào người hoặc không phải của người, polypeptit MTSP-1 dạng khảm và các dạng cải biến của chúng. Polypeptit MTSP-1 cũng bao gồm mảnh hoặc phần của MTSP-1 mà có chiều dài đầy đủ hoặc bao gồm các vùng thích hợp giữ lại được ít nhất một hoạt tính (khi hoạt hóa nếu cần) của polypeptit trưởng thành có chiều dài đầy đủ. Trong một ví dụ phần của MTSP-1 là vùng proteaza, như, ví dụ, vùng proteaza nêu trong SEQ ID NO: 2 mà tương ứng với axit amin 615-855 của trình tự WT MTSP-1 nêu trong SEQ ID NO: 1. Polypeptit MTSP-1 cũng bao gồm các dạng mà chứa cải biến hóa học hoặc cải biến sau dịch mã và các dạng mà không chứa cải biến hóa học hoặc cải biến sau dịch mã. Các cải biến như vậy bao gồm, nhưng không giới hạn ở, PEGyl hóa, albumin hóa, glycosyl hóa, farnesyl hóa, carboxyl hóa, hydroxyl hóa, phosphoryl hóa, HESyl hóa, PASyl hóa, và cải biến polypeptit khác đã biết trong lĩnh vực này.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, "proteaza MTSP-1" hoặc "vùng proteaza MTSP-1" chỉ bất kỳ polypeptit MTSP-1 bao gồm, nhưng không giới hạn ở, polypeptit được sản xuất bằng con đường tái liên hợp, polypeptit được sản xuất bằng con đường tổng hợp và polypeptit MTSP-1 được chiết hoặc phân lập từ tế bào hoặc mô bao gồm, nhưng không giới hạn ở, gan và máu. Proteaza MTSP-1 bao gồm các polypeptit liên quan từ các loài khác nhau bao gồm, nhưng không giới hạn ở người và động vật không phải người. Proteaza MTSP-1 hoặc vùng proteaza MTSP-1 của người bao gồm MTSP-1, các biến thể alen, các biến thể protein, các phân tử tổng hợp từ axit nucleic, protein được phân lập từ mô và tế bào người, và các dạng cải biến của chúng. Ví dụ vùng proteaza MTSP-1 của người tham chiếu bao gồm, nhưng không giới hạn ở, vùng proteaza MTSP-1 không được cải biến và kiểu dại (SEQ ID NO:2) và vùng proteaza biến đổi (như vùng proteaza MTSP-1 nêu trong SEQ ID NO: 4). Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này có thể thấy rằng các vị trí được viện dẫn của vùng proteaza MTSP-1 (SEQ ID NO:2) khác biệt bởi 614 gốc axit amin khi so với polypeptit MTSP-1 có chiều dài đầy đủ (SEQ ID NO:1), là trình tự WT có chiều dài đầy đủ chứa polypeptit MTSP-1. Do đó, gốc axit amin đầu tiên của SEQ ID NO:2 "tương ứng với" gốc axit amin thứ sáu trăm mười lăm (thứ 615) của SEQ ID NO:1.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, "cải biến" là viện dẫn đến cải biến trình tự axit amin của polypeptit hoặc trình tự nucleotit trong phân tử axit nucleic và bao gồm loại bỏ, cài thêm, và thay thế các axit amin hoặc các nucleotit, theo thứ tự. Các polypeptit MT-SP1 được cải biến chỉ các polypeptit MT-SP1 chứa các biến đổi trong trình tự bậc một của polypeptit. Các phương pháp cải biến polypeptit là đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này, như bằng cách sử dụng phương pháp ADN tái liên hợp. Viện dẫn đến các cải biến khác, như các cải biến sau dịch mã, và liên hợp với các gốc, như polyme, như các gốc PEG, và các thẻ để phát hiện hoặc phân lập, được chỉ rõ theo cách thông thường.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, "sự thế" hoặc "thay thế" chỉ việc thay thế một hoặc nhiều các nucleotit hoặc axit amin trong trình tự axit nucleic hoặc polypeptit tự nhiên, đích, kiểu dại hoặc dạng khác bằng nucleotit hoặc axit amin khác, mà không thay đổi chiều dài (như được mô tả bằng số lượng các gốc) của phân tử. Do đó, một hoặc nhiều thay thế trong phân tử không làm thay đổi số lượng gốc axit amin hoặc các nucleotit của phân tử. Thay thế axit amin so với polypeptit cụ thể có thể có thể được biểu diễn bằng số gốc axit amin dòng theo chiều dài của trình tự polypeptit. Ví dụ, polypeptit được cải biến có cải biến trong trình tự axit amin ở vị trí thứ 35 của trình tự axit amin là thế/thay thế Arginin (Arg; R) bằng glutamin (Gln; Q) có thể được biểu diễn dưới dạng R35Q, Arg35Gln, hoặc 35Q. Một cách đơn giản, R35 có thể được sử dụng để chỉ ra rằng axit amin ở vị trí thứ 35 được cải biến là arginin.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, "MTSP-1 được cải biến" hoặc "polypeptit MTSP-1 được cải biến" chỉ proteaza MTSP-1 mà có hoạt tính được biến đổi, như tính đặc hiệu cơ chất được biến đổi, so với dạng không được cải biến. Proteaza như vậy bao gồm 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, hoặc hơn cải biến (*tức là,* các thay đổi về axit amin) so với MTSP-1 kiểu dại sao cho hoạt tính, như tính đặc hiệu hoặc tính chọn lọc cơ chất, của proteaza MTSP-1 để phân cắt protein bổ thể C3 được biến đổi. MTSP-1 được cải biến có thể là proteaza MTSP-1 có chiều dài đầy đủ, hoặc có thể là phần của nó của proteaza có chiều dài đầy đủ, như vùng proteaza MTSP-1, miễn là proteaza MTSP-1 được cải biến chứa cải biến trong các vùng mà làm biến đổi hoạt tính hoặc tính đặc hiệu cơ chất của proteaza và proteaza này có hoạt tính phân giải protein. Proteaza MTSP-1 được cải biến, hoặc MTSP-1 được cải biến vùng proteaza, cũng có thể bao gồm các cải biến khác trong

các vùng mà không ảnh hưởng đến tính đặc hiệu cơ chất của proteaza. Do đó, polypeptit MTSP-1 được cải biến thường là có 60%, 70%, 80 %, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% hoặc hơn trình tự giống hệt với trình tự axit amin tương ứng của polypeptit MTSP-1 kiểu dại. Polypeptit MTSP-1 được cải biến có chiều dài đầy đủ hoặc phần có hoạt tính xúc tác của chúng hoặc vùng proteaza của polypeptit MTSP-1 được cải biến có thể bao gồm các polypeptit mà là protein dung hợp miễn là protein dung hợp có tính đặc hiệu đích.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, đánh số chymotrypsin chỉ việc đánh số axit amin của polypeptit chymotrypsin trưởng thành tương ứng với các gốc 19-263 của SEQ ID NO:14. Sắp hàng vùng proteaza của proteaza khác, như ví dụ, vùng proteaza MTSP-1, có thể được thực hiện với chymotrypsin. Trong trường hợp như vậy, axit amin của MTSP-1 mà tương ứng với axit amin của chymotrypsin được coi là đánh số axit amin chymotrypsin. Các vị trí tương ứng có thể được xác định bằng cách sắp hàng như vậy bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sử dụng phép sắp hàng thủ công hoặc bằng cách sử dụng các chương trình sắp hàng khả dụng (ví dụ, BLASTP). Các vị trí tương ứng cũng có thể được dựa trên phép sắp hàng cấu trúc, ví dụ bằng cách sử dụng các phép sắp hàng cấu trúc được mô phỏng bằng máy tính. Viện dẫn rằng axit amin của polypeptit tương ứng với axit amin trong trình tự được bộc lộ chỉ axit amin được nhận dạng khi sắp hàng polypeptit với trình tự được bộc lộ để tối đa hóa mức giống hệt hoặc tương đồng (trong đó axit amin bảo toàn được sắp hàng) sử dụng thuật toán sắp hàng chuẩn, như thuật toán GAP. Số lượng vị trí axit amin chymotrypsin tương ứng 615-855 của polypeptit MTSP-1 nêu trong SEQ ID NO:1 được đề xuất trong bảng 1. Vị trí axit amin so với trình tự nêu trong SEQ ID NO:1 có phông chữ thường, các gốc axit amin ở các vị trí này được trong đậm, và số lượng chymotrypsin tương ứng được trong nghiêng. Ví dụ, khi sắp hàng vùng serin proteaza của MTSP-1 (SEQ ID NO: 2) với chymotrypsin trưởng thành, V ở vị trí 1 trong vùng proteaza MTSP-1 được coi là đánh số chymotrypsin V16. Các axit amin tiếp sau được đánh số tương ứng. Trong một ví dụ, F ở vị trí axit amin 708 của MTSP-1 có chiều dài đầy đủ (SEQ ID NO:1) hoặc ở vị trí 94 của vùng proteaza MTSP-1 (SEQ ID NO:2), tương ứng với F99 dựa trên đánh số chymotrypsin. Khi một gốc tồn tại trong proteaza, nhưng không có mặt trong chymotrypsin, gốc axit amin này được ký hiệu bằng chữ cái. Ví dụ, các gốc trong chymotrypsin mà là một phần của vòng với axit amin 60 dựa

trên đánh số chymotrypsin, nhưng được cài vào trình tự MTSP-1 so với chymotrypsin, được viện dẫn là, ví dụ, D60b hoặc R60c. Các gốc này tương ứng với D661 và R662, theo thứ tự, bằng cách đánh số theo trình tự MTSP-1 trưởng thành (của người) nêu trong SEQ ID NO:1.

Bảng 1: Đánh số chymotrypsin của MTSP-1

615	616	617	618	619	620	621	622	623	624	625	626	627	628	629
V	**V**	**G**	**G**	**T**	**D**	**A**	**D**	**E**	**G**	**E**	**W**	**P**	**W**	**Q**
16	*17*	*18*	*19*	*20*	*21*	*22*	*23*	*24*	*25*	*26*	*27*	*28*	*29*	*30*
630	631	632	633	634	635	636	637	638	639	640	641	642	643	644
V	**S**	**L**	**H**	**A**	**L**	**G**	**Q**	**G**	**H**	**I**	**C**	**G**	**A**	**S**
31	*32*	*33*	*34*	*35*	*36*	*37*	*38*	*39*	*40*	*41*	*42*	*43*	*44*	*45*
645	646	647	648	649	650	651	652	653	654	655	656	657	658	659
L	**I**	**S**	**P**	**N**	**W**	**L**	**V**	**S**	**A**	**A**	**H**	**C**	**Y**	**I**
46	*47*	*48*	*49*	*50*	*51*	*52*	*53*	*54*	*55*	*56*	*57*	*58*	*59*	*60*
660	661	662	663	664	665	666	667	668	669	670	671	672	673	674
D	**D**	**R**	**G**	**F**	**R**	**Y**	**S**	**D**	**P**	**T**	**Q**	**W**	**T**	**A**
60a	*60b*	*60c*	*60d*	*60e*	*60f*	*60g*	*60h*	*60i*	*61*	*62*	*63*	*64*	*65*	*66*
675	676	677	678	679	680	681	682	683	684	685	686	687	688	689
F	**L**	**G**	**L**	**H**	**D**	**Q**	**S**	**Q**	**R**	**S**	**A**	**P**	**G**	**V**
67	*68*	*69*	*70*	*71*	*72*	*73*	*74*	*74a*	*75*	*76*	*77*	*78*	*79*	*80*
690	691	692	693	694	695	696	697	698	699	700	701	702	703	704
Q	**E**	**R**	**R**	**L**	**K**	**R**	**I**	**I**	**S**	**H**	**P**	**F**	**F**	**N**
81	*82*	*83*	*84*	*85*	*86*	*87*	*88*	*89*	*90*	*91*	*92*	*93*	*94*	*95*
705	706		707	708	709	710	711	712	713	714	715	716	717	718
D	**F**		**T**	**F**	**D**	**Y**	**D**	**I**	**A**	**L**	**L**	**E**	**L**	**E**
96	*97*	*97a*	*98*	*99*	*100*	*101*	*102*	*103*	*104*	*105*	*106*	*107*	*108*	*109*
719	720	721	722	723	724	725	726	727	728	729	730	731	732	733
K	**P**	**A**	**E**	**Y**	**S**	**S**	**M**	**V**	**R**	**P**	**I**	**C**	**L**	**P**

110	*111*	*112*	*113*	*114*	*115*	*116*	*117*	*118*	*119*	*120*	*121*	*122*	*123*	*124*
734	735	736	737	738	739	740	741	742	743	744	745	746	747	748
D	**A**	**S**	**H**	**V**	**F**	**P**	**A**	**G**	**K**	**A**	**I**	**W**	**V**	**T**
	126	*127*	*128*	*129*	*130*	*131*	*132*	*133*	*134*	*135*	*136*	*137*	*138*	*139*
749	750	751	752	753	754	755	756	757		758	759	760	761	762
G	**W**	**G**	**H**	**T**	**Q**	**Y**	**G**	**G**		**T**	**G**	**A**	**L**	**I**
140	*141*	*142*	*143*	*144*	*145*	*146*	*147*	*148*	*149*	*150*	*151*	*152*	*153*	*154*
763	764	765	766	767	768	769	770	771	772	773	774	775	776	777
L	**Q**	**K**	**G**	**E**	**I**	**R**	**V**	**I**	**N**	**Q**	**T**	**T**	**C**	**E**
155	*156*	*157*	*158*	*159*	*160*	*161*	*162*	*163*	*164*	*165*	*166*	*167*	*168*	*169*
778	779	780	781	782	783	784	785	786	787	788	789	790	791	792
N	**L**	**L**	**P**	**Q**	**Q**	**I**	**T**	**P**	**R**	**M**	**M**	**C**	**V**	**G**
170	*171*	*172*	*173*	*174*	*175*	*176*	*177*	*178*	*179*	*180*	*181*	*182*	*183*	*184*
793	794	795	796	797	798	799	800	801	802	803	804	805	806	807
F	**L**	**S**	**G**	**G**	**V**	**D**	**S**	**C**	**Q**	**G**	**D**	**S**	**G**	**G**
184a	*185*	*186*	*186a*	*187*	*188*	*189*	*190*	*191*	*192*	*193*	*194*	*195*	*196*	*197*
808	809	810	811	812	813	814	815	816	817	818	819	820	821	822
P	**L**	**S**	**S**	**V**	**E**	**A**	**D**	**G**	**R**	**I**	**F**	**Q**	**A**	**G**
198	*199*	*200*	*201*	*202*	*203*	*204*	*204a*	*205*	*206*	*207*	*208*	*209*	*210*	*211*
823	824	825	826	827	828	829	830	831	832	833	834	835	836	837
V	**V**	**S**	**W**	**G**	**D**	**G**	**C**	**A**	**Q**	**R**	**N**	**K**	**P**	**G**
212	*213*	*214*	*215*	*216*	*217*	*218*	*219*	*220*	*221*	*222*	*223*	*224*	*225*	*226*
838	839	840	841	842	843	844	845	846	847	848	849	850	851	852
V	**Y**	**T**	**R**	**L**	**P**	**L**	**F**	**R**	**D**	**W**	**I**	**K**	**E**	**N**
227	*228*	*229*	*230*	*231*	*232*	*233*	*234*	*235*	*236*	*237*	*238*	*239*	*240*	*241*
853	854	855												
T	**G**	**V**												
242	*243*	*244*												

Như được sử dụng trong bản mô tả này, k_{cat} là thước đo hoạt tính xúc tác của enzym; đơn vị của k_{cat} là s^{-1}. Nghịch đảo của k_{cat} là thời gian cần để phân tử enzym "chuyển hóa" một phân tử cơ chất; k_{cat} phản ánh số lượng phân tử cơ chất được chuyển hóa trên mỗi phân tử enzym mỗi giây. k_{cat} còn được gọi là số lượng chuyển hóa.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, tính đặc hiệu đối với cơ chất đích chỉ sự ưu tiên đối với phân cắt cơ chất đích bởi proteaza so với cơ chất khác, gọi là cơ chất phi đích. Tính đặc hiệu được phản ánh bằng hằng số đặc hiệu (k_{cat}/K_m), mà là thước đo ái lực của proteaza đối với cơ chất của nó và hiệu quả của enzym này. k_{cat}/K_m là thước đo hiệu quả enzym; gia trị lớn của k_{cat} (chuyển hóa nhanh) hoặc giá trị nhỏ của K_m (ái lực cao với cơ chất) tạo ra k_{cat}/K_{mlarge}.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, hằng số đặc hiệu phân cắt là (k_{cat}/K_m), trong đó K_m là hằng số Michaelis-Menton ([S] ở một nửa V_{max}) và k_{cat} là $V_{max}/[E_T]$, trong đó E_T là nồng độ enzym cuối. Các thông số k_{cat}, K_m và k_{cat}/K_m có thể được tính bằng cách lập đồ thị nghịch đảo của nồng độ cơ chất so với nghịch đảo của tốc độ phân cắt cơ chất, và ráp vào phương trình Lineweaver-Burk (1/tốc độ=$(K_m/V_{max})(1/[S]) + 1/V_{max}$; trong đó $V_{max}=[E_T]k_{cat}$). Bất kỳ phương pháp nào để xác định tốc độ gia tăng phân cắt theo thời gian với sự có mặt nồng độ khác nhau của cơ chất đều có thể được sử dụng để tính hằng số đặc hiệu. Ví dụ, cơ chất được liên kết với gốc sinh huỳnh quang, mà được giải phóng khi phân cắt bằng proteaza. Bằng cách xác định tốc độ phân cắt ở các nồng độ enzym khác nhau, k_{cat} có thể được xác định đối với proteaza cụ thể. Hằng số đặc hiệu có thể được sử dụng để xác định sự ưu tiên của proteaza đối với một cơ chất đích so với cơ chất khác.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, tính đặc hiệu cơ chất chỉ sự ưu tiên của proteaza đối với một cơ chất đích so với cơ chất khác. Tính đặc hiệu cơ chất có thể được đo dưới dạng tỷ số của các hằng số đặc hiệu.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, tỷ số đặc hiệu cơ chất là tỷ số của các hằng số đặc hiệu và có thể được sử dụng để so sánh các đặc hiệu của hai hoặc hơn proteaza hoặc proteaza đối với hai hoặc nhiều hơn cơ chất. Ví dụ, tính đặc hiệu cơ chất của proteaza để cạnh tranh cơ chất hoặc của proteaza cạnh tranh đối với cơ chất

có thể được so sánh bằng so sánh k_{cat}/K_m. Ví dụ, proteaza mà có hằng số đặc hiệu bằng 2 X 10^6 $M^{-1}sec^{-1}$ đối với cơ chất đích và 2 X 10^4 $M^{-1}sec^{-1}$ đối với cơ chất phi đích là đặc hiệu hơn với cơ chất đích. Bằng cách sử dụng các hằng số đặc hiệu trên đây, proteaza có tỷ số đặc hiệu cơ chất bằng 100 đối với cơ chất đích.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, sự ưu tiên hoặc tính đặc hiệu cơ chất đối với cơ chất đích có thể được biểu diễn dưới dạng tỷ số đặc hiệu cơ chất. Giá trị cụ thể của tỷ số mà phản ánh sự ưu tiên là hàm của cơ chất và proteaza ở mô. Tỷ số đặc hiệu cơ chất là lớn hơn 1 biểu thị sự ưu tiên đối với cơ chất đích và tính đặc hiệu cơ chất nhỏ hơn 1 biểu thị sự ưu tiên đối với cơ chất phi đích. Nói chung, tỷ số bằng ít nhất hoặc khoảng 1 phản ánh khác biệt thích đáng để proteaza được coi là thuốc trị liệu dự tính.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, tính đặc hiệu được biến đổi chỉ thay đổi về tính đặc hiệu cơ chất của proteaza được cải biến so với proteaza kiểu dại ban đầu. Nói chung, thay đổi về tính đặc hiệu là phản ánh thay đổi về sự ưu tiên của proteaza được cải biến đối với cơ chất đích so với cơ chất kiểu dại của proteaza (trong bản mô tả này gọi là cơ chất phi đích). Thông thường, proteaza MTSP-1 được cải biến được đưa ra trong bản mô tả này có tính đặc hiệu cơ chất đối với protein bổ thể C3 gia tăng so với tính đặc hiệu cơ chất của MTSP-1 proteaza kiểu dại. Ví dụ, proteaza được cải biến mà có tỷ số đặc hiệu cơ chất bằng 100 đối với cơ chất đích so với cơ chất phi đích có đặc hiệu cơ chất tăng 10 lần so với proteaza kiểu dại với tỷ số đặc hiệu cơ chất bằng 10. Trong ví dụ khác, proteaza được cải biến mà có tỷ số đặc hiệu cơ chất bằng 1 so với tỷ số 0,1, có đặc hiệu cơ chất tăng 10 lần. Để gia tăng tính đặc hiệu so với proteaza kiểu dại, proteaza được cải biến có tính đặc hiệu cơ chất lớn hơn 1,5 lần, 2 lần, 5 lần, 10 lần, 50 lần, 100 lần, 200 lần, 300 lần, 400 lần, 500 lần hoặc hơn đối với bất kỳ một trong số nhiều protein bổ thể.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, "tính chọn lọc" có thể được sử dụng thay thế cho nhau với tính đặc hiệu khi viện dẫn đến khả năng của proteaza chọn và phân cắt một cơ chất đích từ trong số hỗn hợp của cơ chất cạnh tranh. Sự gia tăng tính chọn lọc của proteaza đối với cơ chất đích so với bất kỳ một hoặc nhiều cơ chất đích khác có thể được xác định, ví dụ, bằng so sánh các hằng số đặc hiệu phân cắt cơ chất đích bởi proteaza. Ví dụ, nếu proteaza có hằng số đặc hiệu phân cắt 2 X 10^6 $M^{-1}sec^{-1}$

đối với cơ chất đích và 2 X 10^4 $M^{-1}sec^{-1}$ đối với bất kỳ một hoặc nhiều cơ chất khác, proteaza này là có tính chọn lọc hơn đối với cơ chất đích.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, "hoạt tính" hoặc "hoạt tính chức năng" của polypeptit, như proteaza, chỉ bất kỳ hoạt tính được biểu hiện bởi polypeptit. Các hoạt tính như vậy có thể được xác định bằng kinh nghiệm. Ví dụ các hoạt tính bao gồm, nhưng không giới hạn ở, khả năng tương tác với phân tử sinh học, ví dụ, qua liên kết cơ chất, liên kết với ADN, hoặc dime hóa, hoạt tính enzym, ví dụ, hoạt tính kinaza hoặc hoạt tính phân giải protein. Đối với proteaza (bao gồm mảnh proteaza), các hoạt tính bao gồm, nhưng không giới hạn ở, khả năng liên kết đặc hiệu với cơ chất cụ thể, ái lực và/hoặc tính đặc hiệu của liên kết cơ chất (*ví dụ*, ái lực và/hoặc tính đặc hiệu cao hoặc thấp), chức năng tác động, như khả năng thúc đẩy ức chế, trung hòa, phân cắt hoặc thanh thải cơ chất (*ví dụ,* protein, *tức là* C3), và hoạt tính in vivo, như khả năng thúc đẩy phân cắt hoặc thanh thải protein. Hoạt tính có thể được đánh giá in vitro hoặc in vivo sử dụng các thử nghiệm đã được thừa nhận, như ELISA, đo đếm tế bào theo dòng chảy, cộng hưởng plasmon bề mặt hoặc các thử nghiệm tương đương đo tốc độ tổ hợp hoặc phân ly, hóa mô miễn dịch và mô học miễn dịch huỳnh quang và soi kính hiển vi, thử nghiệm trên cơ sở tế bào, và thử nghiệm liên kết. Ví dụ, đối với proteaza, *ví dụ,* Proteaza MTSP-1 được cải biến, hoạt tính có thể được đánh giá bằng cách đo mức phân cắt protein cơ chất, chuyển hóa, hoạt tính còn lại, độ ổn định và/hoặc mức in vitro và/hoặc in vivo. Kết quả của các thử nghiệm in vitro như vậy mà chỉ ra rằng polypeptit có hoạt tính có thể tương quan với hoạt tính của polypeptit in vivo, trong đó hoạt tính in vivo có thể được gọi là hoạt tính trị liệu, hoặc hoạt tính sinh học. Hoạt tính của polypeptit được cải biến có thể là bất kỳ mức tỷ lệ phần trăm hoạt tính của polypeptit không được cải biến, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, là hoặc khoảng 1% hoạt tính, 2%, 3%, 4%, 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 100%, 200%, 300%, 400%, 500%, hoặc hơn hoạt tính so với polypeptit không được cải biến. Các thử nghiệm để xác định độ hoạt động hoặc hoạt tính của proteaza được cải biến (hoặc biến thể) là đã biết rõ trong lĩnh vực này.

Hoạt tính chức năng bao gồm, nhưng không giới hạn ở, hoạt tính sinh học, hoạt tính xúc tác hoặc hoạt tính enzym, tính kháng nguyên (khả năng liên kết với hoặc cạnh tranh với polypeptit để liên kết với kháng thể kháng polypeptit), tính sinh miễn dịch,

khả năng tạo multime, và khả năng liên kết đặc hiệu với thụ thể hoặc phối tử đối với polypeptit.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, hoạt tính chức năng so với protein bổ thể chỉ chức năng qua trung gian bổ thể bao gồm, nhưng không giới hạn ở, phản vệ, opsonin hóa, hóa hướng động, hoặc làm tan tế bào. Các thử nghiệm không giới hạn để kiểm tra hoạt tính của bổ thể bao gồm làm tan tế bào hồng cầu, và phát hiện các phân tử tác động bổ thể như bằng ELISA hoặc SDS-PAGE.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, hoạt tính xúc tác hoặc hoạt tính phân cắt chỉ hoạt tính của proteaza khi được đánh giá trong thử nghiệm phân giải protein *in vitro* mà phát hiện sự phân giải protein của cơ chất đã chọn. Hoạt tính phân cắt có thể được đo bằng đánh giá hiệu quả xúc tác của proteaza.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, hoạt tính đối với cơ chất đích chỉ hoạt tính phân cắt và/hoặc hoạt tính chức năng, hoặc số đo khác mà phản ánh hoạt tính của proteaza trên hoặc đối với cơ chất đích. Hoạt tính chức năng của protein bổ thể cơ chất đích bởi proteaza có thể được đo bằng đánh giá IC_{50} trong thử nghiệm bổ thể như làm tan tế bào hồng cầu, hoặc các thử nghiệm như vậy khác đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này hoặc được đưa ra trong bản mô tả này để đánh giá hoạt tính bổ thể. Hoạt tính phân cắt có thể được đo bằng đánh giá hiệu quả xúc tác của proteaza. Nhằm mục đích trong bản mô tả này, hoạt tính được gia tăng nếu proteaza có lớn hơn phân hủy protein hoặc phân cắt cơ chất đích và/hoặc điều biến (*tức là,* hoạt hóa hoặc ức chế) hoạt tính chức năng của protein bổ thể so với khi không có proteaza.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, "hoạt tính tăng" so với polypeptit MTSP-1 được cải biến có nghĩa là, khi được thử nghiệm trong cùng điều kiện, polypeptit MTSP-1 được cải biến có lớn hơn hoạt tính so với polypeptit MTSP-1 không được cải biến không chứa thay thế axit amin. Ví dụ, polypeptit MTSP-1 được cải biến có ít nhất hoặc khoảng ít nhất 110%, 120%, 130%, 140%, 150%, 160%, 170%, 180%, 190%, 200%, 250%, 300%, 400%, 500%, 600%, 700%, 800%, 900%, 1000% hoặc hơn hoạt tính của polypeptit MTSP-1 không được cải biến hoặc tham chiếu.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "giống nhau", khi được sử dụng trong viện dẫn đến ái lực liên kết kháng thể, có nghĩa là EC_{50}, hằng số liên hợp (Ka) hoặc hằng số phân ly (Kd) là nằm trong khoảng từ 1 đến 100 lần hoặc 1 đến 10 lần giá trị của kháng thể tham chiếu (ái lực lớn hơn 1-100 lần hoặc ái lực nhỏ hơn 1-100 lần, hoặc bất kỳ trị số hoặc giới hạn hoặc giá trị nằm trong các giới hạn như vậy, so với kháng thể tham chiếu).

Như được sử dụng trong bản mô tả này, hoạt tính liên kết chỉ các đặc tính của phân tử, *ví dụ*, polypeptit, liên quan đến việc có hay không, và cách thức, nó liên kết với một hoặc nhiều thành viên liên kết. Hoạt tính liên kết bao gồm khả năng liên kết với (các) thành viên liên kết, ái lực với mà nó liên kết với thành viên liên kết (*ví dụ*, ái lực cao), cường độ của liên kết với thành viên liên kết và/hoặc tính đặc hiệu để liên kết với thành viên liên kết.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, EC_{50}, còn gọi là Kd biểu kiến, là nồng độ (*ví dụ,* nM) của proteaza, trong đó 50% hoạt tính cực đại được quan sát thấy đối với lượng cơ chất cố định (*ví dụ,* nồng độ của polypeptit MTSP-1 được cải biến cần để phân cắt qua 50% hC3 khả dụng). Thông thường, giá trị EC_{50} được xác định từ đường cong sigmoit liều-đáp ứng, trong đó EC_{50} là nồng độ tại điểm uốn. Ái lực proteaza cao đối với cơ chất của nó tương quan với giá trị EC_{50} thấp và ái lực thấp tương ứng với giá trị EC_{50} cao. Các hằng số ái lực có thể được xác định bằng phương pháp động học chuẩn đối với các phản ứng của proteaza, ví dụ, các thử nghiệm miễn dịch, như ELISA, tiếp theo là phân tích hồi quy.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, "hằng số ái lực" chỉ hằng số liên hợp (Ka) được sử dụng để đo ái lực hoặc cường độ liên kết phân tử giữa proteaza và cơ chất. Hằng số ái lực càng cao thì ái lực của proteaza đối với cơ chất càng lớn. Các hằng số ái lực được biểu hiện bằng đơn vị độ mol nghịch đảo (*tức là,* M-1) và có thể được tính từ hằng số tốc độ đối với phản ứng liên hợp-phân ly khi được đo bằng phương pháp động học chuẩn đối với các phản ứng proteaza-cơ chất (*ví dụ,* các thử nghiệm miễn dịch, cộng hưởng plasmon bề mặt, hoặc các thử nghiệm tương tác động học khác đã biết trong lĩnh vực này). Ái lực liên kết của proteaza cũng có thể được biểu diễn dưới dạng hằng số phân ly, hoặc Kd. Hằng số phân ly là nghịch đảo của hằng số liên hợp, Kd = 1/Ka. Do đó, hằng số ái lực cũng có thể được biểu diễn bằng

Kd. Các hằng số ái lực có thể được xác định bằng phương pháp động học chuẩn đối với các phản ứng của proteaza, ví dụ, các thử nghiệm miễn dịch, cộng hưởng plasmon bề mặt (SPR) (Rich and Myszka (2000) *Curr. Opin. Biotechnol* 11:54; Englebienne (1998) *Analyst.* 123:1599), phép đo nhiệt lượng chuẩn độ đẳng nhiệt (ITC) hoặc các thử nghiệm tương tác động học khác đã biết trong lĩnh vực này (xem, *ví dụ,* Paul, ed., Fundamental Immunology, 2nd ed., Raven Press, New York, pages 332-336 (1989)). Thiết bị và các phương pháp phát hiện và theo dõi tốc độ liên kết thời gian thực là đã biết và có bán trên thị trường (*ví dụ*, BIAcore 2000, BIAcore AB, Uppsala, Sweden and GE Healthcare Life Sciences; Malmqvist (2000) *Biochem. Soc. Trans*. 27:335).

Các phương pháp tính ái lực là đã biết rõ, như các phương pháp xác định giá trị EC_{50} hoặc các phương pháp xác định hằng số liên hợp/phân ly. Ví dụ, về EC_{50}, ái lực liên kết cao có nghĩa là proteaza liên kết đặc hiệu với protein đích với EC_{50} là nhỏ hơn khoảng 10 ng/mL, 9 ng/mL, 8 ng/mL, 7 ng/mL, 6 ng/mL, 5 ng/mL, 4 ng/mL, 3 ng/mL, 2 ng/mL, 1 ng/mL hoặc ít hơn . Ái lực liên kết cao cũng có thể được xác định bằng hằng số phân ly cân bằng (Kd) bằng 10^{-6} M hoặc thấp hơn, như 10^{-7} M, 10^{-8} M, 10^{-10} M, 10^{-11} M hoặc 10^{-12} M hoặc thấp hơn. Về hằng số liên hợp cân bằng (Ka), ái lực liên kết cao là nói chung đi kèm với giá trị Ka lớn hơn hoặc bằng khoảng 10^6 M^{-1}, lớn hơn hoặc bằng khoảng 10^7 M^{-1}, lớn hơn hoặc bằng khoảng 10^8 M^{-1}, hoặc lớn hơn hoặc bằng khoảng 10^9 M^{-1}, 10^{10} M^{-1}, 10^{11} M^{-1} hoặc 10^{12} M^{-1}. Ái lực có thể được ước tính bằng thực nghiệm hoặc ái lực có thể được xác định một cách tương đương, *ví dụ,* bằng so sánh ái lực của hai hoặc hơn kháng thể đối với kháng nguyên cụ thể, ví dụ, bằng cách tính các cặp tỷ số ái lực của kháng thể được thử nghiệm. Ví dụ, các ái lực như vậy có thể là dễ dàng được xác định sử dụng các kỹ thuật thông thường, như bằng ELISA; thẩm tách cân bằng; cộng hưởng plasmon bề mặt; bằng thử nghiệm miễn dịch phóng xạ sử dụng kháng nguyên đích được đánh dấu phóng xạ; hoặc bằng phương pháp khác đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Số liệu ái lực có thể được phân tích, ví dụ, bằng phương pháp của Scatchard *et al.*, *Ann N.Y. Acad. Sci.*, 51:660 (1949) hoặc bằng phân tích hồi quy, ví dụ, sử dụng mô hình hồi quy phi tuyến tính logitic 4 tham số bằng cách sử dụng phương trình: y = ((A-D)/(1+((x/C)^B))) + D, trong đó A là tiệm cận cực tiểu, B là hệ số góc, C là điểm uốn (EC_{50}), và D là tiệm cận cực đại.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, "ED_{50}" là liều (*ví dụ,* mg/kg hoặc nM) proteaza (*ví dụ,* proteaza MTSP-1 được cải biến) mà tạo ra kết quả đặc hiệu (*ví dụ,* phân cắt protein bổ thể C3) trong 50% tổng quần thể (*ví dụ,* tổng lượng C3 có trong mẫu).

Như được sử dụng trong bản mô tả này, "căn bản giống" khi được sử dụng trong viện dẫn đến EC_{50}, hằng số liên hợp (Ka) hoặc hằng số phân ly (Kd), hoặc ED_{50} liều hữu hiệu có nghĩa là Ka, Kd, EC_{50} hoặc ED_{50} nằm trong khoảng từ 5 đến 5000 lần lớn hơn hoặc nhỏ hơn Ka, Kd, EC_{50} hoặc ED_{50}, của MTSP-1 tham chiếu (5-5000 lần lớn hơn hoặc 5-5000 lần nhỏ hơn MTSP-1 tham chiếu, *tức là,* MTSP-1 kiểu dại).

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "cộng hưởng plasmon bề mặt" chỉ hiện tượng quang học mà cho phép phân tích tương tác thời gian thực bằng phát hiệnl các biến đổi về nồng độ protein bên trong chất nền cảm biến sinh học, ví dụ, sử dụng hệ thống BIAcore (GE Healthcare Life Sciences).

Như được sử dụng trong bản mô tả này, protein người là protein được mã hóa bởi phân tử axit nucleic, như ADN, có mặt trong hệ gen của người, bao gồm tất cả các biến thể alen và biến thể bảo toàn của chúng. Biến thể hoặc cải biến của protein là protein người nếu cải biến này dựa trên trình tự kiểu dại hoặc trình tự ưu việt của protein người.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, các gốc α-axit amin có trong tự nhiên là các gốc thuộc 20 α-axit amin được tìm thấy trong tự nhiên mà được hợp nhất vào protein bằng sự nhận biết đặc hiệu của phân tử ARN vận chuyển mang điện với codon ARN thông tin cùng nguồn ở người.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, các axit amin không có trong tự nhiên chỉ các axit amin mà không được mã hóa di truyền.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, "axit nucleic" chỉ ít nhất hai nucleotit hoặc dẫn xuất nucleotit liên kết với nhau, bao gồm axit deoxyribonucleic (ADN) và axit ribonucleic (ARN) và các chất tương tự của chúng, nối với nhau, thường là bằng liên kết phosphodieste. Cũng được bao gồm trong thuật ngữ "axit nucleic" là các chất tương tự của axit nucleic như axit peptit nucleic (APN), ADN phosphorothioat, và các chất tương tự như vậy khác và dẫn xuất hoặc dạng kết hợp của chúng. Axit nucleic cũng bao gồm các dẫn xuất ADN và ARN chứa, ví dụ, chất tương tự nucleotit hoặc

liên kết "khung chính" không phải liên kết phosphodieste, ví dụ, liên kết phosphotrieste, liên kết phosphoramidat, liên kết phosphorothioat, liên kết thioeste, hoặc liên kết peptit (axit peptit nucleic). Thuật ngữ cũng bao gồm, dưới dạng tương đương, dẫn xuất, biến thể và chất tương tự của ARN hoặc ADN được tạo ra từ chất tương tự nucleotit, axit nucleic sợi đơn (có nghĩa hoặc đối nghĩa) và sợi kép. Deoxyribonucleotit bao gồm deoxyadenosin, deoxyxytidin, deoxyguanosin và deoxytymidin. Đối với ARN, bazơ uraxil là uridin. Axit nucleic có thể là sợi đơn hoặc sợi kép. Khi viện dẫn đến đoạn dò hoặc mồi, mà là tùy ý được đánh dấu, như bằng chất đánh dấu phát hiện được, như chất huỳnh quang hoặc chất đánh dấu phóng xạ, các phân tử sợi đơn được bao hàm. Các phân tử như vậy thường có chiều dài sao cho đích của chúng là độc nhất thống kê hoặc có số lượng bản sao thấp (thường là nhỏ hơn 5, nói chung là nhỏ hơn 3) để dò hoặc làm mồi cho thư viện. Nói chung đoạn dò hoặc mồi chứa ít nhất 14, 16 hoặc 30 nucleotit liên tiếp của trình tự bổ trợ cho hoặc giống hệt với gen nghiên cứu. Các đoạn dò và mồi có thể dài 10, 20, 30, 50, 100 nucleotit hoặc hơn.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, phân tử axit nucleic được phân lập là phân tử axit nucleic được tách từ phân tử axit nucleic khác mà có mặt trong nguồn tự nhiên của phân tử axit nucleic. Phân tử axit nucleic "được phân lập", như phân tử ADN bổ trợ, có thể là căn bản không chứa vật liệu tế bào khác, hoặc môi trường nuôi cấy khi được tạo ra bằng kỹ thuật tái tổ hợp, hoặc căn bản không chứa tiền chất hóa học hoặc hóa chất khác khi được tổng hợp hóa học. Các phân tử axit nucleic được phân lập được lấy làm ví dụ được đưa ra trong bản mô tả này bao gồm các phân tử axit nucleic được phân lập mã hóa proteaza MTSP-1 được đề xuất.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, "tổng hợp", khi tham chiếu đến, ví dụ, phân tử axit nucleic tổng hợp hoặc gen tổng hợp hoặc peptit tổng hợp, chỉ phân tử phân tử axit nucleic hoặc polypeptit được tạo ra bằng các phương pháp tái tổ hợp và/hoặc bằng các phương pháp tổng hợp hóa học.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, "polypeptit" chỉ hai hoặc hơn axit amin được nối cộng hóa trị với nhau. Các thuật ngữ "polypeptit" và "protein" được sử dụng thay thế cho nhau trong bản mô tả này.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, "peptit" chỉ polypeptit có chiều dài từ 2 đến 40 axit amin.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, axit amin mà xảy ra trong các trình tự axit amin được đưa ra trong bản mô tả này được nhận dạng theo các chữ viết tắt ba chữ cái hoặc một chữ cái đã biết của chúng (Bảng 2). Các nucleotit mà có mặt trong các mảnh axit nucleic được ký hiệu bằng các ký hiệu một chữ cái chuẩn được sử dụng phổ biến trong lĩnh vực này.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, "axit amin" là hợp chất hữu cơ chứa nhóm amino và nhóm axit carboxylic. Polypeptit chứa hai axit amin hoặc hơn. Nhằm mục đích trong bản mô tả này, axit amin bao gồm hai mươi axit amin có trong tự nhiên (Bảng 2), các axit amin không tự nhiên và các chất tương tự axit amin (*tức là,* các axit amin trong đó α-cacbon có mạch bên).

Như được sử dụng trong bản mô tả này, axit amin, mà có mặt trong các trình tự axit amin của polypeptit trong bản mô tả này, được nhận dạng các chữ viết tắt ba chữ cái hoặc một chữ cái đã biết rõ của chúng (xem bảng 2). Các nucleotit, mà có mặt trong các phân tử axit nucleic và các mảnh, được ký hiệu bằng các ký hiệu một chữ cái chuẩn được sử dụng phổ biến trong lĩnh vực này.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, "gốc axit amin" chỉ axit amin được tạo ra khi phân cắt hóa học (thủy phân) polypeptit ở liên kết peptit của nó. Các gốc axit amin được mô tả trong bản mô tả này được giả định là ở dạng đồng phân "L". Các gốc ở dạng đồng phân "D", mà được ký hiệu như vậy, có thể được thay cho bất kỳ gốc L-axit amin nào miễn là đặc tính chức năng mong muốn vẫn được polypeptit giữ lại. NH_2 chỉ nhóm amino tự do có mặt ở đầu tận cùng amino của polypeptit. COOH chỉ nhóm carboxy tự do có mặt ở đầu tận cùng carboxyl của polypeptit. Theo danh pháp polypeptit chuẩn được mô tả trong *J. Biol. Chem.*, 243: 3557-3559 (1968), và được chấp nhận trong 37 C.F.R. §§ 1.821-1.822, các chữ viết tắt đối với các gốc axit amin là được thể hiện trong bảng 2:

Bảng 2: Bảng tương ứng

Ký hiệu		
1 chữ cái	**3 chữ cái**	**Axit amin**
Y	Tyr	Tyrosin
G	Gly	Glyxin
F	Phe	Phenylalanin
M	Met	Methionin
A	Ala	Alanin
S	Ser	Serin
I	Ile	Isoloxin
L	Leu	Loxin
T	Thr	Treonin
V	Val	Valin
P	Pro	Prolin
K	Lys	Lysin
H	His	Histidin
Q	Gln	Glutamin
E	Glu	Axit glutamic
Z	Glx	Glu và/hoặc Gln
W	Trp	Tryptophan
R	Arg	Arginin
D	Asp	Axit aspartic
N	Asn	Asparagin
B	Asx	Asn và/hoặc Asp
C	Cys	Cystein
X	Xaa	Chưa biết hoặc khác

Tất cả các trình tự gốc axit amin được trình bày trong bản mô tả này bằng công thức đều có chiều từ trái sang phải theo hướng thông thường từ đầu tận cùng amino đến đầu tận cùng carboxyl. Ngoài ra, cụm từ "gốc axit amin" được định nghĩa là bao gồm các axit amin nêu trong Bảng tương ứng (Bảng 2), các axit amin được cải biến, không tự nhiên và không thông thường. Hơn thế nữa, dấu gạch ở đầu hoặc cuối trình tự gốc axit amin chỉ ra liên kết peptit với trình tự khác của một hoặc nhiều gốc axit amin hoặc với nhóm đầu tận cùng amino như NH_2 hoặc với nhóm đầu tận cùng carboxyl như COOH.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, "các axit amin có trong tự nhiên" chỉ chỉ 20 L-axit amin có mặt trong polypeptit. Như được sử dụng trong bản mô tả này, các gốc α-axit amin có trong tự nhiên là các gốc thuộc 20 α-axit amin được tìm thấy trong tự nhiên mà được hợp nhất vào protein bằng sự nhận biết đặc hiệu của phân tử ARN vận chuyển mang điện với codon ARN thông tin cùng nguồn của nó ở người.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, "axit amin không tự nhiên" chỉ hợp chất hữu cơ có cấu trúc tương tự axit amin tự nhiên nhưng đã được cải biến cấu trúc để bắt chước cấu trúc và khả năng phản ứng của axit amin tự nhiên. Do đó, các axit amin không có trong tự nhiên bao gồm, ví dụ, các axit amin hoặc các chất tương tự của các axit amin không phải 20 axit amin có trong tự nhiên và bao gồm, nhưng không giới hạn ở, D-chất đồng phân lập thể của axit amin. Các axit amin không tự nhiên được lấy làm ví dụ là đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này, và bao gồm, nhưng không giới hạn ở, para-axetyl phenylalanin, para-azido phenylalanin, axit 2-Aminoadipic (Aad), axit 3-Aminoadipic (bAad), axit β-alanin/β-Amino-propionic (Bala), axit 2-Aminobutyric (Abu), axit 4-Aminobutyric /axit piperidinic (4Abu), axit 6-Aminocaproic (Acp), axit 2-Aminoheptanoic (Ahe), axit 2-Aminoisobutyric (Aib), axit 3-Aminoisobutyric (Baib), axit 2-Aminopimelic (Apm), axit 2,4-Diaminobutyric (Dbu), Desmosin (Des), axit 2,2'-Diaminopimelic (Dpm), axit 2,3-Diaminopropionic (Dpr), N-Etylglyxin (EtGly), N-Etylasparagin (EtAsn), Hydroxylysin (Hyl), allo-Hydroxylysin (Ahyl), 3-Hydroxyprolin (3Hyp), 4-Hydroxyprolin (4Hyp), Isodesmosin (Ide), allo-Isoloxin (Aile), N-Metylglyxin, sarcosin (MeGly), N-Metylisoloxin (MeIle), 6-N-Metyllysin (MeLys), N-Metylvalin (MeVal), Norvalin (Nva), Norloxin (Nle), và Ornithin (Orn). Các axit amin không tự

nhiên được lấy làm ví dụ được mô tả trong bản mô tả này và là đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, hỗn hợp đẳng động học là hỗn hợp trong đó tỷ số mol của axit amin đã được điều chỉnh dựa trên tỷ lệ phản ứng được thông báo của chúng (xem, *ví dụ*, Ostresh *et al.* (1994) *Biopolymers* 34:1681).

Như được sử dụng trong bản mô tả này, cấu trúc ADN là phân tử ADN sợi đơn hoặc sợi kép, mạch thẳng hoặc mạch vòng mà chứa các đoạn ADN được kết hợp và đặt kề nhau theo cách không được tìm thấy trong tự nhiên. Các cấu trúc ADN tồn tại do thao tác của con người, và bao gồm các dòng và các bản sao khác của các phân tử được thao tác.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, đoạn ADN là phần của phân tử ADN lớn hơn có các thuộc tính cụ thể. Ví dụ, đoạn ADN mã hóa polypeptit cụ thể là phần của phân tử ADN dài hơn, như plasmit hoặc mảnh plasmit, mà, khi đọc theo hướng từ 5' đến 3', mã hóa trình tự axit amin của polypeptit cụ thể.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ gen cùng nguồn có nghĩa là polypeptit hoặc protein thu được từ một loài là bản sao chức năng của polypeptit hoặc protein từ loài khác. Các khác biệt trình tự trong số các gen cùng nguồn là do sự hình thành loài.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ polynucleotit có nghĩa là polyme sợi đơn hoặc sợi kép gồm các bazơ deoxyribonucleotit hoặc ribonucleotit được đọc từ đầu 5' đến đầu 3'. Polynucleotit bao gồm ARN và ADN, và có thể được phân lập từ nguồn tự nhiên, được tổng hợp in vitro, hoặc được điều chế từ chế phẩm kết hợp gồm các phân tử tự nhiên và tổng hợp. Chiều dài của phân tử polynucleotit được đưa ra trong bản mô tả này là theo nucleotit (viết tắt là "nt") hoặc cặp bazơ (viết tắt là "bp"). Thuật ngữ các nucleotit được sử dụng đối với các phân tử sợi đơn và sợi kép trong đó ngữ cảnh cho phép. Khi thuật ngữ được áp dụng cho các phân tử sợi kép, nó được sử dụng để chỉ toàn bộ chiều dài và sẽ được hiểu là tương đương với thuật ngữ cặp bazơ. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ nhận thấy rằng hai sợi của polynucleotit sợi kép có thể khác nhau không đáng kể về chiều dài và các đầu của chúng có thể là so le; do đó tất cả các nucleotit trong phân tử polynucleotit sợi kép

không thể được bắt cặp. Các đầu không bắt cặp như vậy sẽ, nói chung, có chiều dài không quá 20 nucleotit.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, sắp hàng trình tự chỉ việc sử dụng sự tương đồng để sắp hàng hai hoặc hơn trình tự nucleotit hoặc axit amin. Thông thường, hai hoặc hơn trình tự mà có quan hệ giống hệt tới 50% hoặc hơn được sắp hàng. Nhóm trình tự được sắp hàng chỉ 2 trình tự hoặc hơn mà được sắp hàng ở các vị trí tương ứng và có thể bao gồm sắp hàng trình tự được tạo ra từ ARN, như EST và ADN bổ trợ khác, được sắp hàng với trình tự ADN của hệ gen. Polypeptit hoặc phân tử axit nucleic liên quan hoặc biến thể có thể được sắp hàng bằng bất kỳ phương pháp đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Các phương pháp như vậy thường là tối đa hóa trùng khớp, và bao gồm các phương pháp, như sử dụng sắp hàng thủ công và bằng sử dụng nhiều chương trình sắp hàng khả dụng (*ví dụ*, BLASTP) và dạng khác đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Bằng cách sắp hàng trình tự polypeptit hoặc axit nucleic, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này có thể nhận dạng các phần hoặc vị trí tương tự, sử dụng các gốc axit amin bảo toàn và giống hệt làm bảng chỉ dẫn. Ngoài ra, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này cũng có thể sử dụng các gốc axit amin hoặc nucleotit bảo toàn làm bảng chỉ dẫn để tìm các gốc axit amin hoặc nucleotit tương ứng giữa và trong số các trình tự của người và không phải của người. Các vị trí tương ứng cũng có thể là dựa trên sắp hàng cấu trúc, ví dụ bằng sử dụng phương pháp sắp hàng protein cấu trúc được mô phỏng bằng máy tính. Trong các trường hợp khác, vùng tương ứng có thể được nhận dạng. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này cũng có thể sử dụng gốc axit amin bảo toàn làm bảng chỉ dẫn để tìm gốc axit amin tương ứng giữa và trong số các trình tự của người và không phải của người.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, "giống hệt trình tự" (đồng nhất trình tự) chỉ số lượng axit amin hoặc nucleotit bazơ giống hệt hoặc tương tự trong so sánh giữa polypeptit hoặc polynucleotit thử nghiệm và tham chiếu. Giống hệt trình tự có thể được xác định bằng sắp hàng các trình tự axit nucleic hoặc protein để nhận dạng vùng tương tự hoặc giống hệt. Nhằm mục đích trong bản mô tả này, giống hệt trình tự nói chung được xác định bằng sắp hàng để nhận dạng giống hệt các gốc. Sắp hàng có thể là cục bộ hoặc toàn cục. Trùng khớp, ghép cặp nhầm và khoảng trống có thể được nhận dạng giữa các trình tự được so sánh. Khoảng trống là ký tự rỗng axit amin hoặc

nucleotit cài giữa các gốc của các trình tự được sắp hàng sao cho các ký tự giống hệt hoặc tương tự được sắp hàng. Nói chung, có thể có các khoảng trống bên trong và khoảng trống cuối. Giống hệt trình tự có thể được xác định bằng xét đến các khoảng trống là số lượng giống hệt các gốc/ chiều dài của trình tự ngắn nhất x 100. Khi sử dụng điểm trừ khoảng trống, giống hệt trình tự có thể được xác định với không có điểm trừ đối với các khoảng trống cuối (*ví dụ,* các khoảng trống cuối là không được trừ). Theo cách khác, giống hệt trình tự có thể được xác định mà không xét đến các khoảng trống là số lượng vị trí giống hệt /chiều dài của toàn trình tự được sắp hàng x 100.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, "ở vị trí tương ứng với" hoặc viện dẫn rằng các nucleotit hoặc vị trí axit amin "tương ứng với" các nucleotit hoặc vị trí axit amin trong trình tự được bộc lộ, như nêu trong Danh mục trình tự, chỉ các nucleotit hoặc vị trí axit amin được nhận dạng khi sắp hàng với trình tự được bộc lộ để tối đa hóa mức giống hệt sử dụng thuật toán sắp hàng chuẩn, như thuật toán GAP. Nhằm mục đích trong bản mô tả này, sắp hàng trình tự MTSP-1 là đối với trình tự axit amin của vùng proteaza MTSP-1 của người nêu trong SEQ ID NO: 2, hoặc đặc biệt MTSP-1 tham chiếu có SEQ ID NO:4. bằng cách sắp hàng các trình tự, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này có thể nhận dạng các gốc tương ứng, ví dụ, sử dụng các gốc axit amin bảo toàn và giống hệt làm bảng chỉ dẫn. Nói chung, để nhận dạng các vị trí tương ứng, trình tự axit amin được sắp hàng sao cho thu được trùng khớp thứ tự cao nhất (xem, *ví dụ*: *Computational Molecular Biology*, Lesk, A.M., ed., Oxford University Press, New York, 1988; *Biocomputing: Informatics and Genome Projects*, Smith, D.W., ed., Academic Press, New York, 1993; *Computer Phân tích của SEQuence Data, Part I*, Griffin, A.M., and Griffin, H.G., eds., Humana Press, New Jersey, 1994; *Sequence Phân tích trong Molecular Biology*, von Heinje, G., Academic Press, 1987; và *Sequence Phân tích Primer*, Gribskov, M. and Devereux, J., eds., M Stockton Press, New York, 1991; và Carillo *et al.* (1988) *SIAM J Applied Math* 48:1073). Theo cách khác, người có hiểu biết trung bình có thể đếm số lượng các gốc bằng số chymotrypsin, nhờ đó nhận dạng các gốc tương ứng. Đối với các trình tự có liên quan mật thiết, thuật toán máy tính là không cần thiết; sắp hàng có thể được thực hiện bằng cách quan sát.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, "sắp hàng toàn cục" là sắp hàng mà sắp cho thẳng hai trình tự từ đầu đến cuối, sắp hàng mỗi chữ cái trong mỗi trình tự chỉ một lần. Hàng sắp được tạo ra, bất kể có tương tự hoặc giống hệt hay không giữa các trình tự. Ví dụ, 50% giống hệt trình tự dựa trên "sắp hàng toàn cục" có nghĩa là trong sắp hàng trình tự đầy đủ của hai trình tự được so sánh mỗi trình tự dài 100 nucleotit, 50% số gốc là giống nhau. Cần hiểu rằng sắp hàng toàn cục cũng có thể được sử dụng khi xác định giống hệt trình tự ngay cả khi chiều dài của các trình tự được sắp hàng là không giống nhau. Các khác biệt trong các đầu tận cùng của các trình tự sẽ được xem xét khi xác định giống hệt trình tự, trừ khi "không có điểm trừ đối với các khoảng trống cuối" được chọn. Nói chung, sắp hàng toàn cục được sử dụng đối với các trình tự mà có chung mức tương tự đáng kể trên hầu hết chiều dài của chúng. Ví dụ thuật toán thực hiện sắp hàng toàn cục bao gồm thuật toán Needleman-Wunsch (Needleman *et al.* (1970) *J. Mol. Biol.* 48: 443). Ví dụ các chương trình thực hiện sắp hàng toàn cục là khả dụng công khai và bao gồm Global Sequence Alignment Tool khả dụng tại website của Trung tâm Thông tin Công nghệ Sinh học Quốc gia (National Center for Biotechnology Information: NCBI) (ncbi.nlm.nih.gov/), và chương trình khả dụng tại deepc2.psi.iastate.edu/aat/align/align.html.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, "sắp hàng cục bộ" là việc sắp hàng mà sắp cho thẳng hai trình tự, nhưng chỉ sắp các dạng các phần của các trình tự mà có chung mức tương tự hoặc mức giống hệt. Do đó, sắp hàng cục bộ xác định liệu các đoạn con của một trình tự có mặt trong trình tự khác hay không. Nếu không có mức tương tự, không có hàng được sắp nào được quay trở lại. Thuật toán sắp hàng cục bộ bao gồm thuật toán BLAST hoặc Smith-Waterman (*Adv. Appl. Math.* 2: 482 (1981)). Ví dụ, 50% giống hệt trình tự dựa trên "sắp hàng cục bộ" có nghĩa là trong sắp hàng trình tự đầy đủ của hai trình tự được so sánh có chiều dài bất kỳ, vùng tương tự hoặc giống hệt dài 100 nucleotit có 50% số gốc là giống nhau trong vùng tương tự hoặc giống hệt.

Nhằm mục đích trong bản mô tả này, giống hệt trình tự có thể được xác định bằng các chương trình thuật toán sắp hàng chuẩn được sử dụng với điểm trừ khoảng trống mặc định được thiết lập bởi mỗi nhà cung cấp. Các thông số mặc định đối với chương trình GAP có thể bao gồm: (1) ma trận so sánh một toán hạng (chứa giá trị bằng 1 đối với các trường hợp giống hệt và 0 đối với các trường hợp không giống hệt)

và ma trận so sánh có trọng lượng của Gribskov *et al.* (1986) *Nucl. Acids Res.* 14: 6745, như được mô tả bởi Schwartz và Dayhoff, eds., *Atlas of Protein Sequence and Structure*, National Biomedical Research Foundation, pp. 353-358 (1979); (2) điểm trừ bằng 3,0 đối với mỗi khoảng trống và điểm trừ bổ sung 0,10 đối với mỗi ký hiệu trong mỗi khoảng trống; và (3) không có điểm trừ đối với các khoảng trống cuối. Bất kể bất kỳ hai phân tử axit nucleic có trình tự nucleotit hoặc bất kỳ hai polypeptit có trình tự axit amin mà là ít nhất 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% hoặc 99% "giống hệt," hoặc các biến thể tương tự có chỉ dẫn phần trăm giống hệt, có thể được xác định sử dụng các thuật toán máy tính đã biết dựa trên sắp hàng cục bộ hoặc toàn cục (xem *ví dụ*, wikipedia.org/wiki/Sequence_alignment_software, cung cấp các đường dẫn đến hàng chục cơ sở dữ liệu và chương trình sắp hàng khả dụng đã biết và công khai). Nói chung, nhằm mục đích trong bản mô tả này giống hệt trình tự được xác định sử dụng các thuật toán máy tính dựa trên sắp hàng toàn cục, như công cụ sắp hàng trình tự Needleman-Wunsch Global Sequence Alignment Tool khả dụng từ NCBI/BLAST (blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi?CMD=Web&Page_TYPE=BlastHome); LAlign (William Pearson thực thi thuật toán Huang and Miller (*Adv. Appl. Math.* (1991) 12:337-357)); và chương trình từ Xiaoqui Huang khả dụng tại deepc2.psi.iastate.edu/aat/align/align.html. Nói chung, khi so sánh trình tự nucleotit trong bản mô tả này, sắp hàng với điểm trừ đối với các khoảng trống cuối được sử dụng. Sắp hàng cục bộ cũng có thể được sử dụng khi các trình tự được so sánh căn bản là dài bằng nhau.

Do đó, như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "mức giống hệt" (mức đồng nhất) thể hiện so sánh hoặc sắp hàng giữa polypeptit hoặc polynucleotit thử nghiệm và tham chiếu. Trong một ví dụ không giới hạn, “ít nhất 90% giống hệt với” chỉ phần trăm giống hệt từ 90% đến 100% so với polypeptit hoặc polynucleotit tham chiếu. Mức giống hệt ở 90% hoặc hơn chỉ ra thực tế rằng, giả định nhằm lấy làm ví dụ, chiều dài polypeptit hoặc polynucleotit thử nghiệm và tham chiếu gồm 100 axit amin hoặc nucleotit được so sánh, không quá 10% (*tức là,* 10 trên 100) axit amin hoặc nucleotit trong polypeptit hoặc polynucleotit thử nghiệm khác với polypeptit tham chiếu. So sánh tương tự có thể được tạo ra giữa các polynucleotit thử nghiệm và tham chiếu. Các khác biệt như vậy có thể được coi là đột biến điểm được phân bố ngẫu

nhiên trên toàn chiều dài của trình tự axit amin hoặc chúng có thể được nhóm trong một hoặc nhiều vị trí có chiều dài khác nhau lên đến mức tối đa cho phép, *ví dụ*, 10/100 khác biệt axit amin (xấp xỉ 90% giống hệt). Các khác biệt cũng có thể là do loại bỏ hoặc cắt cụt gốc axit amin. Các khác biệt được xác định là các thay thế, cài thêm hoặc loại bỏ axit nucleic hoặc axit amin. Tùy theo chiều dài của trình tự so sánh, ở mức tương đồng hoặc giống hệt lớn hơn khoảng 85-90%, kết quả có thể độc lập với chương trình và bộ thông số gap; mức giống hệt cao như vậy có thể được đánh giá dễ dàng, thường không dựa vào phần mềm.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, liên kết disulfua (cũng gọi là liên kết S-S hoặc cầu nối disulfua) là liên kết đơn cộng hóa trị được tạo ra từ sự liên kết của các nhóm thiol. Các liên kết disulfua trong protein được tạo ra giữa các nhóm thiol của các gốc cystein, và ổn định tương tác giữa các vùng polypeptit.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, "được ghép" hoặc "được liên hợp" có nghĩa được gắn qua tương tác cộng hóa trị hoặc không cộng hóa trị.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, "mồi" chỉ phân tử axit nucleic mà có thể đóng vai trò điểm khởi đầu tổng hợp ADN định hướng trên khuôn trong điều kiện thích hợp (*ví dụ*, với sự có mặt của bốn nucleosit triphosphat khác nhau và chất trùng hợp, như ADN polymeraza, ARN polymeraza hoặc enzym phiên mã ngược) trong đệm thích hợp và ở nhiệt độ thích hợp. Cần lưu ý rằng một số phân tử axit nucleic có thể đóng vai trò "dò" và "mồi." Mồi, tuy nhiên, có nhóm 3' hydroxyl cho việc kéo dài. Mồi có thể được sử dụng trong nhiều phương pháp, bao gồm, ví dụ, phản ứng chuỗi sử dụng polymeraza (PCR), enzym phiên mã ngược (RT)-PCR, RNA PCR, LCR, multiplex PCR, panhandle PCR, PCR bẫy, PCR biểu hiện, 3' và 5' RACE, in situ PCR, PCR qua trung gian gắn và các quy trình khuếch đại khác.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, "mồi" chỉ oligonucleotit chứa hai hoặc hơn deoxyribonucleotit hoặc ribonucleotit, thường là nhiều hơn ba, từ đó tổng hợp sản phẩm kéo dài mồi có thể được khởi đầu. Các điều kiện thực nghiệm để tiến hành tổng hợp bao gồm có mặt nucleosit triphosphat và chất cho việc trùng hợp và kéo dài, như ADN polymeraza, và đệm, nhiệt độ và pH thích hợp.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, "cặp mồi" chỉ bộ mồi mà bao gồm mồi 5' (ngược) mà lai với đầu 5' của trình tự được khuếch đại (*ví dụ* bằng PCR) và mồi 3' (xuôi) mà lai với sợi bổ trợ đầu 3' của trình tự được khuếch đại.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, "lai đặc hiệu" chỉ việc ủ, bằng tạo cặp bazơ bổ trợ, của phân tử axit nucleic (*ví dụ* oligonucleotit) với phân tử axit nucleic đích. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này đã biết các thông số in vitro và in vivo tác động đến sự lai đặc hiệu, như chiều dài và thành phần của phân tử cụ thể. Các thông số đặc biệt liên quan đến lai in vitro còn bao gồm nhiệt độ ủ và rửa, thành phần đệm và nồng độ muối. Ví dụ điều kiện rửa để loại bỏ phân tử axit nucleic liên kết không đặc hiệu ở mức nghiêm ngặt cao là 0,1 x SSPE, 0,1% SDS, 65°C, và ở mức nghiêm ngặt trung bình là 0,2 x SSPE, 0,1% SDS, 50°C. Điều kiện nghiêm ngặt tương đương là đã biết trong lĩnh vực này. Người có hiểu biết trung bình có thể dễ dàng điều chỉnh các thông số này để đạt được sự lai đặc hiệu phân tử axit nucleic với phân tử axit nucleic đích thích hợp cho ứng dụng cụ thể.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, căn bản giống hệt với sản phẩm có nghĩa là đủ tương tự sao cho đặc tính nghiên cứu là đủ không đổi sao cho sản phẩm căn bản giống hệt có thể được sử dụng ở vị trí của sản phẩm.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, cũng cần hiểu rằng các thuật ngữ "căn bản giống hệt" hoặc "tương tự" thay đổi theo ngữ cảnh như được hiểu bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực liên quan.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, dạng kiểu dại của polypeptit hoặc phân tử axit nucleic là dạng được mã hóa bởi gen hoặc bằng trình tự mã hóa được mã hóa bởi gen. Thông thường, dạng kiểu dại của gen, hoặc phân tử được mã hóa nhờ đó, không chứa đột biến hoặc các cải biến khác mà làm biến đổi chức năng hoặc cấu trúc. Thuật ngữ kiểu dại cũng bao hàm các dạng với biến thể alen khi xảy ra trong số và giữa các loài.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, dạng chiếm ưu thế của polypeptit hoặc phân tử axit nucleic chỉ dạng của phân tử là dạng chính được tạo ra từ gen. "dạng chiếm ưu thế" thay đổi giữa các nguồn. Ví dụ, các loại tế bào hoặc mô khác nhau có thể có thể tạo ra các dạng polypeptit khác nhau, ví dụ, bằng cắt ghép chuyển đổi

và/hoặc bằng cách xử lý protein chuyển đổi. Trong mỗi loại tế bào hoặc mô, polypeptit khác có thể là "dạng chiếm ưu thế."

Như được sử dụng trong bản mô tả này, biến thể alen hoặc biến đổi alen chỉ bất kỳ hai hoặc hơn các dạng khác của gen nằm trên cùng locut nhiễm sắc thể. Biến thể alen phát sinh tự nhiên qua đột biến, và có thể dẫn đến đa dạng kiểu hình trong quần thể. Đột biến gen có thể là lặn (không thay đổi trong polypeptit được mã hóa) hoặc có thể mã hóa polypeptit có trình tự axit amin biến đổi. Thuật ngữ "biến thể alen" cũng được sử dụng trong bản mô tả này chỉ protein được mã hóa bởi biến thể alen của gen. Thường là dạng tham chiếu của gen mã hóa dạng kiểu dại và/hoặc dạng chiếm ưu thế của polypeptit từ quần thể hoặc thành viên tham chiếu duy nhất của loài. Thông thường, các biến thể alen, mà bao gồm biến thể giữa và trong số các loài, có ít nhất 80%, 90% hoặc lớn hơn mức giống hệt axit amin với kiểu dại và/hoặc dạng chiếm ưu thế từ cùng loài; mức giống hệt phụ thuộc vào gen và bất kể so sánh là liên loài hoặc trong loài. Nói chung, trong loài các biến thể alen có ít nhất hoặc ít nhất khoảng 80%, 85%, 90% hoặc 95% mức giống hệt hoặc lớn hơn với kiểu dại và/hoặc dạng chiếm ưu thế, bao gồm ít nhất hoặc ít nhất khoảng 96%, 97%, 98%, 99% hoặc lớn hơn mức giống hệt với kiểu dại và/hoặc dạng chiếm ưu thế của polypeptit.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, "alen," mà được sử dụng thay thế cho nhau trong bản mô tả này với "biến thể alen" chỉ các dạng khác của gen hoặc phần của chúng. Alen nằm trên cùng locut hoặc vị trí trên nhiễm sắc thể tương đồng. Khi đối tượng có hai alen giống hệt của gen, đối tượng được coi là đồng hợp tử về gen hoặc alen đó. Khi đối tượng có hai alen khác nhau của gen, đối tượng được coi là dị hợp tử về gen đó. Alen của gen cụ thể có thể khác nhau về một nucleotit duy nhất hoặc vài nucleotit, và có thể bao gồm thay thế, loại bỏ và cài thêm các nucleotit. Alen của gen cũng có thể là dạng của gen chứa đột biến.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, các biến thể loài chỉ biến thể trong polypeptit trong số các loài khác nhau, bao gồm các loài động vật có vú khác nhau, như chuột nhắt và người. Nói chung, các biến thể loài có khoảng hoặc ít nhất 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% hoặc 99% hoặc hơn giống hệt trình tự. Các gốc tương ứng giữa và trong số các biến thể loài có thể được xác định bằng so sánh và sắp hàng trình tự để tối đa hóa số lượng so khớp các

nucleotit hoặc các gốc, ví dụ, sao cho mức giống hệt giữa các trình tự là bằng hoặc lớn hơn 95%, bằng hoặc lớn hơn 96%, bằng hoặc lớn hơn 97%, bằng hoặc lớn hơn 98% hoặc bằng lớn hơn 99%. Vị trí nghiên cứu là tiếp theo được gán số trong phân tử axit nucleic tham chiếu. Sắp hàng có thể được tác động thủ công hoặc bằng mắt, đặc biệt, trong đó giống hệt trình tự là lớn hơn 80%.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, biến thể cắt ghép chỉ biến thể được tạo ra bằng cách xử lý khác nhau của sản phẩm phiên mã bậc một của ADN hệ gen mà dẫn đến nhiều hơn một loại mARN.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, cải biến là trong viện dẫn đến cải biến trình tự axit amin của polypeptit hoặc trình tự nucleotit trong phân tử axit nucleic và bao gồm loại bỏ, cài thêm, và thay thế axit amin và các nucleotit, theo thứ tự.

Nhằm mục đích trong bản mô tả này, các thay thế, loại bỏ và/hoặc cài thêm axit amin, có thể được tạo ra trong bất kỳ polypeptit MTSP-1 hoặc mảnh có hoạt tính xúc tác của chúng với điều kiện protein thu được có hoạt tính proteaza hoặc hoạt tính khác (hoặc, nếu cần, các thay đổi như vậy có thể được tạo ra để loại bỏ hoạt tính). Cải biến có thể được tạo ra bằng cách tạo ra các thay thế axit amin bảo toàn và cũng các thay thế axit amin không bảo toàn. Ví dụ, các thay thế axit amin mà mong muốn hoặc có lợi là làm biến đổi đặc tính của các protein có thể được tạo ra. Theo một phương án, đột biến mà ngăn ngừa phân hủy polypeptit có thể được tạo ra. Nhiều proteaza phân cắt sau các gốc bazơ, như R và K; để loại bỏ phân cắt như vậy, gốc bazơ được thay thế bằng gốc phi bazơ. Tương tác của proteaza với chất ức chế có thể được phong bế trong khi vẫn giữ được hoạt tính xúc tác bằng tác động đến thay đổi không bảo toàn ở vị trí tương tác của chất ức chế với proteaza. Các hoạt tính khác cũng có thể được biến đổi. Ví dụ, sự liên kết thụ thể có thể được biến đổi mà không làm biến đổi hoạt tính xúc tác.

Các thay thế axit amin được bao hàm bao gồm thay thế bảo toàn, như các dạng nêu trong bảng 3, mà không loại bỏ hoạt tính phân giải protein. Như được mô tả trong bản mô tả này, thay thế mà làm biến đổi đặc tính của các protein, như loại bỏ vị trí phân cắt và các vị trí như vậy khác cũng được bao hàm; thay thế như vậy là nói chung không bảo toàn, nhưng có thể dễ dàng được tác động bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thay thế bảo toàn thích hợp của axit amin là đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này và có thể được tạo ra nói chung mà không làm biến đổi hoạt tính sinh học của phân tử thu được. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này nhận biết rằng, nói chung, các thay thế axit amin đơn lẻ trong vùng không thiết yếu của polypeptit không căn bản làm biến đổi hoạt tính sinh học (xem, *ví dụ*, Watson *et al.* Molecular Biology of gen, 4th Edition, 1987, The Benjamin/Cummings Pub. Co., p.224). Thay thế như vậy có thể được tạo ra theo các dạng nêu trong bảng 3 như sau:

Bảng 3

Gốc ban đầu	Ví dụ thay thế bảo toàn
Ala (A)	Gly; Ser
Arg (R)	Lys
Asn (N)	Gln; His
Cys (C)	Ser
Gln (Q)	Asn
Glu (E)	Asp
Gly (G)	Ala; Pro
His (H)	Asn; Gln
Ile (I)	Leu; Val
Leu (L)	Ile; Val
Lys (K)	Arg; Gln; Glu
Met (M)	Leu; Tyr; Ile
Phe (F)	Met; Leu; Tyr
Ser (S)	Thr
Thr (T)	Ser
Trp (W)	Tyr
Tyr (Y)	Trp; Phe
Val (V)	Ile; Leu

Các thay thế khác cũng được phép và có thể được xác định bằng thực nghiệm hoặc theo các thay thế bảo toàn đã biết.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ khởi điểm có nghĩa là phần gen chứa trình tự ADN mà giúp cho việc liên kết với ARN polymeraza và khởi đầu phiên mã. Khởi điểm thường được tìm thấy, nhưng không luôn luôn, trong vùng không mã hóa 5' của gen.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, polypeptit hoặc protein được phân lập hoặc tinh chế hoặc phần có hoạt tính sinh học của nó là căn bản không chứa vật liệu tế bào hoặc protein tạp khác từ tế bào mô từ đó protein được tạo ra, hoặc căn bản không chứa tiền chất hóa học hoặc hóa chất khác khi được tổng hợp hóa học. Các chế phẩm có thể được xác định là căn bản không chứa nếu chúng không chứa tạp chất dễ phát hiện như được xác định bằng chuẩn các phương pháp phân tích, như sắc ký lớp mỏng (TLC), điện di gel và sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC), được sử dụng bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này để đánh giá độ tinh khiết như vậy, hoặc đủ tinh khiết sao cho tinh chế tiếp không thể làm biến đổi ở mức phát hiện được đặc tính vật lý và hóa học, như hoạt tính enzym và hoạt tính sinh học, của chất. Các phương pháp tinh chế hợp chất tạo ra căn bản hợp chất tinh khiết về mặt hóa học là đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Hợp chất căn bản tinh khiết về mặt hóa học, tuy nhiên, có thể là hỗn hợp của chất đồng phân lập thể. Trong các trường hợp như vậy, tinh chế tiếp có thể gia tăng hoạt tính đặc hiệu của hợp chất.

Thuật ngữ căn bản không chứa vật liệu tế bào bao gồm các chế phẩm của protein trong đó protein được tách từ thành phần tế bào của tế bào từ đó nó được phân lập hoặc được tạo ra bằng phương pháp tái tổ hợp. Theo một phương án, thuật ngữ căn bản không chứa vật liệu tế bào bao gồm các chế phẩm của protein proteaza có ít hơn mà khoảng 30% (trọng lượng khô) protein phi proteaza (còn gọi trong bản mô tả này là protein tạp), nói chung nhỏ hơn khoảng 20% protein phi proteaza hoặc 10% protein phi proteaza hoặc ít hơn mà khoảng 5% protein phi proteaza. Khi protein proteaza hoặc phần hoạt tính của nó được tạo ra bằng phương pháp tái tổ hợp, nó cũng là căn bản không chứa môi trường nuôi cấy, *tức là,* môi trường nuôi cấy thể hiện nhỏ hơn, khoảng, hoặc bằng 20%, 10% hoặc 5% thể tích của chế phẩm protein proteaza.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ căn bản không chứa tiền chất hóa học hoặc hóa chất khác bao gồm các chế phẩm của protein proteaza trong đó protein được tách từ tiền chất hóa học hoặc hóa chất khác mà tham gia vào tổng hợp

protein. Thuật ngữ bao gồm các chế phẩm của protein proteaza có nhỏ hơn khoảng 30% (trọng lượng khô), 20%, 10%, 5% hoặc ít hơn tiền chất hóa học hoặc hóa chất hoặc thành phần phi proteaza.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, sản xuất bằng phương pháp tái tổ hợp bằng sử dụng phương pháp ADN tái tổ hợp chỉ sử dụng các phương pháp đã biết về sinh học phân tử để biểu hiện protein được mã hóa bởi ADN được tách dòng.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, "biểu hiện" chỉ quá trình nhờ đó polypeptit được tạo ra bằng phiên mã và dịch mã Polynucleotit. Mức biểu hiện của polypeptit có thể được đánh giá sử dụng bất kỳ phương pháp đã biết trong lĩnh vực này, bao gồm, ví dụ, các phương pháp xác định lượng polypeptit được tạo ra từ tế bào chủ. Các phương pháp như vậy có thể bao gồm, nhưng không giới hạn ở, định lượng polypeptit trong dịch tan tế bào bằng ELISA, Nhuộm Coomassie Blue sau điện di gel, thử nghiệm protein Lowry và thử nghiệm protein Bradford.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, "tế bào chủ" là tế bào được sử dụng để nhận, duy trì, sản xuất và/hoặc khuếch đại vectơ. Tế bào chủ cũng có thể được sử dụng để biểu hiện polypeptit được mã hóa bởi vectơ. Axit nucleic chứa trong vectơ được sao chép khi tế bào chủ phân chia, nhờ đó khuếch đại axit nucleic.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, "vectơ" hoặc "plasmit" là axit nucleic sao chép được từ đó một hoặc nhiều protein khác loại có thể được biểu hiện khi vectơ được biến nạp vào tế bào chủ thích hợp. Viện dẫn đến vectơ bao gồm các yếu tố riêng biệt mà được sử dụng để đưa axit nucleic khác loại vào tế bào để biểu hiện hoặc sao chép của chúng. Viện dẫn đến vectơ cũng bao gồm các dạng vectơ trong đó axit nucleic mã hóa polypeptit hoặc mảnh của chúng có thể được đưa vào, thường là bằng cắt và gắn giới hạn. Viện dẫn đến vectơ cũng bao gồm các dạng vectơ mà chứa axit nucleic mã hóa proteaza, như MTSP-1 được cải biến. Vectơ được sử dụng để đưa axit nucleic mã hóa polypeptit vào tế bào chủ để khuếch đại axit nucleic hoặc để biểu hiện/hiển thị polypeptit được mã hóa bởi axit nucleic. Vectơ thường vẫn là episom, nhưng có thể được thiết kế để tác động hợp nhất gen hoặc phần của nó vào nhiễm sắc thể của hệ gen. Cũng được bao hàm là vectơ mà là nhiễm sắc thể nhân tạo, như nhiễm sắc thể nhân tạo của nấm men và nhiễm sắc thể nhân tạo của động vật có vú. Việc chọn và sử dụng các phương tiện như vậy là đã biết rõ đối với người có hiểu biết trung

bình trong lĩnh vực này. Vectơ cũng bao gồm "các vectơ của virut" và "vectơ của virut."

Như được sử dụng trong bản mô tả này, "vectơ biểu hiện" bao gồm vectơ có khả năng biểu hiện ADN được liên kết hoạt động với trình tự điều hòa, như vùng khởi điểm, mà có khả năng tác động đến sự biểu hiện của các mảnh ADN như vậy. Các đoạn khác như vậy có thể bao gồm các trình tự khởi điểm và kết thúc, và tùy ý có thể bao gồm một hoặc nhiều điểm khởi đầu sao chép, một hoặc nhiều gen đánh dấu chọn lọc, yếu tố tăng cường, tín hiệu polyadenyl hóa, và dạng tương tự. Vectơ biểu hiện là nói chung được tạo ra từ plasmit hoặc ADN virut, hoặc có thể chứa yếu tố của cả hai. Do đó, vectơ biểu hiện chỉ cấu trúc ADN hoặc ARN tái tổ hợp, như plasmit, thể thực khuẩn, virut tái tổ hợp hoặc vectơ khác mà, khi đưa vào tế bào chủ thích hợp, dẫn đến sự biểu hiện của ADN được tách dòng. Vectơ biểu hiện thích hợp là đã biết rõ đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này và bao gồm các dạng mà sao chép được trong tế bào có nhân điển hình và/hoặc tế bào chưa có nhân điển hình và các dạng mà vẫn là episom hoặc các dạng hợp nhất vào hệ gen tế bào chủ.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, vectơ cũng bao gồm "các vectơ của virut" hoặc "vectơ của virut." Vectơ của virut là các virut được thao tác di truyền, có nhân điển hình và chưa có nhân điển hình, mà có thể chứa axit nucleic khác loại, tác động đến việc chuyển và biểu hiện của chúng trong tế bào chủ. Vectơ của virut được xác định là có nhân điển hình và chưa có nhân điển hình dựa trên vật chủ bị nhiễm virut mà từ đó vectơ được tạo ra, và loại ARN polymeraza (có nhân điển hình hoặc chưa có nhân điển hình) mà nhận biết khởi điểm của virut. Do đó, ví dụ, vectơ được tạo ra từ adenovirut là vectơ của sinh vật có nhân điển hình.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, adenovirut chỉ bất kỳ nhóm virut chứa ADN mà gây ra bệnh viêm kết mạc và bệnh nhiễm đường hô hấp trên ở người. Như được sử dụng trong bản mô tả này, ADN trần chỉ ADN không chứa histon mà có thể được sử dụng cho vacxin và liệu pháp gen. ADN trần là vật liệu di truyền được truyền từ tế bào này sang tế bào khác trong quá trình chuyển gen gọi là biến nạp. Trong quá trình biến nạp, ADN đã tinh chế hoặc ADN trần được hấp thu bởi tế bào nhận mà sẽ mang lại cho tế bào nhận một đặc tính hoặc kiểu hình mới.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, "liên kết hoạt động" so với trình tự, vùng, yếu tố hoặc vùng axit nucleic có nghĩa là vùng axit nucleic liên quan với nhau về mặt chức năng. Ví dụ, axit nucleic mã hóa peptit dẫn có thể được liên kết hoạt động với axit nucleic mã hóa polypeptit, nhờ đó axit nucleic có thể được phiên mã và dịch mã để biểu hiện protein dung hợp chức năng, trong đó peptit dẫn tác động đến sự tiết polypeptit dung hợp. Trong một số trường hợp, axit nucleic mã hóa polypeptit thứ nhất (*ví dụ*, peptit dẫn) là liên kết hoạt động to axit nucleic mã hóa polypeptit thứ hai và axit nucleic được phiên mã dưới dạng sản phẩm phiên mã mARN đơn, nhưng sự dịch mã của sản phẩm phiên mã mARN có thể dẫn đến một trong hai polypeptit được biểu hiện. Ví dụ, codon dừng amber có thể được định vị giữa axit nucleic mã hóa polypeptit thứ nhất và axit nucleic mã hóa polypeptit thứ hai, sao cho, khi đưa vào tế bào kìm hãm amber một phần, sản phẩm phiên mã mARN đơn thu được có thể được dịch mã tạo ra protein dung hợp chứa polypeptit thứ nhất và thứ hai, hoặc có thể được dịch mã tạo ra duy nhất polypeptit thứ nhất. Trong ví dụ khác, khởi điểm có thể được liên kết hoạt động với axit nucleic mã hóa polypeptit, nhờ đó khởi điểm điều hòa hoặc làm trung gian cho sự phiên mã của axit nucleic.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, "trình tự bậc một" chỉ trình tự của gốc axit amin trong polypeptit hoặc trình tự của các nucleotit trong phân tử axit nucleic.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, trình tự liên kết protein chỉ trình tự protein hoặc peptit có khả năng liên kết đặc hiệu với các trình tự protein hoặc peptit khác nói chung, với nhóm trình tự protein hoặc peptit hoặc với trình tự protein hoặc peptit cụ thể.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, "thẻ" hoặc "thẻ epitop" chỉ trình tự axit amin, thường là thêm vào đầu tận cùng N hoặc C của polypeptit, như MTSP-1 được đưa ra trong bản mô tả này. Việc đưa vào các thẻ dung hợp với polypeptit có thể tạo điều kiện thuận lợi cho việc tinh chế và/hoặc phát hiện polypeptit. Thông thường, thẻ hoặc thẻ polypeptit chỉ polypeptit mà có đủ các gốc để tạo ra epitop được nhận biết bởi kháng thể hoặc có thể đóng vai trò phát hiện hoặc tinh chế, nhưng là đủ ngắn sao cho nó không ngăn cản hoạt tính của polypeptit mà nó được liên kết. Thẻ polypeptit thường là đủ độc nhất sao cho kháng thể mà liên kết đặc hiệu với nó không

căn bản phản ứng chéo với epitop trong polypeptit mà nó được liên kết. Protein có thẻ epitop có thể được tinh chế ái lực sử dụng kháng thể đặc hiệu cao kháng thẻ.

Thẻ polypeptit thích hợp nói chung có ít nhất 5 hoặc 6 gốc axit amin và thường giữa khoảng 8-50 gốc axit amin, thường là giữa 9-30 các gốc. Thẻ có thể được liên kết với một hoặc nhiều protein và cho phép phát hiện protein hoặc thu hồi nó từ mẫu hoặc hỗn hợp. Các thẻ như vậy là đã biết rõ và có thể dễ dàng được tổng hợp và thiết kế. Ví dụ về thẻ polypeptit bao gồm các dạng dùng để tinh chế ái lực và bao gồm, thẻ Chất cải biến nhỏ giống ubiquitin (Small Ubiquitin-like Modifier: SUMO), thẻ FLAG, thẻ His, thẻ polypeptit của hemagglutinin virut cúm (HA) và kháng thể của nó 12CA5, (Field *et al.* (1988) *Mol. Cell. Biol.* 8:2159-2165); thẻ c-myc và các kháng thể của nó 8F9, 3C7, 6E10, G4, B7 và 9E10 (xem, *ví dụ,* Evan *et al.* (1985) *Molecular and Cellular Biology* 5 :3610-3616); và thẻ glycoprotein D (gD) của virut Herpes Simplex và kháng thể của nó (Paborsky *et al.* (1990) *Protein Engineering* 3:547-553). Kháng thể được sử dụng để phát hiện kháng thể gắn thẻ epitop thường được viện dẫn trong bản mô tả này dưới dạng kháng thể thứ cấp.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, trình tự liên kết kim loại chỉ trình tự protein hoặc peptit có khả năng liên kết đặc hiệu với các ion kim loại nói chung, với nhóm các ion kim loại hoặc với ion kim loại cụ thể.

Như được sử dụng trong bản mô tả này thuật ngữ đánh giá được dự tính bao gồm định lượng và định tính nhằm thu được giá trị tuyệt đối về hoạt tính của proteaza, hoặc vùng của chúng, có trong mẫu, và cũng như thu được chỉ số, tỷ số, tỷ lệ phần trăm, giá trị quan sát hoặc giá trị khác chỉ thị mức hoạt tính. Đánh giá có thể là trực tiếp hoặc gián tiếp và các loại hóa chất thực tế được phát hiện tất nhiên không nhất thiết phải là chính sản phẩm phân giải protein nhưng có thể ví dụ là dẫn xuất của chúng hoặc chất khác nhất định. Ví dụ, phát hiện sản phẩm phân cắt của protein bổ thể, như bằng SDS-PAGE và nhuộm protein với Coomassie blue.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, hoạt tính sinh học chỉ hoạt tính in vivo của hợp chất hoặc đáp ứng sinh lý mà tạo ra khi dùng in vivo hợp chất, chế phẩm hoặc hỗn hợp khác. Hoạt tính sinh học, do đó, bao hàm tác dụng trị liệu và hoạt tính dược lý của các hợp chất, chế phẩm và hỗn hợp như vậy. Hoạt tính sinh học có thể quan sát được trong hệ thống in vitro được thiết kế để kiểm tra hoặc sử dụng các hoạt tính như

vậy. Do đó, nhằm mục đích trong bản mô tả này hoạt tính sinh học của proteaza là hoạt tính xúc tác của nó trong đó polypeptit được thủy phân.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, tương đương, khi viện dẫn đến hai trình tự axit nucleic, có nghĩa là hai trình tự nghiên cứu mã hóa cùng trình tự axit amin hoặc các protein tương đương. Khi tương đương được sử dụng viện dẫn đến hai protein hoặc peptit, nó có nghĩa là hai protein hoặc peptit có căn bản cùng trình tự axit amin với chỉ các thay thế axit amin (như, nhưng không giới hạn ở, các thay đổi bảo toàn như các dạng nêu trong bảng 3, trên đây) mà không căn bản làm biến đổi hoạt tính hoặc chức năng của protein hoặc peptit. Khi tương đương chỉ đặc tính, đặc tính này không cần có mặt ở cùng mức độ (*ví dụ*, hai peptit có thể có tỷ lệ khác nhau của cùng kiểu hoạt tính enzym), mà các hoạt tính này thường căn bản giống nhau. Bổ trợ, khi viện dẫn đến hai trình tự nucleotit, có nghĩa là hai trình tự nucleotit có khả năng lai, thường là với nhỏ hơn 25%, 15% hoặc 5% ghép cặp nhầm giữa các nucleotit đối lập. Nếu cần, tỷ lệ phần trăm bổ trợ sẽ được chỉ rõ. Thường là hai phân tử được chọn sao cho chúng sẽ lai trong điều kiện nghiêm ngặt cao.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, chất mà điều biến hoạt tính của protein hoặc sự biểu hiện gen hoặc axit nucleic làm giảm hoặc gia tăng hoặc nếu không thì làm biến đổi hoạt tính của protein hoặc, theo cách nhất định, tăng hoặc giảm điều hòa hoặc nếu không thì làm biến đổi sự biểu hiện của axit nucleic trong tế bào.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, "protein dạng khảm" hoặc "protein dung hợp" proteaza chỉ polypeptit liên kết hoạt động với polypeptit khác. Protein dạng khảm hoặc protein dung hợp được đưa ra trong bản mô tả này có thể bao gồm một hoặc nhiều proteaza hoặc phần của nó, như vùng proteaza chuỗi đơn của chúng, và một hoặc nhiều polypeptit khác đối với bất kỳ một hoặc nhiều tín hiệu điều khiển phiên mã/dịch mã, trình tự tín hiệu, đôi định vị, đôi để tinh chế, phần vùng của globulin miễn dịch G, và/hoặc chất nhắm đích. Protein dạng khảm hoặc protein dung hợp này bao gồm các dạng được tạo ra bằng phương pháp tái tổ hợp dưới dạng protein dung hợp, các dạng được tạo ra bằng phương pháp hóa học, như bằng liên hợp hóa học, qua, ví dụ, liên hợp với các nhóm sulfhydryl, và các dạng được tạo ra bằng bất kỳ phương pháp khác nhờ đó ít nhất một proteaza, hoặc phần của nó, được liên kết, một cách trực tiếp hoặc gián tiếp qua (các) cầu nối với polypeptit khác.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, liên kết hoạt động khi viện dẫn đến protein dung hợp chỉ polypeptit proteaza và polypeptit phi proteaza mà được dung hợp theo khung đọc với nhau. Polypeptit phi proteaza có thể được dung hợp với đầu tận cùng N hoặc C của polypeptit proteaza.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, chất nhắm đích là bất kỳ gốc, như protein hoặc phần tác dụng của nó, mà tạo sự liên kết đặc hiệu của thể liên hợp với thụ thể bề mặt tế bào, mà trong một số trường hợp có thể nhập bào các thể liên hợp được liên kết hoặc phần của chúng. Chất nhắm đích cũng có thể là chất mà thúc đẩy hoặc tạo điều kiện thuận lợi cho việc, ví dụ, tách hoặc tinh chế ái lực thể liên hợp; gắn thể liên hợp với bề mặt; hoặc phát hiện thể liên hợp hoặc phức chất chứa thể liên hợp.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, "cầu nối" chỉ trình tự axit amin ngắn mà nối hai polypeptit (hoặc axit nucleic mã hóa polypeptit như vậy). "Cầu nối peptit" chỉ trình tự axit amin ngắn nối hai trình tự polypeptit. Ví dụ về cầu nối polypeptit là các cầu nối nối hai chuỗi kháng thể trong mảnh kháng thể tổng hợp như mảnh scFv. Các cầu nối là đã biết rõ và bất kỳ cầu nối đã biết có thể được sử dụng trong các phương pháp được đề xuất. Ví dụ về cầu nối polypeptit là các trình tự axit amin (Gly-Ser)n, với các gốc Glu hoặc Lys nhất định phân tán qua đó để gia tăng độ tan. Các cầu nối được lấy làm ví dụ khác được mô tả trong bản mô tả này; bất kỳ cầu nối này và các cầu nối đã biết khác có thể được sử dụng với chế phẩm và phương pháp được đề xuất.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, dẫn xuất hoặc chất tương tự của phân tử chỉ phần được tạo ra từ hoặc dạng được cải biến của phân tử.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, "bệnh hoặc rối loạn" chỉ tình trạng bệnh lý ở sinh vật do nguyên nhân hoặc tình trạng bao gồm, nhưng không giới hạn ở, bệnh nhiễm, tình trạng mắc phải, tình trạng di truyền, tình trạng liên quan đến tiếp xúc môi trường và hành vi của người, và tình trạng được đặc trưng bởi các triệu chứng nhận dạng được. Bệnh hoặc rối loạn bao gồm bệnh được chẩn đoán lâm sàng cũng như rối loạn ở trạng thái bình thường của sinh vật mà chưa được chẩn đoán là bệnh lâm sàng. Bệnh và rối loạn nghiên cứu trong bản mô tả này là các dạng tham gia vào sự hoạt hóa bổ thể, bao gồm các dạng có trung gian là sự hoạt hóa bổ thể và các dạng trong đó sự hoạt hóa bổ thể đóng vai trò trong căn bệnh học hoặc bệnh học. Bệnh và

rối loạn nghiên cứu trong bản mô tả này bao gồm các dạng được đặc trưng bởi sự hoạt hóa bổ thể (*ví dụ,* thoái hóa hoàng điểm do tuổi tác và trì hoãn chức năng thận ghép).

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thoái hóa hoàng điểm xảy ra khi phần trung tâm nhỏ của võng mạc, gọi là hoàng điểm, bị hỏng. Có hai thể AMD: khô (teo) và ướt (mạch mới hoặc tiết dịch). Hầu hết AMD bắt đầu dưới dạng thể khô và ở 10-20% cá thể, nó tiến triển thành thể ướt. Thoái hóa hoàng điểm do tuổi tác luôn là hai bên (*tức là,* xảy ra ở cả hai mắt), nhưng không nhất thiết tiến triển cùng tốc độ ở cả hai mắt.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thoái hóa hoàng điểm do tuổi tác (AMD) là bệnh viêm gây suy giảm thị lực và mù lòa ở người cao tuổi. Các protein của hệ thống bổ thể là trung tâm của sự phát triển bệnh này. Viêm tại chỗ và toàn thân ở AMD có trung gian là tác dụng mất điều hòa của con đường nhánh của hệ thống bổ thể.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, trì hoãn chức năng ghép (DGF) là dấu hiệu của tổn thương thận cấp (AKI) với nguyên nhân duy nhất là quá trình cấy ghép. Nó xảy ra sau phẫu thuật cấy ghép. Trì hoãn chức năng ghép (DGF) là biến chứng phổ biến thường được xác định là cần cho việc lọc máu trong suốt tuần đầu sau cấy ghép. Sự tổng hợp thành phần bổ thể thứ ba C3 (C3) trong thận góp phần gây thải loại cấp bằng cách kích thích đáp ứng qua trung gian tế bào T. Ví dụ, ở các đối tượng cho chết não, mức C3 thận tại chỗ là cao hơn lúc trước khi chữa trị và tỷ lệ nghịch với chức năng thận 14 ngày sau cấy ghép.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, bệnh hoặc rối loạn qua trung gian bổ thể là bất kỳ rối loạn trong đó bất kỳ một hoặc nhiều protein bổ thể đóng vai trò trong bệnh, do không có mặt hoặc có mặt của protein bổ thể hoặc protein liên quan đến bổ thể hoặc hoạt hóa hoặc bất hoạt bổ thể hoặc protein liên quan đến bổ thể. Theo một số phương án, rối loạn qua trung gian bổ thể là rối loạn là do thiếu hụt protein bổ thể. Theo các phương án khác như được mô tả trong bản mô tả này rối loạn qua trung gian bổ thể là rối loạn là do hoạt hóa hoặc quá hoạt hóa protein bổ thể. Rối loạn qua trung gian bổ thể cũng là rối loạn do có mặt bất kỳ một hoặc nhiều protein bổ thể và/hoặc hoạt hóa liên tục con đường bổ thể. Như được sử dụng trong bản mô tả này, "rối loạn do thoái hóa hoàng điểm" chỉ bất kỳ các tình trạng trong đó hoàng điểm võng mạc

thoái hóa hoặc trở nên loạn chức năng (*ví dụ*, do giảm sinh trưởng của tế bào của hoàng điểm, gia tăng sự chết hoặc sự tái sắp xếp của tế bào của hoàng điểm (*ví dụ,* tế bào RPE), mất chức năng sinh học bình thường, hoặc dạng kết hợp của các biến cố này). Thoái hóa hoàng điểm dẫn đến mất tính toàn vẹn của kiến trúc mô của tế bào và/hoặc chất nền ngoại bào của hoàng điểm bình thường và/hoặc mất chức năng của tế bào của hoàng điểm. Các ví dụ về rối loạn do thoái hóa hoàng điểm bao gồm thoái hóa hoàng điểm do tuổi tác (AMD), teo bản đồ (GA), loạn dưỡng hoàng điểm North Carolina, loạn dưỡng đáy Sorsby, bệnh Stargardt, loạn dưỡng mẫu hình, bệnh Best, drusen trội, và malattia leventinese (drusen tỏa tròn). Rối loạn do thoái hóa hoàng điểm cũng bao hàm các thay đổi ngoài hoàng điểm xảy ra trước, hoặc sau loạn chức năng và/hoặc thoái hóa hoàng điểm. Do đó, thuật ngữ "rối loạn do thoái hóa hoàng điểm" nói chung còn bao gồm bất kỳ tình trạng làm biến đổi hoặc gây tổn hại cho tính toàn vẹn hoặc chức năng của hoàng điểm (*ví dụ*, gây hại cho RPE hoặc màng Bruch). Ví dụ, thuật ngữ bao hàm bong võng mạc, thoái hóa hắc võng mạc, thoái hóa võng mạc, thoái hóa quang thụ quan, thoái hóa RPE, rối loạn chuyển hóa thể tiêu bào, loạn dưỡng tế bào que-nón, loạn dưỡng tế bào nón-que và thoái hóa tế bào nón.

Rối loạn do thoái hóa hoàng điểm được mô tả trong bản mô tả này bao gồm AMD, như, ví dụ, rối loạn do thoái hóa hoàng điểm được điều trị bằng điều trị kháng VEGF, như, ví dụ, kháng thể kháng VEGF, hoặc điều trị laza, hoặc kính viễn vọng cấy được.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, "điều trị" đối tượng với bệnh hoặc tình trạng bệnh lý có nghĩa là triệu chứng của đối tượng giảm một phần hoặc hoàn toàn, hoặc vẫn không thay đổi sau điều trị. Do đó điều trị bao hàm dự phòng, trị liệu và/hoặc chữa khỏi. Dự phòng chỉ ngăn ngừa bệnh tiềm tàng và/hoặc ngăn ngừa sự trầm trọng hóa triệu chứng hoặc sự tiến triển của bệnh. Điều trị cũng bao hàm bất kỳ sử dụng polypeptit MTSP-1 được cải biến và chế phẩm được đưa ra trong bản mô tả này.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, "ngăn ngừa" hoặc dự phòng chỉ các phương pháp trong đó nguy cơ hoặc khả năng phát triển bệnh hoặc tình trạng bệnh lý được làm giảm.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, "chất trị liệu," chế độ trị liệu, bảo vệ phóng xạ, hoặc hóa trị có nghĩa là các thuốc và liệu pháp thuốc thông thường, bao gồm vacxin, mà được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết rõ. Xạ trị là đã biết rõ trong lĩnh vực này.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, "điều trị" có nghĩa là bất kỳ cách thức trong đó triệu chứng của tình trạng, rối loạn hoặc bệnh là làm thuyên giảm hoặc nếu không thì được biến đổi có lợi. Điều trị cũng bao hàm bất kỳ sử dụng dược lý chế phẩm trong bản mô tả này.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, "thuyên giảm của triệu chứng" của bệnh cụ thể hoặc rối loạn do điều trị, như do việc dùng dược phẩm hoặc thuốc trị liệu khác, chỉ bất kỳ việc làm giảm, bất kể kéo dài hoặc tạm thời, kéo dài hoặc nhất thời, của triệu chứng mà có thể là do hoặc đi kèm với việc dùng chế phẩm hoặc thuốc trị liệu.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, "chất có tác dụng dược lý" bao gồm bất kỳ chất trị liệu hoặc chất có hoạt tính sinh học, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, ví dụ, thuốc tê, thuốc co mạch, chất phân tán, và thuốc trị liệu thông thường, bao gồm thuốc phân tử nhỏ và protein trị liệu.

Như được sử dụng trong bản mô tả này "lượng có tác dụng" của hợp chất hoặc chế phẩm để điều trị bệnh cụ thể là lượng là đủ để cải thiện, hoặc theo cách nhất định làm giảm triệu chứng đi kèm với bệnh. Lượng như vậy có thể được dùng dưới dạng liều đơn hoặc có thể được dùng theo chế độ, nhờ đó nó là có hiệu quả. Lượng có thể chữa khỏi bệnh nhưng, thông thường, được dùng để cải thiện triệu chứng của bệnh. Thông thường, lặp lại việc dùng là cần để đạt được cải thiện mong muốn đối với triệu chứng.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, "lượng có tác dụng trị liệu" hoặc "liều có tác dụng trị liệu" chỉ lượng chất, hợp chất, vật liệu, hoặc chế phẩm chứa hợp chất là ít nhất đủ để tạo ra tác dụng trị liệu sau việc dùng cho đối tượng. Do đó, nó là lượng cần để ngăn ngừa, chữa khỏi, làm thuyên giảm, làm dừng hoặc một phần làm dừng triệu chứng của bệnh hoặc rối loạn.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, "tác dụng trị liệu" có nghĩa là tác dụng do điều trị đối tượng mà làm biến đổi, thường là cải thiện hoặc làm thuyên giảm , triệu

chứng của bệnh hoặc tình trạng bệnh lý hoặc mà chữa khỏi bệnh hoặc tình trạng bệnh lý.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, "lượng có hiệu quả dự phòng" hoặc "liều có hiệu quả dự phòng" chỉ lượng chất, hợp chất, vật liệu, hoặc chế phẩm chứa hợp chất mà khi được dùng cho đối tượng, có tác dụng dự phòng dự tính, *ví dụ,* ngăn ngừa hoặc làm chậm sự khởi phát, hoặc sự tái phát, của bệnh hoặc triệu chứng, làm giảm phương thức của sự khởi phát, hoặc sự tái phát, của bệnh hoặc triệu chứng, hoặc làm giảm tỷ lệ nhiễm virut. Tác dụng dự phòng đầy đủ không nhất thiết xảy ra bởi việc dùng một liều, và có thể xảy ra chỉ sau khi dùng một loạt liều. Do đó, lượng có hiệu quả dự phòng có thể được dùng bằng một hoặc nhiều lần dùng.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, "việc dùng proteaza phi bổ thể," như Proteaza MTSP-1 được cải biến, chỉ bất kỳ phương pháp trong đó proteaza phi bổ thể được tiếp xúc với cơ chất của nó. Việc dùng có thể được tác động in vivo hoặc *ex vivo hoặc in vitro*. Ví dụ, để dùng ex vivo dịch thể, như máu, được lấy từ đối tượng và được tiếp xúc ngoài cơ thể với proteaza phi bổ thể được cải biến, như Proteaza MTSP-1 được cải biến. Để dùng in vivo, proteaza phi bổ thể được cải biến, như Proteaza MTSP-1 được cải biến, có thể được đưa vào cơ thể, như bằng cách đưa vào tại chỗ, khu trú và/hoặc đường đưa vào khác. Dùng in vitro bao hàm các phương pháp, như các phương pháp nuôi cấy tế bào.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, "dạng liều đơn vị" chỉ các đơn vị riêng biệt về mặt vật lý thích hợp cho đối tượng người và động vật và được đóng gói riêng rẽ theo cách thông thường đã biết trong lĩnh vực này.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, "bệnh nhân" hoặc "đối tượng" được điều trị bao gồm người và động vật không phải người. Động vật có vú bao gồm; động vật linh trưởng, như người, tinh tinh, gorila và khỉ; vật nuôi, như chó, ngựa, mèo, lợn, dê và bò; và loài gặm nhấm như chuột nhắt, chuột cống, chuột túi má và chuột nhảy.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, "kết hợp" chỉ bất kỳ liên hợp giữa hoặc trong số hai món hoặc nhiều hơn. Liên hợp có thể là về không gian hoặc chỉ sử dụng hai món hoặc nhiều hơn cho mục đích chung. Chế phẩm kết hợp có thể là hai món riêng biệt hoặc nhiều hơn, như hai chế phẩm hoặc hai tập hợp, hỗn hợp của chúng, như hỗn hợp duy nhất gồm hai món hoặc nhiều hơn, hoặc bất kỳ biến thể của

chúng. Các thành phần của chế phẩm kết hợp nói chung đi kèm hoặc liên quan về mặt chức năng.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, "kết hợp" chỉ bất kỳ hỗn hợp gồm hai hoặc hơn sản phẩm hoặc hợp chất (*ví dụ*, chất, chất điều biến, chất điều hòa, v.v.). Nó có thể là dung dịch, huyền phù, chất lỏng, bột, bột nhão, các chế phẩm chứa nước hoặc không chứa nước hoặc bất kỳ dạng kết hợp của chúng.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, chất ổn định chỉ hợp chất thêm vào chế phẩm để bảo vệ kháng thể hoặc thể liên hợp, như trong các điều kiện (*ví dụ,* nhiệt độ) tại đó chế phẩm trong bản mô tả này được bảo quản hoặc sử dụng. Do đó, được bao gồm là các chất ngăn ngừa protein khỏi phân hủy từ các thành phần khác trong chế phẩm. Ví dụ về các chất như vậy là axit amin, dẫn xuất axit amin, amin, đường, polyol, muối và dung dịch đệm, chất hoạt động bề mặt, chất ức chế hoặc cơ chất và các chất khác như được mô tả trong bản mô tả này.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, "chất lỏng" chỉ bất kỳ chế phẩm mà có thể chảy. Chất lỏng như vậy bao hàm các chế phẩm ở dạng bán rắn, bột nhão, dung dịch, hỗn hợp nước, gel, nước xức, kem và các chế phẩm như vậy khác.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, "vật phẩm" là sản phẩm được sản xuất và bán. Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ được dự tính bao hàm chất trị liệu với polypeptit MTSP-1 được cải biến hoặc phân tử axit nucleic chứa trong cùng vật phẩm đóng gói hoặc các vật phẩm đóng gói riêng biệt.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, "kit" chỉ dạng kết hợp được đóng gói, tùy ý bao gồm thuốc thử và các chế phẩm và/hoặc thành phần khác để thực hiện các phương pháp sử dụng các thành phần của chế phẩm kết hợp. Ví dụ, kit chứa polypeptit proteaza được cải biến, như Proteaza MTSP-1 được cải biến được đưa ra trong bản mô tả này, hoặc phân tử axit nucleic được đưa ra trong bản mô tả này và món khác nhằm mục đích bao gồm, nhưng không giới hạn ở, việc dùng, chẩn đoán, và đánh giá hoạt tính sinh học hoặc đặc tính được đề xuất. Kit tùy ý bao gồm hướng dẫn sử dụng.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, "phần chiết tế bào" chỉ chế phẩm hoặc phân đoạn mà được tạo ra từ tế bào được làm tan hoặc được phá vỡ.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, "động vật" bao gồm bất kỳ động vật, như, nhưng không giới hạn ở; động vật linh trưởng bao gồm người, gorila và khỉ; loài gặm nhấm, như chuột nhắt và chuột cống; gia cầm, như gà; động vật nhai lại, như dê, bò, hươu và cừu. Động vật không phải người loại trừ người dưới dạng động vật được bao hàm. Các proteaza được đưa ra trong bản mô tả này là từ bất kỳ nguồn nào, động vật, thực vật, sinh vật chưa có nhân điển hình và nấm. Hầu hết các proteaza là có nguồn gốc động vật, bao gồm động vật có vú.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, chế phẩm "liều đơn" chỉ chế phẩm chứa liều đơn của chất trị liệu để dùng trực tiếp. Chế phẩm liều đơn nói chung không chứa bất kỳ chất bảo quản.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, chế phẩm đa liều chỉ chế phẩm mà chứa nhiều liều của chất trị liệu và mà có thể là một cách trực tiếp được dùng để tạo ra vài liều đơn của chất trị liệu. Các liều có thể được dùng trong khoảng thời gian theo phút, giờ, tuần, ngày hoặc tháng. Chế phẩm đa liều có thể cho phép điều chỉnh liều, gộp liều và/hoặc chia liều. Do chế phẩm đa liều được sử dụng theo thời gian, chúng nói chung chứa một hoặc nhiều chất bảo quản để ngăn ngừa sự sinh trưởng của vi sinh vật.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, "đối chứng" hoặc "chuẩn" chỉ mẫu là căn bản giống hệt với mẫu thử nghiệm, ngoại trừ ở chỗ nó không được xử lý bằng thông số thử nghiệm, hoặc, nếu nó là mẫu huyết tương, nó có thể là từ người tự nguyện bình thường không bị ảnh hưởng bởi tình trạng bệnh lý nghiên cứu. Đối chứng cũng có thể là đối chứng nội. Ví dụ, đối chứng có thể là mẫu, như virut, mà có đặc tính hoặc hoạt tính đã biết.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, các dạng số ít bao gồm số nhiều trừ khi có quy định khác. Do đó, ví dụ, viện dẫn đến "một" chất bao gồm một hoặc nhiều chất.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "hoặc" được sử dụng để chỉ "và/hoặc" trừ khi chỉ rõ là các phương án thay thế duy nhất hoặc nếu các phương án thay thế này là loại trừ nhau.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, giới hạn và lượng có thể được biểu diễn dưới dạng "khoảng" giá trị hoặc giới hạn cụ thể. Khoảng cũng bao gồm lượng chính xác. Do đó "khoảng 5 bazơ" có nghĩa là "khoảng 5 bazơ" và cũng là "5 bazơ."

Như được sử dụng trong bản mô tả này, "tùy ý" hoặc "tùy ý" có nghĩa là sự kiện hoặc tình huống tiếp theo được mô tả xảy ra hoặc không xảy ra, và mô tả này bao gồm các trường hợp trong đó sự kiện hoặc tình huống nói trên xảy ra và các trường hợp trong đó nó không xảy ra. Ví dụ, nhóm tùy ý được thế có nghĩa là nhóm này là không được thế hoặc là được thế.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, các chữ viết tắt đối với bất kỳ nhóm bảo vệ, axit amin và hợp chất khác, trừ khi có quy định khác, là theo cách sử dụng phổ biến của chúng, các chữ viết tắt được thừa nhận, hoặc Ủy ban IUPAC-IUB về danh pháp sinh hóa (xem, (1972) *Biochem*. 11:1726).

Để hiểu rõ sáng chế, và không nhằm giới hạn, phần mô tả chi tiết được chia thành các phần phụ sau.

B. Cấu trúc và chức năng của MTSP-1

MTSP-1 (còn gọi là matriptaza, TADG-15, chất kìm hãm phát sinh u 14, ST14; xem các SEQ ID NO: 1, 2 và GenBank Accession NOs: AF118224 và AAD42765; Patent Mỹ số 5,792,616; cũng xem Takeuchi (1999) *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 96:11054-1161) là serin proteaza mà phân cắt protein chứa trình tự axit amin P4(Arg/Lys)-P3(X)-P2(Ser)-P1(Arg)-P1'(Ala) và P4(X)-P3(Arg/Lys)-P2(Ser)-P1(Arg)-P1'(Ala) trong đó X tương ứng với axit amin phi bazơ (Takeuchi (2000) *J Biol Chem* 275(34):26333-42) và có thể phân cắt các cơ chất tổng hợp có các gốc Arginin hoặc Lysin ở các vị trí P1 của chúng. MTSP-1 có ít nhất ba cơ chất sinh lý đã biết, bao gồm chất hoạt hóa plasminogen kiểu urokinaza (u-PA), yếu tố sinh trưởng tế bào gan (HGF)/yếu tố phân tán và thụ thể được hoạt hóa bởi proteaza-2 (PAR-2) (Takeuchi (2000) *J Biol Chem* 275(34):26333-42; Lee *et al.* (2000) *J Biol Chem* 275:36720-36725). MTSP-1 được tìm thấy trong tế bào biểu mô, và trong nhiều mô ung thư. MTSP-1 tham gia vào quá trình phát triển phôi bình thường. MTSP-1 có cùng vị trí với E-adherin, phân tử vòng bít chặt cần cho quá trình phát triển phôi bình thường ở chuột nhắt.

Được đưa ra trong bản mô tả này là các polypeptit serin proteaza kiểu màng 1 (MTSP-1) được cải biến mà được cải biến sao cho chúng phân cắt các trình tự ức chế trong C3, sao cho sự hoạt hóa C3 thành các mảnh C3a và C3b được ức chế. Hoạt tính/tính đặc hiệu của polypeptit MTSP-1 được cải biến được đưa ra trong bản mô tả này là sao cho chúng phân cắt C3 với hoạt tính và/hoặc tính đặc hiệu hoặc k_{cat}/K_m lớn hơn so với polypeptit MTSP-1 không được cải biến, đặc biệt của bất kỳ SEQ ID NO: 1-4. Polypeptit MTSP-1 được cải biến cũng có thể làm giảm hoạt tính hoặc tính đặc hiệu hoặc cả hai đối với cơ chất sinh lý của polypeptit MTSP-1 không được cải biến, như, ví dụ, thụ thể được hoạt hóa bởi proteinaza-2 (PAR-2), chất hoạt hóa plasminogen kiểu urokinaza (uPA), và/hoặc yếu tố sinh trưởng tế bào gan (HGF). Do đó, polypeptit MTSP-1 được cải biến được đưa ra trong bản mô tả này ức chế sự hoạt hóa bổ thể trong con đường bổ thể. Polypeptit MTSP-1 được cải biến cũng có gia tăng tính chọn lọc đối với sự phân cắt C3 so với cơ chất khác của MTSP-1, như, ví dụ, thụ thể được hoạt hóa bởi proteinaza-2 (PAR-2), chất hoạt hóa plasminogen kiểu urokinaza (uPA), và/hoặc yếu tố sinh trưởng tế bào gan (HGF). Do đó, polypeptit MTSP-1 được cải biến được đưa ra trong bản mô tả này không có hoạt tính phân cắt không mong muốn đối với cơ chất sinh lý tự nhiên của MTSP-1 sao cho chúng không có các tác dụng phụ không mong muốn.

1. Serin proteaza

Serin proteaza (SP), mà bao gồm enzym tiết và enzym cô lập trong các cơ quan tử dự trữ của tế bào chất, có nhiều vai trò sinh lý, bao gồm trong quá trình đông máu, làm lành vết thương, tiêu hóa, đáp ứng miễn dịch và xâm lấn của u và di căn. Ví dụ, chymotrypsin, trypsin, và elastaza thực hiện chức năng trong đường tiêu hóa; yếu tố 10, yếu tố 11, Thrombin, và Plasmin tham gia vào quá trình tạo huyết khối và làm lành vết thương; và C1r, C1s, và C3 convertaza đóng vai trò trong quá trình hoạt hóa bổ thể.

Lớp protein bề mặt tế bào có ký hiệu serin proteaza xuyên màng typ II là proteaza thuộc loại protein neo màng với vùng ngoại bào. Về protein bề mặt tế bào, chúng đóng vai trò trong quá trình dẫn truyền tín hiệu nội bào và trong quá trình làm trung gian cho các sự kiện phân hủy protein bề mặt tế bào. Serin proteaza khác là được liên kết màng và thực hiện chức năng theo cách thức tương tự. Các loại khác là

được tiết ra. Nhiều serin proteaza tạo ra hoạt tính của chúng khi liên kết với các thụ thể bề mặt tế bào, và, do đó hoạt động ở bề mặt tế bào. Sự phân giải protein bề mặt tế bào là cơ chế tạo protein có hoạt tính sinh học mà làm trung gian cho nhiều chức năng của tế bào.

Serin proteaza, bao gồm các serin proteaza tiết và xuyên màng, tham gia vào các quá trình mà bao gồm sự phát triển và tiến triển ung thư. Trong khi vai trò chính xác của các proteaza này chưa được hiểu đầy đủ, serin proteaza và chất ức chế của chúng tham gia vào việc kiểm soát nhiều quá trình sinh lý nội và ngoại bào, bao gồm các hoạt động phân hủy trong quá trình xâm lấn của tế bào ung thư và di căn, và sự mạch mới của u mà tham gia vào tiến triển u. Proteaza tham gia vào phân hủy và tái tạo chất nền ngoại bào (ECM) và góp phần vào tái tạo mô, và cần cho sự xâm lấn và di căn ung thư. Hoạt tính và/hoặc sự biểu hiện của một số proteaza được chứng minh là tương quan với sự tiến triển và phát triển u.

Hơn 20 họ (ký hiệu S1-S27) serin proteaza đã được nhận dạng, và chúng được chia thành 6 nhóm (SA, SB, SC, SE, SF và SG) trên cơ sở tính tương tự cấu trúc và dấu hiệu chức năng khác (Rawlings ND *et al.* (1994) *Meth. Enzymol.* 244: 19-61). Có tính tương tự trong các cơ chế phản ứng của một vài serin peptidaza. Các nhóm Chymotrypsin, subtilisin và carboxypeptidaza C có bộ ba xúc tác chung serin, aspartat và histidin: serin đóng vai trò chất ái nhân, aspartat đóng vai trò chất ái điện tử, và histidin đóng vai trò bazơ. Hướng hình học của các gốc xúc tác là tương tự giữa các họ, mặc dù protein gấp nếp khác nhau. Sự sắp xếp tuyến tính của các gốc xúc tác thường phản ánh các mối tương quan nhóm. Ví dụ bộ ba xúc tác trong nhóm chymotrypsin (SA) có trật tự HDS, nhưng có trật tự DHS trong nhóm subtilisin (SB) và SDH trong nhóm carboxypeptidaza (SC).

Các ví dụ về serin proteaza của họ chung chymotrypsin bao gồm chất hoạt hóa plasminogen kiểu mô (tPA), trypsin, proteaza kiểu trypsin, chymotrypsin, plasmin, elastaza, urokinaza (hoặc chất hoạt hóa plasminogen kiểu niệu, u-PA), acrosin, protein được hoạt hóa C, C1 esteaza, cathepsin G, chymaza, và proteaza của tầng đông máu bao gồm kallikrein, thrombin, và các yếu tố VIIa, IXa, Xa, XIa, và XIIa (Barret, A.J., In: Proteinase Inhibitors, Ed. Barrett, A.J., *Et al.*, Elsevier, Amsterdam, Pages 3-22 (1986); Strassburger, W. *et al.*, (1983) *FEBS Lett.*, 157 :219-223; Dayhoff, M.O.,

Atlas of Protein Sequence and Structure, Vol 5, National Biomedical Research Foundation, Silver Spring, Md. (1972); và Rosenberg, R.D. *et al.* (1986) *Hosp. Prac.*, 21: 131-137).

Hoạt tính của proteaza trong họ serin proteaza phụ thuộc vào nhóm gốc axit amin mà tạo ra vị trí hoạt động của chúng. Một trong số các gốc này luôn là serin; do đó chúng được gọi là serin proteaza. Ví dụ, chymotrypsin, trypsin, và elastaza có chung cấu trúc tương tự và gốc serin hoạt tính của chúng là ở cùng vị trí (Ser-195) trong cả ba enzym. Mặc dù có tính tương tự, chúng có các đặc hiệu cơ chất khác nhau; chúng phân cắt các liên kết peptit khác nhau trong quá trình cắt protein. Ví dụ, chymotrypsin ưu tiên mạch bên thơm trên gốc mà cacbonyl cacbon của chúng là một phần của liên kết peptit được phân cắt. Trypsin ưu tiên gốc Lys hoặc Arg mang điện dương ở vị trí này. Serin proteaza khác biệt đáng kể về các đặc tính nhận biết cơ chất của chúng: một số là đặc hiệu cao (*tức là,* proteaza tham gia vào quá trình đông máu và hệ bổ thể miễn dịch); một số chỉ đặc hiệu một phần (*tức là,* các proteaza tiêu hóa của động vật có vú là trypsin và chymotrypsin); và các loại khác, như subtilisin, một proteaza của vi khuẩn, là hoàn toàn không đặc hiệu. Mặc dù có các khác biệt này về tính đặc hiệu, cơ chế xúc tác của serin proteaza được bảo toàn cao.

Cơ chế phân cắt protein đích bởi serin proteaza là dựa trên sự tấn công ái nhân liên kết peptit đích bởi serin. Cystein, threonin hoặc các phân tử nước đi kèm với aspartat hoặc kim loại cũng có thể đóng vai trò này. Trong nhiều trường hợp, đặc tính ái nhân của nhóm này được cải thiện bằng có mặt của histidin, được giữ trong "trạng thái nhận proton" bởi aspartat. Các mạch bên thẳng hàng gồm serin, histidin và aspartat tạo nên bộ ba xúc tác chung cho hầu hết các serin proteaza. Ví dụ, các gốc vị trí hoạt động của chymotrypsin, và các serin proteaza mà là thành viên cùng họ với chymotrypsin, như ví dụ MTSP-1, là Asp102, His57, và Ser195.

Các vùng xúc tác của tất cả các serin proteaza của họ chung chymotrypsin đều có tương đồng trình tự và tương đồng cấu trúc. Tương đồng trình tự bao gồm sự bảo toàn: 1) các gốc vị trí hoạt động đặc trưng (*ví dụ,* Ser195, His57, và Asp102 trong trường hợp của trypsin); 2) lỗ oxyanion (*ví dụ,* Gly193, Asp194 trong trường hợp của trypsin); và 3) các gốc cystein mà tạo các cầu disulfua trong cấu trúc (Hartley, B.S., (1974) *Symp. Soc. Gen. Microbiol.*, 24: 152-182). Tương đồng cấu trúc bao gồm 1)

nếp gấp chung được đặc trưng bởi hai cấu trúc khóa Hy Lạp (Richardson, J. (1981) *Adv. Prot. Chem.*, 34:167-339); 2) sắp xếp chung của các gốc xúc tác; và 3) bảo tồn chi tiết cấu trúc bên trong lõi của phân tử (Stroud, R.M. (1974) *Sci. Am.*, 231: 24-88).

Thông qua họ serin proteaza chymotrypsin, tương tác khung chính giữa cơ chất và enzym là hoàn toàn được bảo toàn, nhưng tương tác mạch bên thay đổi đáng kể. Mức giống hệt của các axit amin chứa các túi S1-S4 của vị trí hoạt động xác định tính đặc hiệu cơ chất của túi cụ thể đó. Việc ghép axit amin của một serin proteaza với axit amin khác của cùng nếp gấp làm cải biến tính đặc hiệu của enzym này với enzym kia. Thông thường, các axit amin của proteaza chứa các túi S1-S4 là các axit amin có các mạch bên dài 4 đến 5 angstrom của cơ chất. Các tương tác mà các axit amin này có được với cơ chất proteaza là nói chung gọi là các tương tác "vỏ thứ nhất" do chúng trực tiếp tiếp xúc với cơ chất. Tuy nhiên, có thể có các tương tác "vỏ thứ hai" và "vỏ thứ ba" mà nằm cuối các axit amin vỏ thứ nhất. Các tác dụng liên kết cơ chất của vỏ thứ nhất và vỏ thứ hai được xác định chủ yếu bằng các vòng giữa các vùng thân beta. Do các vòng này không phải là yếu tố lõi của protein, tính toàn vẹn của nếp gấp được duy trì trong khi các biến thể vòng có các đặc hiệu cơ chất mới có thể được chọn trong quá trình tiến hóa để đáp ứng các ổ chuyển hóa hoặc điều hòa cần thiết ở cấp độ phân tử. Thường là đối với serin proteaza, các axit amin sau trong trình tự bậc một là các quyết định tố về tính đặc hiệu: 195, 102, 57 (bộ ba xúc tác); 189, 190, 191, 192, và 226 (S1); 57, vòng giữa 58 và 64, và 99 (S2); 192, 217, 218 (S3); vòng giữa Cys168 và Cys180, 215, và 97 đến 100 (S4); và 41 và 151 (S2'), dựa trên đánh số chymotrypsin, trong đó axit amin trong vị trí S1 ảnh hưởng đến đặc hiệu P1, axit amin trong vị trí S2 ảnh hưởng đến đặc hiệu P2, axit amin trong vị trí S3 ảnh hưởng đến đặc hiệu P3, và axit amin trong vị trí S4 ảnh hưởng đến đặc hiệu P4. Vị trí 189 trong serin proteaza là gốc nằm ở đáy túi mà xác định đặc hiệu S1. Các quyết định tố cấu trúc đối với MTSP-1 được nêu trong bảng 4, với các vùng proteaza đối với mỗi proteaza được chỉ định được sắp hàng với vùng proteaza của chymotrypsin. Các số bên dưới các tiêu đề cột Cys168-Cys182 và vòng 60 chỉ ra số lượng axit amin trong vòng giữa hai axit amin và trong vòng. Chỉ định có/không dưới các tiêu đề cột Cys191-Cys220 chỉ ra bất kể cầu disulfua có mặt trong proteaza. Các vùng này thay đổi trong họ serin proteaza kiểu chymotrypsin và thể hiện các quyết định tố cấu trúc trong chúng.

2. Cấu trúc

ADN bổ trợ của MTSP-1 đã được tách dòng từ các loài động vật có vú. Các polypeptit tiền chất của MTSP-1 được lấy làm ví dụ bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các polypeptit MTSP-1 của người (SEQ ID NO:1 và được mã hóa bởi SEQ ID NO:5), chuột nhắt (SEQ ID NO:12), và chuột cống (SEQ ID NO:13). Sản phẩm phiên mã mARN của MTSP-1 của người thường được dịch mã tạo ra protein kiểu dại dài 855 axit amin (SEQ ID NO:1). Phân tử axit nucleic mà trình tự của nó được nêu trong SEQ ID NO:5 (cũng xem Genbank AF118224) mã hóa MTSP-1 dài 855 axit amin (SEQ ID NO: 1, GenBank AAD42765). MTSP-1 là proteinaza đa vùng với vùng serin proteinaza đầu tận cùng C (Friedrich *et al.* (2002*) J Biol Chem* 277(3):2160). Biến thể dài 683 axit amin của proteaza đã được phân lập, nhưng protein này dương như là dạng được cắt cụt hoặc dạng vùng ngoài. Như được mô tả chi tiết dưới đây, MTSP-1 là tiền enzym hoặc proenzym được xử lý tiếp bằng cách phân cắt protein ở kiểu hoạt hóa chính tắc tạo ra polypeptit MTSP-1 trưởng thành hai chuỗi.

Hiện có ít nhất năm biến thể protein, được tạo ra bằng cách cắt ghép chuyển đổi, của MTSP-1 của người. Các dạng của MTSP-1 với phân tử lượng xấp xỉ 95, 78, 74, 45 và 25 kDA, tương ứng với protein có chiều dài đầy đủ (95kDa), các gốc 149-855 của SEQ ID NO: 1 (78 kDa), các gốc 190-855 của SEQ ID NO: 1 (73 kDa) hoặc 205-855 của SEQ ID NO: 1 (74 kDa), các gốc 190-614 của SEQ ID NO: 1 (45.7 kDa), và các gốc 615-855 của SEQ ID NO: 1 (26 kDa), theo thứ tự, đã được phát hiện (Ge *et al.*, (2006) *J Biol Chem* 281:7406-7412). Các biến thể alen và các biến thể khác của MTSP-1 của người là đã biết. Ví dụ, biến thể có trong tự nhiên G827R là đi kèm với bệnh vảy cá với hội chứng ít lông, được đặc trưng bởi chứng tăng sừng hóa da (Basel-Vanagaite *et al.*, (2007) *Am J Hum Genet* 80:467-477). Trong ví dụ khác, polypeptit MTSP-1 được cải biến chứa cải biến axit amin C299S (C122S bằng cách đánh số chymotrypsin) trong trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:1 (tương ứng với trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 2) là đã biết; sự thay thế cystein tự do làm giảm kết tụ protein được mã hóa. Biến thể khác bao gồm các dạng chứa cải biến axit amin M285I, R381S, H656A, D711A, và S805A trong MTSP-1 có chiều dài đầy đủ nêu trong SEQ ID NO:1.

MTSP-1 được biểu hiện hoặc có hoạt tính cao trong các bệnh ung thư tuyến tiền liệt, vú, và đại-trực tràng, và nó được coi là đóng vai trò trong di căn ung thư vú và tuyến tiền liệt. MTSP-1 cũng được biểu hiện trong nhiều biểu mô với mức cao của

hoạt tính và/hoặc biểu hiện trong đường dạ dày-ruột của người và tuyến tiền liệt. Các loại khác của MTSP-1 là đã biết. Ví dụ, trình tự tương đồng của MTSP-1 ở chuột nhắt đã được nhận dạng và được gọi là epithin. MTSP-1 chứa vùng xuyên màng, hai vùng CUB, bốn đoạn lặp LDLR, và vùng serin proteaza (hoặc vùng peptidaza S1) giữa các axit amin 615-854 (nêu trong SEQ ID NO:2 và 7), mà được bảo toàn cao trong số tất cả các thành viên của họ peptidaza S1 của serin proteaza, như ví dụ với chymotrypsin (SEQ ID NOS:14 và 15). MTSP-1 được tổng hợp dưới dạng tiền enzym dài 855 axit amin, và được hoạt hóa thành dạng enzym chuỗi kép hoạt tính bằng phân cắt giữa Arg614 và Val615. Ngoài ra, vùng chuỗi đơn phân giải protein riêng là có hoạt tính xúc tác và thực hiện chức năng.

MTSP-1 thuộc họ peptidaza S1 của serin proteaza (còn gọi là họ chymotrypsin), mà cũng bao gồm chymotrypsin và trypsin. Nói chung, các thành viên họ chymotrypsin có chung tương đồng trình tự và cấu trúc với chymotrypsin. MTSP-1 được đánh số trong bản mô tả này theo cách đánh số chymotrypsin trưởng thành, với vùng proteaza của nó được sắp hàng với vùng proteaza của chymotrypsin và các gốc của nó được đánh số một cách phù hợp. Dựa trên đánh số chymotrypsin, các gốc vị trí hoạt động là Asp102, His57, và Ser195. Trình tự axit amin thẳng có thể được sắp hàng với trình tự axit amin thẳng của chymotrypsin và được đánh số theo các tấm β của chymotrypsin. Cài thêm và loại bỏ xảy ra trong các vòng giữa các tấm beta, nhưng qua khắp họ cấu trúc, các tấm lõi này được bảo toàn. Serin proteaza tương tác với cơ chất theo cách thức tấm beta được bảo toàn. Có thể tồn tại tới 6 liên kết hydro bảo toàn giữa cơ chất và enzym. Tất cả các serin proteaza của họ chymotrypsin đều có vùng bảo toàn ở đầu tận cùng N của vùng proteaza mà cần cho hoạt tính xúc tác (*tức là,* IIGG, VVGG, hoặc IVGG, trong đó axit amin đầu tiên trong nhóm bốn này được đánh số theo đánh số chymotrypsin và có ký hiệu Ile16. Cách đánh số này không phản ánh chiều dài của trình tự tiền chất).

Tính đặc hiệu cơ chất của MTSP-1 trong vùng proteaza đã được lập bản đồ sử dụng thư viện tổ hợp tổng hợp quét vị trí và biểu hiện thể thực khuẩn cơ chất (Takeuchi *et al.* (2000) *J Biol Chem* 275: 26333). Phân cắt các gốc trong cơ chất được nhận biết bởi MTSP-1 chứa Arg/Lys ở P4 và các gốc bazơ hoặc Gln ở P3, các gốc nhỏ ở P2, Arg hoặc Lys ở P1, và Ala ở P1'. Các cơ chất hữu hiệu chứa Lys-Arg-Ser-Arg ở các vị trí P4 đến P1, theo thứ tự. Nói chung, tính đặc hiệu cơ chất đối với MTSP-1 chỉ

ra xu hướng nhờ đó nếu P3 là bazơ, tiếp theo P4 có xu hướng phi bazơ; và nếu P4 là bazơ, tiếp theo P3 có xu hướng phi bazơ. Các cơ chất đã biết đối với MTSP-1, bao gồm, ví dụ, thụ thể được hoạt hóa bởi proteinaza-2 (PAR-2), chất hoạt hóa plasminogen kiểu urokinaza (uPA), và yếu tố sinh trưởng tế bào gan (HGF), phù hợp với trình tự phân cắt đối với các cơ chất đặc hiệu với MTSP-1.

MTSP-1 có thể phân cắt cơ chất tổng hợp đã chọn một cách hữu hiệu như trypsin, nhưng có đặc hiệu cơ chất hạn chế hơn so với trypsin. Vùng xúc tác của MTSP-1 có nếp gấp cấu trúc chung của serin proteaza kiểu (chymo)trypsin, nhưng có các đặc tính độc nhất như các tiểu vị trí kỵ nước/có tính axit S2/S4 và vòng 60 được bộc lộ. Tương tự, MTSP-1 không phân cắt bừa bãi các cơ chất peptit ở các gốc Lys hoặc Arg dễ tiếp cận, nhưng cần nhận biết các gốc khác xung quanh liên kết peptit cắt được. Yêu cầu này đối với trình tự bậc một kéo dài nêu bật tính đặc hiệu của MTSP-1 đối với các cơ chất của nó. Ví dụ, mặc dù MTSP-1 phân cắt thụ thể được hoạt hóa bởi proteinaza-2 (PAR-2) (biểu hiện trình tự đích P4 đến P1 là Ser-Lys-Gly-Arg), enzym này không hoạt hóa các protein có họ hàng gần gũi với cơ chất này như PAR-1, PAR-3, và PAR-4 mà không biểu hiện các trình tự đích so khớp đặc hiệu MTSP-1 kéo dài gần liên kết cắt được (xem Friedrich *et al.* (2002) *J Biol Chem* 277: 2160).

Vùng proteaza MTSP-1 (xem, *ví dụ*, các SEQ ID NO: 2, 4) gồm tiền vùng và vùng xúc tác. Phần có hoạt tính xúc tác của polypeptit bắt đầu sau vị trí tự hoạt hóa ở gốc axit amin 611 của protein trưởng thành (xem, *ví dụ*, các SEQ ID NO: 1, 3 ở RQAR tiếp theo là các gốc VVGG). Túi S1 của MTSP-1 và trypsin là tương tự với tính bổ trợ tốt cho Lys cũng như các gốc P1 Arg, nhờ đó giải thích tính tương tự nhất định trong việc phân cắt cơ chất bằng trypsin. Sự điều tiết các gốc P1-Lys có trung gian là Ser190 mà mạch bên của nó tạo ra thể nhận liên kết hydro khác để ổn định nhóm α-amoni chôn vùi (xem Friedrich *et al.* (2002) *J Biol Chem* 277: 2160). Túi S2 được định dạng để điều tiết các mạch bên kỵ nước cỡ nhỏ đến trung bình của axit amin P2 và nói chung nhận nhiều axit amin ở vị trí P2. Khi liên kết với cơ chất, tiểu vị trí S2 không cứng nhắc như được chứng minh bằng sự quay của nhóm benzyl Phe99. Liên hợp của các axit amin cơ chất ở vị trí P3 (đối với Gln hoặc gốc bazơ) và P4 (đối với các gốc Arg hoặc Lys) dường như có trung gian là các tương tác tĩnh điện trong các túi S3 và S4 với các mạch bên axit của Asp-217 và/hoặc Asp-96, mà có thể định hướng trước một cách hợp lý các cơ chất peptit bazơ đặc hiệu khi chúng tiếp cận khe

vị trí hoạt động của enzym. Mạch bên của gốc P3 cũng có thể liên kết hydro với nhóm carboxamit của Gln192 hoặc theo cách khác, mạch bên P3 có thể kéo dài vào tiểu vị trí S4 tạo liên kết hydro với Phe97 nhờ đó làm suy yếu các liên kết hydro liên mạch chính với Gly216. Ở một trong hai cấu hình, mạch bên P3 có thể tương tác hợp lý với điện thế âm của túi MTSP-1 S4. Sự bù trừ điện tích tương hỗ từ cùng vị trí S4 giải thích ít có khả năng xuất hiện đồng thời các gốc Arg/Lys ở P3 và P4 trong cơ chất MTSP-1 tốt. Nói chung, các vị trí axit amin của MTSP-1 (dựa trên đánh số chymotrypsin) mà góp phần vào gia tăng tính đặc hiệu liên kết cơ chất bao gồm: 146 và 151 (S1'); 189, 190, 191, 192, 216, 226 (S1); 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 99 (S2); 192, 217, 218, 146 (S3); 96, 97, 98, 99, 100, 168, 169, 170, 170A, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 178. 179, 180, 215, 217, 224 (S4). Bảng 4 tóm tắt các gốc trong MTSP-1 đối với một số vị trí axit amin quan trọng cho tương tác đặc hiệu với cơ chất đích. Thông thường, việc cải biến proteaza MTSP-1 nhằm biến đổi bất kỳ một hoặc nhiều axit amin trong túi liên kết đặc hiệu gia tăng hoặc các vị trí tương tác thứ cấp khác ảnh hưởng đến tính đặc hiệu hoặc tính chọn lọc của proteaza đối với cơ chất đích.

Bảng 4: Các quyết định tố cấu trúc để phân cắt cơ chất MTSP-1 (đánh số chymotrypsin)

Các gốc mà quyết định tính đặc hiệu													
S4					**S3**		**S2**			**S1**			
171	174	180	215	Cys168 Cys182	192	218	99	57	Vòng (58-64)	189	190	226	Cys191Cys220
Leu	Gln	Met	Trp	13*	Gln	Asp	Phe	His	16*	Asp	Ser	Gly	yes

* số lượng gốc

3. Chức năng/Hoạt tính

Serin proteaza kiểu màng 1 (MTSP-1) là serin proteaza thường được biểu hiện trong biểu mô, bao gồm da, và trong thận, phổi, tuyến tiền liệt và biểu mô vú (Kim *et al.* (1999) *Immunogenetics* 49:420-428; Oberst *et al.* (2001) *Am J Pathol* 158:1301-1311; Takeguchi *et al.* (1999) *Proc Natl Acad Sci* 96:11054-11061) và được biểu hiện trong nhiều loại u (Oberst *et al.* (2001) *Am J Pathol* 158:1301-1311). MTSP-1 là thiết yếu cho sự sống sau sinh; Chuột nhắt thiếu MTSP-1 phát triển đến kỳ nhưng chết ngay sau đó và được đặc trưng bởi sự phát triển da bất thường, chỉ ra vai trò đối với

MTSP-1 trong chức năng của biểu mô và hàng rào biểu bì và quan trọng đối với sự phát triển da và tóc bình thường (List *et al.* (2002) *Oncogene* 23(23):2765-3779). Việc cắt bỏ MTSP-1 sau sinh làm mất tạo vòng bít chặt và định vị bất thường protein liên hợp vòng bít chặt ở động vật đột biến (List *et al.* (2009) *Am J Bệnh học* 175:1453-1463), chỉ ra MTSP-1 là thiết yếu trong việc duy trì biểu mô chuột nhắt. MTSP-1 cũng được thông báo là thúc đẩy sự di chuyển của tế bào gốc thần kinh (Kendall *et al.*, (2008) *Các tế bào gốc* 26(6):1575-86).

MTSP-1 được biểu hiện hoặc có hoạt tính cao trong các bệnh ung thư tuyến tiền liệt, vú, phổi, buồng trứng và đại-trực tràng và nó có thể đóng vai trò trong di căn ung thư vú và tuyến tiền liệt. MTSP-1 cũng có thể được nhận dạng trong mạch máu đi kèm với u. MTSP-1 cũng được biểu hiện trong nhiều biểu mô với mức hoạt tính cao và/hoặc biểu hiện trong đường dạ dày-ruột của người và tuyến tiền liệt. MTSP-1 có mặt trên bề mặt tế bào u hoặc biểu mô cho phép tương tác với nhiều yếu tố và phân cắt nhiều protein cơ chất.

Vai trò của MTSP-1 trong di chuyển tế bào đối với hoạt tính u có thể cảm ứng các thay đổi trong môi trường ngoại bào và các tế bào xung quanh góp phần di chuyển tế bào, tiến triển, và di căn. Do vai trò của MTSP-1 trong bệnh mạch và bệnh ung thư, polypeptit MTSP-1 được đưa ra trong bản mô tả này được biến đổi sao cho chúng có tính chọn lọc giảm đối với các protein này.

C. Ức chế bổ thể bằng cách nhắm đích C3

Polypeptit MTSP-1 được cải biến được đưa ra trong bản mô tả này có tính đặc hiệu và/hoặc hoạt tính gia tăng đối với trình tự phân cắt ức chế trong protein bổ thể C3 so với polypeptit MTSP-1 không chứa các cải biến axit amin (*ví dụ,* kiểu dại người MTSP-1 (xem, SEQ ID NO:1) hoặc MTSP-1 của người có chiều dài đầy đủ tham chiếu (xem, SEQ ID NO:3) hoặc vùng xúc tác hoặc vùng proteaza của chúng (xem, SEQ ID NO:2 hoặc 4)). Polypeptit MTSP-1 tham chiếu bao gồm sự thay thế C122S, bằng cách đánh số chymotrypsin. Thay thế bằng S ở gốc 122 không làm biến đổi tính đặc hiệu hoặc hoạt tính đối với C3, nhưng làm giảm kết tụ. Do C3 tham gia vào 3 con đường khởi đầu của bổ thể (xem, *ví dụ,* FIG. 1), việc nhắm đích C3 bằng cách ức chế phân giải protein tạo ra đích trị liệu chung và rộng để bất hoạt tầng bổ thể. Bất hoạt phân cắt C3 phong bế hoạt tính cuối của bổ thể cũng như vòng khuếch đại con đường

nhánh. Cả ba con đường đều hội tụ tại C3 (xem, *ví dụ*, Fig. 1). Do khả năng ức chế sự hoạt hóa bổ thể, các polypeptit MTSP-1 được cải biến như vậy có thể được sử dụng để điều trị các bệnh, tình trạng bệnh lý và bệnh lý đi kèm sự hoạt hóa bổ thể, như đáp ứng viêm và bệnh tự miễn. Sự hoạt hóa bổ thể là đi kèm sự phát triển của bệnh và tình trạng bệnh lý bằng cách thúc đẩy viêm và tổn thương tại chỗ cho các mô gây ra một phần bởi sự tạo thành các phân tử tác động và phức chất tấn công màng. Trong một ví dụ, như trong nhiều bệnh tự miễn, bổ thể gây tổn thương mô do nó được hoạt hóa trong các tình huống không thích hợp như bởi kháng thể kháng mô chủ. Trong các tình huống khác, bổ thể có thể được hoạt hóa bình thường, như bởi nhiễm trùng huyết, nhưng vẫn góp phần tiến triển bệnh, như trong hội chứng suy hô hấp. Về bệnh lý, bổ thể có thể gây tổn thương căn bản cho mạch máu (bệnh viêm mạch), màng nền thận và các tế bào nội mô và biểu mô gắn (bệnh viêm thận), khớp-màng hoạt dịch (bệnh viêm khớp), và hồng cầu (sự tan máu) nếu không được kiểm soát thích đáng. Vai trò của C3 trong sự hoạt hóa bổ thể được bàn luận chi tiết hơn dưới đây.

Polypeptit MTSP-1 được cải biến trong bản mô tả này có thể phân cắt C3. Ví dụ, mũi tiêm trong tĩnh mạch duy nhất chứa các biến thể MTSP-1 kháng C3 có thể loại bỏ C3 ra khỏi huyết tương in vivo; và tương tự, mũi tiêm trong dịch thủy tinh duy nhất có thể phân cắt tất cả C3 có mặt trong dịch thủy tinh. Do C3 là thành phần thứ nhất của con đường bổ thể chung mà cần cho sự hoạt hóa bổ thể qua cả ba con đường "khởi đầu" (cổ điển, nhánh và lectin), việc bất hoạt/loại bỏ C3 là thích hợp về mặt chức năng cho cả ba con đường bổ thể.

1. Protein bổ thể C3 và vai trò của nó trong khởi đầu bổ thể

Hệ thống bổ thể gồm hơn 30 loại protein hòa tan và liên kết màng mà hoạt động chức năng không chỉ trong đáp ứng miễn dịch qua trung gian kháng thể, mà còn trong đáp ứng miễn dịch bẩm sinh để nhận biết và tiêu diệt tác nhân gây bệnh như vi khuẩn, tế bào nhiễm virut, và ký sinh trùng. Sự hoạt hóa bổ thể được khởi đầu trên bề mặt tác nhân gây bệnh qua ba con đường riêng biệt: con đường cổ điển, con đường nhánh, và con đường lectin. Ba con đường này khác biệt ở chỗ các thành phần cần cho sự khởi đầu của chúng là khác nhau, nhưng các con đường này cuối cùng đều tạo ra cùng nhóm phân tử tác động (*ví dụ*, C3 convertaza) mà phân cắt protein bổ thể C3 để kích hoạt sự tạo phức chất tấn công màng (MAC) (xem, *ví dụ*, Fig. 1). Do đó, protein

bổ thể C3 là đích hấp dẫn đối với trị liệu do việc điều biến C3 dẫn đến điều biến các opsonin, các độc tố phản vệ và MAC. Ngoài ra, protein ức chế bổ thể có trong tự nhiên bao gồm yếu tố H (FH), CR1, thụ thể bổ thể Ig (CR1g), DAF và MCP ức chế ở cấp độ C3.

Có ba (3) con đường hoạt hóa bổ thể (xem, Fig. 1, mà mô tả các con đường này). Các con đường hoạt hóa bổ thể này là khác biệt; mỗi con đường dựa vào các phân tử và cơ chế khởi đầu khác nhau. Các con đường này là tương tự ở chỗ chúng đều tạo ra cùng nhóm phân tử tác động, *tức là,* C3 convertaza. Trong các con đường cổ điển và lectin, C4b2b đóng vai trò C3 convertaza; trong con đường nhánh, C3bBb là C3 convertaza (xem bảng 5). Sự phân cắt C3 tạo ra C3b, mà đóng vai trò opsonin và là phân tử tác động chính của hệ thống bổ thể cho các phản ứng bổ thể tiếp sau, và C3a, mà là peptit làm trung gian viêm. Việc thêm C3b vào mỗi C3 convertaza tạo ra C5 convertaza mà enzym này tạo ra C5a và C5b. C5a, giống như C3a, là peptit làm trung gian viêm. C5b làm trung gian cho các sự kiện hoạt hóa bổ thể "muộn" khởi đầu trình tự phản ứng mà cực điểm là tạo phức chất tấn công màng (MAC). Mặc dù ba con đường này tạo ra các C3 và C5 convertaza khác nhau, cả con đường này đều tạo ra sản phẩm phân cắt C3 và C5 và tạo ra MAC. Theo cách khác, C3 có thể được phân cắt và hoạt hóa bằng proteaza ngoại lai, như các enzym của lysosom và elastaza (Markiewski and Lambris (2007) *Am J Bệnh học* 171:715-727; Ricklin and Lambris (2007) *Nat Biotechnol* 25:1265-1275).

Bảng 5: Các tầng bổ thể

	Con đường nhánh	**Con đường cổ điển**	**Con đường lectin**
Chất hoạt hóa	Các phân tử bề mặt tác nhân gây bệnh LPS, axit teichoic, zymosan	IgM và IgG liên kết kháng nguyên; các phân tử phi miễn dịch	Tác nhân gây bệnh qua nhận biết hydrat cacbon trên bề mặt
C3 convertaza	C3bBb	C4b2b	C4b2b
C5 convertaza	C3bBb3b	C4b2b3b	C4b2b3b
MAC	C5678poly9	C5678poly9	C5678poly9
Các độc tố phản vệ	C3a, C5a	C3a, C4a, C5a	C3a, C4a, C5a

a. Con đường cổ điển

C1q là thành phần thứ nhất của con đường cổ điển của bổ thể. C1q là protein liên kết phụ thuộc canxi đi kèm với họ protein colectin do tương đồng cấu trúc chung (Malhotra *et al.*, (1994) *Clin Exp Immunol.* 97(2):4-9; Holmskov *et al.* (1994) *Immunol Today* 15(2):67-74). Colectin, thường gọi là phân tử nhận biết mẫu hình, nói chung hoạt động dưới dạng opsonin để nhắm đích tác nhân gây bệnh cho sự thực bào bởi tế bào miễn dịch. Ngược với các colectin thông thường, như MBL, vùng nhận biết hình cầu đầu tận cùng carboxy của C1q không có hoạt tính lectin nhưng có thể đóng vai trò phân tử nhận biết mẫu hình "mang điện" do các khác biệt đáng kể về điện thế bề mặt tĩnh điện của vùng hình cầu của nó (Gaboriaud *et al.* (2003) *J. Biol. Chem.* 278(47):46974-46982).

C1q khởi đầu con đường cổ điển của bổ thể theo hai cách khác nhau. Thứ nhất, con đường cổ điển được hoạt hóa bằng tương tác của C1q với phức chất miễn dịch (*tức là* phức chất kháng nguyên-kháng thể hoặc kháng thể IgG hoặc IgM được kết tụ) do đó liên kết đáp ứng miễn dịch thể dịch qua trung gian kháng thể với sự hoạt hóa bổ thể. Khi phần Fab (vùng biến đổi) của IgM hoặc IgG liên kết với kháng nguyên, cấu hình của vùng Fc (ổn định) được biến đổi, cho phép C1q liên kết. C1q phải liên kết với ít nhất 2 vùng Fc để được hoạt hóa. C1q, tuy nhiên, cũng có thể hoạt hóa bổ thể khi không có kháng thể nhờ đó hoạt động chức năng trong đáp ứng miễn dịch bẩm sinh hoặc tức thì với sự nhiễm. Bên cạnh sự khởi đầu bằng kháng thể, sự hoạt hóa bổ thể cũng đạt được bằng tương tác của C1q với các phân tử phi miễn dịch như polyanion (lipopolysacarit, ADN, và ARN của vi khuẩn), một số polysacarit nhỏ, màng virut, protein phản ứng C (CRP), thành phần amyloit huyết thanh P (SAP), và các thành phần màng của vi khuẩn, nấm và virut.

C1q là một phần của phức chất C1 mà chứa đơn phân tử C1q liên kết với hai phân tử mà mỗi phân tử là một trong số các tiền enzym C1r và C1s. Sự liên kết của nhiều hơn một trong số các vùng hình cầu C1q với bề mặt đích (như kháng thể được kết tụ hoặc tác nhân gây bệnh), làm thay đổi cấu hình trong phức chất $(C1r:C1s)_2$ mà dẫn đến hoạt hóa C1r proteaza để phân cắt C1s tạo ra serin proteaza hoạt tính. C1s hoạt tính phân cắt các thành phần bổ thể tiếp sau là C4 và C2 tạo ra C4b và C2b, mà cùng nhau tạo ra C3 convertaza của con đường cổ điển. C3 convertaza phân cắt C3

thành C3b, mà gắn cộng hóa trị với bề mặt tác nhân gây bệnh và đóng vai trò opsonin, và C3a, mà kích thích viêm. Một số phân tử C3b liên hợp với phức chất C4b2b tạo ra C4b2b3b mà là tầng cổ điển C5 convertaza. Bảng 6 tóm tắt các protein tham gia vào trong con đường cổ điển của bổ thể.

Bảng 6: Protein của con đường cổ điển

Thành phần tự nhiên	**Dạng hoạt tính**	**Chức năng của Dạng hoạt tính**
C1 ($(C1q:(C1r:C1s)_2)$)	C1q	Liên kết trực tiếp với bề mặt tác nhân gây bệnh hoặc gián tiếp với kháng thể liên kết với tác nhân gây bệnh
	C1r	Phân cắt C1s thành proteaza hoạt tính
	C1s	Phân cắt C4 và C2
C4	C4b	Liên kết với tác nhân gây bệnh và đóng vai trò opsonin; liên kết với C2 để phân cắt bằng C1s
	C4a	Peptit làm trung gian viêm
C2	C2b	Enzym hoạt tính của con đường cổ điển C3/C5 convertaza; phân cắt C3 và C5
	C2a	Tiền chất của C2 kinin hoạt mạch
C3	C3b	Liên kết với bề mặt tác nhân gây bệnh và đóng vai trò opsonin; khởi đầu khuếch đại qua con đường nhánh; liên kết với C5 để phân cắt bằng C2b
	C3a	Peptit làm trung gian viêm

b. Con đường nhánh

Con đường nhánh được khởi đầu bằng tác nhân gây bệnh ngoại lai khi không có kháng thể. Khởi đầu bổ thể bằng con đường nhánh xảy ra qua thủy phân tự phát C3 thành C3b. Lượng nhỏ C3b luôn có mặt trong dịch thể, do hoạt tính proteaza của huyết thanh và mô. Tế bào của chính vật chủ thường chứa mức cao của axit sialic màng mà làm bất hoạt C3b nếu nó liên kết với, nhưng vi khuẩn chứa mức axit sialic bên ngoài thấp và nhờ đó liên kết với C3b mà không làm bất hoạt nó. C3b trên bề mặt

tác nhân gây bệnh được nhận biết bởi proteaza tiền enzym yếu tố B. Yếu tố B được phân cắt bởi yếu tố D. Yếu tố D là proteaza hoạt hóa duy nhất của hệ thống bổ thể mà tuần hoàn dưới dạng enzym hoạt tính hơn là dưới dạng tiền enzym, nhưng do yếu tố B là cơ chất duy nhất đối với yếu tố D có mặt mức thấp của proteaza hoạt tính trong huyết thanh bình thường nói chung là an toàn cho vật chủ. Phân cắt yếu tố B bằng yếu tố D thu được sản phẩm hoạt tính Bb mà có thể liên hợp với C3b tạo ra C3bBb, C3 convertaza của con đường nhánh. Tương tự con đường cổ điển, C3 convertaza tạo ra C3b và C3a nhiều hơn từ C3. C3b gắn cộng hóa trị với bề mặt tác nhân gây bệnh và đóng vai trò opsonin và ngoài ra khởi đầu con đường nhánh, trong khi C3a kích thích viêm. Một số C3b tham gia phức chất để tạo ra C3bBb3b, con đường nhánh C5 convertaza. C3bBb3b được ổn định bằng protein huyết tương properdin hoặc yếu tố P mà liên kết với bề mặt vi sinh vật và ổn định convertaza. Bảng 7 tóm tắt các protein tham gia vào trong con đường nhánh của bổ thể.

Bảng 7: Protein của con đường nhánh

Thành phần tự nhiên	**Dạng hoạt tính**	**Chức năng của Dạng hoạt tính**
C3	C3b	Liên kết với bề mặt tác nhân gây bệnh, liên kết với yếu tố B để phân cắt bằng yếu tố D
Yếu tố B	Ba	Mảnh nhỏ của yếu tố B, chức năng chưa biết
	Bb	Enzym hoạt tính C3 convertaza và C5 convertaza
Yếu tố D	D	Serin proteaza huyết tương, phân cắt yếu tố B khi nó được liên kết với C3b thành Ba và Bb
Yếu tố P (properdin)	P	Protein huyết tương có ái lực với C3bBb convertaza trên tế bào vi khuẩn; ổn định convertaza

c. Con đường lectin

Con đường lectin (còn gọi là con đường MBL) được khởi đầu sau khi nhận biết và liên kết các mẫu hình phân tử liên kết tác nhân gây bệnh (PAMPs; *tức là,* các gốc

hydrat cacbon) bởi protein lectin. Các ví dụ về protein lectin mà hoạt hóa con đường lectin của bổ thể bao gồm lectin liên kết manoza (MBL) và ficolin (*tức là* L-ficolin, M-ficolin, và H-ficolin). MBL là thành viên của họ protein colectin và nhờ đó tồn tại dưới dạng oligome có các cấu trúc dưới phân tử gồm các chuỗi polypeptit giống hệt mà mỗi chuỗi này chứa vùng nhận biết hydrat cacbon giàu cystein, kiểu colagen, có cổ, hoặc vùng lectin. MBL đóng vai trò phân tử nhận biết mẫu hình để nhận biết các gốc hydrat cacbon, đặc biệt đường trung tính như manoza hoặc N-axetylglucosamin (GlcNAc) trên bề mặt tác nhân gây bệnh qua vùng lectin hình cầu của nó theo cách phụ thuộc canxi. MBL cũng đóng vai trò opsonin để tạo điều kiện thuận lợi cho việc thực bào tác nhân gây bệnh vi khuẩn, virut và nấm bởi tế bào thực bào. Các yếu tố khởi đầu khác của con đường lectin bao gồm các ficolin bao gồm L-ficolin, M-ficolin, và H-ficolin (xem, *ví dụ*, Liu *et al.* (2005) *J Immunol.* 175:3150-3156). Tương tự MBL, ficolin nhận biết các gốc hydrat cacbon như, ví dụ, N-axetyl glucosamin và manoza cấu trúc.

Hoạt hóa con đường nhánh bằng MBL hoặc ficolin là tương tự hoạt hóa con đường cổ điển bằng C1q nhờ đó phân tử lectin duy nhất tương tác với hai proteaza các tiền enzym. Trong trường hợp của protein lectin, các tiền enzym là các serin proteaza liên kết MBL, MASP-1 và MASP-2, mà tương đồng cao với các tiền enzym C1r và C1s của con đường cổ điển. Khi nhận biết của PAMP bằng protein lectin, như ví dụ bằng cách liên kết với bề mặt tác nhân gây bệnh, MASP-1 và MASP-2 được hoạt hóa để phân cắt C4 và C2 tạo ra tầng MBL C3 convertaza. C3b tiếp theo tham gia vào phức chất tạo ra tầng MBL C5 convertaza. Sự hoạt hóa MASP được thực hiện không chỉ để đáp ứng với các vi sinh vật mà còn trong đáp ứng bất kỳ mà tham gia vào việc bộc lộ đường trung tính, bao gồm nhưng không giới hạn ở tổn thương mô, như quan sát được trong ghép cơ quan. Tương tự tầng nhánh, tầng MBL được hoạt hóa không phụ thuộc kháng thể; Tương tự tầng cổ điển, tầng MBL sử dụng C4 và C2 tạo ra C3 convertaza. bảng 8 tóm tắt các protein tham gia vào trong con đường lectin của bổ thể.

Bảng 8: Protein của con đường lectin

Thành phần tự nhiên	Dạng hoạt tính	**Chức năng của Dạng hoạt tính**

MBL	MBL	Nhận biết PAMPs, như trên bề mặt tác nhân gây bệnh (*ví dụ*, qua nhận biết hydrat cacbon)
Ficolin	L-Ficolin; M-Ficolin, hoặc H-Ficolin	Nhận biết PAMPs, như trên bề mặt tác nhân gây bệnh (*ví dụ*, qua nhận biết hydrat cacbon)
MASP-1	MASP-1	Phân cắt C4 và C2
MASP-2	MASP-2	Phân cắt C4 và C2

d. Chức năng tác động qua trung gian bổ thể

Bất kể con đường khởi đầu được sử dụng, kết quả cuối cùng là sự tạo mảnh được hoạt hóa của protein bổ thể (*ví dụ* các độc tố phản vệ C3a, C4a, và C5a và các phức chất tấn công màng C5b-9), mà đóng vai trò phân tử tác động làm trung gian cho nhiều chức năng tác động. Sự nhận biết các phân tử tác động bổ thể bởi tế bào để khởi đầu chức năng tác động (*ví dụ* hóa hướng động và opsonin hóa) có trung gian là nhóm lớn gồm các thụ thể bổ thể . Thụ thể bổ thể được phân bố trên nhiều loại tế bào bao gồm hồng cầu, đại thực bào, tế bào B, bạch cầu trung tính, và dưỡng bào. Khi thành phần bổ thể liên kết với thụ thể, các thụ thể này khởi đầu tầng truyền tín hiệu nội bào tạo ra các đáp ứng tế bào như kích thích sự thực bào vi khuẩn và gây tiết các phân tử viêm từ tế bào. Ví dụ, các thụ thể bổ thể CR1 và CR2 mà nhận biết C3b, C4b, và sản phẩm của chúng là quan trọng để kích thích hóa hướng động. CR3 (CD11b/CD18) và CR4 (CD11c/CD18) là các integrin mà đều quan trọng trong các đáp ứng thực bào nhưng cũng đóng vai trò trong việc dính bám và di chuyển của bạch cầu để đáp ứng với iC3b. Các thụ thể C5a và C3a là các thụ thể liên hợp protein G mà đóng vai trò trong nhiều chức năng qua trung gian tiền viêm của các độc tố phản vệ C5a và C3a. Ví dụ, các thụ thể đối với C3a, C3aR, tồn tại trên dưỡng bào, bạch cầu ưa eosin, bạch cầu trung tính, bạch cầu ưa bazơ và bạch cầu mono và trực tiếp tham gia vào tác dụng tiền viêm của C3a.

Do đó, qua thụ thể bổ thể , các mảnh phân tử tác động bổ thể này làm trung gian cho một vài chức năng bao gồm hóa hướng động bạch cầu, hoạt hóa đại thực bào, tính thấm của mạch và làm tan tế bào (Frank, M. and Fries, L. Complement. In Paul,

W. (ed.) Fundamental Immunology, Raven Press, 1989). Tóm tắt một số chức năng tác động của sản phẩm bổ thể được nêu trong bảng 9.

Bảng 9: Các phân tử tác động bổ thể và chức năng	
Sản phẩm	**Hoạt tính**
C2b (prokinin)	tích tụ dịch thể
C3a (độc tố phản vệ)	khử hạt bạch cầu ưa bazơ và dưỡng bào; làm tăng tính thấm của mạch; làm co cơ trơn; Cảm ứng tế bào T kìm hãm
C3b và sản phẩm của nó	opsonin hóa; hoạt hóa thể thực bào
C4a (độc tố phản vệ)	hoạt hóa bạch cầu ưa bazơ và dưỡng bào; làm co cơ trơn; làm tăng tính thấm của mạch
C4b	opsonin hóa
C5a (độc tố phản vệ; yếu tố hóa hướng động)	hoạt hóa bạch cầu ưa bazơ và dưỡng bào; làm tăng tính thấm của mạch; làm co cơ trơn; hóa hướng động; kết tụ bạch cầu trung tính; kích thích cơ chế oxy hóa; kích thích giải phóng leukotrien; cảm ứng tế bào T hỗ trợ
C5b67	hóa hướng động; gắn vào màng tế bào khác và làm tan tế bào phi đích
C5b6789 (C5b-9)	làm tan tế bào đích

i. Làm tan qua trung gian bổ thể: Phức chất tấn công màng

Bước cuối của tầng bổ thể bằng cả ba con đường là sự tạo phức chất tấn công màng (MAC) (Fig. 1). C5 có thể được phân cắt bằng bất kỳ C5 convertaza thành C5a và C5b. C5b kết hợp với C6 và C7 trong dung dịch, và phức chất C5b67 liên hợp với màng lipit của tác nhân gây bệnh qua các vị trí kỵ nước trên C7. C8 và một vài phân tử C9, mà cũng có các vị trí kỵ nước, tham gia tạo ra phức chất tấn công màng, còn gọi là C5b6789 hoặc C5b-9. C5b-9 tạo lỗ trong màng qua đó nước và chất tan có thể đi qua, tạo ra sự làm tan thẩm thấu và sự chết tế bào. Nếu bổ thể được hoạt hóa trên kháng nguyên mà không có màng lipit để C5b67 có thể gắn vào, phức chất C5b67 có thể liên kết với các tế bào gần đó và khởi đầu sự làm tan phi đích. MAC đơn lẻ có thể làm tan hồng cầu, nhưng các tế bào có nhân có thể nhập bào MAC và sửa chữa hư hại

trừ khi nhiều MAC có mặt. Vi khuẩn Gram âm, với màng ngoài của chúng được bộc lộ và các virut có vỏ, nói chung dễ bị làm tan qua trung gian bổ thể. Ít bị mẫn cảm hơn là vi khuẩn Gram dương, màng sinh chất của chúng được bảo vệ bởi lớp peptidoglycan dày, vi khuẩn có nang hoặc lớp chất nhầy bao quanh thành tế bào của chúng, hoặc virut không có vỏ lipit. Tương tự, MAC có thể bị phá vỡ bởi protein liên kết với phức chất này trước khi cài vào màng như chất ức chế bổ thể của Streptococcus (SIC) và clusterin. Thông thường, MAC giúp phá hủy vi khuẩn gram âm cũng như tế bào người biểu hiện kháng nguyên ngoại lai (tế bào nhiễm virut, tế bào u, v.v.) bằng cách làm tan chúng và cũng có thể phá vỡ vỏ của các virut có vỏ.

ii. Viêm

Viêm là quá trình trong đó mạch máu giãn ra và trở nên dễ thấm hơn, do đó cho phép các tế bào phòng thủ của cơ thể và các hóa chất phòng thủ rời khỏi máu và đi vào mô. Sự hoạt hóa bổ thể dẫn đến tạo ra một vài chất trung gian tiền viêm như C3a, C4a và C5a. Các độc tố phản vệ nguyên vẹn trong huyết thanh hoặc huyết tương nhanh chóng được chuyển hóa thành các dạng ổn định hơn, ít hoạt tính hơn là C3a-desArg, C4a-desArg, hoặc C5a-desArg, bởi carboxypeptidaza N. C3a, C4a và C5a, và ở mức độ ít hơn là dẫn xuất desArg của chúng, là các polypeptit có hoạt tính sinh học mạnh, gọi là các độc tố phản vệ do hoạt tính gây viêm của chúng. Các độc tố phản vệ liên kết với các thụ thể trên các loại tế bào khác nhau để kích thích làm co cơ trơn, gia tăng tính thấm của mạch, và hoạt hóa dưỡng bào để giải phóng các chất trung gian gây viêm. C5a, độc tố phản vệ mạnh nhất, chủ yếu tác động đến bạch cầu, đặc biệt là bạch cầu trung tính. C5a kích thích bạch cầu bám vào thành mạch máu ở vị trí nhiễm bằng cách kích thích sự biểu hiện cao của các phân tử dính bám sao cho bạch cầu có thể ép vào mạch máu và đi vào mô, một quá trình gọi là xuyên mạch. C5a cũng kích thích bạch cầu trung tính tạo ra các loại oxy phản ứng cho việc tiêu diệt ngoại bào, enzym phân giải protein, và leukotrien. C5a cũng có thể còn khuếch đại quá trình viêm gián tiếp bằng cách cảm ứng sản xuất chemokin, cytokin, và các chất trung gian tiền viêm khác. C5a cũng tương tác với dưỡng bào để giải phóng các chất làm giãn mạch như histamin sao cho mạch máu trở nên dễ thấm hơn. C3a cũng tương tác với bạch cầu, với tác dụng chính trên bạch cầu ưa eosin chỉ ra vai trò đối với C3a trong viêm dị ứng. C3a cảm ứng làm co cơ trơn, tăng cường tính thấm của mạch, và khử hạt bạch cầu ưa

bazơ và giải phóng histamin và các chất hoạt mạch khác. C2a có thể được chuyển hóa thành C2 kinin, chất này điều hòa huyết áp bằng cách làm giãn mạch máu.

Mặc dù về mặt kỹ thuật không được coi là độc tố phản vệ, iC3b, một dẫn xuất bất hoạt của C3b, có chức năng cảm ứng bạch cầu bám vào nội mô mạch và cảm ứng sản xuất cytokin tiền viêm IL-1 qua việc liên kết với các thụ thể integrin bề mặt tế bào của nó. C5b-9 cũng gián tiếp kích thích sự dính bám, hoạt hóa, và hóa hướng động của bạch cầu bằng cách cảm ứng sự biểu hiện của các phân tử dính bám tế bào như E-selectin, và cảm ứng gây tiết interleukin-8 (Bhole *et al.* (2003) *Crit Care Med* 31(1):97-104). C5b-9 cũng kích thích giải phóng các chất trung gian thứ cấp mà góp phần vào viêm, như ví dụ, prostaglandin E_2, leukotrien B_4, và thromboxan.

Sự chuyển hóa các thành phần bổ thể C3 và C5 của người để tạo ra các sản phẩm độc tố phản vệ tương ứng của chúng đã được đề cập trong một số tình trạng bệnh lý có trong tự nhiên bao gồm: rối loạn tự miễn như luput ban đỏ toàn thân, bệnh viêm khớp dạng thấp, bệnh ung thư ác tính, nhồi máu cơ tim, bệnh võng mạc Purtscher, bệnh nhiễm trùng huyết và hội chứng suy hô hấp ở người trưởng thành. Ngoài ra, mức tuần hoàn gia tăng của C3a và C5a đã được phát hiện trong một số tình trạng bệnh lý đi kèm với sự hoạt hóa bổ thể do thầy thuốc như: mổ bắc cầu tim phổi nhân tạo, chạy thận nhân tạo, và gạn mạch cầu bằng sợi nylon.

iii. Hóa hướng động

Hóa hướng động là quá trình nhờ đó tế bào được định hướng di chuyển để đáp ứng với các hóa chất trong môi trường của chúng. Trong đáp ứng miễn dịch, nhiều chemokin định hướng sự di chuyển của tế bào, như tế bào thực bào, đến các vị trí nhiễm. Ví dụ, C5a là yếu tố hóa hướng động chính đối với bạch cầu trung tính tuần hoàn, nhưng cũng có thể cảm ứng hóa hướng động của bạch cầu mono. Các thể thực bào sẽ chuyển đến nơi có nồng độ C5a gia tăng và tiếp theo gắn, qua các thụ thể CR1 của chúng, với các phân tử C3b gắn với kháng nguyên. Tác dụng hóa hướng động của C5a, quan sát thấy với bạch cầu ưa bazơ, bạch cầu ưa eosin, bạch cầu trung tính, và thể thực bào đơn nhân, có hoạt tính ở nồng độ thấp tới mức 10^{-10} M.

iv. Opsonin hóa

Tác động quan trọng của bổ thể là tạo điều kiện thuận lợi cho việc hấp thu và phá hủy tác nhân gây bệnh bởi tế bào thực bào. Điều này xảy ra bằng quá trình gọi là

opsonin hóa nhờ đó thành phần bổ thể liên kết với vi khuẩn đích tương tác với thụ thể bổ thể trên bề mặt tế bào thực bào như bạch cầu trung tính hoặc đại thực bào. trong trường hợp này, phân tử tác động bổ thể là gọi là opsonin. Opsonin hóa tác nhân gây bệnh là chức năng chính của C3b và C4b. iC3b cũng có chức năng như opsonin. C3a và C5a gia tăng sự biểu hiện của các thụ thể C3b trên thể thực bào và gia tăng hoạt tính chuyển hóa của chúng.

C3b và, ở mức độ ít hơn, C4b hỗ trợ loại bỏ phức chất miễn dịch có hại ra khỏi cơ thể. C3b và C4b gắn phức chất miễn dịch với các thụ thể CR1 trên hồng cầu. Hồng cầu tiếp theo phân phối phức chất đến đại thực bào cố định bên trong lách và gan để phân hủy. Phức chất miễn dịch có thể dẫn đến quá mẫn Typ III có hại.

v. Hoạt hóa đáp ứng miễn dịch thể dịch

Hoạt hóa tế bào B cần đến việc gắn thụ thể tế bào B (BCR) bằng kháng nguyên. Tuy nhiên, đã chứng minh rằng bổ thể đóng vai trò trong việc làm giảm ngưỡng đáp ứng của tế bào B với kháng nguyên lên đến 1000 lần. Điều này xảy ra bằng sự liên kết của C3d hoặc C3dg, sản phẩm bổ thể được tạo ra từ mảnh vỡ của C3, với các thụ thể CR2 trên tế bào lympho B mà có thể cùng gắn với BCR. Sự gắn đồng thời xảy ra khi các hạt kháng nguyên, như ví dụ phức chất miễn dịch, opsonin hóa với C3d liên kết với thụ thể CR2 qua C3d cũng như BCR qua kháng nguyên. Sự gắn đồng thời phức chất kháng nguyên cũng có thể xảy ra khi C3d liên kết với các kháng nguyên tăng cường hấp thu chúng bằng tế bào trình diện kháng nguyên, như bạch cầu có tua, mà có thể tiếp theo trình diện kháng nguyên cho tế bào B để tăng cường đáp ứng kháng thể. Chuột nhắt thiếu CR2 biểu hiện các lỗi trong chức năng của tế bào B dẫn đến giảm mức kháng thể tự nhiên và suy giảm đáp ứng miễn dịch thể dịch.

2. Cấu trúc và chức năng của C3

Polypeptit MTSP-1 biến thể được đưa ra trong bản mô tả này phân cắt protein bổ thể C3 hoặc mảnh phân giải protein của nó nhờ đó ức chế bổ thể. Protein bổ thể C3 của người (Uniprot Accession No. P01024) là protein tiền sớm (pre-proprotein) chuỗi đơn dài 1663 axit amin có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:9. Protein này được mã hóa bởi gen 41 kb nằm trên nhiễm sắc thể 19 (trình tự nucleotit nêu trong SEQ ID NO:10). Protein tiền sớm chứa peptit tín hiệu dài 22 axit amin (axit amin 1-22 của SEQ ID NO:9) và trình tự tetra-arginin (axit amin 668-671 của SEQ ID NO:9)

được loại bỏ bằng enzym dạng furin tạo ra protein hai chuỗi trưởng thành chứa chuỗi beta (axit amin 23-667 của SEQ ID NO:9) và chuỗi alpha (axit amin 672-1663 của SEQ ID NO:9), mà được liên kết bởi liên kết disulfua liên chuỗi giữa các gốc axit amin Cys559 và Cys816. Protein 2 chuỗi trưởng thành có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:16.

Trong tầng bổ thể, protein bổ thể C3 được xử lý tiếp bằng cách phân cắt protein tạo ra các mảnh phân giải protein C3. Như được mô tả trên đây, cả ba con đường khởi đầu bổ thể đều hội tụ trên các C3 convertaza C4b2b và C3bBb. C3 convertaza phân cắt C3 giữa các gốc 748 và 749 của SEQ ID NO:9 (xem bảng 10 dưới) tạo ra độc tố phản vệ C3a (axit amin 672-748 của SEQ ID NO: 9) và opsonin C3b (chuỗi C3b alpha; axit amin 749-1663 của SEQ ID NO: 9). C3a tham gia vào viêm và C3b tạo ra C5 convertaza cuối cùng dẫn đến độc tố phản vệ C5a và MAC. Polypeptit MTSP-1 biến thể được đưa ra trong bản mô tả này ức chế bổ thể, và như vậy, không phân cắt C3 ở vị trí phân cắt GLAR này.

C3b có các vị trí liên kết cho thành phần bổ thể bao gồm C5, properdin (P), các yếu tố H, B và I, thụ thể bổ thể 1 (CR1) và protein đồng yếu tố màng (MCP) (xem Sahu và Lambris (2001) *Immunological Reviews* 180:35-48). Sự liên kết của yếu tố I, proteaza huyết tương, với sự có mặt các đồng yếu tố H, CR1 và MCP dẫn đến bất hoạt C3b trong khi sự liên kết của các yếu tố B và P với sự có mặt yếu tố D dẫn đến khuếch đại C3 convertaza và khởi đầu MAC. Yếu tố I phân cắt C3b với sự có mặt các đồng yếu tố giữa các gốc 1303-1304, 1320-1321 và 954-955 của SEQ ID NO:9 (xem bảng 10 dưới) tạo ra mảnh iC3b (axit amin 749-1303 của SEQ ID NO: 9) và C3f (axit amin 1304-1320 của SEQ ID NO: 9). Yếu tố I tiếp theo phân cắt iC3b tạo ra C3c (mảnh chuỗi C3c alpha 1; axit amin 749-954 của SEQ ID NO: 9) và C3dg (axit amin 955-1303 của SEQ ID NO: 9). Kết quả cuối cùng là C3b bị làm bất hoạt kéo dài (xem Sahu and Lambris (2001) *Immunological Reviews* 180:35-48). Do yếu tố I làm bất hoạt C3b, các vị trí phân cắt của yếu tố I là lý tưởng để phân cắt bằng polypeptit MTSP-1 biến thể được đưa ra trong bản mô tả này. Mảnh phân hủy protein khác của C3b bao gồm C3g (axit amin 955-1001 của SEQ ID NO: 9), C3d (axit amin 1002-1303 của SEQ ID NO: 9), và mảnh chuỗi C3c alpha 2 (axit amin 1321-1663 của SEQ ID NO: 9). Trình tự phân cắt trong protein bổ thể C3 là nêu trong bảng 10 dưới, bảng này nêu các gốc P4-P1, các gốc axit amin của vị trí phân cắt (vị trí P1-P1') và

proteaza có chức năng phân cắt. Polypeptit MTSP-1 được cải biến được đưa ra trong bản mô tả này không phân cắt tại các vị trí này.

Bảng 10: Trình tự phân cắt của Protein bổ thể C3

Các gốc P4-P1	**Vị trí phân cắt (trong SEQ ID NO:9)**	**Proteaza**	**SEQ ID NO**
GLAR	748-749	C3 convertaza	17
RLGR	954-955	Yếu tố I	18
LPSR	1303-1304	Yếu tố I	19
SLLR	1320-1321	Yếu tố I	20

a. C3a

C3a (axit amin 672-748 của SEQ ID NO:9) là độc tố phản vệ tham gia vào viêm, khử hạt bạch cầu ưa bazơ và dưỡng bào, làm tăng tính thấm của mạch, làm co cơ trơn và cảm ứng tế bào T kìm hãm.

b. C3b

C3b (axit amin 749-1663 của SEQ ID NO:9) có vai trò khác nhau trong tầng bổ thể. C3b là opsonin mà tạo điều kiện thuận lợi cho việc hấp thu và phá hủy tác nhân gây bệnh bởi tế bào thực bào. Ngoài ra, C3b kết hợp với C3 convertaza tạo ra C5 convertaza mà enzym này hoạt hóa protein bổ thể C5 nhờ đó tạo ra độc tố phản vệ C5a và C5b, mà kết hợp với C6, C7, C8 và C9 tạo ra phức chất tấn công màng. Hơn thế nữa, như được mô tả trong phần 1b trên, C3b tham gia vào con đường nhánh khởi đầu bổ thể. C3b được điều hòa bằng protein điều hòa bổ thể yếu tố I, proteaza huyết tương mà phân hủy C3b thành các mảnh khác nhau, bao gồm iC3b, C3c, C3d, C3f và C3dg, nhờ đó làm bất hoạt kéo dài C3b.

C3b đóng vai trò quan trọng trong chức năng tác động qua trung gian bổ thể do nó có khả năng liên kết với các C3 convertaza C4b2b và C3bBb nhờ đó tạo ra các C5 convertaza C4b2b3b và C3bBb3b. C5 convertaza phân cắt tiền enzym C5 thành các mảnh hoạt tính của nó, cụ thể là độc tố phản vệ C5a và C5b. C5a tham gia vào hóa hướng động và viêm và C5b tham gia vào tạo MAC.

i. Chất ức chế của C3b

C3b có các vị trí liên kết cho nhiều thành phần bổ thể bao gồm C5, properdin (P), các yếu tố H, B và I, thụ thể bổ thể 1 (CR1) và protein đồng yếu tố màng (MCP) (xem Sahu and Lambris (2001) *Immunological Reviews* 180:35-48). Sự liên kết của yếu tố I, proteaza huyết tương, với sự có mặt các đồng yếu tố H, CR1 và MCP dẫn đến bất hoạt C3b trong khi sự liên kết của các yếu tố B và P với sự có mặt yếu tố D dẫn đến khuếch đại C3 convertaza và khởi đầu MAC. Yếu tố I phân cắt C3b với sự có mặt các đồng yếu tố giữa các gốc 1303-1304, 1320-1321 và 954-955 của SEQ ID NO:9 tạo ra mảnh iC3b (axit amin 749-1303 của SEQ ID NO:9) và C3f (axit amin 1304-1320 của SEQ ID NO:9). Mặc dù về mặt kỹ thuật không được coi là độc tố phản vệ, iC3b, một dẫn xuất bất hoạt của C3b, có chức năng cảm ứng bạch cầu bám vào nội mô mạch và cảm ứng sản xuất cytokin tiềm viêm IL-1 qua việc liên kết với các thụ thể integrin bề mặt tế bào của nó. Ngoài ra, iC3b có chức năng như opsonin. Yếu tố I tiếp theo phân cắt iC3b tạo ra mảnh C3c (mảnh chuỗi C3c alpha 1: axit amin 749-954 của SEQ ID NO: 9 và mảnh chuỗi C3c alpha 2: axit amin 1321-1663 của SEQ ID NO: 9) và C3dg (axit amin 955-1303 của SEQ ID NO: 9). Kết quả cuối cùng là C3b bị bất hoạt kéo dài (xem Sahu and Lambris (2001) *Immunological Reviews* 180:35-48). C3dg có thể được phân cắt tiếp tạo ra mảnh C3g (axit amin 955-1001 của SEQ ID NO: 9) và C3d (axit amin 1002-1303 của SEQ ID NO: 9).

D. Polypeptit MTSP-1 được cải biến mà phân cắt C3

Được đưa ra trong bản mô tả này là polypeptit serin proteaza kiểu màng 1 (MTSP-1) được cải biến hoặc biến thể. Polypeptit MTSP-1 được cải biến được đưa ra trong bản mô tả này có hoạt tính hoặc đặc tính được biến đổi so với polypeptit MTSP-1 kiểu dại, tự nhiên hoặc tham chiếu. Ví dụ, polypeptit MTSP-1 được đưa ra trong bản mô tả này chứa cải biến so với polypeptit MTSP-1 kiểu dại, tự nhiên hoặc tham chiếu nêu trong bất kỳ SEQ ID NO:1-4, hoặc trong polypeptit mà có ít nhất 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99%, đặc biệt ít nhất 95%, trình tự giống hệt với bất kỳ SEQ ID NO: 1-4, như vùng proteaza MTSP-1 tham chiếu nêu trong SEQ ID NO:4. Được bao gồm trong số polypeptit MTSP-1 được cải biến được đưa ra trong bản mô tả này là Polypeptit MTSP-1 mà làm biến đổi (ức chế) sự hoạt hóa bổ thể bằng cách tác động

đến sự phân cắt ức chế của protein bổ thể C3. Trong số polypeptit MTSP-1 được cải biến được đưa ra trong bản mô tả này là các dạng mà tác động đến sự phân cắt ức chế của protein bổ thể C3. Được bao gồm là các dạng mà tác động đến sự phân cắt ức chế của C3 với hoạt tính hoặc tính đặc hiệu lớn hơn, k_{cat}/K_m, so với dạng tương ứng của MTSP-1 mà không chứa cải biến (sự thay thế, loại bỏ và/hoặc cài thêm) hoặc so với dạng tương ứng của MTSP-1 không được cải biến mà trình tự của chúng được nêu trong bất kỳ SEQ ID NO:1-4. Polypeptit MTSP-1 được cải biến cũng có thể có giảm tính đặc hiệu và/hoặc và tính chọn lọc đối với cơ chất và các đích được phân cắt hoặc được nhận biết bởi MTSP-1 không được cải biến so với Polypeptit MTSP-1 không chứa (các) cải biến axit amin, như, ví dụ, thụ thể được hoạt hóa bởi proteinaza-2 (PAR-2), chất hoạt hóa plasminogen kiểu urokinaza (uPA), và/hoặc yếu tố sinh trưởng tế bào gan (HGF).

Polypeptit MTSP-1 được cải biến được đưa ra trong bản mô tả này ức chế hoặc làm bất hoạt bổ thể qua phân cắt ức chế hoặc bất hoạt của protein bổ thể C3. Polypeptit MTSP-1 được cải biến được đưa ra trong bản mô tả này ức chế hoặc làm bất hoạt bổ thể bằng cách phân cắt protein bổ thể C3 ở vị trí phân cắt mà dẫn đến ức chế hoặc bất hoạt C3. Bất hoạt hoặc ức chế phân cắt của protein bổ thể C3 có thể là ở bất kỳ trình tự trong C3 miễn là kết quả phân cắt C3 dẫn đến bất hoạt hoặc ức chế sự hoạt hóa bổ thể. Do polypeptit MTSP-1 được cải biến được đưa ra trong bản mô tả này ức chế sự hoạt hóa bổ thể, polypeptit MTSP-1 được cải biến không tác động đến sự phân cắt dạng tiền enzym của C3 để tạo ra các mảnh được hoạt hóa C3a và C3b. Do đó, polypeptit MTSP-1 được cải biến được đưa ra trong bản mô tả này không phân cắt C3 giữa các gốc 748-749 của SEQ ID NO: 9, mà có thể đã dẫn đến tạo ra C3a và C3b. Sự ức chế hoặc phân cắt các vị trí bất hoạt của protein bổ thể C3 có thể được xác định bằng kinh nghiệm hoặc được nhận dạng. Nếu cần, polypeptit MTSP-1 được cải biến được đưa ra trong bản mô tả này có thể được thử nghiệm về khả năng ức chế bổ thể như được mô tả trong phần E dưới đây và như được lấy ví dụ trong phần Ví dụ thực hiện sáng chế.

Polypeptit MTSP-1 được cải biến được đưa ra trong bản mô tả này là vùng proteaza MTSP-1 được phân lập. Phần nhỏ hơn của chúng mà vẫn giữ được hoạt tính proteaza cũng được bao hàm. Vùng proteaza được đưa ra trong bản mô tả này là polypeptit chuỗi đơn với đầu tận cùng N được tạo ra ở vị trí phân cắt (nói chung có

trình tự liên ứng R↓VVGG, R↓IVGG, R↓IVNG, R↓ILGG, R↓VGLL, R↓ILGG hoặc biến thể của chúng; đầu tận cùng N R↓V hoặc R↓I, trong đó mũi tên thể hiện điểm phân cắt) khi tiền enzym được hoạt hóa.

Vùng proteaza được tạo ra trong bản mô tả này, tuy nhiên, không do hoạt hóa, sự hoạt hóa này tạo ra sản phẩm được hoạt hóa hai chuỗi, mà đúng hơn là polypeptit chuỗi đơn với đầu tận cùng N bao gồm trình tự liên ứng ↓VVGG, ↓IVGG, ↓VGLL, ↓ILGG hoặc ↓IVNG hoặc kiểu như vậy khác ở đầu tận cùng N. Như được thể hiện trong bản mô tả này, các polypeptit như vậy, dù không do hoạt hóa và không phải các dạng chuỗi kép, có hoạt tính phân hủy protein (xúc tác). Các vùng polypeptit proteaza này được sử dụng trong các thử nghiệm để sàng lọc các chất mà điều biến hoạt tính của MT-SP. Các thử nghiệm như vậy là cũng được đưa ra trong bản mô tả này. Trong các thử nghiệm được lấy làm ví dụ, tác dụng của hợp chất thử nghiệm về khả năng vùng proteaza phân cắt protein cơ chất đã biết, thường là phát huỳnh quang, sinh màu hoặc nếu không thì cơ chất được đánh dấu phát hiện được, được đánh giá. Các chất, các hợp chất nói chung, đặc biệt các phân tử nhỏ, mà điều biến hoạt tính của vùng proteaza là các hợp chất dự tính để điều biến hoạt tính của MT-SP. Vùng proteaza có thể cũng được sử dụng để tạo kháng thể đặc hiệu proteaza chuỗi đơn. Vùng proteaza được đưa ra trong bản mô tả này bao gồm, nhưng không giới hạn ở, vùng chuỗi đơn có đầu tận cùng N ở vị trí phân cắt để hoạt hóa tiền enzym, qua đầu tận cùng C, hoặc Các phần cắt cụt đầu tận cùng C của chúng có hoạt tính phân hủy protein dưới dạng polypeptit chuỗi đơn trong thử nghiệm phân giải protein in vitro, của bất kỳ thành viên họ MT-SP, tốt hơn là từ động vật có vú, bao gồm và tốt nhất là người, như, ví dụ, MTSP-1.

Polypeptit MTSP-1 được cải biến được đưa ra trong bản mô tả này là các thể đột biến của chuỗi đơn vùng proteaza MTSP-1, đặc biệt polypeptit MTSP-1 được cải biến trong đó gốc Cys trong vùng proteaza là tự do (*tức là,* không tạo liên kết disulfua với bất kỳ gốc Cys khác trong protein) được thế bằng thay thế axit amin khác, tốt hơn là với thay thế axit amin bảo toàn hoặc thay thế mà không loại bỏ hoạt tính, như, ví dụ, thế bằng Serin, và polypeptit MTSP-1 được cải biến trong đó vị trí glycosyl hóa được loại bỏ. Polypeptit MTSP-1 được cải biến trong đó các thay thế axit amin bảo toàn khác trong đó hoạt tính xúc tác được giữ lại cũng được bao hàm (xem, *ví dụ,* bảng 3, ví dụ các thay thế axit amin).

Polypeptit MTSP-1 được cải biến được đưa ra trong bản mô tả này xúc tác phân cắt ức chế hoặc bất hoạt của protein bổ thể C3. Polypeptit MTSP-1 được cải biến được đưa ra trong bản mô tả này phân cắt protein bổ thể C3 ở bất kỳ trình tự phân cắt miễn là các mảnh C3 thu được là bất hoạt, hoặc không thể hoạt hóa chức năng tác động qua trung gian bổ thể. Polypeptit MTSP-1 được cải biến được đưa ra trong bản mô tả này bao gồm dạng biến đổi (*tức là,* giảm) tính đặc hiệu và/hoặc tính chọn lọc đối với các đích tự nhiên của MTSP-1. Trong một ví dụ, polypeptit MTSP-1 được cải biến được đưa ra trong bản mô tả này làm giảm tính chọn lọc đối với PAR-2, uPA và/hoặc HGF. Trong các ví dụ khác, polypeptit MTSP-1 được cải biến được đưa ra trong bản mô tả này làm tăng tính đặc hiệu phân cắt protein bổ thể C3, và giảm tính đặc hiệu đối với PAR-2, uPA và/hoặc HGF.

Polypeptit MTSP-1 được cải biến được đưa ra trong bản mô tả này chứa một hoặc nhiều cải biến axit amin sao cho chúng phân cắt protein bổ thể C3 theo cách mà dẫn đến bất hoạt hoặc việc ức chế bổ thể. Các cải biến có thể là cải biến axit amin duy nhất, như thay thế (thế), cài thêm hoặc loại bỏ axit amin duy nhất, hoặc nhiều cải biến axit amin, như nhiều sự thay thế, cài thêm hoặc loại bỏ axit amin. Ví dụ về cải biến là thay thế axit amin, bao gồm một hoặc nhiều thay thế axit amin. Thay thế axit amin có thể là thay thế bảo toàn, như nêu trong bảng 3, hoặc thay thế không bảo toàn, như bất kỳ được mô tả trong bản mô tả này. Polypeptit MTSP-1 được cải biến được đưa ra trong bản mô tả này có thể chứa ít nhất hoặc 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, hoặc hơn vị trí cải biến so với polypeptit MTSP-1 không chứa cải biến.

Các cải biến được mô tả trong bản mô tả này có thể được tạo ra trong bất kỳ Polypeptit MTSP-1. Ví dụ, các cải biến được tạo ra trong polypeptit MTSP-1 của người có trình tự axit amin bao gồm hoặc nêu trong SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, SEQ ID NO:3, hoặc SEQ ID NO:4; polypeptit MTSP-1 của chuột nhắt có trình tự axit amin bao gồm hoặc nêu trong SEQ ID NO:12; hoặc polypeptit MTSP-1 của chuột cống có trình tự axit amin bao gồm hoặc nêu trong SEQ ID NO:13; hoặc trong trình tự biến thể hoặc mảnh có hoạt tính xúc tác mà có ít nhất 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% hoặc hơn trình tự giống hệt với bất kỳ SEQ ID NO:1-4, 12 và 13.

Polypeptit MTSP-1 được cải biến được đưa ra trong bản mô tả này có thể được cải biến trong bất kỳ vùng hoặc khu vực của Polypeptit MTSP-1 được đưa ra trong bản mô tả này, miễn là polypeptit MTSP-1 được cải biến vẫn giữ được khả năng tác động đến sự bất hoạt hoặc phân cắt ức chế của protein bổ thể C3. Polypeptit MTSP-1 được cải biến được đưa ra trong bản mô tả này có thể là polypeptit chuỗi đơn hoặc hai chuỗi, các biến thể loài, các biến thể cắt ghép, các biến thể alen, các biến thể protein, hoặc mảnh có hoạt tính xúc tác của chúng, như, ví dụ, vùng proteaza của chúng. Polypeptit MTSP-1 được đưa ra trong bản mô tả này có thể là polypeptit MTSP-1 có chiều dài đầy đủ hoặc được cắt cụt. Polypeptit MTSP-1 được cải biến được đưa ra trong bản mô tả này có thể là vùng proteaza MTSP-1 hoặc dạng được cải biến của vùng proteaza MTSP-1. Cũng được bao hàm để sử dụng trong bản mô tả này là tiền enzym, tiền chất hoặc dạng trưởng thành của polypeptit MTSP-1 được cải biến, với điều kiện các polypeptit MTSP-1 này vẫn giữ được khả năng tác động đến sự phân cắt ức chế hoặc bất hoạt của protein bổ thể C3. Các cải biến trong polypeptit MTSP-1 cũng có thể được tạo ra cho polypeptit MTSP-1 mà cũng chứa các cải biến khác, bao gồm cải biến trình tự bậc một và cải biến không ở trong trình tự bậc một của polypeptit. Ví dụ, cải biến được mô tả trong bản mô tả này có thể là trong polypeptit MTSP-1 là polypeptit dung hợp hoặc polypeptit dạng khảm. Polypeptit MTSP-1 được cải biến được đưa ra trong bản mô tả này cũng bao gồm các polypeptit mà được liên hợp với polyme, như thuốc thử PEG.

Nhằm mục đích trong bản mô tả này, viện dẫn đến các vị trí và axit amin để cải biến, bao gồm thay thế hoặc các thay thế axit amin, trong bản mô tả này là so với polypeptit MTSP-1 nêu trong bất kỳ SEQ ID NO:1-4. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này có thể tạo ra bất kỳ cải biến nào được đưa ra trong bản mô tả này trong polypeptit MTSP-1 khác bằng cách nhận dạng gốc axit amin tương ứng trong polypeptit MTSP-1 khác, như polypeptit MTSP-1 nêu trong bất kỳ SEQ ID NO:1-4 hoặc biến thể của chúng mà có ít nhất 70%, 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% hoặc hơn trình tự giống hệt với polypeptit MTSP-1 nêu trong bất kỳ SEQ ID NO:1-4. Các vị trí tương ứng trong polypeptit MTSP-1 khác có thể được nhận dạng bằng sắp hàng polypeptit MTSP-1 với polypeptit MTSP-1 tham chiếu nêu trong bất kỳ SEQ ID NO:1-4. Nhằm mục đích cải biến (*ví dụ,* thay thế axit amin), gốc axit amin tương ứng có thể là bất kỳ gốc axit

amin nào, và không cần giống hệt với gốc nêu trong bất kỳ SEQ ID NO:1-4. Thông thường, gốc axit amin tương ứng được nhận dạng bằng sắp hàng với, ví dụ, các gốc trong SEQ ID NO:4 là gốc axit amin giống hệt với SEQ ID NO:4, hoặc là gốc axit amin bảo toàn hoặc bán bảo toàn ở đó. Cũng cần hiểu rằng ví dụ thay thế được đưa ra trong bản mô tả này có thể được tạo ra ở gốc tương ứng trong polypeptit MTSP-1, như vùng proteaza MTSP-1, miễn là sự thay thế là khác với hiện có trong dạng không được cải biến hoặc tham chiếu của polypeptit MTSP-1, như vùng proteaza MTSP-1. Dựa trên phần mô tả này và phần mô tả đâu đó trong bản mô tả này, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này có thể tạo ra polypeptit MTSP-1 được cải biến chứa bất kỳ một hoặc nhiều đột biến được mô tả, và thử nghiệm nó về đặc tính hoặc hoạt tính như được mô tả trong bản mô tả này.

Polypeptit MTSP-1 được cải biến được đưa ra trong bản mô tả này làm biến đổi hoạt tính bổ thể bằng sự ức chế hoặc bất hoạt protein bổ thể C3 qua trung gian phân giải protein. MTSP-1 được cải biến được đưa ra trong bản mô tả này có thể có tính đặc hiệu giảm đối với cơ chất MTSP-1, như, ví dụ, thụ thể được hoạt hóa bởi proteinaza-2 (PAR-2), chất hoạt hóa plasminogen kiểu urokinaza (uPA), và/hoặc yếu tố sinh trưởng tế bào gan (HGF). Ví dụ, polypeptit MTSP-1 được cải biến được đưa ra trong bản mô tả này có nhỏ hơn 100% hoạt tính của polypeptit MTSP-1 kiểu dại để phân cắt thụ thể được hoạt hóa bởi proteinaza-2 (PAR-2), chất hoạt hóa plasminogen kiểu urokinaza (uPA), và/hoặc yếu tố sinh trưởng tế bào gan (HGF), như nhỏ hơn 90%, 80%, 70%, 60%, 50%, 40%, 30%, 20%, 10% hoặc ít hơn hoạt tính để phân cắt thụ thể được hoạt hóa bởi proteinaza-2 (PAR-2), chất hoạt hóa plasminogen kiểu urokinaza (uPA), và/hoặc yếu tố sinh trưởng tế bào gan (HGF) của polypeptit MTSP-1 kiểu dại hoặc tham chiếu, như polypeptit tương ứng không chứa cải biến axit amin. Trong ví dụ khác, polypeptit MTSP-1 được cải biến được đưa ra trong bản mô tả này có nhỏ hơn 100% hoạt tính liên kết của polypeptit MTSP-1 kiểu dại đối với PAR-2, uPA và/hoặc HGF, như nhỏ hơn 90%, 80%, 70%, 60%, 50%, 40%, 30%, 20%, 10% hoặc ít hơn hoạt tính liên kết với PAR-2, uPA và/hoặc HGF của polypeptit MTSP-1 kiểu dại hoặc tham chiếu, như polypeptit tương ứng không chứa cải biến axit amin.

Cũng được đưa ra trong bản mô tả này là phân tử axit nucleic mà mã hóa bất kỳ polypeptit MTSP-1 được cải biến được đưa ra trong bản mô tả này. Phân tử axit nucleic mà mã hóa vùng proteaza chuỗi đơn hoặc phần có hoạt tính xúc tác của chúng

cũng được đề xuất. Trong một số ví dụ, phân tử axit nucleic mã hóa cũng có thể được cải biến để chứa trình tự tín hiệu khác loại để làm biến đổi (*ví dụ,* gia tăng) sự biểu hiện và sự tiết polypeptit. Polypeptit MTSP-1 được cải biến và phân tử axit nucleic mã hóa được đưa ra trong bản mô tả này có thể được tạo ra hoặc được phân lập bằng bất kỳ phương pháp đã biết trong lĩnh vực này bao gồm phân lập từ nguồn tự nhiên, phân lập protein được tạo ra bằng phương pháp tái tổ hợp trong tế bào, mô và sinh vật, và bằng các phương pháp tái tổ hợp và bằng các phương pháp bao gồm trong các bước *silico*, các phương pháp tổng hợp và bất kỳ phương pháp đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Polypeptit được cải biến và phân tử axit nucleic mã hóa được đưa ra trong bản mô tả này có thể được tạo ra bằng kỹ thuật ADN tái tổ hợp chuẩn đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Bất kỳ phương pháp đã biết trong lĩnh vực này tác động đến đột biến của bất kỳ một hoặc nhiều axit amin trong protein đích đều có thể được áp dụng. Các phương pháp bao gồm chuẩn gây đột biến định hướng điểm hoặc ngẫu nhiên phân tử axit nucleic mã hóa, hoặc các phương pháp tổng hợp polypeptit pha rắn. Ví dụ, các phân tử axit nucleic mã hóa polypeptit MTSP-1 có thể được gây đột biến, như gây đột biến ngẫu nhiên axit nucleic mã hóa, PCR tạo lỗi ngẫu nhiên, gây đột biến định hướng điểm, PCR chồng lắp, xáo trộn gen, hoặc các phương pháp tái tổ hợp khác. Axit nucleic mã hóa các polypeptit có thể tiếp theo được đưa vào tế bào chủ để được biểu hiện khác loại. Do đó, cũng được đưa ra trong bản mô tả này là các phân tử axit nucleic mã hóa bất kỳ polypeptit được cải biến được đưa ra trong bản mô tả này. Trong một số ví dụ, polypeptit MTSP-1 được cải biến được tạo ra bằng phương pháp tổng hợp, như sử dụng phương pháp tổng hợp peptit pha rắn hoặc dung dịch.

Polypeptit MTSP-1 được đưa ra trong bản mô tả này đã được cải biến để làm tăng tính đặc hiệu và/hoặc tính chọn lọc đối với phân cắt trình tự phân cắt ức chế hoặc bất hoạt của protein bổ thể C3. Polypeptit MTSP-1 có thể được cải biến sử dụng bất kỳ phương pháp đã biết trong lĩnh vực này để cải biến protein. Các phương pháp như vậy bao gồm gây đột biến định hướng điểm và ngẫu nhiên. Các thử nghiệm như các thử nghiệm về chức năng sinh học của sự hoạt hóa bổ thể được đưa ra trong bản mô tả này và đã biết trong lĩnh vực này có thể được sử dụng để đánh giá chức năng sinh học của polypeptit MTSP-1 được cải biến để xác định nếu polypeptit MTSP-1 được cải biến hướng đích protein bổ thể C3 để phân cắt và bất hoạt. Các phương pháp được lấy

làm ví dụ để nhận dạng polypeptit MTSP-1 và polypeptit MTSP-1 được cải biến được đưa ra trong bản mô tả này.

1. Polypeptit MTSP-1 được cải biến được lấy làm ví dụ

Được đưa ra trong bản mô tả này là polypeptit MTSP-1 được cải biến mà chứa nhiều hơn một, bao gồm 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 và hơn cải biến axit amin trong polypeptit MTSP-1 và mà phân cắt protein bổ thể C3 sao cho bổ thể được ức chế hoặc làm bất hoạt. Cải biến là trong trình tự axit amin bậc một, và bao gồm thay thế, loại bỏ và cài thêm gốc axit amin. Cải biến làm biến đổi tính đặc hiệu/hoạt tính của polypeptit MTSP-1. Polypeptit MTSP-1 được cải biến trong bản mô tả này được thiết kế hoặc được chọn để nhận biết và phân cắt vị trí đích trong protein bổ thể, đặc biệt C3 trong vị trí mà làm bất hoạt C3. Chúng cũng có thể tiếp tục được cải biến và sàng lọc để làm giảm tính đặc hiệu/hoạt tính trên các cơ chất tự nhiên in vivo và/hoặc để phân cắt các cơ chất như vậy nhỏ hơn polypeptit MTSP-1 kiểu dại không được cải biến. Chúng có thể được chọn và được nhận dạng bằng bất kỳ phương pháp sàng lọc proteaza thích hợp. Polypeptit MTSP-1 được cải biến trong bản mô tả này trước hết được nhận dạng sử dụng phương pháp sàng lọc được mô tả trong Patent Mỹ số 8,211,428, trong đó thư viện proteaza được cải biến được phản ứng với vật cùng nguồn hoặc serpin ức chế khác, như ATIII được cải biến để bao gồm trình tự đích trong vòng vị trí phản ứng để bẫy proteaza được cải biến mà có thể phân cắt đích như vậy.

Polypeptit MTSP-1 được cải biến được đưa ra trong bản mô tả này làm gia tăng hoạt tính hoặc tính đặc hiệu hoặc k_{cat}/K_m đối với protein bổ thể C3 ở vị trí mà làm bất hoạt C3, và cũng có thể làm giảm hoạt tính hoặc tính đặc hiệu và/hoặc gia tăng tính chọn lọc, tính đặc hiệu và/hoặc hoạt tính đối với vị trí đích trên protein bổ thể C3, nhờ đó polypeptit MTSP-1 được cải biến làm bất hoạt C3. Polypeptit MTSP-1 được cải biến có hoạt tính phân cắt và làm bất hoạt C3 gia tăng so với dạng tương ứng của kiểu dại hoặc kiểu dại với sự thay thế C122S (bằng cách đánh số chymotrypsin). Cụ thể, vùng proteaza của polypeptit được cải biến có hoạt tính bất hoạt phân cắt C3 gia tăng so với vùng proteaza MTSP-1 của SEQ ID NO:4 (vùng proteaza MTSP-1 với C122S). Mức gia tăng về hoạt tính có thể là 10%, 20%, 50%, 100%, 1 lần, 2 lần, 3 lần, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 lần và hơn so với MTSP-1 không được cải biến.

Ví dụ, polypeptit MTSP-1 được cải biến có thể có 110-1000 % hoặc hơn hoạt tính MTSP-1 của polypeptit MTSP-1 kiểu dại hoặc tham chiếu, như polypeptit MTSP-1 nêu trong bất kỳ SEQ ID NO:1-4 để bất hoạt C3. Ví dụ, polypeptit MTSP-1 được cải biến được đưa ra trong bản mô tả này có 110%, 120%, 130%, 140%, 150%, 160%, 170%, 180%, 190%, 200%, 250%, 300%, 400%, 500%, 600%, 700%, 800%, 900%, 1000% hoặc hơn hoạt tính của polypeptit MTSP-1 không được cải biến hoặc tham chiếu, như polypeptit tương ứng không chứa cải biến axit amin (*ví dụ* thay thế axit amin), ví dụ, vùng proteaza MTSP-1 nêu trong bất kỳ SEQ ID NO:1-4. Ví dụ, ví dụ vị trí mà có thể được cải biến, ví dụ bằng thay thế hoặc các thay thế axit amin, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, bất kỳ vị trí tương ứng với vị trí 637, 640, 658, 661, 664, 666, 705, 706, 707, 708, 731, 759, 783, hoặc 801 so với trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:1 (tương ứng với các vị trí 38, 41, 59, 60b, 60e, 60g, 96, 97, ins97a, 98, 99, 122, 151, 175, 192 theo đánh số chymotrypsin). Ví dụ, vị trí axit amin có thể là thay thế ở vị trí tương ứng với thay thế glutamin (Q) ở vị trí 637, I640, Y658, D661, F664, Y666, D705, F706, T707, F708, C731, G759, Q783, hoặc C801 so với vị trí axit amin nêu trong SEQ ID NO:1 (tương ứng với Q38, I41, Y59, D60b, F60e, Y60g, D96, F97, T98, F99, C122, G151, Q175, C191 theo đánh số chymotrypsin).

Ví dụ thay thế axit amin ở bất kỳ vị trí trên đây là nêu trong bảng 11. Viện dẫn đến vị trí tương ứng trong bảng 11 là so với các vị trí nêu trong SEQ ID NO:1. Cần hiểu rằng các sự thay thế có thể được tạo ra trong vị trí tương ứng trong polypeptit MTSP-1 khác bằng sắp hàng với trình tự nêu trong SEQ ID NO:1, nhờ đó vị trí tương ứng là vị trí được sắp hàng. Ví dụ, sự thay thế có thể được tạo ra trong vùng proteaza MTSP-1 với trình tự nêu trong SEQ ID NO: 2 hoặc vùng proteaza MTSP-1 tham chiếu với trình tự nêu trong SEQ ID NO: 4. Trong một số ví dụ, (các) thay thế axit amin có thể là ở vị trí tương ứng trong polypeptit MTSP-1 như nêu trong SEQ ID NO: 4 hoặc biến thể của chúng có ít nhất hoặc ít nhất khoảng 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 86%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, đặc biệt 95%, hoặc hơn giống hệt trình tự ở đó, miễn là polypeptit MTSP-1 được cải biến thu được có tính đặc hiệu được biến đổi (tức là, được tăng cường) đối với protein bổ thể C3 so với polypeptit MTSP-1 tham chiếu. Trong một ví dụ, bất kỳ một hoặc nhiều các sự thay thế là trong bất kỳ SEQ ID NO: 1-4, miễn là polypeptit MTSP-1 được cải biến thu được có tính đặc hiệu được biến đổi (tức là, được tăng

cường) đối với protein bổ thể C3 so với polypeptit MTSP-1 tham chiếu, như, ví dụ, polypeptit MTSP-1 tham chiếu nêu trong bất kỳ SEQ ID NO: 1-4.

Bảng 11: Biến thể hoạt tính		
Vị trí tương ứng (trong SEQ ID NO:1)	**Vị trí tương ứng (đánh số chymotrypsin)**	**Thay thế**
637	38	H
640	41	S, R, A, D
658	59	F
661	60b	T, V
664	60e	S, R K
666	60g	W
705	96	K, V, Y, L, I, P, E
706	97	G, T, E, D, N, Y, W
	97a	Cài V, E, A, G, N
707	98	P, G, N
708	99	L
731	122	S
759	151	H, N
783	175	L
801	192	D, E, T

Ví dụ về cải biến axit amin trong polypeptit MTSP-1 được cải biến được đưa ra trong bản mô tả này bao gồm, nhưng không giới hạn ở, thay thế bằng histidin (H) ở vị trí tương ứng với vị trí 38; S ở vị trí tương ứng với vị trí 41; R ở vị trí tương ứng với vị trí 41; A ở vị trí tương ứng với vị trí 41; D ở vị trí tương ứng với vị trí 41; F ở vị trí tương ứng với vị trí 59; T ở vị trí tương ứng với vị trí 60b; V ở vị trí tương ứng với vị trí 60b; S ở vị trí tương ứng với vị trí 60e; R ở vị trí tương ứng với vị trí 60e; K ở vị trí tương ứng với vị trí 60e; W ở vị trí tương ứng với vị trí 60g; K ở vị trí tương ứng với vị trí 96; V ở vị trí tương ứng với vị trí 96; Y ở vị trí tương ứng với vị trí 96; L ở vị trí tương ứng với vị trí 96; I ở vị trí tương ứng với vị trí 96; P ở vị trí tương ứng với vị trí 96; E ở vị trí tương ứng với vị trí 96; G ở vị trí tương ứng với vị trí 97; T ở vị trí tương

ứng với vị trí 97; E ở vị trí tương ứng với vị trí 97; D ở vị trí tương ứng với vị trí 97; N ở vị trí tương ứng với vị trí 97; Y ở vị trí tương ứng với vị trí 97; W ở vị trí tương ứng với vị trí 97; V ở vị trí tương ứng với vị trí 97a; E ở vị trí tương ứng với vị trí 97a; A ở vị trí tương ứng với vị trí 97a; G ở vị trí tương ứng với vị trí 97a; N ở vị trí tương ứng với vị trí 97a; P ở vị trí tương ứng với vị trí 98; G ở vị trí tương ứng với vị trí 98; N ở vị trí tương ứng với vị trí 98; L ở vị trí tương ứng với vị trí 99; S ở vị trí tương ứng với vị trí 122; H ở vị trí tương ứng với vị trí 151; N ở vị trí tương ứng với vị trí 151; L ở vị trí tương ứng với vị trí 175; D ở vị trí tương ứng với vị trí 192; E ở vị trí tương ứng với vị trí 192; T ở vị trí tương ứng với vị trí 192, theo đánh số chymotrypsin mỗi trường hợp so với vị trí axit amin nêu trong SEQ ID NO:1 hoặc 3. S ở vị trí tương ứng với vị trí 731 (122 S ở vị trí tương ứng với vị trí 731) thay thế Cys để nhờ đó làm giảm xu hướng kết tụ.

Các polypeptit MTSP-1 được cải biến được lấy làm ví dụ chứa các cải biến axit amin là được nêu trong bảng 12a dưới đây. Bảng 12b bao gồm đánh số trưởng thành đối với các polypeptit MTSP-1 được cải biến được lấy làm ví dụ. Mã nhận dạng trình tự tham chiếu đến vùng proteaza MTSP-1 được lấy làm ví dụ mà chứa thay thế được viện dẫn, mà bao gồm sự thay thế ở C122S để làm giảm hoặc loại bỏ kết tụ. C122 là cystein tự do, mà có thể dẫn đến liên kết ngang trong số các polypeptit proteaza; thay thế này, mặc dù có lợi, là tùy ý. Cần hiểu rằng vùng proteaza được tham chiếu (theo SEQ ID NO.) là được lấy làm ví dụ, và các phân tử có chiều dài đầy đủ và tiền chất, cũng như các phần có hoạt tính xúc tác của vùng proteaza, polypeptit có chiều dài đầy đủ và tiền chất có thể bao gồm các thay thế được viện dẫn.

Bảng 12a: Polypeptit MTSP-1 được cải biến

Đánh số chymotrypsin	**SEQ ID NO**
I41R/F97T/Ins97aE/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192E	21
Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	22
Q38H/I41A/D60bT/F60eK/Y60gW/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	23
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/F97D/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G	24

Đánh số chymotrypsin	**SEQ ID NO**
151H/Q175L/Q192E	
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/F97D/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	25
Q38H/I41A/D60bT/F60eK/Y60gW/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	26
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/F97D/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	27
Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	28
Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96I/F97Y/ins97aN/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	29
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97D/ins97aA/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	30
Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96P/F97W/ins97aN/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192E	31
Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96I/F97N/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	32
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96Y/F97E/ins97aV/T98G/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	33
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96L/F97D/ins97aG/T98N/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192E	34
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	35
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96V/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	36
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97D/ins97aA/T98P/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	37
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	38
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/ins97aV/T98P/F99L/C122S/	39

Đánh số chymotrypsin	**SEQ ID NO**
G151H/Q175L/Q192D	
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L	40
I41E/F99L/C122S/G151N/Q192T	41
I41D/C122S/G151N/Q192T	42
I41S/F99L/C122S/G151N/Q192V	43
I41E/F99L/C122S/G151N/Q192T	44
I41D/Y59F/D96E/F99L/C122S/G151N/Q192T	45
I41D/Y59F/C122S/G151N/Q192T	46
I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	47
Q38H/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	48
Q38H/I41S/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	49
Q38H/I41S/D60bT/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	50
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	51
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	52
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	53
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P/C122S/G151H/Q175L/Q192D	54
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D	55
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q192D	56

Đánh số chymotrypsin	**SEQ ID NO**
Q38H/I41S/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q192D	57
I41S/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D	58
Q38H/I41S/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D	59
I41S/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q192D	63
Q38H/I41S/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D	64
Q38H/I41S/D60bY/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q192D/D217V	65
I41S/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q192G/D217V	66
I41S/D60bY/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q192D/D217V	67
I41S/D96M/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q192G/D217V	68
I41S/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q192V/D217I	69
I41S/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q192H	70
I41S/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q192N/D217V	71
I41S/D60bY/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D	72
Q38H/I41S/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q192G/D217V	73
I41S/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192V	74
I41S/P49S/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q192G/D217V	75
I41S/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192N/D217V	76
I41T/F97W/F99L/C122S/G151N/Q175M/Q192G/D217L	77
I41G/F97L/F99L/C122S/Q175A/Q192T/D217V	78
I41G/F97V/F99L/C122S/G151Q/Q175M/Q192A/D217L	79
I41G/F97I/F99L/C122S/G151L/Q175M/Q192S/D217V	80
I41G/F97S/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192G/D217I	81
F97E/F99L/C122S/D217I/K224N	154
C122S/G193A	155
C122S/G193E	156
D96_F97delinsWYY/T98P/F99L/C122S	157
F97D/F99L/C122S/Q192G	158
H40R/I41H/F97D/F99L/C122S/Q192G	159

Đánh số chymotrypsin	**SEQ ID NO**
C122S/G151N/G193A	160
H40R/I41H/C122S/G151N	161
H40R/I41H/F97D/C122S/G151N	162
H40R/I41H/F97E/C122S	163
F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192E	164
H40R/I41H/Y60gL/F97D/F99L/C122S/G151N/Q175M/D217I/K224S	165
H40R/I41H/F97D/F99L/C122S/G151D/Q192G	166
H40R/I41H/F97D/F99L/Q192G	167
H40R/I41H/Y60gH/F97D/F99L/C122S/G151N/Q175A/Q192H/D217I/K224R	168
H40R/I41H/Y60gF/F97D/F99L/C122S/Q192G/D217M/K224R	169
H40R/I41H/Y60gF/F97D/F99L/C122S/Q192G/D217R/K224A	170
H40R/I41H/F97D/F99L/C122S/Q175L/Q192G/D217K/K224A	171
H40R/I41H/F97D/F99L/C122S/Q175M/Q192G/D217V/K224Y	172
H40R/I41H/F97D/F99L/C122S/Q175K/Q192G/D217I/K224H	173
H40R/I41H/F97D/F99L/C122S/Q175M/Q192G/D217S	174
H40R/I41H/Y60gF/F97D/F99L/C122S/Q175M/Q192G/D217W/K224R	175
H40R/I41H/Y60gN/F97D/F99L/C122S/G151N/Q175K/Q192S/D217S/K224L	176
H40R/I41H/Y60gH/F97D/F99L/C122S/Q175M/Q192G/D217I/K224L	177
H40K/I41L/Y60gF/F97D/F99L/C122S/G151N/Q175R	178
H40R/I41H/Y60gL/F97D/F99L/C122S/G151N	179
H40K/I41M/Y60gG/F97D/F99L/C122S/G151N/Q175R/Q192R/D217V/K224S	180
H40K/I41M/Y60gF/F97D/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	181
H40R/I41H/F97D/C122S/G151N/Q175M/Q192A/D217S/K224R	182
H40R/I41H/Y60gH/F97D/F99L/C122S/Q175M/Q192G/D217I/K224R	183
H40R/I41H/F97D/F99L/C122S/G151D/Q175M/Q192G/D217V	184
H40R/I41H/F97D/F99L/C122S/G151N/Q175M/Q192A/D217N/K224R	185

Đánh số chymotrypsin	**SEQ ID NO**
H40R/I41H/F97D/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192A/D217N/K224R	186
H40K/I41M/F97D/F99L/C122S/G151N/Q175M/Q192D/D217N/K224R	187
H40K/I41M/F97D/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192A/D217N/K224R	188
H40R/I41H/F97D/F99L/C122S/Q175M/Q192D/D217N/K224R	189
H40R/I41H/F97D/F99L/C122S/Q175M/D217N/K224R	190
H40K/I41M/F97D/F99L/C122S/Q175M/Q192D/D217N/K224R	191
H40K/I41M/F97D/F99L/C122S/G151N/Q175M/Q192A/D217N/K224R	192
H40K/I41M/F97D/F99L/C122S/Q175M/D217N/K224R	193
H40R/I41H/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192E	194
H40R/I41H/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192G	195
H40R/I41H/F97E/ins97aE/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192G	196
H40R/I41H/F97D/F99L/C122S/G151N/Q192H	197
H40R/I41H/F97D/F99L/C122S/G151N/L153R	198
H40R/I41H/F97D/C122S/G151N/L153R/V202M	199
H40R/I41H/F97D/F99L/C122S/G151N/Q192H/P232S	200
H40R/I41H/F97D/ins97aE/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192G	201
H40R/I41H/F97D/C122S/G151N/L153R	202
H40K/I41M/F99L/C122S/T150A/G151R/Q192G	203
H40R/I41H/F97D/C122S/G133D/G151N	204
I41R/F99L/C122S/Q192G	205
H40R/I41H/F99L/C122S/G151K/Q192G	206
I41R/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/G151E/Q175L/Q192E	207
K86R/K110R/C122S/K134R/K157R/K224R/K239R	208
H40R/I41H/K86R/F97D/K110R/C122S/K134R/G151N/K157R/K224R/K239R	209
K86R/F97T/ins97aE/T98G/F99L/K110R/C122S/K134R/K157R/Q175L/Q192E/K224R/K239R	210
H40R/I41H/F97D/F99L/C122S/Q175R/Q192G/D217H/K224S	211
H40R/I41H/F97D/F99L/C122S/Q192G/D217I/K224S	212

Đánh số chymotrypsin	SEQ ID NO
H40R/I41H/F97D/F99L/C122S/Q192G/D217K/K224A	213
H40R/I41H/F97D/F99L/C122S/Q175R/Q192G/D217E/K224R	214
H40R/I41H/F97D/C122S/Q175R/Q192G/D217I/K224Q	215
H40P/I41R/F99L/C122S/Q192G	216
H40P/I41R/F99L/C122S/G151K/Q192G	217
H40R/I41H/F99L/C122S/G151E/Q192G	218
I41R/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/G151D/Q175L/Q192E	219
I41R/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/G151D/Q175T/Q192E	220
I41R/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/G151D/Q175T/Q192D	221
I41R/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/G151E/Q175T/Q192D	222
H40P/I41R/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192E	223
H40P/I41R/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/G151D/Q175L/Q192E	224
I41R/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192E	225
I41R/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	226
I41R/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175T/Q192E	227
I41R/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175T/Q192D	228
I41R/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192E	229
H40P/I41R/F99L/C122S/G151E/Q192G	230
I41R/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/G151E/Q175T/Q192E	231
I41R/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175S/Q192E	232
I41R/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175I/Q192E	233
H40R/I41H/Y60gF/F97D/F99L/C122S/Q175K/Q192G/D217R/K224Q	234
H40R/I41H/F97D/F99L/C122S/Q175L/Q192G/D217Q/K224R	235
H40R/I41H/F97D/F99L/C122S/G151N/Q192N/D217L/K224R	236
H40R/I41H/F97D/F99L/C122S/G151N/Q192H/D217K/K224A	237
ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/Q192G	238
F97N/ins97aT/T98Y/F99N/C122S	239
F97M/ins97aD/T98D/F99L/C122S/Q192T	240
ins97aV/F97Q/T98P/F99L/C122S/Q175F/Q192D	241

Đánh số chymotrypsin	**SEQ ID NO**
ins97aD/F97T/T98S/F99L/C122S/Q192E/D217Y/K224R	242
ins97aN/F97H/T98D/F99L/C122S/Q192E/D217Q/K224S	243
F97Q/ins97aT/T98M/C122S/Q192E/D217R/K224L	244
ins97aD/F97Q/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192E/D217F/K224S	245
ins97aD/F97G/T98N/F99L/C122S/Q192E/D217Y/K224R	246
ins97aE/F97Y/T98S/F99L/C122S/Q192T/D217Q/K224R	247
ins97aG/F97N/T98D/F99L/C122S/Q192E/D217H/K224A	248
ins97aA/F97G/T98N/F99L/C122S/Q175M/Q192T/K224A	249
I41R/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175S/Q192D	250
I41R/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175I/Q192D	251
I41R/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/G151D/Q175I/Q192E	252
I41R/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/G151D/Q175I/Q192D	253
S90T/D96A/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192D	254
Y59F/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192E	255
ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192E/Q209L	256
Y59F/D96V/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192E	257
D96V/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192D	258
I41R/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/G151S/Q175L/Q192E	259
E24K/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/A152S/Q175L/Q192D	260
ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/L153Q/Q175L/Q192D	261
ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/I136M/L155M/N170D/Q175L/Q192E	262
I41R/ins97aE/F97T/T98G/F99L/A112V/C122S/Q175L/Q192E	263
Y59F/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192D	264
Y59F/G60dS/R84H/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192E/V212I	265
Y59F/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/L153Q/Q175L/Q192E	266
I41R/Y59F/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192D	267
I41R/Y59F/G60dS/R84H/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q1	268

Đánh số chymotrypsin	**SEQ ID NO**
92E/V212I	
I41R/Y59F/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/L153Q/Q175L/Q192E	269
I41R/F97W/F99L/C122S/G151N/Q192G	270
F97D/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151N/Q192G	271
I41D/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192E	272
I41D/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192E	273
Q38E/H40R/I41H/F97D/F99L/C122S/Q192G	274
H40R/I41H/F97D/F99L/Q175R/Q192G/D217E/K224R	275
I41R/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/G151N/Q192G	276
ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192E	277
I41R/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192E	278
Q38E/H40R/I41H/D60bE/F97D/F99L/C122S/Q192G	279
Q38E/H40R/I41H/D60bN/F97D/F99L/C122S/Q192G	280
Q38E/H40R/I41H/D60bK/F97D/F99L/C122S/Q175L/Q192G	281
Q38E/H40R/I41H/D60bN/F60eT/F97D/F99L/C122S/Q175L/Q192G	282
Q38R/I41S/D60bH/F60eV/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192E	283
Q38G/H40R/I41H/D60bK/F97D/F99L/C122S/Q175L/Q192G	284
I41D/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192E/Q209L	285
Q38G/H40R/I41H/D60bN/F97D/F99L/C122S/Q175L/Q192G	286
Q38R/I41S/D60bH/F60eV/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192E	287
H40R/I41H/F97D/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175R/Q192G/D217E/K224R	288
Q38H/I41S/D60bA/F60eV/Y60gF/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192T	289
Q38E/I41S/D60bH/F60eI/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192V	290
Q38R/I41S/D60bH/F60eI/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q1	291

Đánh số chymotrypsin	**SEQ ID NO**
92E	
Q38E/I41S/D60bV/F60eK/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192I	292
Q38R/I41E/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192T	293
Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192D	294
Q38H/I41A/D60bA/F60eR/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192E	295
F97D/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192E	296
ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192G	297
Q38G/H40R/I41H/D60bN/F60eT/F97D/F99L/C122S/Q175L/Q192G	298
Q38G/H40R/I41H/D60bK/F60eT/F97D/F99L/C122S/Q175L/Q192G	299
Q38E/H40R/I41H/D60bK/F60eT/F97D/F99L/C122S/Q175L/Q192G	300
Q38H/I41S/D60bA/F60eV/Y60gF/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192T	301
Q38E/I41S/D60bH/F60eI/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192V	302
Q38R/I41S/D60bH/F60eI/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192E	303
Q38E/I41S/D60bV/F60eK/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192I	304
Q38R/I41E/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192T	305
Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	306
Q38H/I41A/D60bA/F60eR/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192E	307
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192E	308
Q38H/I41S/D60bV/F60eQ/Y60gF/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/Q	309

Đánh số chymotrypsin	**SEQ ID NO**
175L/Q192I	
Q38H/I41A/D60bV/F60eI/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192E	310
Q38H/I41A/D60bV/F60eT/Y60gW/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192E	311
Q38H/I41A/F60eA/Y60gW/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192E	312
Q38H/I41A/D60bE/F60eH/Y60gW/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192D	313
Q38H/I41A/D60bT/F60eK/Y60gW/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192D	314
Q38H/I41A/D60bT/F60eH/Y60gW/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192D	315
Q38H/I41S/D60bS/F60eR/Y60gW/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192E	316
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/F97D/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	317
Q38R/I41T/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192G	318
Q38S/I41S/F60eR/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192S	319
Q38H/I41T/D60bV/F60eQ/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192G	320
Q38G/H40R/I41H/D60bH/F60eK/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/Q175L/V183A/Q192G	321
Q38H/I41A/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192G	322
Q38L/I41T/D60bR/F60eL/Y60gM/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192G	323
Q38F/I41S/D60bF/F60eR/Y60gF/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192V	324

Đánh số chymotrypsin	**SEQ ID NO**
Q38V/I41S/D60bT/F60eT/F97D/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151N/Q175H/Q192S	325
Q38W/I41A/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/G151T/Q175S/Q192D	326
Q38T/I41S/D60bV/F60eR/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/G151N/Q175R/Q192V	327
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175A/Q192D	328
Q38H/I41S/D60bT/F60eT/F97D/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192V	329
Q38Y/I41A/D60bL/F60eQ/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/G151N/Q175M/Q192A	330
Q38L/I41T/D60bA/F60eL/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175M/Q192T	331
Q38R/I41S/D60bY/F60eD/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/G151N/Q175M/Q192A	332
Q38W/I41S/D60bG/F60eI/F97D/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151N/Q175A/Q192D	333
Q38T/I41S/D60bG/F60eM/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/G151N/Q175S/Q192S	334
I41T/D60bW/F60eH/F97D/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192G	335
Q38D/I41S/D60bT/F60eR/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/G151K/Q175S/Q192V	336
Q38H/I41S/D60bF/F60eV/F97D/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192A	337
Q38L/I41A/D60bH/F60eT/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/G151Q/Q175A/Q192G	338
Q38H/I41A/D60bE/F60eH/Y60gW/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	339
Q38H/I41A/D60bV/F60eI/Y60gW/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/G	340

Đánh số chymotrypsin	**SEQ ID NO**
151N/Q175L/Q192D	
Q38E/I41S/D60bV/F60eK/Y60gW/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	341
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	342
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/F97D/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175A/Q192D	343
Q38H/I41A/D60bV/F60eR/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	344
Q38H/I41A/D60bT/F60eH/Y60gW/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	345
D60bY/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192G	346
I41T/D60bY/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192G	347
Q38E/I41S/D60bT/F60eR/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192V	348
Q38H/I41A/D60bK/F60eK/Y60gW/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192D	349
Q38H/I41S/D60bA/F60eV/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192E/Q209L	350
Q38H/I41A/D60bT/F60eR/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192V	351
Q38K/I41S/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192V	352
Q38F/I41A/D60bT/F60eG/Y60gW/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192E	353
Q38H/I41A/F60eH/Y60gW/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192A	354
Q38H/I41A/D60bT/F60eK/Y60gW/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192A	355
Q38H/I41A/D60bV/F60eA/Y60gW/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/	356

Đánh số chymotrypsin	**SEQ ID NO**
Q175L/Q192V	
Q38E/I41V/D60bF/F60eK/Y60gF/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192G	357
Q38H/H40P/I41A/F60eQ/Y60gW/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192D	358
Q38R/I41V/D60bV/F60eV/Y60gF/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192G	359
Q38L/H40P/I41T/D60bV/F60eH/Y60gL/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192A	360
Q38H/I41A/D60bV/F60eH/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192D	361
Q38H/I41S/D60bA/F60eV/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192V	362
Q38R/I41T/D60bH/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192G	363
Q38H/I41S/D60bT/F60eR/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192E	364
Q38K/I41T/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192A	365
Q38H/I41A/D60bT/F60eK/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192E	366
Q38L/I41T/D60bV/F60eH/Y60gL/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192S	367
ins97aA/F97G/T98L/C122S/Q175M/Q192A/D217I/K224R	368
Q38H/I41A/D60bY/F60eT/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192D	369
ins97aY/F97H/F99L/C122S/Q175M/Q192A/D217V	370
ins97aL/F97Q/T98G/F99L/C122S/Q175M/Q192S/D217I	371
ins97aY/F97G/T98V/C122S/Q175M/Q192S/D217V	372
Q38Y/I41S/D60bR/F60eE/Y60gF/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192V	373

Đánh số chymotrypsin	**SEQ ID NO**
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192V	374
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192V	375
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/G151N/Q175A/Q192D	376
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192E	377
Q38H/I41A/D60bE/F60eH/Y60gW/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	378
Q38H/I41A/D60bT/F60eK/Y60gW/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	379
Q38H/I41A/D60bV/F60eI/Y60gW/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	380
Q38E/I41S/D60bV/F60eK/Y60gW/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	381
Q38H/I41S/L52M/D60bG/ins97aV/F97D/T98P/F99L/M117K/C122S/I136L/Q192G/D217A	382
Q38E/I41A/D60bH/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/Q192G/Q209L/D217H	383
I41S/D60bT/F93L/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/Q192G/D217H	384
I41T/D60bH/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/Q192G/D217I	385
Q38H/I41S/D60bS/ins97aV/F97D/T98P/F99L/M117L/C122S/I136T/Q192G/D217I	386
Q38R/I41T/D60bT/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/I136V/Q192G/D217N/L233Q	387
Q38H/I41A/D60bW/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/I136M/Q192G/D217N	388
Q38H/I41S/P49Q/D60bS/F93L/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/Q192G/D217Q	389

Đánh số chymotrypsin	**SEQ ID NO**
Q38H/I41S/D60bT/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/I136V/Q192G/D217S	390
Q38H/I41S/D60bS/F93L/D96Y/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/I136F/Q192G/D217V	391
Q38H/I41T/D60bH/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/I136F/L153P/Q192G/D217Y	392
Q38H/I41S/D60bT/F93L/ins97aV/F97D/T98P/F99L/S115N/C122S/Q192V/F208L/D217Q	393
Q38K/I41T/D60bY/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/I136T/Q192G/F208V/D217R	394
Q38H/I41S/D60bS/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/I136V/Q192G/D217V	395
Q38H/I41S/D60bG/ins97aV/F97D/T98P/F99L/M117T/C122S/N164D/Q192G/D217E	396
Q38K/I41S/D60bV/ins97aV/F97D/T98P/F99L/M117T/C122S/Q145E/Q175L/Q192G	397
Q38H/I41S/D60bT/F60eT/Y60gW/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192V	398
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	399
Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	400
Q38H/I41S/L52M/D60bH/D96V/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/T150A/Q192G/Q209L/D217T	401
I41S/D60bS/D96V/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/Q192G/F208L/D217N	402
Q38H/I41S/D60bT/S90T/F97D/ins97aV/T98P/F99L/C122S/S127N/I136F/Q192G/D217Q	403
Q38H/I41S/D60bT/F93S/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/I136L/Q192G/D217A	404

Đánh số chymotrypsin	**SEQ ID NO**
I41S/D60bH/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/I136V/Q192G/D217N	405
L33M/Q38H/I41A/D60bA/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/Q192G/D217N	406
Q38H/I41S/D60bY/D96Y/ins97aV/F97D/T98P/F99L/L106M/C122S/I136M/Q192G/Q209L/D217T	407
Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96I/ins97aN/F97Y/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	408
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/ins97aA/F97D/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	409
Q38H/I41T/D60bV/F60eR/Y60gW/D96I/ins97aN/F97Y/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	410
Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96Y/ins97aI/F97E/T98N/F99M/C122S/G151N/Q175L/Q192V	411
Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96S/ins97aR/F97A/T98S/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192T	412
Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96P/ins97aN/F97W/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192E	413
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/F97D/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	414
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96Y/ins97aV/F97E/T98G/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	415
Q38H/I41S/D60bA/Y60gG/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/H143T/G151N/Q175L/Q192A	416
Q38H/I41S/D60bT/F60eH/Y60gF/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/H143R/G151N/Q175L/Q192S	417
Q38H/I41S/D60bS/F60eQ/Y60gF/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/H143R/G151N/Q175L/Q192T	418
Q38H/I41S/D60bF/F60eT/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/H143Q/G151N/Q175L/Q192G	419
Q38H/I41S/D60bF/F60eQ/Y60gF/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/H	420

Đánh số chymotrypsin	**SEQ ID NO**
143A/G151N/Q175L/Q192A	
Q38H/I41S/D60bT/F60eT/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/H143Q/G151Q/Q175L/Q192G	421
Q38H/I41S/D60bQ/F60eQ/F97D/ins97aV/T98P/F99L/C122S/H143Q/G151Q/Q175L/Q192G	422
Q38H/I41S/D60bS/F60eQ/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/H143A/G151N/Q175L/Q192G	423
Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96Q/F97E/ins97aD/T98S/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192R	424
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96F/F97D/ins97aE/T98S/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192A	425
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96L/ins97aG/F97D/T98N/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192E	426
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/ins97aV/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	427
Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96I/ins97aN/F97Y/T98G/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	428
Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96I/F97N/T98G/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	429
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/F97D/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	430
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96Y/ins97aV/F97E/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	431
Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96P/ins97aN/F97W/T98G/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192E	432
Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96P/ins97aN/F97W/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	433
Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96P/ins97aN/F97W/T98G/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	434
Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/F97D/F99L/C122S/G151H/Q175L/	435

Đánh số chymotrypsin	**SEQ ID NO**
Q192D	
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96I/F97N/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	436
Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/F97D/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	437
I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192E	438
Q38H/D60bT/F60eS/Y60gW/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192E	439
Q38H/I41S/F60eS/Y60gW/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192E	440
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192E	441
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/F97D/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192E	442
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/ins97aV/F97D/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192E	443
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/ins97aV/F97D/T98P/C122S/G151H/Q175L/Q192E	444
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192E	445
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/F97D/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q192E	446
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L	447
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/F97D/ins97aA/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192E	448
Q38H/I41S/D60bT/Y60gW/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192E	449
Q38H/I41S/D60bT/F60eG/Y60gW/D96V/F97N/T98G/F99L/C122S/G1	450

Đánh số chymotrypsin	**SEQ ID NO**
51N/Q175L/Q192D	
Q38K/I41G/F60eG/Y60gW/D96P/F97N/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	451
Q38Y/I41E/D60bS/F60eV/Y60gF/D96W/F97N/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	452
Q38H/I41S/D60bT/F60eG/D96Y/F97N/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	453
Q38V/I41G/F60eG/Y60gW/D96P/F97N/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	454
Q38Y/I41A/D60bT/F60eG/Y60gW/D96V/F97N/T98G/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	455
Q38H/I41S/D60bT/F60eG/D96P/F97N/T98G/F99L/C122S/G151Q/Q175L/Q192D	456
Q38K/I41G/D60bT/F60eG/Y60gW/D96P/F97N/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	457
Q38K/I41G/D60bT/F60eG/Y60gW/D96L/F97N/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	458
Q38E/I41S/D60bV/F60eK/Y60gW/D96P/F97N/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	459
Q38E/I41S/D60bW/F60eG/D96M/F97N/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	460
Q38M/I41S/F60eH/Y60gW/D96Y/F97N/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	461
Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96F/F97D/ins97aE/T98G/F99M/C122S/G151N/Q175L/Q192R	462
Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96F/F97E/ins97aT/T98G/F99M/C122S/G151N/Q175L/Q192G	463
Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96F/F97E/ins97aS/T98G/F99M/C122S/G151N/Q175L/Q192G	464
Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96W/F97D/ins97aD/T98G/F99L/	465

Đánh số chymotrypsin	**SEQ ID NO**
C122S/G151N/Q175L/Q192G	
Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96F/F97Y/ins97aE/T98G/F99M/C122S/G151N/Q175L/Q192R	466
Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96W/F97D/ins97aT/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192G	467
Q38H/I41S/D60bT/F60eK/Y60gF/D96M/F97N/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	468
Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96F/F97S/ins97aH/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192G	469
Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96F/F97Y/ins97aN/T98G/F99M/C122S/G151N/Q175L/Q192G	470
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96F/F97S/ins97aD/T98G/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	471
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96F/F97Y/ins97aD/T98G/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	472
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96Y/F97N/ins97aE/T98S/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	473
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96Y/F97R/ins97aD/T98G/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	474
Q38H/I41A/D60bT/F60eK/Y60gF/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/H143R/G151N/Q175L/Q192V	475
Q38Y/I41S/D60bV/F60eR/Y60gF/D96M/F97N/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	476
Q38E/I41S/D60bV/F60eK/Y60gW/D96M/F97N/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	477
Q38Y/I41S/D60bT/F60eR/Y60gW/D96M/F97N/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	478
Q38H/I41S/F60eT/Y60gW/D96M/F97N/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	479
Q38H/I41S/D60bT/F60eK/D96V/F97N/T98G/F99L/C122S/G151N/Q1	480

Đánh số chymotrypsin	**SEQ ID NO**
75L/Q192D	
I41S/D60bT/F60eR/Y60gW/D96M/F97N/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	481
Q38Y/D60bT/F60eR/Y60gW/D96M/F97N/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	482
Q38Y/I41S/F60eR/Y60gW/D96M/F97N/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	483
Q38Y/I41S/D60bT/Y60gW/D96M/F97N/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	484
Q38Y/I41S/D60bT/F60eR/D96M/F97N/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	485
Q38Y/I41S/D60bT/F60eR/Y60gW/F97N/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	486
Q38Y/I41S/D60bT/F60eR/Y60gW/D96M/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	487
Q38Y/I41S/D60bT/F60eR/Y60gW/D96M/F97N/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	488
Q38Y/I41S/D60bT/F60eR/Y60gW/D96M/F97N/T98G/C122S/G151N/Q175L/Q192D	489
Q38Y/I41S/D60bT/F60eR/Y60gW/D96M/F97N/T98G/F99L/C122S/G151N/Q192D	490
Q38Y/I41S/D60bT/F60eR/Y60gW/D96M/F97N/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L	491
Q38Y/I41S/D60bT/F60eR/Y60gW/D96M/F97N/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192D	492
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/M117K/C122S/G151H/Q175L/Q192D	493
L36Q/Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	494
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C	495

Đánh số chymotrypsin	**SEQ ID NO**
122S/T150S/G151H/Q175L/Q192D/Q209L	
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aA/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	496
I41G/F97A/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192G/D217L	497
I41G/F97S/F99L/C122S/G151N/Q175I/Q192T/D217T	498
I41R/F97A/F99L/C122S/G151N/Q175R/Q192G/D217Q	499
I41S/F97E/F99L/C122S/G151N/Q175G/Q192R/D217A	500
I41G/F97S/F99L/C122S/G151T/Q175R/Q192A/D217Y	501
I41G/F97L/F99L/C122S/G151N/Q175A/Q192V/D217R	502
I41G/F97T/F99M/C122S/G151D/Q175T/Q192T/D217V	503
I41G/F97L/F99L/C122S/G151T/Q175M/Q192D/D217M	504
F97S/F99L/C122S/G151N/Q175I/Q192T/D217T	505
I41G/F99L/C122S/G151N/Q175I/Q192T/D217T	506
I41G/F97S/C122S/G151N/Q175I/Q192T/D217T	507
I41G/F97S/F99L/C122S/Q175I/Q192T/D217T	508
I41G/F97S/F99L/C122S/G151N/Q192T/D217T	509
I41G/F97S/F99L/C122S/G151N/Q175I/D217T	510
I41G/F97S/F99L/C122S/G151N/Q175I/Q192T	511
F97R/ins97aT/T98V/C122S/Q175M/Q192T/D217S	512
F97V/ins97aH/T98R/F99L/C122S/Q175R/Q192G/D217S	513
F97Q/F99L/C122S/Q175N/Q192V/D217G	514
F97L/ins97aM/T98N/F99L/C122S/Q175T/Q192T/D217S	515
F97S/ins97aN/T98G/F99M/C122S/Q175T/Q192T/D217S	516
I41T/F97H/F99L/C122S/G151N/Q175H/Q192V/D217L	517
I41R/F97T/F99L/C122S/G151N/Q175T/Q192T/D217I	518
I41E/F97V/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192S/D217H	519
I41D/F97R/F99L/C122S/G151Q/Q175R/Q192V/D217L	520
I41E/F97R/F99L/C122S/G151Q/Q175G/Q192T/D217V	521
I41D/F97T/F99L/C122S/G151N/Q175S/Q192T/D217A	522

Đánh số chymotrypsin	SEQ ID NO
I41E/F97A/F99M/C122S/G151N/Q175R/Q192S/D217E	523
I41G/F99L/C122S/Q175I/Q192T/D217T	524
I41G/F99L/C122S/G151N/Q192T/D217T	525
I41G/F99L/C122S/G151N/Q175I/Q192T	526
F97V/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192S/D217H	527
I41E/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192S/D217H	528
I41E/F97V/F99L/C122S/Q175L/Q192S/D217H	529
I41E/F97V/F99L/C122S/G151N/Q192S/D217H	530
I41E/F97V/F99L/C122S/G151N/Q175L/D217H	531
I41E/F97V/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192S	532
F97R/F99L/C122S/G151Q/Q175R/Q192V/D217L	533
I41D/F99L/C122S/G151Q/Q175R/Q192V/D217L	534
I41D/F97R/F99L/C122S/Q175R/Q192V/D217L	535
I41D/F97R/F99L/C122S/G151Q/Q192V/D217L	536
I41D/F97R/F99L/C122S/G151Q/Q175R/D217L	537
I41D/F97R/F99L/C122S/G151Q/Q175R/Q192V	538
I41E/F97R/F99L/C122S/G151Q/Q175G/Q192T	539
I41D/F99L/C122S/G151N/Q175S/Q192T/D217A	540
I41D/F97T/F99L/C122S/Q175S/Q192T/D217A	541
I41D/F97T/F99L/C122S/G151N/Q192T/D217A	542
I41D/F97T/F99L/C122S/G151N/Q175S/D217A	543
I41D/F97T/F99L/C122S/G151N/Q175S/Q192T	544
F97T/F99L/C122S/G151N/Q175S/Q192T/D217A	545
I41S/F97Q/F99L/C122S/Q175W/Q192V/D217R	546
I41G/F97L/F99L/C122S/G151N/Q192V/D217L	547
I41G/F97A/F99L/C122S/G151N/Q175M/Q192S	548
I41G/F97V/F99L/C122S/G151N/Q192T/D217V	549
I41D/F97R/F99L/C122S/Q175L/Q192T/D217I	550
I41E/F97S/F99L/C122S/Q175L/Q192V/D217A	551

Đánh số chymotrypsin	**SEQ ID NO**
F97L/F99L/C122S/Q175K/Q192V/D217M	552
F97E/F99L/C122S/G151A/Q192V	553
F97E/F99L/C122S/Q175H/Q192V/D217P	554
F97R/ins97aI/T98P/C122S/Q175M/Q192V/D217I	555
I41D/F99L/C122S/G151N/Q192T/D217A	556
I41D/F99L/C122S/G151N/Q175S/Q192T	557
I41D/F97T/F99L/C122S/G151N/Q192T	558
I41D/F99L/C122S/G151N/Q192T	559
I41D/F99L/C122S/Q175S/Q192T	560
I41D/F99L/C122S/Q192T	561
Q38R/I41G/Y60gG/F99M/C122S/G151N/Q192R	562
Q38K/I41G/Y60gG/F99L/C122S/G151N/Q192H	563
Q38L/I41R/Y60gF/F99L/C122S/G151N/Q192A	564
Q38K/I41D/Y60gG/F99L/C122S/G151N	565
Q38R/I41R/Y60gF/F99L/C122S/G151N/Q192G	566
Q38S/I41S/Y60gW/F99L/C122S/G151D/Q192T	567
Q38K/I41G/Y60gW/F99L/C122S/G151N/Q192A	568
Q38H/I41S/Y60gW/C122S/G151H/Q192A	569
Q38K/I41S/Y60gW/F99L/C122S/G151N/Q192G	570
Q38F/I41S/Y60gA/C122S/G151N/Q192R	571
Q38R/I41S/Y60gW/F99L/C122S/G151N/Q192E	572
Q38K/I41R/Y60gG/F99L/C122S/G151N/Q192G	573
Q38R/I41R/F99L/C122S/G151N/Q192G	574
Q38R/I41R/Y60gL/F99L/C122S/G151N/Q192G	575
I41E/C122S/G151N/Q175L/Q192A	576
I41S/F99M/C122S/G151N/Q175L/Q192G	577
I41E/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192A	578
I41S/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192V	579
I41G/F99L/C122S/G151N/Q192A	580

Đánh số chymotrypsin	**SEQ ID NO**
I41S/F99M/C122S/G151N/Q175G/Q192R	581
I41E/F99L/C122S/G151N/Q175R/Q192H	582
I41S/F99M/C122S/G151N/Q175E/Q192R	583
I41E/F99L/C122S/G151N/Q192V	584
I41E/F99L/C122S/G151N/Q192S	585
I41S/F99L/C122S/G151N/Q175P/Q192V	586
I41E/F99L/C122S/G151N/Q175G/Q192T	587
I41S/C122S/G151N/Q175R/Q192R	588
I41S/F99M/C122S/G151N/Q175P/Q192S	589
I41S/C122S/G151N/Q175D/Q192R	590
I41E/F99L/C122S/G151N/Q175R/Q192T	591
I41G/F99L/C122S/G151N/Q175R/Q192A	592
F99L/C122S/G151N/Q192T	593
I41D/F99L/C122S/G151N	594
I41S/F99L/C122S/Q175P/Q192V	595
I41S/F99L/C122S/G151N/Q175P	596
I41E/F99L/C122S/Q175G/Q192T	597
I41E/F99L/C122S/G151N/Q175G	598
I41D/Y59F/F99L/C122S/G151N/Q192T/V213A	599
I41D/G43A/F99L/C122S/G151N/Q192T/P232S/K239R	600
I41D/G43A/D96E/F99L/C122S/G151N/Q192T	601
I41D/D96E/F99L/C122S/G151N/Q192T	602
I41D/D96E/C122S/G151N/Q192T	603
I41D/D96E/F99L/C122S/G151N/Q192T/D217E	604
I41D/F99L/M117T/C122S/G151N/Q192T/A204D/D217E	605
I41D/F99L/C122S/G151N/Q192T/D217E	606
I41D/F99L/C122S/I136M/G151N/Q192T/D217L/K224R	607
I41D/F60eI/D96E/F99L/C122S/G151N/Q192T	608
I41D/C122S/G151N/Q192T/D217E	609

Đánh số chymotrypsin	**SEQ ID NO**
D96E/C122S/G151N/Q192T	610
Y59F/C122S/G151N/Q192T	611
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	612
I41S/ins97aV/C122S/Q192D	613
I41S/F97L/F99L/C122S/Q192S	614
I41T/F97R/ins97aV/T98L/C122S/Q192S	615
I41S/F97V/T98N/F99L/C122S/Q192S	616
I41S/F97G/ins97aA/T98L/C122S/Q192A	617
I41S/F97D/F99L/C122S/Q192V	618
I41E/F97L/F99L/C122S/Q192A	619
I41S/F97A/ins97aV/T98L/C122S/Q192A	620
I41S/F97del/T98S/F99L/C122S/Q192S	621
I41A/Y60gW/D96F/F97G/F99M/C122S/Q175W/Q192A	622
I41G/Y60gW/F99L/C122S/Q175R/Q192S	623
I41A/Y60gW/ins97aE/F99L/C122S/Q175M/Q192T	624
I41T/ins97aA/F99Y/C122S/Q175L/Q192A	625
I41A/ins97aY/F99L/C122S/Q175R/Q192H	626
I41S/ins97aT/F99L/C122S/Q175R/Q192H	627
I41S/Y60gW/ins97aN/F99L/C122S/Q175R/Q192T	628
Q38H/I41S/D96S/ins97aK/C122S/G151N/Q192A	629
Q38H/I41A/D96A/ins97aA/C122S/G151D/Q192T	630
Q38H/I41S/D96Q/ins97aT/C122S/G151N/Q192A	631
Q38H/I41T/D96M/ins97aA/C122S/G151D	632
Q38Y/I41A/D96I/ins97aQ/C122S	633
Q38H/I41S/D96K/ins97aT/C122S/G151K/Q192A	634
Q38W/I41S/D96R/ins97aA/C122S/G151N/Q192A	635
Q38H/I41A/D96R/ins97aQ/C122S	636
Q38F/I41V/D96Q/ins97aT/C122S/G151D	637

Đánh số chymotrypsin	**SEQ ID NO**
L33M/Q38F/I41S/D96A/ins97aW/C122S/G151N/Q192S	638
Q38H/I41S/D96V/ins97aA/C122S/G151N/Q192A	639
Q38H/I41T/D96K/ins97aL/C122S/G151N/Q192A	640
Q38H/I41S/D96Q/ins97aA/C122S/Q192T	641
Q38W/I41V/D96R/ins97aA/C122S/G151N	642
Q38Y/I41T/D96M/ins97aS/C122S/G151N	643
Q38H/I41S/D96K/ins97aS/C122S/G151P/Q192S	644
Q38H/I41S/D96G/ins97aG/C122S/G151N/Q192A	645
Q38H/I41S/D96K/ins97aD/C122S/G151N/Q192S	646
I41S/D96E/ins97aG/C122S/G151Q/Q192A	647
I41S/Y59F/ins97aV/C122S/G187D/Q192V/D217V	648
A35V/I41S/Y59F/C122S/Q192D/D217V	649
I41S/F93L/ins97aV/C122S/Q192V/D217V	650
I41S/S90P/ins97aV/C122S/Y146E/Q192N/D217V	651
I41S/S90T/ins97aV/C122S/Q192N/D217V	652
I41S/S90T/ins97aV/C122S/Q192V/D217V	653
I41S/Y59F/ins97aV/C122S/Q192G	654
I41S/Y59F/F97S/ins97aV/S116Y/C122S/Q192G/D217V	655
I41S/ins97aV/C122S/Q192G/Q209L	656
Q38H/I41S/ins97aV/A112V/C122S/Q192A/Q209L	657
I41S/ins97aV/C122S/Q192V/D217V	658
I41S/Y59F/ins97aV/C122S/Q192A	659
I41A/F97G/ins97aM/T98L/C122S	660
I41G/F97E/F99L/C122S/Q192A	661
I41S/F97V/ins97aV/T98P/C122S	662
I41S/T98S/F99L/C122S/Q192A	663
I41S/F97Q/F99L/C122S/Q192S	664
I41G/F97L/F99L/C122S/Q192S	665
I41S/F97G/ins97aA/T98P/C122S/Q192A	666

Đánh số chymotrypsin	**SEQ ID NO**
I41A/F97G/ins97aV/T98E/C122S	667
I41A/F97S/ins97aA/C122S	668
I41A/F97W/T98S/F99L/C122S/Q192A	669
I41L/N95D/D96T/F97W/F99L/C122S/Q192A	670
I41T/Y60gL/N95D/D96F/F97S/F99L/C122S/Q175S/Q192A	671
I41A/Y60gW/N95D/D96F/F97G/F99L/C122S/Q175H/Q192A	672
I41A/Y60gW/F99L/C122S/Q175T/Q192A	673
Q38M/I41T/D96M/ins97aH/C122S/G151E	674
Q38H/I41T/D96R/ins97aG/C122S/G151S	675
I41S/D60bY/ins97aV/T98N/C122S/Q192H	676
I41S/Y59F/D60bY/ins97aV/C122S/Q192G	677
I41S/D60bY/ins97aV/A112V/C122S/Q192G/Q209L	678
A35T/I41S/Y59F/ins97aV/C122S/Y146F/V183A/Q192G/R235H	679
I41S/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175H/Q192D	680
I41S/ins97aV/C122S/N164D/Q192G/R235H	681
I41S/Y59F/ins97aV/C122S/Q192G/N223D	682
I41S/ins97aV/C122S/N164D/Q192G/R235L	683
I41S/Y59F/F97Y/ins97aV/C122S/Q192G	684
I41S/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q192V	685
I41S/F99L/C122S/G151N/Q175M/Q192G/D217V	686
I41S/F97L/F99L/C122S/G151N/Q192G/D217V	687
I41S/F97S/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192A/D217L	688
I41G/F97R/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192S/D217V	689
I41T/F97L/F99L/C122S/G151N/Q175S/Q192S/D217W	690
I41D/F97T/F99M/C122S/Q192V/D217M	691

Bảng 12b: Polypeptit MTSP-1 được cải biến

Đánh số MTSP-1 trưởng thành	**Đánh số chymotrypsin**	**SEQ ID NO**

Bảng 12b: Polypeptit MTSP-1 được cải biến		
Đánh số MTSP-1 trưởng thành	**Đánh số chymotrypsin**	**SEQ ID NO**
I640R/F706T/InsE/T707G/ F708L/C731S/G759N/Q783L/Q802E	I41R/F97T/Ins97aE/T98G/F99L /C122S/G151N/Q175L/Q192E	21
Q637H/I640A/D661V/F664R/Y666W/F706T/InsE/T707G/F708L/C731S/G759N/Q783L/Q802D	Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/F97T/ins97aE/T98G/F99L/ C122S/G151N/Q175L/Q192D	22
Q637H/I640A/D661T/F664K/Y666W/F706T/InsE/T707G/F708L/C731S/G759N/Q783L/Q802D	Q38H/I41A/D60bT/F60eK/Y60gW/F97T/ins97aE/T98G/F99L/ C122S/G151N/Q175L/Q192D	23
Q637H/I640S/D661T/F664S/Y666W/F706D/InsV/T707P/F708L/C731S/G759H/Q783L/Q802E	Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/F97D/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192E	24
Q637H/I640S/D661T/F664S/Y666W/F706D/InsV/T707P/F708L/C731S/G759H/Q783L/Q802D	Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/F97D/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	25
Q637H/I640A/D661T/F664K/Y666W/F706T/InsE/T707G/F708L/C731S/G759H/Q783L/Q802D	Q38H/I41A/D60bT/F60eK/Y60gW/F97T/ins97aE/T98G/F99L/ C122S/G151H/Q175L/Q192D	26
Q637H/I640S/D661T/F664S/Y666W/F706D/InsV/T707P/F708L/C731S/G759N/Q783L/Q802D	Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/F97D/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	27
Q637H/I640A/D661V/F664R/Y666W/F706T/InsE/T707G/F708L/C731S/G759H/Q783L/Q802D	Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/F97T/ins97aE/T98G/F99L/ C122S/G151H/Q175L/Q192D	28
Q637H/I640A/D661V/F664R/Y666W/D705I/F706Y/InsN/T707G/F708L/C731S/G759N/Q783L/Q802D	Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96I/F97Y/ins97aN/T98G/ F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	29
Q637H/I640S/D661T/F664S/Y666	Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60g	30

Bảng 12b: Polypeptit MTSP-1 được cải biến		
Đánh số MTSP-1 trưởng thành	**Đánh số chymotrypsin**	**SEQ ID NO**
W/D705K/F706D/InsA/T707P/F708L/C731S/G759H/Q783L/Q802D	W/D96K/F97D/ins97aA/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	
Q637H/I640A/D661V/F664R/Y666W/D705P/F706W/InsN/T707G/F708L/C731S/G759N/Q783L/Q802E	Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96P/F97W/ins97aN/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192E	31
Q637H/I640A/D661V/F664R/Y666W/D705I/F706N/T707G/F708L/C731S/G759N/Q783L/Q802D	Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96I/F97N/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	32
Q637H/I640S/D661T/F664S/Y666W/D705Y/F706E/InsV/T707G/F708L/C731S/G759H/Q783L/Q802D	Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96Y/F97E/ins97aV/T98G/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	33
Q637H/I640S/D661T/F664S/Y666W/D705L/F706D/InsG/T707N/F708L/C731S/G759H/Q783L/Q802E	Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96L/F97D/ins97aG/T98N/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192E	34
Q637H/I640S/D661T/F664S/Y666W/D705K/F706G/InsV/T707P/F708L/C731S/G759H/Q783L/Q802D	Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	35
Q637H/I640S/D661T/F664S/Y666W/D705V/F706G/InsV/T707P/F708L/C731S/G759H/Q783L/Q802D	Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96V/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	36
Q637H/I640S/D661T/F664S/Y666W/D705K/F706D/InsA/T707P/F708L/C731S/G759N/Q783L/Q802D	Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97D/ins97aA/T98P/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q19	37

Bảng 12b: Polypeptit MTSP-1 được cải biến		
Đánh số MTSP-1 trưởng thành	**Đánh số chymotrypsin**	**SEQ ID NO**
	2D	
Q637H/I640S/D661T/F664S/Y666W/F706G/InsV/T707P/F708L/C731S/G759H/Q783L/Q802D	Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	38
Q637H/I640S/D661T/F664S/Y666W/D705K/InsV/T707P/F708L/C731S/G759H/Q783L/Q802D	Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	39
Q637H/I640S/D661T/F664S/Y666W/D705K/F706G/InsV/T707P/F708L/C731S/G759H/Q783L	Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L	40
I640E/F708L/C731S/G759N/Q802T	I41E/F99L/C122S/G151N/Q192T	41
I640D/C731S/G759N/Q802T	I41D/C122S/G151N/Q192T	42
I640S/F708L/C731S/G759N/Q802V	I41S/F99L/C122S/G151N/Q192V	43
I640E/F708L/C731S/G759N/Q802T	I41E/F99L/C122S/G151N/Q192T	44
I640D/Y658F/D705E/F708L/C731S/G759N/Q802T	I41D/Y59F/D96E/F99L/C122S/G151N/Q192T	45
I640D/Y658F/C731S/G759N/Q802T	I41D/Y59F/C122S/G151N/Q192T	46
I640S/D661T/F664S/Y666W/D705K/F706G/InsV/T707P/F708L/C731S/G759H/Q783L/Q802D	I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	47
Q637H/D661T/F664S/Y666W/D705K/F706G/InsV/T707P/F708L/C731S/G759H/Q783L/Q802D	Q38H/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	48
Q637H/I640S/F664S/Y666W/D70	Q38H/I41S/F60eS/Y60gW/D96	49

Bảng 12b: Polypeptit MTSP-1 được cải biến		
Đánh số MTSP-1 trưởng thành	**Đánh số chymotrypsin**	**SEQ ID NO**
5K/F706G/InsV/T707P/F708L/C731S/G759H/Q783L/Q802D	K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	
Q637H/I640S/D661T/Y666W/D705K/F706G/InsV/T707P/F708L/C731S/G759H/Q783L/Q802D	Q38H/I41S/D60bT/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	50
Q637H/I640S/D661T/F664S/D705K/F706G/InsV/T707P/F708L/C731S/G759H/Q783L/Q802D	Q38H/I41S/D60bT/F60eS/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	51
Q637H/I640S/D661T/F664S/Y666W/D705K/F706G/T707P/F708L/C731S/G759H/Q783L/Q802D	Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	52
Q637H/I640S/D661T/F664S/Y666W/D705K/F706G/InsV/F708L/C731S/G759H/Q783L/Q802D	Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	53
Q637H/I640S/D661T/F664S/Y666W/D705K/F706G/InsV/T707P/C731S/G759H/Q783L/Q802D	Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P/C122S/G151H/Q175L/Q192D	54
Q637H/I640S/D661T/F664S/Y666W/D705K/F706G/InsV/T707P/F708L/C731S/Q783L/Q802D	Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D	55
Q637H/I640S/D661T/F664S/Y666W/D705K/F706G/InsV/T707P/F708L/C731S/G759H/Q802D	Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q192D	56
Q637H/I640S/D705K/F706G/InsV/T707P/F708L/C731S/Q802D	Q38H/I41S/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q192D	57
I640S/D705K/F706G/InsV/T707P/F708L/C731S/Q783L/Q802D	I41S/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D	58
Q637H/I640S/D705K/F706G/InsV/T707P/F708L/C731S/Q783L/Q802	Q38H/I41S/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q	59

Bảng 12b: Polypeptit MTSP-1 được cải biến		
Đánh số MTSP-1 trưởng thành	**Đánh số chymotrypsin**	**SEQ ID NO**
D	192D	
I640S/D705K/F706G/InsV/T707P/F708L/C731S/Q802D	I41S/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q192D	63
Q637H/I640S/D705K/F706G/InsV/T707P/F708L/C731S/Q783L/Q802D	Q38H/I41S/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D	64
Q637H/I640S/D661Y/D705K/F706G/InsV/T707P/F708L/C731S/Q802D/D828V	Q38H/I41S/D60bY/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q192D/D217V	65
I640S/D705K/F706G/InsV/T707P/F708L/C731S/Q802G/D828V	I41S/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q192G/D217V	66
I640S/D166Y/D705K/F706G/InsV/T707P/F708L/C731S/Q802D/D828V	I41S/D60bY/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q192D/D217V	67
I640S/D705M/F706G/InsV/T707P/F708L/C731S/ Q802G/D828V	I41S/D96M/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q192G/D217V	68
I640S/D705K/F706G/InsV/T707P/F708L/C731S/ Q802V/D828I	I41S/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q192V/D217I	69
I640S/D705K/F706G/InsV/T707P/F708L/C731S/ Q802H	I41S/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q192H	70
I640S/D705K/F706G/InsV/T707P/F708L/C731S/ Q802N/D828V	I41S/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q192N/D217V	71
I640S/D661Y/ D705K/F706G/InsV/T707P/F708L/C731S/ Q783L/ Q802D	I41S/D60bY/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/ Q192D	72
Q637H/I640S/D705K/F706G/InsV/T707P/F708L/C731S/ Q802G/ D828V	Q38H/I41S/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q192G/D217V	73
I640S/D705K/F706G/InsV/T707P/	I41S/D96K/F97G/ins97aV/T98	74

Bảng 12b: Polypeptit MTSP-1 được cải biến		
Đánh số MTSP-1 trưởng thành	**Đánh số chymotrypsin**	**SEQ ID NO**
F708L/C731S/ Q783L/ Q802V	P/F99L/C122S/Q175L/Q192V	
I640S/P648S/D705K/F706G/InsV/ T707P/F708L/C731S/ Q802G/ D828V	I41S/P49S/D96K/F97G/ins97a V/T98P/F99L/C122S/Q192G/D 217V	75
I640S/D705K/F706G/InsV/T707P/ F708L/C731S/ Q783L/ Q802N/ D828V	I41S/D96K/F97G/ins97aV/T98 P/F99L/C122S/Q175L/Q192N/ D217V	76
I640T/F706W/F708L/ C731S/G759N/Q783M/ Q802G/ D828L	I41T/F97W/F99L/C122S/G151 N/Q175M/Q192G/D217L	77
I640G/F706L/F708L/ C731S/Q783A/ Q802T/ D828V	I41G/F97L/F99L/C122S/Q175 A/Q192T/D217V	78
I640G/F706V/F708L/ C731S/G759Q/Q783M/ Q802A/ D828L	I41G/F97V/F99L/C122S/G151 Q/Q175M/Q192A/D217L	79
I640G/F706I/F708L/ C731S/G759L/Q783M/ Q802S/ D828V	I41G/F97I/F99L/C122S/G151L/ Q175M/Q192S/D217V	80
I640G/F706S/F708L/ C731S/G759N/Q783L/ Q802G/ D828I	I41G/F97S/F99L/C122S/G151N /Q175L/Q192G/D217I	81

2. Các cải biến khác

Bất kỳ polypeptit MTSP-1 được cải biến được đưa ra trong bản mô tả này có thể chứa bất kỳ một hoặc nhiều cải biến khác. Cải biến khác có thể bao gồm, ví dụ, bất kỳ thay thế, loại bỏ hoặc cài axit amin đã biết trong lĩnh vực này, thường là bất kỳ mà gia tăng tính đặc hiệu của polypeptit MTSP-1 được cải biến để phân cắt bất hoạt của protein bổ thể C3 so với polypeptit MTSP-1 không được cải biến hoặc tham chiếu, như vùng proteaza. Bất kỳ polypeptit MTSP-1 được cải biến được đưa ra trong bản

mô tả này có thể chứa 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 hoặc hơn cải biến axit amin khác. Ngoài ra, được bao hàm là cải biến mà làm biến đổi bất kỳ hoạt tính khác nghiên cứu. Từ lâu đã biết trong lĩnh vực này rằng cải biến axit amin đối với trình tự bậc một là cộng thêm (xem, *ví dụ*, Wells (1990) *Biochem 29*:8509-8517). Các ví dụ về cải biến khác mà có thể được bao gồm trong polypeptit MTSP-1 được cải biến được đưa ra trong bản mô tả này bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các dạng được mô tả trong Patent Mỹ các số 7,939,304; 8,211,428; 8,445,245; 9,290,757; 9,359,598; 8,663,633; Công bố đơn patent Mỹ các số 2003/0119168; 2007/0093443; 2010/0189652; 2010/0105121; 2012/0244139; 2014/0242062; 2004/0146938; và 2009/0136477; Miyake *et al.* (2010) *Biochim BioPhys Acta* 1804(1):156-165; List *et al.* (2007) *J. Biol. Chem.* 282(50):36714-23; Desilets *et al.* (2008) *J. Biol. Chem.* 283(16):10535-10542; Szabo (2009) *Am J Pathol.* 174(6):2015; Vanagaite *et al.* (2007) *Am J Hum Genet.* 80(3):467; Alef *et al.* (2009) *J Invest Dermatol.* 129(4):862; Ge *et al.* (2006) *J. Biol. Chem.* 281:7406; Takeuchi *et al.* (1999) *PNAS* 96(20):11054-61; Oberst *et al.* (2003) *J. Biol. Chem.* 29(18):26773; và Công bố đơn patent quốc tế các số WO 2015/166427 và WO 2015/085395. Các ví dụ không giới hạn về cải biến axit amin được mô tả trong lĩnh vực này bao gồm bất kỳ một hoặc nhiều R85H, N109Q, G149N, D251E, N302Q, Q348H, G349Y, R381S, P452R, D482Y, N485Q, D519Y, S524M, D555Y, C574R, D598Y, K600R, C602S, C604S, V615I, V616L, V616G, G617N, G617L, G618L, D622E, Q637D, I640T, I640A, I640L, I640F, I640D, I640E, C641S, L651M, H656A, C657S, D661I, D661F, D661R, D661A, R662F, R662D, R662A, R662W, Y666S, T673K, A674V, H679R, S685R, F702L, N704K, D705A, D705V, D705F, D705S, D705T, F706N, F706D, F706E, F706A, F706W, F706R, F706Y, F706L, T707P, F708Y, F708W, F708N, F708D, F708E, F708A, F708V, F708R, F708I, F708L, F708T, F708S, F708G, D711A, C731S, A735T, V738D, P740S, I745T, I745V, H752R, T753I, T755F, T755N, T755D, T755E, T755A, T755W, T755R, G756E, G759L, I762V, N772Q, N772D, T774A, T775P, C776S, L779F, L780N, L780D, L780E, L780A, L780V, L780F, L780R, P781S, Q780N, Q780D, Q780E, Q780A, Q780V, Q780F, Q780R, P781S, Q782H, Q782A, Q782V, Q782F, Q782R, Q782K, Q782L, Q782Y, Q783D, Q783E, Q783A, Q783V, Q783H, Q783H, Q783L, Q783F, Q783W, Q783Y, Q783R, Q783K, M788E, M788Y, M788R, M788A, C790S, F793L, C801S, Q802A, Q802V,

Q802D, Q802R, Q802F, Q802X, Q802L, Q802I, Q802E, Q802K, Q802Y, Q802H, S805A, S811I, Q820L, W826F, W826Y, W826I, W826D, W826R, W826X, G827R, D828A, D828V, D828F, D828E, D828R, D828Q, D828N, D828H, C830S, Q832D, Q832L, Q832E, K835A, K835F, K835V, K835D, K835L, K835R, K835N, K835T, K835Y, K835S, K835F, R841W, F845L, và V855G, theo trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:1. Cải biến khác bao gồm thay thế axit amin mà đưa vị trí glycosyl hóa vào.

Polypeptit MTSP-1 được cải biến bao gồm các dạng mà chứa các cải biến hóa học hoặc các cải biến sau dịch mã. Trong một số ví dụ, polypeptit MTSP-1 được cải biến được đưa ra trong bản mô tả này không chứa các cải biến hóa học hoặc các cải biến sau dịch mã. Các cải biến hóa học và các cải biến sau dịch mã bao gồm, nhưng không giới hạn ở, PEGyl hóa, sialyl hóa, albumin hóa, glycosyl hóa, farnesyl hóa, carboxyl hóa, hydroxyl hóa, phosphoryl hóa, và các cải biến polypeptit khác đã biết trong lĩnh vực này. Ngoài ra, ngoài bất kỳ một hoặc nhiều cải biến axit amin, như thay thế axit amin, được đưa ra trong bản mô tả này, polypeptit MTSP-1 được cải biến được đưa ra trong bản mô tả này có thể được liên hợp hoặc dung hợp với bất kỳ gốc sử dụng bất kỳ phương pháp đã biết trong lĩnh vực này, bao gồm các phương pháp hóa học và tái tổ hợp, với điều kiện polypeptit thu được vẫn giữ được khả năng tác động đến sự phân cắt ức chế hoặc bất hoạt protein bổ thể C3.

Ví dụ, ngoài bất kỳ một hoặc nhiều cải biến axit amin, như thay thế axit amin, được đưa ra trong bản mô tả này, polypeptit MTSP-1 được cải biến được đưa ra trong bản mô tả này cũng có thể chứa các cải biến khác mà là hoặc không phải trong trình tự bậc một của polypeptit, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, cải biến với gốc hydrat cacbon, gốc polyetylen glycol (PEG), gốc sialyl hóa, vùng Fc từ globulin miễn dịch G, hoặc bất kỳ vùng hoặc gốc khác. Ví dụ, các cải biến khác như vậy có thể được tạo ra để gia tăng độ ổn định hoặc thời gian bán hủy trong huyết thanh của protein.

a. Giảm tính sinh miễn dịch

Polypeptit MTSP-1 được cải biến được đưa ra trong bản mô tả này có thể được cải biến để giảm tính sinh miễn dịch. Giảm tính sinh miễn dịch có thể được tác động bằng các thay đổi trình tự mà loại bỏ các epitop kháng nguyên ra khỏi polypeptit hoặc bằng cách biến đổi các cải biến sau dịch mã. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh

vực này đã biết các phương pháp nhận dạnging các epitop kháng nguyên trong polypeptit (xem, *ví dụ,* Liang *et al.* (2009) *BMC Bioinformatics*, 10:302; Yang *et al.* (2009) *Rev. Med. Virol.*, 19:77-96). Trong một số ví dụ, một hoặc nhiều axit amin có thể được cải biến để loại bỏ hoặc làm biến đổi epitop kháng nguyên. Trong ví dụ khác, việc biến đổi sự glycosyl hóa của protein cũng có thể tác động đến tính sinh miễn dịch. Ví dụ, việc biến đổi sự glycosyl hóa của peptit được bao hàm, miễn là các polypeptit vẫn có khả năng tác động đến sự phân cắt ức chế hoặc bất hoạt của protein bổ thể C3. Các vị trí glycosyl hóa có thể được loại bỏ bằng đột biến điểm. Các vị trí glycosyl hóa có thể được bổ sung bằng đưa trình tự chính tắc vào, như bằng cách cài hoặc một hoặc nhiều đột biến, như NXS(T), trong đó X không phải là prolin. Các vị trí glycosyl hóa cũng có thể gia tăng thời gian bán hủy trong huyết thanh.

b. Vùng Fc

Polypeptit MTSP-1 được cải biến có thể được liên kết với vùng Fc của polypeptit globulin miễn dịch. Thông thường, thể dung hợp như vậy vẫn giữ được ít nhất vùng bản lề hoạt tính chức năng, vùng C_H2 và C_H3 của vùng ổn định của chuỗi nặng globulin miễn dịch. Ví dụ, trình tự Fc có chiều dài đầy đủ của IgG1 bao gồm axit amin 99-330 của trình tự nêu trong SEQ ID NO: 100. Trình tự Fc được lấy làm ví dụ đối với hIgG1 là được nêu trong SEQ ID NO: 101. Nó chứa hầu như toàn bộ trình tự bản lề tương ứng với axit amin 100-110 của SEQ ID NO:100; trình tự đầy đủ đối với vùng C_H2 và C_H3 như nêu trong SEQ ID NO:100.

Polypeptit Fc được lấy làm ví dụ khác được nêu trong Công bố đơn patent quốc tế số WO 93/10151, và là polypeptit chuỗi đơn kéo dài từ vùng bản lề đầu tận cùng N đến đầu tận cùng C tự nhiên của vùng Fc của kháng thể IgG1 của người (SEQ ID NO:100). Vị trí chính xác mà tại đó liên kết này được tạo ra là không quan trọng: các vị trí cụ thể là đã biết rõ và có thể được chọn để tối ưu hóa hoạt tính sinh học, sự tiết, hoặc đặc tính liên kết của polypeptit HABP. Ví dụ, các trình tự polypeptit Fc được lấy làm ví dụ khác bắt đầu ở axit amin C109 hoặc P113 của trình tự nêu trong SEQ ID NO: 101 (xem *ví dụ*, U.S. Pub. No. 2006/0024298).

Ngoài hIgG1 Fc, các vùng Fc khác cũng có thể được sử dụng. Ví dụ, khi chức năng tác động qua trung gian tương tác Fc/FcγR cần được giảm thiểu, việc dung hợp với các isotyp IgG mà huy động bổ thể hoặc tế bào tác động kém, như ví dụ, Fc của

IgG2 hoặc IgG4, được bao hàm. Ngoài ra, các thể dung hợp Fc có thể chứa các trình tự globulin miễn dịch mà căn bản được mã hóa bởi các gen globulin miễn dịch thuộc bất kỳ lớp kháng thể nào, bao gồm, nhưng không giới hạn ở các lớp kháng thể IgG (bao gồm các phân lớp IgG1, IgG2, IgG3, hoặc IgG4 của người), IgA (bao gồm các phân lớp IgA1 và IgA2 của người), IgD, IgE, và IgM. Các cầu nối có thể được sử dụng để liên kết cộng hóa trị Fc với polypeptit khác tạo ra thể khảm Fc.

Các vùng Fc được cải biến cũng là đã biết rõ. Trong một số ví dụ, vùng Fc được cải biến sao cho nó biến đổi sự liên kết với FcR tạo ra chức năng tác động được biến đổi (*tức là* lớn hơn hoặc nhỏ hơn) so với chức năng tác động của vùng Fc của chuỗi nặng globulin miễn dịch kiểu dại. Do đó, vùng Fc được cải biến có thể có ái lực được biến đổi, bao gồm nhưng không giới hạn ở, ái lực tăng hoặc giảm hoặc không có ái lực với thụ thể Fc. Ví dụ, các phân lớp IgG khác nhau có ái lực khác nhau với các FcγR, với IgG1 và IgG3 thường liên kết với các thụ thể này căn bản tốt hơn so với IgG2 và IgG4. Ngoài ra, các FcγR khác nhau làm trung gian cho các chức năng tác động khác nhau. FcγR1, FcγRIIa/c, và FcγRIIIa là các chất điều hòa dương đối với quá trình hoạt hóa được kích hoạt bởi phức chất miễn dịch, được đặc trưng bởi có vùng nội bào mà có kiểu hoạt hóa trên cơ sở tyrosin thụ thể miễn dịch (ITAM). Tuy nhiên, FcγRIIb có kiểu ức chế trên cơ sở tyrosin thụ thể miễn dịch (ITIM) và do đó là ức chế. Việc biến đổi ái lực của vùng Fc đối với thụ thể có thể điều biến chức năng tác động và/hoặc đặc tính dược động học liên quan đến vùng Fc. Vùng Fc được cải biến là đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này và được mô tả trong tài liệu chuyên ngành, xem *ví dụ,* Patent Mỹ số 5,457,035; Công bố đơn patent Mỹ số US 2006/0024298; và Công bố đơn patent quốc tế số WO 2005/063816 về các cải biến được lấy làm ví dụ.

Các polypeptit dạng khảm thu được chứa các gốc Fc, và các multime được tạo ra từ đó, có thể dễ dàng tinh chế được bằng sắc ký ái lực trên các cột Protein A hoặc Protein G.

c. Liên hợp với polyme

Trong một số ví dụ, polypeptit MTSP-1 được cải biến được đưa ra trong bản mô tả này được liên hợp với polyme. Polyme có thể gia tăng kích thước của polypeptit để làm giảm sự thanh thải ở thận và nhờ đó gia tăng thời gian bán hủy hoặc để cải

biến cấu trúc của polypeptit để gia tăng thời gian bán hủy hoặc làm giảm tính sinh miễn dịch. Polyme được lấy làm ví dụ mà có thể được liên hợp với polypeptit MTSP-1, bao gồm polyme đồng phất tự nhiên và tổng hợp, như polyol (*tức là,* poly-OH), polyamin (*tức là,* poly-NH_2) và axit polycarboxylic (*tức là,* poly-COOH), và heteropolyme khác *tức là* polyme bao gồm một hoặc nhiều nhóm liên hợp khác nhau *ví dụ* nhóm hydroxyl và các nhóm amin. Các ví dụ về phân tử polyme thích hợp bao gồm phân tử polyme được chọn từ trong số polyalkylen oxit (PAO), như polyalkylen glycol (PAG), bao gồm polyetylen glycol (PEG), metoxypolyetylen glycol (mPEG) và polypropylen glycol, PEG-glyxidyl ete (Epox-PEG), PEG-oxycacbonylimidazol (CDI-PEG), polyetylen glycol mạch nhánh (PEGs), rượu polyvinylic (PVA), polycarboxylat, polyvinylpyrolidon, poly-D,L-axit amin, polyetylen-co-anhydrit maleic, polystyren-co-anhydrit maleic, dextran bao gồm carboxymetyl-dextran, heparin, albumin đồng đẳng, xenluloza, bao gồm metylxenluloza, carboxymetylxenluloza, etylxenluloza, hydroxyetylxenluloza, carboxyetylxenluloza và hydroxypropylxenluloza, sản phẩm thủy phân của chitosan, tinh bột như hydroxyetyl-tinh bột và hydroxypropyl-tinh bột, glycogen, agaroza và dẫn xuất của chúng, gôm guar, pullulan, inulin, xanthan gum, carrageenan, pectin, sản phẩm thủy phân của axit alginic và polyme sinh học.

Thông thường, polyme là polyalkylen oxit (PAO), như polyetylen oxit, như PEG, thường là mPEG, mà có vài nhóm phản ứng có khả năng liên kết ngang. Thông thường, polyme là phân tử polyme không độc như (metoxy)polyetylen glycol (mPEG) mà có thể được liên hợp cộng hóa trị với polypeptit MTSP-1 (*ví dụ*, với các nhóm gắn trên bề mặt protein) sử dụng hóa học tương đối đơn giản.

Phân tử polyme thích hợp để gắn với polypeptit MTSP-1 bao gồm, nhưng không giới hạn ở, polyetylen glycol (PEG) và dẫn xuất PEG như metoxy-polyetylen glycol (mPEG), PEG-glyxidyl ete (Epox-PEG), PEG-oxycacbonylimidazol (CDI-PEG), PEG mạch nhánh, và polyetylen oxit (PEO) (xem *ví dụ,* Roberts *et al.* (2002) *Advanced Drug Delivery Review* 54: 459-476; Harris and Zalipsky (eds.) "Poly(etylen glycol), Chemistry and Biological Applications" ACS Symposium Series 680, 1997; Mehvar *et al.* (2000) *J. Pharm. Pharmaceut. Sci.,* 3(1):-136; Harris and Chess (2003) *Nat Rev Drug Discov.* 2(3):214-21; và Tsubery (2004), *J Biol. Chem* 279(37):38118-24). Phân tử polyme có thể là có phân tử lượng thường nằm trong khoảng từ 3 kDa

đến 60 kDa. Theo một số phương án phân tử polyme được liên hợp với polypeptit MTSP-1 được đưa ra trong bản mô tả này có phân tử lượng 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60 hoặc lớn hơn 60 kDa.

Các phương pháp cải biến polypeptit bằng gắn cộng hóa trị (liên hợp) PEG hoặc dẫn xuất PEG (*tức là,* "PEGyl hóa") là đã biết rõ trong lĩnh vực này (xem *ví dụ,* U.S. 2006/0104968; U.S. 5,672,662; U.S. 6,737,505; và U.S. 2004/0235734). Các kỹ thuật để PEGyl hóa bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các cầu nối và hóa học liên hợp chuyên dụng (xem *ví dụ,* Harris (2002) *Adv. Drug Deliv. Rev.* 54:459-476), gắn nhiều gốc PEG vào vị trí liên hợp duy nhất (như qua sử dụng PEG mạch nhánh; xem *ví dụ,* Veronese *et al.*(2002) *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 12:177-180), PEGyl hóa đặc hiệu vị trí và/hoặc mono-PEGyl hóa (xem *ví dụ,* Chapman *et al.*(1999) *Nature Biotech.* 17:780-783), và PEGyl hóa bằng enzym đặc hiệu vị trí (xem *ví dụ,* Sato, *Adv. Drug Deliv. Rev.,* 54:487-504, 2002) (xem, ngoài ra, ví dụ, Lu and Felix (1994) *Int. J. Peptit Protein Res.* 43:127-138; Lu and Felix (1993) *Peptit Res.* 6:142-6, 1993; Felix *et al.* (1995) *Int. J. Peptit Res.* 46:253-64; Benhar *et al.* (1994) *J. Biol. Chem.* 269:13398-404; Brumeanu *et al.* (1995) *J Immunol.* 154:3088-95; cũng xem Caliceti *et al.* (2003) *Adv. Drug Deliv. Rev.* 55(10):1261-77 và Molineux (2003) *Pharmacotrị liệu* 23 (8 Pt 2):3S-8S). Các phương pháp và kỹ thuật được mô tả trong lĩnh vực này có thể tạo ra protein có 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc lớn hơn 10 PEG hoặc dẫn xuất PEG gắn với đơn phân tử protein (xem *ví dụ,* U.S. 2006/0104968).

Nhiều thuốc thử đối với PEGyl hóa đã được mô tả trong lĩnh vực này. Các thuốc thử như vậy bao gồm, nhưng không giới hạn ở, PEG được hoạt hóa bằng N-hydroxysuxinimidyl (NHS), suxinimidyl mPEG, mPEG2-N-hydroxysuxinimit, mPEG suxinimidyl alpha-metylbutanoat, mPEG suxinimidyl propionat, mPEG suxinimidyl butanoat, este suxinimidyl của axit mPEG carboxymetyl 3-hydroxybutanoic, PEG hai chức giống hệt-suxinimidyl propionat, PEG hai chức giống hệt propionaldehyt, PEG hai chức giống hệt butyraldehyt, PEG maleimit, PEG hydrazit, p-nitrophenyl-cacbonat PEG, mPEG-benzotriazol cacbonat, propionaldehyt PEG, mPEG butryaldehyt, mPEG2 mạch nhánh butyraldehyt, mPEG axetyl, mPEG piperidon, mPEG metylketon, mPEG "không cầu nối" maleimit, mPEG vinyl sulfon, mPEG thiol, mPEG orthopyridylthioeste, mPEG orthopyridyl disulfua, Fmoc-PEG-NHS, Boc-PEG-NHS, vinylsulfon PEG-NHS, acrylat PEG-NHS, fluoresxein PEG-NHS, và

biotin PEG-NHS (xem *ví dụ*, Monfardini *et al.*, (1995) *Bioconjugate Chem.* 6:62-69; Veronese *et al.* (1997), *J. Bioactive Compatible Polymers* 12:197-207; Patent Mỹ các số 5,672,662; U.S. 5,932,462; U.S. 6,495,659; U.S. 6,737,505; U.S. 4,002,531; U.S. 4,179,337; U.S. 5,122,614; U.S. 5,183,550; U.S. 5,324, 844; U.S. 5,446,090; U.S. 5,612,460; U.S. 5,643,575; U.S. 5,766,581; U.S. 5,795, 569; U.S. 5,808,096; U.S. 5,900,461; U.S. 5,919,455; U.S. 5,985,263; U.S. 5,990, 237; U.S. 6,113,906; U.S. 6,214,966; U.S. 6,258,351; U.S. 6,340,742; U.S. 6,413,507; U.S. 6,420,339; U.S. 6,437,025; U.S. 6,448,369; U.S. 6,461,802; U.S. 6,828,401; và U.S. 6,858,736; Công bố đơn patent Mỹ các số 2001/0021763; U.S. 2001/0044526; U.S. 2001/0046481; U.S. 2002/0052430; U.S. 2002/0072573; U.S. 2002/0156047; U.S. 2003/0114647; U.S. 2003/0143596; U.S. 2003/0158333; U.S. 2003/0220447; U.S. 2004/0013637; US 2004/0235734; U.S. 2005/000360; U.S. 2005/0114037; U.S. 2005/0171328; và U.S. 2005/0209416; Patent châu Âu các số EP 01064951 và EP 0822199; và Công bố đơn patent quốc tế các số WO 00/176640; WO 00/02017; WO 02/49673; WO 94/28024; và WO 01/87925).

d. Vùng tải nạp protein

Polypeptit MTSP-1 được cải biến được đưa ra trong bản mô tả này có thể được liên kết, như protein dung hợp chứa kháng thể, hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng, được liên hợp với vùng tải nạp protein (PTD) mà gia tăng thời gian lưu giữ kháng thể ở vị trí đích để trị liệu, như vị trí màng nhầy, như mắt. Bất kỳ PTD có thể được áp dụng miễn là PTD thúc đẩy sự liên kết với bề mặt tế bào đích ở vị trí trị liệu (*ví dụ* vị trí màng nhầy) và/hoặc sự hấp thu polypeptit MTSP-1 được cải biến bởi tế bào đích ở vị trí trị liệu (*ví dụ* vị trí màng nhầy, như mắt).

Nói chung, PTD bao gồm peptit cation ngắn mà có thể liên kết với bề mặt tế bào qua sự gắn tĩnh điện với màng tế bào và có thể được tế bào hấp thu bằng sự chuyển vị màng (Kabouridis (2003) *TRENDS Biotech* 21(11) 498-503). Các PTD được đề xuất nói chung tương tác với tế bào đích qua liên kết với glycosaminoglycan (GAG), như ví dụ, axit hyaluronic, heparin, heparan sulfat, dermatan sulfat, keratin sulfat hoặc chondroitin sulfat và dẫn xuất của chúng.

Vùng tải nạp protein có thể có chiều dài bất kỳ. Nói chung chiều dài của PTD nằm trong khoảng từ 5 hoặc khoảng 5 đến 100 hoặc khoảng 100 axit amin. Ví dụ,

chiều dài của PTD có thể nằm trong khoảng từ 5 hoặc khoảng 5 đến 25 hoặc khoảng 25 axit amin. Trong một số ví dụ, PTD có chiều dài 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 hoặc 25 axit amin.

Một hoặc nhiều PTD có thể được liên hợp với polypeptit MTSP-1 được cải biến. Có lợi nếu các thể liên hợp này được sử dụng để điều trị rối loạn mắt hoặc liên quan đến mắt, như bệnh võng mạc do đái tháo đường hoặc thoái hóa hoàng điểm, bao gồm AMD. Ví dụ, nhiều dạng của cùng PTD (*ví dụ*, dime, trime, tetrame, pentame, hexame, heptame, octame, noname, decame hoặc multime lớn hơn) hoặc các PTD khác nhau có thể được liên hợp với polypeptit MTSP-1 được cải biến.

Một vài protein và dẫn xuất peptit của chúng có đặc tính nhập bào. Các PTD được lấy làm ví dụ là đã biết trong lĩnh vực này và bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các PTD nêu trong bảng 13 dưới đây, bao gồm, ví dụ, các PTD được tạo ra từ TAT của virut gây suy giảm miễn dịch ở người 1 (HIV-1) (SEQ ID NOS:-135; Ruben *et al.* (1989) *J. Virol.* 63:1-8), protein vỏ của virut herpes VP22 (SEQ ID NO: 140; Elliott và O'Hare (1997) *Cell* 88:223-233), protein chuyển hóa cùng nguồn của *Drosophila melanogaster* Antennapedia (Antp) (Penetratin PTD; SEQ ID NO: 112; Derossi *et al.* (1996) *J. Biol. Chem.* 271:18188-18193), peptit kháng vi sinh vật SynB của protegrin 1 (PG-1) (*ví dụ*, SynB1 (SEQ ID NO: 121), SynB3 (SEQ ID NO: 122), và Syn B4 (SEQ ID NO: 123); Kokryakov *et al.* (1993) *FEBS Lett.* 327:231-236) và yếu tố sinh trưởng nguyên bào sợi Kaposi (SEQ ID NO: 105; Lin *et al.* (1995) *J. Biol. Chem.* 270-14255-14258). Các protein khác và dẫn xuất peptit của chúng đã được phát hiện là có đặc tính nhập bào tương tự. Các peptit mang mà được tạo ra từ các protein này có tương đồng trình tự với nhau không đáng kể, nhưng đều có tính cation cao và giàu arginin hoặc lysin. Thực vậy, các peptit poly-arginin tổng hợp được chứng minh là được nhập bào với hiệu quả cao và có thể được chọn để liên hợp với kháng thể được đề xuất (Futaki *et al.* (2003) *J. Mol. Recognit.* 16:260-264; Suzuki *et al.* (2001) *J. Biol. Chem.* 276:5836-5840). PTD cũng có thể được chọn từ trong số một hoặc nhiều PTD tổng hợp, bao gồm nhưng không giới hạn ở, transportan (SEQ ID NO: 136; Pooga *et al.* (1988) *FASEB J.* 12:67–77; Pooga *et al.* (2001) *FASEB J.* 15:1451–1453), MAP (SEQ ID NO: 103; Oehlke *et al.* (1998) *Biochim. Biophys. Acta.* 1414:127–139), KALA (SEQ ID NO: 101; Wyman *et al.* (1997) *Biochemistry* 36:3008–3017) và các peptit cation khác, như, ví dụ, các peptit β-cation

(Akkarawongsa *et al.* (2008) *Antimicrob. Agents and Chemother.* 52(6):2120-2129). Các peptit PTD khác và PTD biến thể cũng được đề xuất trong, ví dụ, Công bố đơn patent Mỹ các số US 2005/0260756, US 2006/0178297, US 2006/0100134, US 2006/0222657, US 2007/0161595, US 2007/0129305, Công bố đơn patent châu Âu số EP 1867661, Công bố đơn PCT các số WO 2000/062067, WO 2003/035892, WO 2007/097561, WO 2007/053512 và bảng 13 trong bản mô tả này (dưới đây). Bất kỳ PTD như vậy được đưa ra trong bản mô tả này hoặc đã biết trong lĩnh vực này có thể được liên hợp với kháng thể trị liệu được đề xuất.

Bảng 13: Vùng tải nạp protein đã biết

Vùng tải nạp protein (PTD)	**Protein nguồn**	**SEQ ID NO**
TRSSRAGLQFPVGRVHRLLRK	Buforin II	82
RKKRRRESRKKRRRES	DPV3	83
GRPRESGKKRKRKRLKP	DPV6	84
GKRKKKGKLGKKRDP	DPV7	85
GKRKKKGKLGKKRPRSR	DPV7b	86
RKKRRRESRRARRSPRHL	DPV3/10	87
SRRARRSPRESGKKRKRKR	DPV10/6	88
VKRGLKLRHVRPRVTRMDV	DPV1047	89
VKRGLKLRHVRPRVTRDV	DPV1048	90
SRRARRSPRHLGSG	DPV10	91
LRRERQSRLRRERQSR	DPV15	92
GAYDLRRRERQSRLRRRERQSR	DPV15b	93
WEAALAEALAEALAEHLAEALAEALEALAA	GALA	94
KGSWYSMRKMSMKIRPFFPQQ	Chuỗi beta của Fibrinogen	95
KTRYYSMKKTTMKIIPFNRL	Tiền chất chuỗi gama của Fibrinogen	96
RGADYSLRAVRMKIRPLVTQ	Chuỗi gama của	97

Bảng 13: Vùng tải nạp protein đã biết		
Vùng tải nạp protein (PTD)	**Protein nguồn**	**SEQ ID NO**
	Fibrinogen	
LGTYTQDFNKFHTFPQTAIGVGAP	hCT(9-32)	98
TSPLNIHNGQKL	HN-1	99
NSAAFEDLRVLS	Nucleoprotein của virut cúm (NLS)	100
WEAKLAKALAKALAKHLAKALAKALKACEA	KALA	101
VPMLKPMLKE	Ku70	102
KLALKLALKALKAALKLA	MAP	103
GALFLGFLGAAGSTMGAWSQPKKKRKV	MPG	104
AAVALLPAVLLALLAP	Yếu tố sinh trưởng nguyên bào sợi của người 4 (Yếu tố sinh trưởng nguyên bào sợi Kaposi)	105
VQRKRQKLM	N50 (NLS của NF-kB P50)	106
KETWWETWWTEWSQPKKKRKV	Pep-1	107
SDLWEMMMVSLACQY	Pep-7	108
RQIKIWFQNRRMKWKK	Penetratin	109
GRQIKIWFQNRRMKWKK	Penetratin biến thể	110
RRMKWKK	Penetratin ngắn	111
ERQIKIWFQNRRMKWKK	Penetratin 42-58	112
RRRRRRR	Poly Arginin - R7	113
RRRRRRRRR	Poly Arginin - R9	114
RVIRVWFQNKRCKDKK	pISL	115

Bảng 13: Vùng tải nạp protein đã biết		
Vùng tải nạp protein (PTD)	**Protein nguồn**	**SEQ ID NO**
MANLGYWLLALFVTMWTDVGLCKKRPKP	Prion chuột nhắt PrPc1-28	116
LLIILRRRIRKQAHAHSK	pVEC	117
LLIILRRRIRKQAHAH	pVEC biến thể	118
VRLPPPVRLPPPVRLPPP	SAP	119
PKKKRKV	SV-40 (NLS)	120
RGGRLSYSRRRFSTSTGR	SynB1	121
RRLSYSRRRF	SynB3	122
AWSFRVSYRGISYRRSR	SynB4	123
YGRKKRRQRRRPPQ	Tat 47-60	124
YGRKKRRQRRR	Tat 47-57	
YGRKKRRQRR	Tat 47-56	126
GRKKRRQRR	Tat 48-56	127
GRKKRRQRRR	Tat 48-57	128
RKKRRQRRR	Tat 49-57	129
RKKRRQRR	Tat 49-56	130
GRKKRRQRRRPPQ	Tat 48-60	131
GRKKR	Tat 48-52	132
CFITKALGISYGRKKRRQRRRPPQFSQTHQVSLSKQ	Tat 37-72	133
FITKALGISYGRKKRRQRRRPQFSQTHQVSLSKQ	Tat 38-72	134
YGRKKRRQRRRPP	Tat 47-59	135
GWTLNSAGYLLGKINLKALAALAKKIL	Transportan	136
AGYLLGKINLKALAALAKKIL	Transportan 10	137
GWTLNSAGYLLG	Dẫn xuất Transportan	138
INLKALAALAKKIL	Dẫn xuất	139

Bảng 13: Vùng tải nạp protein đã biết		
Vùng tải nạp protein (PTD)	**Protein nguồn**	**SEQ ID NO**
	Transportan	
DAATATRGRSAASRPTERPRAPARSASRPRRPVD	VP22	140
DPKGDPKGVTVTVTVTVTGKGDPKPD	VT5	141
GALFLGWLGAAGSTMGAWSQPKKKRKV	Peptit trên cơ sở trình tự tín hiệu	142
KLALKLALKALKAALKLA	Peptit kiểu lưỡng tính	143
KFFKFFKFFK	Thành tế bào vi khuẩn thấm qua	144
LLGDFFRKSKEKIGKEFKRIVQRIKDFLRNLVPRTES	LL- 37	145
SWLSKTAKKLENSAKKRISEGIAIAIQGGPR	Cecropin P1	146
ACYCRIPACIAGERRYGTCIYQGRLWAFCC	alpha defensin	147
DHYNCVSSGGQCLYSACPIFTKIQGTCYRGKAKCCK	beta defensin	148
RKCRIWIRVCR	Bactenecin	149
RRRPRPPYLPRPRPPPFFPPRLPPRIPPGFPPRFPPRFPGKR	PR- 39	150
ILPWKWPWWPWRR	Indolicidin	151
GALFLGWLGAAGSTMGAWSQPKKKRKV	MPS	152
PVIRRVWFQNKRCKDKK	pIs1	153

Trong một số ví dụ, PTD có thể được cải biến bằng cách thay thế lysin hoặc arginin bằng axit amin bazơ khác, như thay thế lysin bằng arginin hoặc thay thế arginin bằng lysin.

E. Thử nghiệm đánh giá và/hoặc theo dõi hoạt tính MTSP-1 đối với chức năng qua trung gian bổ thể

Polypeptit MTSP-1 được cải biến được đưa ra trong bản mô tả này có tính đặc hiệu và/hoặc tính chọn lọc được biến đổi đối với protein bổ thể C3. Polypeptit MTSP-1 được cải biến được lấy làm ví dụ phân cắt đặc hiệu protein bổ thể C3 và nhờ đó làm biến đổi sự hoạt hóa bổ thể. Ngoài ra, polypeptit MTSP-1 được cải biến được lấy làm ví dụ được đưa ra trong bản mô tả này có thể có tính đặc hiệu và/hoặc tính chọn lọc được biến đổi hoặc giảm đối với phân cắt cơ chất của MTSP-1, như, ví dụ, thụ thể được hoạt hóa bởi proteinaza-2 (PAR-2), chất hoạt hóa plasminogen kiểu urokinaza (uPA), và/hoặc yếu tố sinh trưởng tế bào gan (HGF).

Các thử nghiệm in vitro và in vivo có thể được sử dụng để theo dõi hoặc sàng lọc Polypeptit MTSP-1 về khả năng chúng phân cắt protein bổ thể C3 và về tác dụng của chúng đối với sự hoạt hóa bổ thể và bệnh và rối loạn qua trung gian bổ thể. Các thử nghiệm như vậy là đã biết rõ đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này có thể thử nghiệm Polypeptit MTSP-1 cụ thể về việc phân cắt protein bổ thể C3 và/hoặc thử nghiệm để đánh giá bất kỳ thay đổi về tác dụng của MTSP-1 đối với hoạt tính qua trung gian bổ thể so với khi không có mặt proteaza. Một số thử nghiệm như vậy được lấy ví dụ trong bản mô tả này.

Các thử nghiệm in vitro và in vivo được lấy làm ví dụ được đưa ra trong bản mô tả này để so sánh hoạt tính của polypeptit MTSP-1 được cải biến đối với chức năng của protein bổ thể C3. Ngoài ra, nhiều thử nghiệm, như thử nghiệm đo sự hoạt hóa bổ thể, là đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Các thử nghiệm đối với hoạt tính của bổ thể bao gồm, nhưng không giới hạn ở, thử nghiệm đo sản phẩm hoạt hóa của sự hoạt hóa bổ thể, như ví dụ phức chất C5b-9 MAC, và sự tạo bất kỳ một hoặc nhiều sản phẩm bổ thể phân cắt như C5a, C3b, và C3d. Các thử nghiệm đo sự hoạt hóa bổ thể cũng bao gồm các thử nghiệm chức năng đo hoạt tính chức năng của các thành phần cụ thể của các con đường bổ thể, như ví dụ các thử nghiệm tan máu được sử dụng để đo hoạt hóa bất kỳ một trong số các con đường cổ điển, lectin hoặc nhánh. Các thử nghiệm để đánh giá tác dụng của Polypeptit MTSP-1 đến protein bổ thể và/hoặc chức năng qua trung gian bổ thể bao gồm, nhưng không giới hạn ở, phân tích SDS-PAGE tiếp theo là Thấm tách protein hoặc Nhuộm Coomassie Brilliant Blue, các thử nghiệm miễn dịch enzym, và các thử nghiệm tan máu. Trong một ví dụ, các thử nghiệm in vitro có thể được thực hiện sử dụng protein

bổ thể C3 tinh chế, như được lấy ví dụ trong Ví dụ 2. Trong ví dụ khác, các thử nghiệm in vivo có thể được thực hiện bằng cách thử nghiệm huyết thanh của các loài, bao gồm các loài động vật có vú hoặc người, về hoạt hóa bổ thể chức năng, như được lấy ví dụ trong Các ví dụ 8 và 10. Trong ví dụ khác, các thử nghiệm in vitro có thể được thực hiện bằng cách thử nghiệm huyết thanh của các loài, bao gồm các loài động vật có vú hoặc người, về hoạt hóa bổ thể chức năng, như được lấy ví dụ trong Các ví dụ 4-6. Trong ví dụ khác, các thử nghiệm in vitro có thể được thực hiện sử dụng thư viện peptit, như được lấy ví dụ trong Các ví dụ 5-7. Các mẫu bệnh đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này có thể được sử dụng để thử nghiệm tác dụng của Polypeptit MTSP-1 được đưa ra trong bản mô tả này đối với bệnh và rối loạn qua trung gian bổ thể.

Cũng được đưa ra trong bản mô tả này là các thử nghiệm được lấy làm ví dụ để xác định hoạt tính của polypeptit MTSP-1 được cải biến đối với hoạt tính MTSP-1 kiểu dại, như phân cắt thụ thể được hoạt hóa bởi proteinaza-2 (PAR-2), chất hoạt hóa plasminogen kiểu urokinaza (uPA), và/hoặc yếu tố sinh trưởng tế bào gan (HGF). Cũng được đề xuất là các thử nghiệm để xác định tính đặc hiệu của polypeptit MTSP-1 được cải biến đối với protein bổ thể C3. Các thử nghiệm được lấy làm ví dụ được mô tả dưới đây.

1. Các phương pháp để đánh giá hoạt tính và tính đặc hiệu của MTSP-1 để phân cắt protein bổ thể C3 để làm bất hoạt nó

Proteaza MTSP-1 được cải biến có thể có các biến đổi về tính đặc hiệu và/hoặc tính chọn lọc đối với việc bất hoạt C3, so với kiểu dại có chiều dài đầy đủ tương ứng hoặc vùng proteaza hoặc dạng tương ứng của proteaza MTSP-1 không được cải biến (*tức là,* polypeptit MTSP-1 của SEQ ID NO.: 1-4). Proteaza MTSP-1 được cải biến được đưa ra trong bản mô tả này có thể vẫn giữ được hoạt tính proteaza, nhưng có tính đặc hiệu và/hoặc tính chọn lọc hoặc hoạt tính để phân cắt C3 gia tăng nhờ đó ức chế sự hoạt hóa bổ thể. Tất cả các proteaza MTSP-1 được cải biến như vậy với tính đặc hiệu và/hoặc tính chọn lọc gia tăng với bất kỳ một hoặc nhiều protein bổ thể là thuốc trị liệu dự tính để điều trị bất kỳ rối loạn trong đó sự hoạt hóa bổ thể đóng vai trò hoặc là tham gia vào.

Khi proteaza MTSP-1 được cải biến có tính đặc hiệu và/hoặc tính chọn lọc gia tăng với bất kỳ một hoặc nhiều protein bổ thể, các thử nghiệm in vitro và in vivo có thể được sử dụng để theo dõi hoặc sàng lọc proteaza về tác dụng đối với chức năng qua trung gian bổ thể. Các thử nghiệm như vậy là đã biết rõ đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này có thể thử nghiệm Proteaza MTSP-1 được cải biến về sự phân cắt C3 và/hoặc thử nghiệm để đánh giá bất kỳ thay đổi về tác dụng của Proteaza MTSP-1 được cải biến đối với hoạt tính qua trung gian bổ thể so với không có mặt Proteaza MTSP-1 được cải biến. Một số thử nghiệm như vậy được lấy ví dụ trong bản mô tả này.

Các thử nghiệm in vitro và in vivo được lấy làm ví dụ được đưa ra trong bản mô tả này để so sánh hoạt tính của Proteaza MTSP-1 được cải biến đối với chức năng của bất kỳ một hoặc nhiều protein bổ thể đích. Nhiều thử nghiệm trong số này có thể áp dụng cho các proteaza khác và proteaza được cải biến. Ngoài ra, nhiều thử nghiệm, như các thử nghiệm đo sự hoạt hóa bổ thể, là đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Các thử nghiệm đối với hoạt tính của bổ thể bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các thử nghiệm đo sản phẩm hoạt hóa của sự hoạt hóa bổ thể, như ví dụ phức chất C5b-9 MAC, và sự tạo ra bất kỳ một hoặc nhiều sản phẩm bổ thể phân cắt như C4a, C5a, C3b, và C3d. Các thử nghiệm đo sự hoạt hóa bổ thể cũng bao gồm các thử nghiệm chức năng đo hoạt tính chức năng của các thành phần cụ thể của các con đường bổ thể, như ví dụ các thử nghiệm tan máu được sử dụng để đo sự hoạt hóa bất kỳ một trong số các con đường cổ điển, lectin hoặc nhánh. Các thử nghiệm để đánh giá tác dụng của proteaza và proteaza được cải biến đối với protein bổ thể và/hoặc chức năng qua trung gian bổ thể bao gồm, nhưng không giới hạn ở, phân tích SDS- tiếp theo là Thấm tách protein hoặc Nhuộm Coomassie Brilliant Blue, các thử nghiệm miễn dịch enzym, và các thử nghiệm tan máu. Trong một ví dụ, các thử nghiệm in vitro có thể được thực hiện sử dụng protein bổ thể tinh chế. Trong ví dụ khác, các thử nghiệm in vivo có thể được thực hiện bằng cách thử nghiệm huyết thanh của các loài, bao gồm các loài động vật có vú hoặc người, về sự hoạt hóa bổ thể chức năng. Các thử nghiệm được lấy làm ví dụ được mô tả dưới đây.

a. Phát hiện protein

Phát hiện protein là phương pháp đo các thành phần bổ thể cụ thể trong mẫu. Protein bổ thể có thể được phát hiện để đánh giá một cách trực tiếp tác dụng của Polypeptit MTSP-1 đối với sự phân cắt protein bổ thể C3, hoặc theo cách khác, protein bổ thể có thể được đo dưới dạng phương pháp đánh giá sự hoạt hóa bổ thể. Protein bổ thể C3, được xử lý với sự có mặt hoặc không có mặt của Polypeptit MTSP-1, có thể được phân tích bằng bất kỳ một hoặc nhiều thử nghiệm bao gồm SDS-PAGE tiếp theo là nhuộm Coomassie hoặc Thấm tách protein, thử nghiệm miễn dịch enzym, hóa mô miễn dịch, đo đếm tế bào theo dòng chảy, phép đo độ đục, khuếch tán gel thạch, hoặc khuếch tán miễn dịch vòng. Các thử nghiệm được lấy làm ví dụ để phát hiện protein được mô tả dưới đây.

i. Phân tích SDS-PAGE

Việc phân tích protein bổ thể với sự có mặt hoặc không có mặt của polypeptit MTSP-1 có nồng độ gia tăng có thể được thực hiện bằng cách phân tích protein trên SDS-PAGE tiếp theo là phát hiện các protein này. Trong các ví dụ như vậy, protein bổ thể có thể được phát hiện bằng cách nhuộm protein tổng số, như bằng thuốc nhuộm Coomassie Brilliant Blue, thuốc nhuộm Silver, hoặc bằng bất kỳ phương pháp khác đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này, hoặc bằng Thấm tách protein sử dụng các kháng thể đa dòng hoặc đơn dòng đặc hiệu với protein cụ thể. Thông thường, protein bổ thể tinh chế, như ví dụ protein bổ thể C3, có thể được ủ với sự có mặt hoặc không có mặt của Polypeptit MTSP-1. Protein bổ thể đã xử lý có thể được phân giải trên gel SDS-PAGE tiếp theo là phương pháp phát hiện protein trong gel, ví dụ, bằng cách nhuộm Coomassie Brilliant blue. Protein đã xử lý có thể được so sánh với protein có chiều dài đầy đủ cùng nguồn của nó và sản phẩm phân hủy được tạo ra bằng cách phân cắt protein này bởi proteaza có thể được xác định.

Theo phương án khác, mẫu, như ví dụ huyết thanh hoặc huyết tương người hoặc sữa mẹ, có thể được xử lý với sự có mặt hoặc không có mặt của Polypeptit MTSP-1 hoặc có thể được lấy sau khi điều trị động vật hoặc người có hoặc không có Polypeptit MTSP-1. Mẫu đã xử lý bằng MTSP-1 có thể được phân tích trên SDS-PAGE và protein bổ thể cụ thể có thể được phát hiện, như ví dụ C3, C5, hoặc yếu tố B, bằng Thấm tách protein sử dụng các kháng thể đơn dòng hoặc đa dòng kháng protein này. Sự phân cắt protein bổ thể có thể được so sánh với mẫu mà không được

xử lý bằng Polypeptit MTSP-1. Ngoài ra, mẫu có thể được kích thích để khởi đầu sự hoạt hóa bổ thể như bằng cách ủ với IgG mà kích thích hoạt hóa con đường cổ điển hoặc bằng LPS mà kích thích hoạt hóa con đường nhánh. Mẫu có thể được phân giải bằng SDS-PAGE để phát hiện bất kỳ một hoặc nhiều protein bổ thể tự nhiên để xác định sự có mặt hoặc không có mặt của sản phẩm phân cắt của protein đặc hiệu so với mẫu protein không được xử lý bằng Polypeptit MTSP-1. Trong các ví dụ như vậy, phân tử tác động phân cắt protein bổ thể tự nhiên cũng có thể được phân tích bằng Thấm tách protein sử dụng các kháng thể đơn dòng và đa dòng để đánh giá hoạt hóa một hoặc nhiều các con đường bổ thể. Các ví dụ về các phân tử tác động bổ thể có thể bao gồm, nhưng không giới hạn ở, C3a, C3d, iC3b, Bb, và C5-b9. Ví dụ, giảm biểu hiện trong mẫu Bb có thể chỉ ra rằng Polypeptit MTSP-1 đã ức chế sự hoạt hóa con đường nhánh của bổ thể. Sản phẩm phân cắt của phân tử tác động cũng có thể được xác định để đánh giá tác dụng của Polypeptit MTSP-1 có nồng độ gia tăng đối với sự phân cắt chính các phân tử tác động bổ thể.

ii. Thử nghiệm miễn dịch enzym

thử nghiệm miễn dịch enzym (EIA; còn gọi là thử nghiệm chất hấp phụ miễn dịch gắn enzym; ELISA) là thử nghiệm được sử dụng để đo sự có mặt của protein trong mẫu. Thông thường, việc đo protein là đo gián tiếp sự liên kết của protein với kháng thể, mà chính nó được đánh dấu hóa học bằng cơ chất phát hiện được như enzym hoặc hợp chất huỳnh quang. Các thử nghiệm EIA có thể được sử dụng để đo tác dụng của Polypeptit MTSP-1 đến sự hoạt hóa bổ thể bằng cách đo sự có mặt của phân tử tác động bổ thể được tạo ra sau sự hoạt hóa bổ thể. Trong các ví dụ như vậy, mẫu, như ví dụ huyết thanh hoặc huyết tương của người, có thể được xử lý sơ bộ với sự có mặt hoặc không có mặt của Polypeptit MTSP-1 có nồng độ gia tăng và tiếp theo được hoạt hóa để cảm ứng sự hoạt hóa bổ thể bằng cách ủ với các phân tử khởi đầu, hoặc có thể được lấy sau khi điều trị động vật hoặc người bằng Polypeptit MTSP-1. Ví dụ, con đường cổ điển có thể được hoạt hóa bằng cách ủ với IgG và con đường nhánh có thể được hoạt hóa bằng cách ủ mẫu với LPS. Thử nghiệm hoạt hóa bổ thể đặc hiệu với con đường lectin đòi hỏi con đường cổ điển của bổ thể được ức chế do hoạt tính phân cắt C4/C2 của con đường lectin là chung với con đường cổ điển của bổ thể. Việc ức chế con đường cổ điển có thể đạt được bằng cách sử dụng dung dịch đệm có cường độ ion cao mà ức chế sự liên kết của C1q với phức chất miễn dịch và phá vỡ phức chất

C1, trong khi dung dịch đệm có cường độ ion cao không ảnh hưởng đến hoạt tính liên kết hydrat cacbon của MBL. Kết quả là, sự hoạt hóa con đường lectin có thể được cảm ứng bằng cách ủ mẫu, như huyết thanh hoặc huyết tương của người, với bề mặt có bao mannan với sự có mặt 1 M NaCl.

Sau hoạt hóa, mẫu có thể được dập tắt bằng cách thêm Pefabloc (Roche) và EDTA để giảm thiểu sự hoạt hóa tiếp các con đường này. Các mẫu có thể được phân tích về sự có mặt của các phân tử tác động bổ thể bằng thử nghiệm EIA hoặc ELISA. Các thử nghiệm EIA và ELISA để đo protein bổ thể là đã biết rõ đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Bất kỳ sự hoạt hóa sản phẩm bổ thể đều có thể được đánh giá. Các sản phẩm hoạt hóa bổ thể được lấy làm ví dụ để đo sự hoạt hóa bổ thể bao gồm iC3b, Bb, C5b-9, C3a, C3a-desArg và C5a-desArg. Con đường bổ thể được hoạt hóa có thể được xác định tùy theo sản phẩm hoạt hóa bổ thể được đo. Ví dụ, số đo sản phẩm phân cắt Bb là dấu chuẩn độc nhất của con đường nhánh.

Trong một số ví dụ, EIA có thể được kết hợp với việc phát hiện protein bổ thể được phân cắt bằng cách phân tích mẫu đã xử lý bằng proteaza, kích thích bằng bổ thể bằng SDS-PAGE tiếp theo là phân tích Thấm tách protein để nhận dạng thành phần bổ thể cụ thể. Bằng cách sử dụng phần mềm đo tỷ trọng, sự phân cắt sản phẩm bổ thể có thể được so sánh với thành phần bổ thể có chiều dài đầy đủ được phân cắt trong thử nghiệm và sự xuất hiện của tất cả các sản phẩm phân hủy chính và phần trăm phân cắt có thể được xác định.

iii. Khuếch tán miễn dịch vòng (RID)

Khuếch tán miễn dịch vòng (RID) là kỹ thuật dựa trên sự kết tủa của phức chất miễn dịch được tạo ra giữa các kháng thể đưa vào gel agaroza khi nó được rót vào, và kháng nguyên có mặt trong mẫu thử nghiệm tạo ra vòng tròn precipitin quanh giếng mẫu. Đường kính của vòng precipitin tỷ lệ với nồng độ của kháng thể (hoặc kháng nguyên) có mặt trong mẫu thử nghiệm. Bằng so sánh đường kính của vòng precipitin mẫu thử với chuẩn đã biết, ước tính tương đối không nhạy nồng độ của kháng thể hoặc kháng nguyên cụ thể có thể đạt được. RID có thể được sử dụng để đo lượng protein bổ thể trong mẫu. Ví dụ, mẫu như ví dụ huyết thanh hoặc huyết tương của người, có thể được xử lý với sự có mặt hoặc không có mặt của Polypeptit MTSP-1 có nồng độ gia tăng. Mẫu đã xử lý bằng proteaza có thể được thêm vào giếng gel agaroza

mà có sẵn kháng thể đa dòng hoặc đơn dòng kháng bất kỳ một trong số các protein bổ thể như bao gồm, nhưng không giới hạn ở, C3, C5, C6, C7, C9, hoặc yếu tố B. Sau khi loại bỏ protein không kết tủa bằng cách cho tiếp xúc với 0,15 M NaCl, các vòng protein kết tủa có thể được đánh giá bằng cách nhuộm bằng thuốc nhuộm protein, như ví dụ Coomassie Brilliant blue hoặc thuốc nhuộm kép Crowles.

b. Các thử nghiệm tan máu

Các thử nghiệm tan máu chức năng cung cấp thông tin về chức năng nói chung của bổ thể. Kiểu thử nghiệm này sử dụng hồng cầu cừu mẫn cảm hoặc không mẫn cảm với kháng thể. Các thử nghiệm tan máu bao gồm thử nghiệm bổ thể tan máu tổng số (CH50), mà đo khả năng của con đường cổ điển và MAC làm tan RBC cừu. Nó phụ thuộc vào sự hoạt hóa theo trình tự các thành phần của con đường cổ điển (C1 cho đến C9) để làm tan hồng cầu cừu mà đã được làm mẫn cảm bằng lượng tối ưu của kháng thể thỏ kháng hồng cầu cừu để tạo ra phức chất kháng nguyên-kháng thể của tế bào. Các thử nghiệm tan máu cũng có thể bao gồm thử nghiệm con đường nhánh CH50 (CH50 của thỏ hoặc APCH50), mà đo khả năng của con đường nhánh và MAC làm tan RBC thỏ. Một đơn vị CH50 và/hoặc APCH50 được xác định là lượng hoặc độ pha loãng huyết thanh cần để làm tan 50% hồng cầu trong thử nghiệm. Thông thường, để đánh giá sự hoạt hóa bổ thể, mẫu, như ví dụ huyết thanh hoặc huyết tương của người, có thể được xử lý với sự có mặt hoặc không có mặt của Polypeptit MTSP-1 có nồng độ gia tăng, hoặc có thể được thu sau khi điều trị động vật hoặc người với sự có mặt hoặc không có mặt của Polypeptit MTSP-1. Mẫu đã xử lý bằng proteaza có thể tiếp theo được trộn với hồng cầu cừu mà đã được hoạt hóa hoặc làm mẫn cảm bằng IgG. Mẫu chỉ chứa nước trộn với hồng cầu cừu có thể đóng vai trò đối chứng làm tan tổng số để đánh giá chính xác phần trăm làm tan mẫu phân tích. Việc thêm 0,15M NaCl vào mẫu có thể làm dừng phản ứng làm tan. Sự tan hồng cầu, được cảm ứng bằng các thành phần kết thúc hoạt hóa của con đường bổ thể, có thể được đánh giá bằng cách đo lượng hemoglobin giải phóng. Số đo có thể là bằng kết quả đọc mật độ quang (OD) của mẫu bằng cách sử dụng quang phổ kế ở OD bằng 415 nm.

Theo một phương án, các thử nghiệm tan máu pha loãng giới hạn có thể được sử dụng để đo hoạt tính chức năng của các thành phần cụ thể của mỗi con đường. Trong thử nghiệm như vậy, nguồn huyết thanh được sử dụng mà có dư tất cả các

thành phần bổ thể, nhưng là thiếu một thành phần được đo trong mẫu, *tức là,* môi trường hoặc nguồn huyết thanh được tiêu bổ thể đối với protein cụ thể. Do đó, mức độ tan máu phụ thuộc vào sự có mặt thành phần được đo trong mẫu thử nghiệm. Trong thử nghiệm như vậy, protein bổ thể tinh chế, như ví dụ bất kỳ một trong số các protein bổ thể tự nhiên bao gồm, nhưng không giới hạn ở C3, có thể được ủ với sự có mặt hoặc không có mặt của Polypeptit MTSP-1 có nồng độ gia tăng. Protein bổ thể tinh chế đã xử lý bằng proteaza có thể tiếp theo được trộn với môi trường hoặc huyết tương đã tiêu bổ thể và hồng cầu cừu được hoạt hóa bằng IgG và sự tan máu của mẫu có thể được đánh giá như được mô tả trên đây. Theo phương án khác, proteaza phân cắt có thể tương quan với sự hoạt hóa bổ thể bằng cách thử nghiệm hoạt tính tan máu của mẫu đã xử lý bằng proteaza, và tiếp theo phân tích mẫu trên gel SDS-PAGE tiếp theo là nhuộm bằng thuốc nhuộm protein, như ví dụ Coomassie Blue. Protein bổ thể tinh chế đã xử lý bằng proteaza có thể được đánh giá về sự phân cắt và tỷ lệ phần trăm thành phần bổ thể có chiều dài đầy đủ được phân cắt qua thử nghiệm và sự xuất hiện tất cả các sản phẩm phân hủy chính có thể được tính. Theo cách khác, việc phân tích protein bổ thể đã xử lý bằng proteaza có thể là bằng thấm tách protein.

Cách khác đối với thử nghiệm tan máu, gọi là thử nghiệm miễn dịch liposom (LIA), có thể được sử dụng để đánh giá sự hoạt hóa con đường cổ điển. LIA (Waco Chemicals USA, Richmond, Va.) sử dụng liposom được bao dinitrophenyl (DNP) mà chứa enzym glucoza-6-phosphat dehydroaza. Khi huyết thanh được trộn với liposom và cơ chất chứa kháng thể kháng DNP, glucoza-6-phosphat, và nicotinamit adenin dinucleotit, liposom được hoạt hóa bị làm tan, và phản ứng đo màu bằng enzym xảy ra mà tỷ lệ với tổng hoạt tính bổ thể cổ điển.

c. Các phương pháp xác định vị trí phân cắt

Trình tự phân cắt trong protein bổ thể C3 có thể được nhận dạng bằng bất kỳ phương pháp đã biết trong lĩnh vực này (xem *ví dụ*, Công bố đơn Mỹ số US 2004/0146938). Trong một ví dụ, trình tự phân cắt được xác định bằng cách ủ protein bổ thể C3 với bất kỳ polypeptit MTSP-1 được cải biến được đưa ra trong bản mô tả này. Sau khi ủ với polypeptit MTSP-1, protein C3 có thể được tách bằng SDS-PAGE và sản phẩm phân hủy có thể được nhận dạng bằng thuốc nhuộm protein như Coomassie Brilliant Blue. Các mảnh phân giải protein có thể được xác định trình tự để

xác định mức giống hệt của các trình tự phân cắt. Sau khi nhận dạng, cơ chất peptit sinh huỳnh quang được thiết kế dựa trên trình tự phân cắt của cơ chất đích mong muốn có thể được sử dụng để đánh giá hoạt tính, như được mô tả dưới đây.

2. Các phương pháp đánh giá hoạt tính của MTSP-1 kiểu dại

Polypeptit MTSP-1 được cải biến được đưa ra trong bản mô tả này có thể có tính đặc hiệu được biến đổi hoặc giảm đối với cơ chất bình thường của chúng, như, ví dụ, thụ thể được hoạt hóa bởi proteinaza-2 (PAR-2), chất hoạt hóa plasminogen kiểu urokinaza (uPA), và/hoặc yếu tố sinh trưởng tế bào gan (HGF). Polypeptit MTSP-1 được cải biến có thể được thử nghiệm để xác định liệu chúng có giữ được hiệu quả xúc tác và/hoặc tính đặc hiệu cơ chất đối với cơ chất tự nhiên của chúng hay không. Ví dụ, phân cắt PAR-2 có thể được đánh giá bằng cách ủ Polypeptit MTSP-1 với PAR-2 và phát hiện các sản phẩm phân cắt protein. Trong ví dụ khác, phân cắt PAR-2 có thể được xác định in vitro bằng cách đo sự phân cắt tetrapeptit gắn thẻ sinh huỳnh quang của cơ chất peptit, ví dụ, cơ chất sinh huỳnh quang, như các chất sinh huỳnh quang ACC (7-amino-4-carbamoyl-methyl-coumarin)- hoặc AMC- (7-amino-4-metylcoumarin) liên kết với tetrapeptit. Trong một số ví dụ, các thử nghiệm hoạt hóa PAR-2 được sử dụng để xác định tính đặc hiệu của polypeptit MTSP-1 được đưa ra trong bản mô tả này.

Trong ví dụ khác, sự phân cắt C3 có thể được đánh giá bằng cách ủ Polypeptit MTSP-1 với C3 và phát hiện các sản phẩm phân cắt protein. Trong ví dụ khác, sự phân cắt C3 có thể được xác định in vitro bằng cách đo sự phân cắt tetrapeptit gắn thẻ sinh huỳnh quang của cơ chất peptit, ví dụ, ACC- hoặc AMC- tetrapeptit. Trong một số ví dụ, các thử nghiệm hoạt hóa C3 được sử dụng để xác định tính đặc hiệu của polypeptit MTSP-1 được cải biến được đưa ra trong bản mô tả này. Trong ví dụ khác, sự phân cắt HGF có thể được đánh giá bằng cách ủ polypeptit MTSP-1 được cải biến với HGF và phát hiện các sản phẩm phân cắt protein. Trong ví dụ khác, sự phân cắt HGF có thể được xác định in vitro bằng cách đo sự phân cắt tetrapeptit gắn thẻ sinh huỳnh quang của cơ chất peptit, ví dụ, ACC- hoặc AMC- tetrapeptit. Trong một số ví dụ, các thử nghiệm hoạt hóa HGF được sử dụng để xác định tính đặc hiệu của polypeptit MTSP-1 được đưa ra trong bản mô tả này. Trong các ví dụ khác, khả năng của polypeptit MTSP-1 được đưa ra trong bản mô tả này tạo phức chất với chất ức chế

serin proteaza kiểu Kunitz, chất ức chế hoạt hóa yếu tố sinh trưởng tế bào gan-1 (HAI-1) được xác định.

a. Phân cắt cơ chất MTSP-1

Trong một ví dụ, polypeptit MTSP-1 được cải biến có thể được thử nghiệm sử dụng cơ chất peptit sinh huỳnh quang cụ thể tương ứng với trình tự phân cắt mong muốn. Ví dụ, phương pháp thử nghiệm đối với Proteaza MTSP-1 được cải biến mà có thể phân cắt bất kỳ một hoặc nhiều trình tự phân cắt mong muốn bao gồm: (a) cho mẫu peptit sinh huỳnh quang (chứa trình tự phân cắt đích mong muốn) tiếp xúc với proteaza, nhờ đó gốc sinh huỳnh quang được giải phóng khỏi trình tự cơ chất peptit do tác dụng của proteaza, nhờ đó tạo ra gốc huỳnh quang; và (b) quan sát xem liệu mẫu trải qua sự thay đổi phát hiện được về huỳnh quang, sự thay đổi phát hiện được là chỉ báo sự có mặt proteaza có hoạt tính enzym trong mẫu. Trong ví dụ như vậy, trình tự phân cắt mong muốn được chuyển thành peptit sinh huỳnh quang bằng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực này. Theo một phương án, trình tự phân cắt peptit cụ thể có thể được gắn với cơ chất gắn thẻ sinh huỳnh quang, như ví dụ nhóm rời chuyển sinh huỳnh quang ACC hoặc AMC, và sự giải phóng gốc sinh huỳnh quang có thể được xác định là thước đo tính đặc hiệu của proteaza đối với trình tự phân cắt peptit. Tốc độ gia tăng huỳnh quang của trình tự phân cắt đích có thể được đo như bằng cách sử dụng quang phổ kế huỳnh quang. Tốc độ gia tăng huỳnh quang có thể được đo theo thời gian. Hằng số động học Michaelis-Menton có thể được xác định bằng các phương pháp động học chuẩn. Các hằng số động học k_{cat}, K_m và k_{cat}/K_m có thể được tính bằng vẽ đồ thị nghịch đảo của nồng độ cơ chất so với nghịch đảo của tốc độ phân cắt cơ chất, và làm khớp với phương trình Lineweaver-Burk (1/tốc độ=$(K_m/V_{max})(1/[S])$ + $1/V_{max}$; trong đó $V_{max}=[ET]k_{cat}$). Hằng số tốc độ bậc hai hoặc hằng số đặc hiệu (k_{cat}/K_m) là thước đo cơ chất được cắt tốt ở mức nào bằng proteaza cụ thể. Ví dụ, ACC- hoặc AMC- tetrapeptit như Ac-CPGR-AMC hoặc có thể được tạo ra và được ủ với polypeptit MTSP-1 được cải biến được đưa ra trong bản mô tả này và hoạt tính của polypeptit MTSP-1 có thể được đánh giá bằng cách thử nghiệm giải phóng gốc sinh huỳnh quang. Việc chọn tetrapeptit phụ thuộc vào trình tự phân cắt mong muốn được thử nghiệm và có thể được xác định bằng kinh nghiệm.

Theo các phương án khác, polypeptit MTSP-1 cũng có thể được thử nghiệm để biết chắc rằng chúng sẽ phân cắt trình tự mong muốn khi có mặt trong trường hợp của protein có chiều dài đầy đủ. Trong một ví dụ, protein đích tinh chế, *tức là,* PAR-2, uPA hoặc HGF, có thể được ủ với sự có mặt hoặc không có mặt của polypeptit MTSP-1 đã chọn và sự kiện phân cắt có thể được theo dõi bằng SDS-PAGE tiếp theo là Nhuộm Coomassie Brilliant Blue đối với protein và phân tích sản phẩm phân cắt sử dụng phép đo tỷ trọng.

b. Thử nghiệm liên kết MTSP-1-Cơ chất

Sự liên kết của polypeptit MTSP-1 với cơ chất MTSP-1 có thể được đánh giá bằng bất kỳ thử nghiệm đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này để phát hiện tương tác liên kết protein-protein, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, thử nghiệm liên kết pha rắn, ELISA, cộng hưởng plasmon bề mặt và FACS. Trong một ví dụ, ELISA có thể được sử dụng. Cơ chất protein tái tổ hợp được cố định trên tấm vi chuyển độ và sự liên kết polypeptit MTSP-1 được đo bằng cách thêm thuốc thử mà liên kết đặc hiệu với MTSP-1, như, ví dụ, kháng thể liên kết MTSP-1. Trong ví dụ khác, sự liên kết có thể được xác định trong thử nghiệm trên cơ sở tế bào sử dụng dòng tế bào biểu hiện cơ chất. Polypeptit MTSP-1 có thể được đánh dấu, ví dụ, với cơ chất sinh màu, sinh huỳnh quang hoặc có hoạt tính phóng xạ để tác động đến việc phát hiện liên kết.

c. Thử nghiệm phân cắt C3

Hoạt tính của polypeptit MTSP-1 được cải biến có thể được đánh giá bằng phân cắt cơ chất protein bổ thể C3 của người bằng cách đo lượng C3 của người nguyên vẹn còn lại sau khi ủ với proteaza MTSP-1 được cải biến có nồng độ khác nhau. Theo thử nghiệm này, tín hiệu được tạo ra với sự có mặt C3 của người nguyên vẹn, và mất tín hiệu khi C3 được phân cắt.

Protein C3 tinh chế có thể được ủ với polypeptit MTSP-1 được cải biến và mức còn lại của C3 của người không phân cắt có thể được định lượng bằng bất kỳ thử nghiệm đã biết trong lĩnh vực này để đánh giá nồng độ protein, như, ví dụ sử dụng Amplified Luminescent Proximity Homogeneous Assay Screen (AlphaScreen; Perkin Elmer). Hỗn hợp C3/Polypeptit MTSP-1 được ủ với hạt nhận được bao α- IgG chuột nhắt, và sau khi ủ hỗn hợp α-hC3 mAb/hạt nhận được ủ với α-hC3 pAb được biotin

hóa. Hạn cho được bao Streptavidin được thêm vào hỗn hợp và tín hiệu 'alphascreen' (Kích thích = 680 nm, Phát xạ = 570 nm) tiếp theo được đo. Tín hiệu này tương ứng với nồng độ của protein C3 còn lại. Nồng độ của polypeptit MTSP-1 cần để phân cắt qua 50% hC3 khả dụng (EC_{50}) có thể được tính.

3. Tính đặc hiệu

Hằng số đặc hiệu phân cắt cơ chất đích, *ví dụ*, protein bổ thể C3 hoặc cơ chất MTSP-1, như, ví dụ, PAR-2, uPA hoặc HGF, bằng polypeptit MTSP-1 được cải biến có thể được xác định bằng sử dụng phép đo tỷ trọng gel để đánh giá thay đổi trong phép đo tỷ trọng theo thời gian của cơ chất đích có chiều dài đầy đủ được ủ với sự có mặt của polypeptit MTSP-1. Theo phương án cụ thể, phép so sánh các đặc hiệu của polypeptit MTSP-1 được cải biến có thể được sử dụng để xác định polypeptit MTSP-1 được cải biến có tính đặc hiệu được biến đổi hay không, ví dụ, gia tăng, đối với C3 so với polypeptit MTSP-1 kiểu dại hoặc tham chiếu. Tính đặc hiệu của polypeptit MTSP-1 đối với cơ chất đích, *ví dụ* protein bổ thể C3, có thể được xác định từ hằng số đặc hiệu phân cắt cơ chất đích so với cơ chất phi đích (*ví dụ* cơ chất kiểu dại tự nhiên của MTSP-1). Tỷ số của hằng số đặc hiệu của polypeptit MTSP-1 được cải biến đối với cơ chất đích C3 so với cơ chất phi đích, như, ví dụ, PAR-2, uPA hoặc HGF, có thể được tạo ra để xác định tỷ số hiệu quả phân cắt polypeptit MTSP-1 được cải biến. So sánh tỷ số hiệu quả phân cắt giữa polypeptit MTSP-1 được cải biến và polypeptit MTSP-1 kiểu dại hoặc tham chiếu có thể được sử dụng để đánh giá lần thay đổi về tính đặc hiệu đối với cơ chất đích. Tính đặc hiệu có thể là ít nhất 2 lần, ít nhất 4 lần, ít nhất 5 lần, ít nhất 6 lần, ít nhất 7 lần, 8, 9, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, hoặc 1000 lần hoặc hơn khi so với tính đặc hiệu của polypeptit MTSP-1 kiểu dại đối với cơ chất đích so với cơ chất phi đích.

Việc phân tích động học sự phân cắt cơ chất tự nhiên của polypeptit MTSP-1 có thể được so sánh với việc phân tích sự phân cắt cơ chất đích mong muốn trong protein bổ thể C3 để đánh giá tính đặc hiệu của polypeptit MTSP-1 được cải biến đối với protein bổ thể C3. Ngoài ra, hằng số tốc độ ức chế bậc hai (k_i) có thể được đánh giá để theo dõi hiệu quả và khả năng phản ứng của polypeptit MTSP-1 được cải biến đối với protein bổ thể C3. Nhằm mục đích trong bản mô tả này, polypeptit MTSP-1 được cải biến phân cắt C3 sao cho sự hoạt hóa bổ thể được ức chế, và, như được thể

hiện trong các ví dụ, chúng phân cắt như vậy với hoạt tính lớn hơn đáng kể, như hoạt tính lớn hơn ít nhất 5 lần, so với polypeptit MTSP-1 không được cải biến (hoặc polypeptit MTSP-1 được cải biến với thay thế C122S, thay thế này loại bỏ cystein tự do nhờ đó làm giảm kết tụ. Ví dụ, polypeptit MTSP-1 được cải biến có SEQ ID NO:35, phân cắt C3 của người trong thử nghiệm được mô tả trong bản mô tả này với ED_{50} bằng 2 nM, so với 11 nM đối với vùng proteaza kiểu dại của SEQ ID NO:4.

4. Mẫu bệnh

Polypeptit MTSP-1 được cải biến được đưa ra trong bản mô tả này có thể được sử dụng trong bất kỳ mẫu bệnh liên quan về mặt lâm sàng đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này để xác định các tác dụng của chúng đối với bệnh hoặc rối loạn qua trung gian bổ thể. Các thử nghiệm được lấy làm ví dụ bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các thử nghiệm cấy ghép, bao gồm các thử nghiệm in vitro với tế bào đảo tụy của người (Tjernberg *et al.* (2008) *Transplantation* 85:1193-1199) và các thử nghiệm *ex vivo* với thận lợn (Fiane *et al.* (1999) *Xenotransplantation* 6:52-65); sự không tương thích sinh học, bao gồm viêm được cảm ứng bằng bề mặt nhân tạo in vitro (Lappegard *et al.* (2008) *J Biomed Mater Res A* 87:129-135; Lappegard *et al.* (2005) *Ann Thorac Surg* 79:917-923; Nilsson *et al.* (1998) *Blood* 92:1661-1667; Schmidt *et al.* (2003) *J Biomed Mater Res A* 66:491-499); viêm, bao gồm *viêm được cảm ứng bằng E. coli* in vitro (Mollnes *et al.* (2002) *Blood* 100:1867-1877) và viêm được cảm ứng bằng phức chất heparin/protamin ở khỉ đầu chó (Soulika *et al.* (2000) *Clin Immunol* 96:212-221); thoái hóa hoàng điểm do tuổi tác ở thỏ và khỉ và loài gặm nhấm (Chi *et al.* (2010) *Adv Exp Med Biol* 703:127-135; Pennesi *et al.* (2012) *Mol. Aspects Med.* 33(4):487-509; Fletcher *et al.* (2014) *Optm. Vis. Sci.* 91(8):878-886; Forest *et al.* (2015) *Disease Models and Mechanisms* 8:421-427); và trì hoãn chức năng ghép ở lợn (Hanto *et al.*, (2010) *Am J Transplant* 10(11):2421-2430) và chó (Petrinec *et al.* (1996) *Surgery* 61:1331-1337).

F. Các phương pháp sản xuất axit nucleic mã hóa polypeptit MTSP-1 được cải biến

Polypeptit của polypeptit MTSP-1 được cải biến set forth trong bản mô tả này có thể được thu bằng các phương pháp đã biết rõ trong lĩnh vực này để tinh chế protein và biểu hiện protein tái tổ hợp. Polypeptit cũng có thể là được tổng hợp bằng

phương pháp hóa học. Dạng được cải biến hoặc biến thể, bao gồm các dạng cắt cụt, có thể được thao tác di truyền từ polypeptit kiểu dại sử dụng phương pháp ADN tái tổ hợp chuẩn. Ví dụ, polypeptit MTSP-1 được cải biến có thể được thao tác di truyền từ polypeptit kiểu dại, như bằng gây đột biến định hướng điểm.

1. Phân lập hoặc điều chế axit nucleic mã hóa polypeptit MTSP-1

Polypeptit có thể được tách dòng hoặc được phân lập sử dụng bất kỳ phương pháp khả biến đã biết trong lĩnh vực này để tách dòng và phân lập phân tử axit nucleic. Các phương pháp như vậy bao gồm khuếch đại axit nucleic bằng PCR và sàng lọc thư viện, bao gồm sàng lọc lai axit nucleic, sàng lọc trên cơ sở kháng thể và sàng lọc trên cơ sở hoạt tính.

Ví dụ, khi các polypeptit được tạo ra bằng phương pháp tái tổ hợp, bất kỳ phương pháp đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này để nhận dạng axit nucleic mà mã hóa các gen mong muốn có thể được sử dụng. Bất kỳ phương pháp khả dụng trong lĩnh vực này đều có thể được sử dụng để thu dòng ADN bổ trợ hoặc ADN hệ gen có chiều dài đầy đủ hoặc một phần (*tức là,* bao hàm toàn bộ vùng mã hóa) mã hóa MTSP-1, như từ nguồn tế bào hoặc mô.

Các phương pháp để khuếch đại axit nucleic có thể được sử dụng để phân lập các phân tử axit nucleic mã hóa polypeptit mong muốn, bao gồm ví dụ, các phương pháp phản ứng chuỗi sử dụng polymeraza (PCR). Ví dụ về các phương pháp như vậy bao gồm sử dụng máy chu kỳ nhiệt Perkin-Elmer Cetus và Taq polymeraza (Gene Amp). Vật liệu chứa axit nucleic có thể được sử dụng làm nguyên liệu mà từ đó phân tử axit nucleic mã hóa polypeptit mong muốn có thể được phân lập. Ví dụ, các chế phẩm ADN và mARN, phần chiết tế bào, phần chiết mô, mẫu chất lỏng (*ví dụ,* máu, huyết thanh, nước bọt, sữa mẹ), mẫu từ đối tượng khỏe mạnh và/hoặc mắc bệnh có thể được sử dụng trong các phương pháp khuếch đại. Nguồn có thể là từ bất kỳ loài có nhân điển hình bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các nguồn động vật có xương sống, động vật có vú, người, lợn, bò, mèo, chim, ngựa, chó, và các nguồn động vật linh trưởng khác. Các thư viện axit nucleic cũng có thể được sử dụng làm nguồn nguyên liệu. Mồi có thể được thiết kế để khuếch đại polypeptit mong muốn. Ví dụ, mồi có thể được thiết kế dựa trên các trình tự được biểu hiện mà từ đó polypeptit mong muốn được tạo ra. Mồi có thể được thiết kế dựa trên dịch mã ngược trình tự axit amin

polypeptit. Nếu cần, mồi suy biến có thể được sử dụng để khuếch đại. Mồi oligonucleotit mà lai với các trình tự ở các đầu tận cùng 3' và 5' của trình tự mong muốn có thể được sử dụng làm mồi để khuếch đại bằng PCR các trình từ mẫu axit nucleic. Mồi có thể được sử dụng để khuếch đại toàn bộ MTSP-1 có chiều dài đầy đủ, hoặc trình tự được cắt cụt của chúng, như axit nucleic mã hóa bất kỳ polypeptit MTSP-1 hòa tan được đưa ra trong bản mô tả này. Phân tử axit nucleic được tạo ra bằng khuếch đại có thể được xác định trình tự và được xác nhận để mã hóa polypeptit mong muốn.

Các trình tự nucleotit khác có thể được nối với phân tử axit nucleic mã hóa polypeptit, bao gồm các trình tự cầu nối chứa các vị trí endonucleaza giới hạn nhằm tách dòng gen tổng hợp trong vectơ, ví dụ, vectơ biểu hiện protein hoặc vectơ được thiết kế để khuếch đại các trình tự ADN mã hóa protein lõi. Hơn thế nữa, trình tự nucleotit khác định rõ ADN chức năng yếu tố có thể được liên kết hoạt động với phân tử axit nucleic mã hóa polypeptit. Các ví dụ về các trình tự như vậy bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các trình tự khởi điểm được thiết kế để tạo điều kiện thuận lợi cho việc biểu hiện protein nội bào, và trình tự tiết, ví dụ trình tự tín hiệu khác loại, được thiết kế để tạo điều kiện thuận lợi cho việc tiết protein. Các trình tự như vậy là đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Các trình tự gốc nucleotit khác như trình tự bazơ định rõ vùng liên kết protein cũng có thể được liên kết với phân tử axit nucleic mã hóa enzym. Các vùng như vậy bao gồm, nhưng không giới hạn ở, trình tự các gốc mà tạo điều kiện thuận lợi cho việc hoặc mã hóa protein mà tạo điều kiện thuận lợi cho việc hấp thu enzym vào tế bào đích cụ thể, hoặc nếu không thì làm biến đổi dược động học của sản phẩm của gen tổng hợp.

Ngoài ra, các thẻ hoặc các gốc khác có thể được thêm, ví dụ, để hỗ trợ trong việc phát hiện hoặc tinh chế ái lực polypeptit. Ví dụ, các trình tự gốc nucleotit khác như trình tự bazơ định rõ thẻ epitop hoặc dấu chuẩn phát hiện khác cũng có thể được liên kết với phân tử axit nucleic mã hóa enzym. Ví dụ về các trình tự như vậy bao gồm các trình tự axit nucleic mã hóa thẻ SUMO hoặc thẻ His hoặc thẻ Flag.

Tiếp theo, axit nucleic được nhận dạng và được phân lập có thể được cài vào vectơ tách dòng thích hợp. Nhiều hệ vectơ-vật chủ đã biết trong lĩnh vực này có thể được sử dụng. Các vectơ khả dụng bao gồm, nhưng không giới hạn ở, plasmit hoặc

virut được cải biến, nhưng hệ vectơ phải tương thích với tế bào chủ được sử dụng. Các vectơ như vậy bao gồm, nhưng không giới hạn ở, thể thực khuẩn như dẫn xuất lambda, hoặc plasmit như các dẫn xuất plasmit pCMV4, pBR322 hoặc pUC hoặc vectơ Bluescript (Stratagene, La Jolla, CA). Việc cài vào vectơ tách dòng có thể, ví dụ, được thực hiện bằng cách gắn mảnh ADN vào vectơ tách dòng mà có các đầu dính bổ trợ. Việc cài có thể được tác động sử dụng vectơ tách dòng TOPO (Invitrogen, Carlsbad, CA).

Nếu các vị trí giới hạn bổ trợ được sử dụng để phân mảnh ADN không có mặt trong vectơ tách dòng, các đầu của mảnh ADN có thể được cải biến bằng enzym. Theo cách khác, bất kỳ vị trí mong muốn có thể được tạo ra bằng cách gắn trình tự nucleotit (các cầu nối) lên các đầu ADN; các cầu nối đã gắn này có thể chứa các oligonucleotit được tổng hợp hóa học cụ thể mã hóa các trình tự nhận biết bởi endonucleaza giới hạn. Trong phương pháp khác, vectơ được phân cắt và gen protein có thể được cải biến bằng cách gắn thẻ polyme đồng phất.

Các phân tử tái tổ hợp có thể được đưa vào tế bào chủ nhờ, ví dụ, biến nạp, chuyển nhiễm, gây nhiễm, biến nạp điện và biến nạp sóng âm, sao cho nhiều bản sao trình tự gen được tạo ra. Theo phương án cụ thể, việc biến nạp tế bào chủ bằng các mảnh ADN tái tổ hợp mà hợp nhất gen protein được phân lập, ADN bổ trợ, hoặc trình tự ADN được tổng hợp cho phép tạo ra nhiều bản sao gen. Do đó, gen có thể được thu với lượng lớn bằng cách nuôi cấy thể biến nạp, phân lập mảnh ADN tái tổ hợp từ thể biến nạp và, khi cần, lấy lại gen cài từ ADN tái tổ hợp được phân lập.

Ngoài sản xuất tái tổ hợp, polypeptit MTSP-1 được cải biến được đưa ra trong bản mô tả này, có thể được tạo ra bằng cách tổng hợp peptit trực tiếp sử dụng kỹ thuật pha rắn (xem *ví dụ*, Stewart *et al.* (1969) Solid-Phase Peptit Synthesis, WH Freeman Co., San Francisco; Merrifield J (1963) *J Am Chem Soc.*, 85:2149-2154). Tổng hợp protein in vitro có thể được thực hiện sử dụng kỹ thuật thủ công hoặc bằng kỹ thuật tự động. Tổng hợp tự động có thể đạt được, ví dụ, sử dụng thiết bị Applied Biosystems 431A Peptit Synthesizer (Perkin Elmer, Foster City CA) theo hướng dẫn của nhà sản xuất. Các mảnh của polypeptit có thể được tổng hợp hóa học riêng rẽ và được kết hợp bằng cách sử dụng các phương pháp hóa học.

2. Tạo axit nucleic đột biến hoặc được cải biến và mã hóa polypeptit

Các cải biến được đưa ra trong bản mô tả này có thể được tạo ra bằng kỹ thuật ADN tái tổ hợp chuẩn như đã biết rõ đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Bất kỳ phương pháp đã biết trong lĩnh vực này để tác động đến đột biến của bất kỳ một hoặc nhiều axit amin trong protein đích đều có thể được áp dụng. Các phương pháp bao gồm gây đột biến định hướng điểm chuẩn (*ví dụ,* sử dụng kit, như QuikChange khả dụng từ Stratagene) phân tử axit nucleic mã hóa, hoặc bằng các phương pháp tổng hợp polypeptit pha rắn.

3. Vectơ và tế bào

Để biểu hiện tái tổ hợp một hoặc nhiều protein mong muốn, như bất kỳ polypeptit MTSP-1 được cải biến được mô tả trong bản mô tả này, axit nucleic chứa tất cả hoặc một phần trình tự nucleotit mã hóa protein có thể được cài vào vectơ biểu hiện thích hợp, *tức là,* vectơ mà chứa các yếu tố cần thiết cho việc phiên mã và dịch mã trình tự mã hóa protein cài vào. Các tín hiệu phiên mã và dịch mã cần thiết cũng có thể được cung cấp bằng khởi điểm tự nhiên đối với các gen enzym, và/hoặc các vùng nằm hai bên chúng.

Cũng được đề xuất là vectơ mà chứa axit nucleic mã hóa enzym. Tế bào chứa vectơ cũng được đề xuất. Tế bào bao gồm tế bào có nhân điển hình và tế bào chưa có nhân điển hình, và vectơ là bất kỳ vectơ thích hợp cho việc sử dụng trong tế bào đó. Nói chung, tế bào là tế bào có khả năng tác động đến sự glycosyl hóa protein được mã hóa.

Tế bào chưa có nhân điển hình và tế bào có nhân điển hình chứa vectơ được đề xuất. Các tế bào như vậy bao gồm tế bào vi khuẩn, tế bào nấm men, tế bào nấm, cổ khuẩn, tế bào thực vật, tế bào côn trùng và tế bào động vật. Tế bào được sử dụng tạo ra protein của chúng bằng cách nuôi cấy tế bào được mô tả trên đây trong các điều kiện mà nhờ đó protein được mã hóa được biểu hiện bởi tế bào này, và thu hồi protein được biểu hiện. Nhằm mục đích trong bản mô tả này, ví dụ, enzym có thể được tiết vào môi trường.

Chủng tế bào chủ có thể được chọn có khả năng điều biến sự biểu hiện của trình tự cài hoặc xử lý protein được biểu hiện theo kiểu mong muốn. Cải biến như vậy của polypeptit bao gồm, nhưng không giới hạn ở, axetyl hóa, carboxyl hóa, glycosyl hóa, phosphoryl hóa, lipit hóa và axyl hóa. Xử lý sau dịch mã có thể tác động đến sự

gấp nếp và/hoặc chức năng của polypeptit. Các tế bào chủ khác nhau, như, nhưng không giới hạn ở, CHO (DG44, DXB11, CHO-K1), HeLa, MCDK, 293 và WI38 có bộ báy tế bào đặc hiệu và các cơ chế đặc trưng cho các hoạt tính sau dịch mã và có thể được chọn để đảm bảo sự cải biến và xử lý chính xác protein đưa vào. Nói chung, việc chọn tế bào là lựa chọn có khả năng đưa sự glycosyl hóa liên kết với N vào polypeptit được biểu hiện. Do đó, tế bào có nhân điển hình chứa vectơ được đề xuất. Ví dụ về tế bào có nhân điển hình là tế bào buồng trứng chuột túi má Trung Quốc (CHO). Ví dụ, tế bào CHO thiếu dihydrofolat reductaza (*ví dụ,* tế bào DG44) được sử dụng tạo ra polypeptit được đưa ra trong bản mô tả này.

Được đề xuất là vectơ mà chứa trình tự nucleotit mà mã hóa polypeptit MTSP-1 được cải biến, như MTSP-1 được cải biến vùng proteaza, liên hợp với trình tự tín hiệu tự nhiên hoặc khác loại, cũng như nhiều bản sao của chúng. Vectơ có thể được chọn cho sự biểu hiện của protein enzym trong tế bào hoặc sao cho protein enzym được biểu hiện dưới dạng protein tiết.

Theo một phương án, vectơ chứa trình tự nucleotit mà mã hóa polypeptit mà có hoạt tính proteaza và chứa tất cả hoặc phần vùng proteaza, hoặc nhiều bản sao của chúng, được đề xuất. Cũng được đề xuất là vectơ mà chứa trình tự nucleotit mà mã hóa vùng proteaza và các phần khác của protein proteaza lên đến và bao gồm protein proteaza có chiều dài đầy đủ, cũng như nhiều bản sao của chúng. Vectơ có thể được chọn cho sự biểu hiện của protein proteaza kiểu dại hoặc được cải biến hoặc vùng proteaza của chúng trong tế bào hoặc sao cho protein proteaza được biểu hiện dưới dạng protein tiết. Khi vùng proteaza được biểu hiện axit nucleic được liên kết với axit nucleic mã hóa tín hiệu tiết, như trình tự tín hiệu yếu tố giao phối α của *Saccharomyces cerevisiae* hoặc phần của nó, hoặc trình tự tín hiệu tự nhiên.

Nhiều hệ vectơ vật chủ có thể được sử dụng để biểu hiện trình tự mã hóa protein. Các hệ này bao gồm nhưng không giới hạn ở hệ tế bào động vật có vú nhiễm virut (*ví dụ,* virut đậu bò, adenovirut và các virut khác); hệ tế bào côn trùng nhiễm virut (*ví dụ,* baculovirut); vi sinh vật như nấm men chứa vectơ nấm men; hoặc vi khuẩn được biến nạp bằng thể thực khuẩn, ADN, ADN plasmit, hoặc ADN cosmit. Các yếu tố biểu hiện của vectơ thay đổi về cường độ và đặc hiệu của chúng. Tùy theo

hệ vectơ vật chủ được sử dụng, bất kỳ một trong số các yếu tố phiên mã và dịch mã thích hợp đều có thể được sử dụng.

Bất kỳ phương pháp đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này để cài mảnh ADN vào vectơ có thể được sử dụng để cấu trúc vectơ biểu hiện chứa gen dạng khảm chứa các tín hiệu kiểm soát phiên mã/dịch mã thích hợp và các trình tự mã hóa protein. Các phương pháp này có thể bao gồm các kỹ thuật tổng hợp và ADN tái tổ hợp in vitro và tái tổ hợp in vivo (tái tổ hợp di truyền). Sự biểu hiện của các trình tự axit nucleic mã hóa protein, hoặc vùng, dẫn xuất, mảnh hoặc trình tự tương đồng của chúng, có thể được điều hòa bằng trình tự axit nucleic thứ hai sao cho các gen hoặc mảnh của chúng được biểu hiện trong vật chủ được biến nạp bằng (các) phân tử ADN tái tổ hợp. Ví dụ, sự biểu hiện của các protein có thể được kiểm soát bằng bất kỳ khởi điểm/yếu tố tăng cường đã biết trong lĩnh vực này. Theo phương án cụ thể, khởi điểm là không tự nhiên với các gen đối với protein đích. Khởi điểm mà có thể được sử dụng bao gồm nhưng không giới hạn ở khởi điểm sớm SV40 (Benoist và Chambon (1981) *Nature 290*:304-310), khởi điểm chứa trong đoạn lặp dài đầu tận cùng 3' của virut sacôm Rous (Yamamoto *et al.* (1980) *Cell 22*:787-797), khởi điểm thymidin kinaza của virut herpes (Wagner *et al.* (1981) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA 78*:1441-1445), trình tự điều hòa gen metallothionein (Brinster *et al.* (1982) *Nature 296*:39-42); vectơ biểu hiện chưa có nhân điển hình như khởi điểm β-lactamaza (Jay *et al.*, (1981) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA 78*:5543) hoặc khởi điểm *tac* (DeBoer *et al.* (1983) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA 80*:21-25); cũng xem "Hữu ích Protein from Recombinant Bacteria": trong *Scientific American 242*:79-94 (1980); vectơ biểu hiện thực vật chứa khởi điểm nopalin synthetaza (Herrara-Estrella *et al.*(1984) *Nature 303*:209-213) hoặc khởi điểm ARN 35S của virut khảm thuốc lá (Garder *et al.* (1981) *Axit nucleic Res. 9*:2871), và khởi điểm của enzym quang tổng hợp ribuloza bisphosphat carboxylaza (Herrera-Estrella *et al.*(1984) *Nature 310*:115-120); yếu tố khởi điểm từ nấm men và các loài nấm khác như khởi điểm Gal4, khởi điểm rượu dehydroaza, khởi điểm phosphoglyxerol kinaza, khởi điểm phosphataza kiềm, và vùng kiểm soát sau phiên mã của động vật mà có tính đặc hiệu mô và đã được sử dụng trong động vật chuyển gen: vùng kiểm soát gen elastaza I mà có hoạt tính trong tế bào nang tuyến tụy (Swift *et al.*(1984) *Cell 38*:639-646; Ornitz *et al.*(1986) *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol. 50*:399-409; MacDonald (1987) *Hepatology 7*:425-515);

vùng kiểm soát gen insulin mà có hoạt tính trong tế bào beta tuyến tụy (Hanahan *et al.*(1985) *Nature 315*:115-122), vùng kiểm soát gen globulin miễn dịch mà có hoạt tính trong tế bào dạng lympho (Grosschedl *et al.* (1984) *Cell 38*:647-658; Adams *et al.* (1985) *Nature 318*:533-538; Alexander *et al.* (1987) *Mol. Cell Biol. 7*:1436-1444), vùng kiểm soát của virut u vú chuột nhắt mà có hoạt tính trong tế bào tinh hoàn, vú, dạng lympho và dưỡng bào (Leder *et al.* (1986) *Cell 45*:485-495), vùng kiểm soát gen albumin mà có hoạt tính trong gan (Pinckert *et al.* (1987) *Genes and Devel. 1*:268-276), vùng kiểm soát gen alpha-fetoprotein mà có hoạt tính trong gan (Krumlauf *et al.* (1985) *Mol. Cell. Biol. 5*:1639-1648; Hammer *et al.* (1987) *Science 235*:53-58), vùng kiểm soát gen alpha-1 antitrypsin mà có hoạt tính trong gan (Kelsey *et al.* (1987) *Genes and Devel. 1*:161-171), vùng kiểm soát gen beta globin mà có hoạt tính trong tế bào dạng tủy (Magram *et al.*, (1985) *Nature 315*:338-340; Kollias *et al.* (1986) *Cell 46*:89-94), vùng kiểm soát gen protein cơ bản của myelin mà có hoạt tính trong tế bào thần kinh đệm ít nhánh của não (Readhead *et al.* (1987) *Cell 48*:703-712), vùng kiểm soát gen chuỗi nhẹ của myosin-2 mà có hoạt tính trong cơ xương (Shani (1985), *Nature 314*:283-286), và vùng kiểm soát gen hoóc môn giải phóng gonadotropin mà có hoạt tính trong các tế bào tiết gonadotropin của vùng dưới đồi (Mason *et al.* (1986) *Science 234*:1372-1378).

Theo phương án cụ thể, vectơ được sử dụng mà chứa khởi điểm liên kết hoạt động với axit nucleic mã hóa protein mong muốn, hoặc vùng, mảnh, dẫn xuất hoặc trình tự tương đồng, của chúng, một hoặc nhiều điểm khởi đầu sao chép, và tùy ý, một hoặc nhiều gen đánh dấu chọn lọc (*ví dụ*, gen kháng kháng sinh). Tùy theo hệ biểu hiện, các tín hiệu khởi đầu đặc hiệu cũng là cần cho sự dịch mã hữu hiệu của trình tự MTSP-1. Các tín hiệu này bao gồm codon khởi đầu ATG và các trình tự liền kề. Trong các trường hợp trong đó codon khởi đầu và các trình tự đứng trước MTSP-1 hoặc mảnh có hoạt tính xúc tác của chúng được cài vào vectơ biểu hiện thích hợp, không cần thêm tín hiệu kiểm soát dịch mã. Trong các trường hợp trong đó chỉ có trình tự mã hóa, hoặc phần của nó, được cài, các tín hiệu kiểm soát phiên mã ngoại sinh bao gồm codon khởi đầu ATG phải được cung cấp. Hơn thế nữa, codon khởi đầu phải ở trong khung đọc chính xác để đảm bảo phiên mã toàn bộ đoạn cài. Yếu tố phiên mã ngoại sinh và codon khởi đầu có thể có nguồn gốc khác nhau, đều là tự nhiên và tổng hợp. Hiệu quả biểu hiện có thể được tăng cường bằng cách đưa các yếu tố tăng

cường thích hợp với hệ tế bào vào sử dụng (Scharf *et al.* (1994) *Results Probl Cell Differ* 20:-62; Bittner *et al.* (1987) *Methods in Enzymol* 153:516-544).

Vectơ plasmit được lấy làm ví dụ để biến nạp tế bào *E. coli*, bao gồm, ví dụ, vectơ biểu hiện pQE (khả dụng từ Qiagen, Valencia, CA; cũng xem tài liệu chuyên ngành do Qiagen công bố mô tả hệ này). Vectơ pQE có khởi điểm thể thực khuẩn T5 (được nhận biết bởi *E. coli* ARN polymeraza) và mô đun ức chế gen chỉ huy lac kép tạo sự biểu hiện protein tái tổ hợp ở mức cao, điều hòa chặt chẽ trong *E. coli,* vị trí liên kết ribosom tổng hợp (RBS II) cho sự dịch mã hữu hiệu, trình tự mã hóa thẻ 6XHis, các yếu tố kết thúc phiên mã t_0 và T1, điểm khởi đầu sao chép ColE1, và gen beta-lactamaza tạo tính kháng ampicillin. Vectơ pQE cho phép bố trí thẻ 6xHis ở đầu tận cùng N hoặc C của protein tái tổ hợp. Các plasmit như vậy bao gồm pQE 32, pQE 30, và pQE 31, chúng cung cấp nhiều vị trí tách dòng cho cả ba khung đọc và cho phép biểu hiện protein gắn thẻ 6xHis ở đầu tận cùng N. Các vectơ plasmit được lấy làm ví dụ khác để biến nạp tế bào *E. coli*, bao gồm, ví dụ, vectơ biểu hiện pET (xem, Patent Mỹ số 4,952,496; khả dụng từ Novagen, Madison, WI; cũng xem tài liệu chuyên ngành do Novagen công bố mô tả hệ này). Các plasmit như vậy bao gồm pET 11a, mà chứa khởi điểm T7lac, yếu tố kết thúc T7, gen chỉ huy *E. coli* lac cảm ứng, và gen ức chế lac; pET 12a-c, mà chứa khởi điểm T7, yếu tố kết thúc T7, và tín hiệu tiết *E. coli* ompT; và pET 15b và pET19b (Novagen, Madison, WI), mà chứa trình tự dẫn His-Tag™ để sử dụng trong tinh chế bằng cột His và vị trí phân cắt thrombin mà cho phép phân cắt sau khi tinh chế qua cột, vùng khởi điểm T7-lac và yếu tố kết thúc T7.

Thông thường, vectơ có thể là plasmit, virut, hoặc dạng khác đã biết trong lĩnh vực này, được sử dụng để biểu hiện polypeptit MTSP-1 được cải biến in vivo hoặc in vitro. Ví dụ, polypeptit MTSP-1 được cải biến được biểu hiện trong tế bào động vật có vú, bao gồm, ví dụ, tế bào buồng trứng chuột túi má Trung Quốc (CHO).

Vectơ của virut, như các vectơ của adenovirut, retrovirut hoặc virut đậu bò, có thể được sử dụng. Trong một số ví dụ, vectơ là vectơ của retrovirut khuyết hoặc giảm độc lực hoặc vectơ của virut khác (xem Patent Mỹ số 4,980,286). Ví dụ, vectơ của retrovirut có thể được sử dụng (xem, Miller *et al.* (1993) *Meth. Enzymol.* 217: 581-599). Các vectơ của retrovirut này đã được cải biến để loại bỏ các trình tự retrovirut mà không cần thiết cho việc bao gói hệ gen virut và hợp nhất vào ADN của tế bào

chủ. Trong một số ví dụ, các virut chứa axit nucleic mã hóa polypeptit MTSP-1 được cải biến có thể tạo điều kiện thuận lợi cho việc sao chép và nhân lên của chúng bên trong mô đích. Virut này có thể cũng là virut làm tan hoặc virut không làm tan trong đó virut này sao chép chọn lọc dưới khởi điểm đặc hiệu mô. Khi các virut này sao chép, sự đồng biểu hiện của polypeptit MTSP-1 với các gen virut sẽ tạo điều kiện thuận lợi cho việc nhân lên của virut in vivo.

4. Biểu hiện

Polypeptit MTSP-1 được cải biến có thể được tạo ra bằng bất kỳ phương pháp đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này bao gồm các phương pháp in vivo và in vitro. Polypeptit MTSP-1 được cải biến có thể được biểu hiện trong bất kỳ sinh vật thích hợp tạo ra lượng và dạng protein yêu cầu, như ví dụ, cần cho việc dùng và điều trị. Các vật chủ biểu hiện bao gồm các sinh vật chưa có nhân điển hình và có nhân điển hình như *E. coli*, nấm men, thực vật, tế bào côn trùng, tế bào động vật có vú, bao gồm các dòng tế bào người và các động vật chuyển gen. Các vật chủ biểu hiện có thể khác nhau về mức sản xuất protein cũng như các kiểu cải biến sau dịch mã mà có mặt trên protein được biểu hiện. Việc lựa chọn vật chủ biểu hiện có thể được tạo ra dựa trên các yếu tố này và các yếu tố khác, như các xem xét về sự điều hòa và độ an toàn, chi phí sản xuất và nhu cầu và các phương pháp tinh chế. Người có hiểu biết trung bình đã biết rõ cách chọn các vật chủ và vectơ thích hợp.

Many vectơ biểu hiện là khả dụng và đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này và có thể được sử dụng để biểu hiện protein. Việc lựa chọn vectơ biểu hiện sẽ chịu ảnh hưởng bởi việc lựa chọn hệ biểu hiện vật chủ. Nói chung, vectơ biểu hiện có thể bao gồm khởi điểm phiên mã và tùy ý yếu tố tăng cường, tín hiệu dịch mã, và các tín hiệu kết thúc phiên mã và dịch mã. Vectơ biểu hiện mà được sử dụng để biến nạp ổn định thường là có gen đánh dấu chọn lọc mà cho phép chọn lọc và duy trì tế bào được biến nạp. Trong một số trường hợp, điểm khởi đầu sao chép có thể được sử dụng để khuếch đại số lượng bản sao vectơ.

Polypeptit MTSP-1 được cải biến cũng có thể được sử dụng hoặc được biểu hiện dưới dạng thể dung hợp protein. Ví dụ, thể dung hợp enzym có thể được tạo ra để bổ sung thêm độ hoạt động cho enzym. Các ví dụ về protein dung hợp enzym bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các thể dung hợp của trình tự tín hiệu, thẻ như để định

vị, *ví dụ,* thẻ his_6 hoặc thẻ myc, hoặc thẻ để tinh chế, ví dụ, thể dung hợp GST, và trình tự để định hướng tiết protein và/hoặc liên hợp màng.

Ví dụ, polypeptit MTSP-1 được cải biến được mô tả trong bản mô tả này là polypeptit được tạo ra bằng sự biểu hiện của phân tử axit nucleic mã hóa vùng proteaza nêu trong bất kỳ một trong số các SEQ ID NO: 1-4, 11-13 và 21-59 hoặc trình tự axit amin mà có ít nhất 65%, 70%, 75%, 80%, 84%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, hoặc 99% trình tự giống hệt với trình tự nêu trong bất kỳ SEQ ID NO: 1-4, 11-13 và 21-59.

Để sản xuất protein tái tổ hợp dài hạn, hiệu suất cao, cần có sự biểu hiện ổn định. Ví dụ, các dòng tế bào mà biểu hiện ổn định polypeptit MTSP-1 được cải biến có thể được biến nạp sử dụng vectơ biểu hiện mà chứa điểm khởi đầu sao chép virut hoặc các yếu tố biểu hiện nội sinh và gen đánh dấu chọn lọc. Sau khi đưa vectơ vào, tế bào có thể được cho sinh trưởng 1-2 ngày trong môi trường đã làm giàu trước khi chúng được chuyển sang môi trường chọn lọc. Mục đích của gen đánh dấu chọn lọc là tạo ra tính kháng chọn lọc, và sự có mặt của nó cho phép sinh trưởng và thu hồi tế bào mà biểu hiện thành công trình tự đưa vào. Tế bào kháng trong số các tế bào được biến nạp ổn định có thể được tăng sinh sử dụng các kỹ thuật nuôi cấy mô thích hợp cho các loại tế bào này.

Bất kỳ số lượng hệ chọn lọc đều có thể được sử dụng để thu hồi các dòng tế bào được biến nạp. Các hệ này bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các gen thymidin kinaza (Wigler *et al.*, (1977) *Cell* 11:223-232) và adenin phosphoribosyltransferaza (Lowy I *et al.* (1980) *Cell* 22:817-23) của virut herpes simplex, mà có thể được áp dụng trong các tế bào TK hoặc APRT, theo thứ tự. Ngoài ra, chất chống chuyển hóa, kháng kháng sinh hoặc kháng thuốc diệt cỏ có thể được sử dụng làm cơ sở cho việc lựa chọn. Ví dụ, DHFR, mà tạo tính kháng metotrexat (Wigler M *et al.* (1980) *Proc. Natl. Acad. Sci*, 77:3567-70); npt, mà tạo tính kháng aminoglycosit neomyxin và G-418 (Colbere-Garapin F *et al.* (1981) *J. Mol. Biol.*, 150:1-14); và als hoặc pat, mà tạo tính kháng chlorsulfuron và phosphinotrixin axetyltransferaza, theo thứ tự, có thể được sử dụng. Các gen chọn lọc khác đã được mô tả, ví dụ, trpB, mà cho phép tế bào sử dụng indol ở vị trí của tryptophan hoặc hisD, mà cho phép tế bào sử dụng histinol ở vị trí của histidin (Hartman SC và RC Mulligan (1988) *Proc. Natl. Acad. Sci,*

85:8047-8051). Các gen đánh dấu quan sát được, như nhưng không giới hạn ở, anthoxyanin, beta glucuronidaza và cơ chất của nó, GUS, và luciferaza và cơ chất của nó luciferin, cũng có thể được sử dụng để nhận dạng các thể biến nạp và cũng như để định lượng protein biểu hiện nhất thời hoặc ổn định có thể quy cho hệ vectơ cụ thể (Rhodes CA *et al.* (1995) *Methods Mol. Biol.* 55:121-131).

Sự có mặt và biểu hiện của polypeptit MTSP-1 có thể được theo dõi. Ví dụ, việc phát hiện polypeptit chức năng có thể được xác định bằng cách kiểm tra môi trường được tạo điều kiện về hoạt tính enzym hyaluronidaza trong điều kiện thích hợp. các thử nghiệm được lấy làm ví dụ để đánh giá độ tan và hoạt tính của các protein được biểu hiện được đưa ra trong bản mô tả này.

a. Tế bào chưa có nhân điển hình

Sinh vật chưa có nhân điển hình, đặc biệt *E. coli*, là hệ sản xuất lượng lớn protein. Biến nạp *E. coli* là kỹ thuật đơn giản và nhanh chóng đã biết rõ đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Vectơ biểu hiện đối với *E. coli* có thể chứa khởi điểm cảm ứng được, khởi điểm như vậy là hữu ích để cảm ứng mức cao của protein biểu hiện và để biểu hiện protein mà có độc tính nhất định với tế bào chủ. Các ví dụ về khởi điểm cảm ứng được bao gồm khởi điểm lac, khởi điểm trp, khởi điểm tac lai, khởi điểm T7 và khởi điểm ARN SP6 và khởi điểm λPL được điều hòa bởi nhiệt độ.

Protein, như bất kỳ protein được đưa ra trong bản mô tả này, có thể được biểu hiện trong môi trường tế bào chất của *E. coli*. Tế bào chất là môi trường khử và đối với một số phân tử, điều này có thể dẫn đến sự tạo thể vùi không tan. Các chất khử như dithiotreotol và β-mercaptoetanol và các chất làm biến tính, như guanidin-HCl và ure có thể được sử dụng để hòa tan lại các protein. Phương án khác là biểu hiện protein trong khoang chu chất của vi khuẩn mà cung cấp môi trường oxy hóa và isomeraza kiểu chaperonin và disulfua isomeraza và có thể dẫn đến sản xuất protein hòa tan. Thông thường, trình tự dẫn được dung hợp với protein được biểu hiện mà định hướng protein này đến khoang chu chất. Tiếp theo, trình tự dẫn được loại bỏ bằng các peptidaza tín hiệu bên trong khoang chu chất. Các ví dụ về trình tự dẫn nhắm đích khoang chu chất bao gồm trình tự dẫn pelB từ gen pectat lyaza và trình tự dẫn được tạo ra từ gen phosphataza kiềm. Trong một số trường hợp, biểu hiện trong

khoang chu chất cho phép tiết protein được biểu hiện vào môi trường nuôi cấy. Sự tiết protein cho phép tinh chế nhanh chóng và đơn giản từ dịch nổi nuôi cấy. Protein mà không được tiết ra có thể được thu từ khoang chu chất bằng sự làm tan thẩm thấu. Tương tự việc biểu hiện trong tế bào chất, trong một số trường hợp protein có thể trở nên không tan và các chất làm biến tính và chất khử có thể được sử dụng để tạo điều kiện thuận lợi cho việc hoà tan và tái gấp nếp. Nhiệt độ cảm ứng và sinh trưởng cũng có thể ảnh hưởng đến mức biểu hiện và độ tan, thường là nhiệt độ nằm trong khoảng từ 25 °C đến 37 °C được sử dụng. Thông thường, vi khuẩn sản xuất protein không được glycosyl hóa. Do đó, nếu protein cần sự glycosyl hóa để có chức năng, thì sự glycosyl hóa có thể được thêm vào in vitro sau khi tinh chế từ tế bào chủ.

b. Tế bào nấm men

Các nấm men như *Saccharomyces cerevisae, Schizosaccharomyces pombe, Yarrowia lipolytica, Kluyveromyces lactis* và *Pichia pastoris* là các vật chủ nấm men biểu hiện đã biết rõ mà có thể được sử dụng để sản xuất protein, như bất kỳ protein được mô tả trong bản mô tả này. Nấm men có thể được biến nạp bằng vectơ sao chép episom hoặc bằng cách hợp nhất ổn định vào nhiễm sắc thể bằng tái tổ hợp trình tự tương đồng. Thông thường, khởi điểm cảm ứng được được sử dụng để điều hòa sự biểu hiện gen. Các ví dụ về khởi điểm như vậy bao gồm GAL1, GAL7 và GAL5 và các khởi điểm metallothionein, như CUP1, AOX1 hoặc khởi điểm *Pichia* khác hoặc khởi điểm nấm men khác. Vectơ biểu hiện thường bao gồm gen đánh dấu chọn lọc như LEU2, TRP1, HIS3 và URA3 để chọn lọc và duy trì ADN được biến nạp. Protein được biểu hiện trong nấm men thường là hòa tan. Việc đồng biểu hiện với chaperonin như BiP và protein disulfua isomeraza có thể cải thiện mức biểu hiện và độ tan. Ngoài ra, protein được biểu hiện trong nấm men có thể được định hướng tiết sử dụng các thể dung hợp peptit tín hiệu tiết như tín hiệu tiết yếu tố kiểu giao hợp alpha của nấm men từ *Saccharomyces cerevisae* và các thể dung hợp với protein bề mặt tế bào nấm men như thụ thể dính bám giao hợp Aga2p hoặc *Arxula adeninivoran*s glucoamylaza. Vị trí phân cắt bởi proteaza như đối với Kex-2 proteaza, có thể được thao tác di truyền để loại bỏ các trình tự được dung hợp từ polypeptit được biểu hiện do chúng thoát khỏi con đường tiết. Nấm men cũng có khả năng glycosyl hóa ở các kiểu Asn-X-Ser/Thr.

c. Côn trùng và tế bào côn trùng

Tế bào côn trùng, đặc biệt sử dụng sự biểu hiện ở baculovirut, là hữu ích để biểu hiện polypeptit như polypeptit MTSP-1. Tế bào côn trùng biểu hiện mức cao của protein và có khả năng hầu hết các cải biến sau dịch mã được sử dụng bởi các tế bào có nhân điển hình bậc cao. Baculovirut có phạm vi vật chủ giới hạn mà cải thiện độ an toàn và làm giảm các vấn đề điều hòa biểu hiện ở tế bào có nhân điển hình. Các vectơ biểu hiện điển hình sử dụng khởi điểm cho sự biểu hiện ở mức cao như khởi điểm polyhedrin của baculovirut. Các hệ baculovirut được sử dụng phổ biến bao gồm các baculovirut như virut nhân đa diện Autographa californica (AcNPV), và virut nhân đa diện bombyx mori (BmNPV) và dòng tế bào côn trùng như Sf9 được tạo ra từ Spodoptera frugiperda, Pseudaletia unipuncta (A7S) và Danaus plexippus (DpN1). Để biểu hiện ở mức cao, trình tự nucleotit của phân tử được biểu hiện được dung hợp ngay sau codon khởi đầu polyhedrin của virut này. Các tín hiệu tiết của động vật có vú được xử lý chính xác trong tế bào côn trùng và có thể được sử dụng để tiết protein được biểu hiện vào môi trường nuôi cấy. Ngoài ra, các dòng tế bào Pseudaletia unipuncta (A7S) và Danaus plexippus (DpN1) sản xuất protein với các mẫu hình glycosyl hóa tương tự hệ tế bào động vật có vú. Các tế bào côn trùng được lấy làm ví dụ là các dạng mà đã được biến đổi để làm giảm khả năng sinh miễn dịch, bao gồm các dạng với vectơ biểu hiện baculovirut "động vật có vú hóa" và các dạng thiếu enzym FT3.

Hệ biểu hiện khác trong tế bào côn trùng là sử dụng các tế bào được biến nạp ổn định. Các dòng tế bào như các tế bào Schnieder 2 (S2) và Kc (Drosophila melanogaster) và các tế bào C7 (Aedes albopictus) có thể được sử dụng cho việc biểu hiện. Khởi điểm metallothionein của Drosophila có thể được sử dụng để cảm ứng biểu hiện ở mức cao với sự có mặt của cảm ứng kim loại nặng với cadimi hoặc đồng. Vectơ biểu hiện là thường được duy trì bằng cách sử dụng gen đánh dấu chọn lọc như neomyxin và hygromyxin.

d. Biểu hiện ở động vật có vú

Các hệ biểu hiện ở động vật có vú có thể được sử dụng để biểu hiện protein bao gồm polypeptit MTSP-1. Các cấu trúc biểu hiện có thể được chuyển sang tế bào động vật có vú bằng cách gây nhiễm virut như adenovirut hoặc bằng cách chuyển ADN trực tiếp như liposom, canxi phosphat, DEAE-dextran và bằng phương pháp vật lý như

biến nạp điện và vi tiêm. Vectơ biểu hiện đối với tế bào động vật có vú thường bao gồm vị trí mũ ARN thông tin, hộp TATA, trình tự khởi đầu dịch mã (trình tự liên ứng Kozak) và yếu tố polyadenyl hóa. Yếu tố IRES cũng có thể được thêm vào cho phép biểu hiện hai cistron với gen khác, như gen đánh dấu chọn lọc. Các vectơ như vậy thường bao gồm khởi điểm phiên mã-yếu tố tăng cường để biểu hiện ở mức cao, ví dụ khởi điểm SV40-yếu tố tăng cường, khởi điểm virut cự bào người (CMV) và đoạn lặp dài đầu tận cùng của virut sacôm Rous (RSV). Các khởi điểm-yếu tố tăng cường này có hoạt tính trong nhiều loại tế bào. Các vùng khởi điểm và yếu tố tăng cường kiểu mô và tế bào cũng có thể được sử dụng cho việc biểu hiện. Các vùng khởi điểm/yếu tố tăng cường được lấy làm ví dụ bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các dạng từ các gen như elastaza I, insulin, globulin miễn dịch, virut u vú chuột nhắt, albumin, alpha fetoprotein, alpha 1 antitrypsin, beta globin, protein cơ bản của myelin, chuỗi nhẹ của myosin 2, và gen kiểm soát hoóc môn giải phóng gonadotropin. Gen đánh dấu chọn lọc có thể được sử dụng để chọn lọc và duy trì các tế bào có cấu trúc biểu hiện. Các ví dụ về gen đánh dấu chọn lọc bao gồm, nhưng không giới hạn ở, hygromyxin B phosphotransferaza, adenosin deaminaza, xanthin-guanin phosphoribosyl transferaza, aminoglycosit phosphotransferaza, dihydrofolat reductaza (DHFR) và thymidin kinaza. Ví dụ, biểu hiện có thể được thực hiện với sự có mặt metotrexat để chỉ chọn lọc các dạng tế bào biểu hiện gen DHFR. Việc dung hợp với các phân tử truyền tín hiệu bề mặt tế bào như TCR-ζ và $Fc_{\varepsilon}RI$-γ có thể định hướng sự biểu hiện của các protein ở trạng thái hoạt động trên bề mặt tế bào.

Nhiều dòng tế bào là khả dụng để biểu hiện ở động vật có vú bao gồm các tế bào của chuột nhắt, chuột cống, người, khỉ, gà và chuột túi má. Các dòng tế bào được lấy làm ví dụ bao gồm nhưng không giới hạn ở CHO, Balb/3T3, HeLa, MT2, NS0 chuột nhắt (không gây tiết) và các dòng tế bào u tủy khác, các dòng tế bào lai và các dòng tế bào lai khác loại, tế bào lympho, nguyên bào sợi, các tế bào Sp2/0, COS, NIH3T3, HEK293, 293S, 2B8, và HKB. Các dòng tế bào cũng là khả dụng thích hợp cho môi trường không chứa huyết thanh mà tạo điều kiện thuận lợi cho việc tinh chế protein tiết ra từ môi trường nuôi cấy tế bào. Các ví dụ bao gồm tế bào CHO-S (Invitrogen, Carlsbad, CA, Số catalô 11619-012) và dòng tế bào EBNA-1 không chứa huyết thanh (Pham *et al.* (2003) *Biotechnol. Bioeng. 84*:332-42.). Các dòng tế bào cũng là khả dụng mà thích hợp cho sinh trưởng trong các môi trường đặc hiệu được

tối ưu hóa cho việc biểu hiện tối đa. Ví dụ, các tế bào CHO DG44 là thích hợp cho sinh trưởng trong nuôi cấy huyền phù trong môi trường không chứa sản phẩm động vật, được xác định bằng phương pháp hóa học.

e. Thực vật

Các tế bào thực vật và thực vật chuyển gen có thể được sử dụng để biểu hiện protein như bất kỳ protein được mô tả trong bản mô tả này. Các cấu trúc biểu hiện thường được chuyển sang thực vật sử dụng kỹ thuật chuyển ADN trực tiếp như máy phóng vi đạn và chuyển qua trung gian PEG vào tế bào trần, và bằng biến nạp qua trung gian agrobacterium. Vectơ biểu hiện có thể bao gồm các trình tự khởi điểm và yếu tố tăng cường, yếu tố kết thúc phiên mã và yếu tố kiểm soát dịch mã. Vectơ biểu hiện và kỹ thuật biến nạp thường được chia ra giữa vật chủ hai lá mầm, như *Arabidopsis* và thuốc lá, và vật chủ một lá mầm, như ngô và lúa. Các ví dụ về khởi điểm ở thực vật được sử dụng cho việc biểu hiện bao gồm khởi điểm virut khảm thuốc lá, khởi điểm nopalin synthaza, khởi điểm riboza bisphosphat carboxylaza và khởi điểm ubiquitin và UBQ3. Gen đánh dấu chọn lọc như hygromyxin, phosphomanoza isomeraza và neomyxin phosphotransferaza thường được sử dụng để tạo điều kiện thuận lợi cho việc chọn lọc và duy trì tế bào được biến nạp. Tế bào thực vật được biến nạp có thể được duy trì trong giống nuôi cấy như tế bào, quần tụ (mô sẹo) hoặc được tái sinh thành cây hoàn chỉnh. Tế bào thực vật chuyển gen cũng có thể bao gồm tảo được thao tác di truyền tạo ra polypeptit hyaluronidaza. Do thực vật có các mẫu hình glycosyl hóa khác với tế bào động vật có vú, điều này có thể ảnh hưởng đến việc lựa chọn protein được tạo ra trong các vật chủ này.

5. Tinh chế

Tế bào chủ được biến nạp bằng trình tự axit nucleic mã hóa polypeptit MTSP-1 được cải biến có thể được nuôi cấy trong các điều kiện thích hợp cho việc biểu hiện và thu hồi protein được mã hóa từ giống tế bào nuôi cấy. Protein được tạo ra bởi tế bào tái tổ hợp nói chung là được thiết kế sao cho nó được tiết ra, nhưng nó có thể được chứa trong tế bào tùy theo trình tự và/hoặc vectơ được sử dụng. Như sẽ được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này hiểu rõ, vectơ biểu hiện chứa axit nucleic mã hóa MTSP-1 có thể được thiết kế với trình tự tín hiệu mà tạo điều kiện thuận lợi cho

việc tiết trực tiếp của MTSP-1 qua màng tế bào chưa có nhân điển hình hoặc tế bào có nhân điển hình.

Do đó, phương pháp tinh chế polypeptit từ tế bào chủ phụ thuộc vào tế bào chủ và hệ biểu hiện được chọn. Đối với các phân tử được tiết ra, protein nói chung là được tinh chế từ môi trường nuôi cấy sau khi loại bỏ tế bào. Để biểu hiện nội bào, các tế bào có thể được làm tan và các protein được tinh chế từ phần chiết. Khi các sinh vật chuyển gen như thực vật và động vật chuyển gen được sử dụng cho việc biểu hiện, mô hoặc cơ quan có thể được sử dụng làm nguyên liệu để tạo ra phần chiết tế bào được làm tan. Ngoài ra, việc sản xuất động vật chuyển gen có thể bao gồm sản xuất polypeptit trong sữa hoặc trứng, mà có thể được thu, và nếu cần, các protein có thể được chiết và được tinh chế thêm sử dụng các phương pháp chuẩn trong lĩnh vực này.

Protein, như polypeptit MTSP-1 được cải biến, có thể được tinh chế sử dụng các kỹ thuật tinh chế protein chuẩn đã biết trong lĩnh vực này bao gồm nhưng không giới hạn ở, SDS-PAGE, sắc ký phân đoạn theo kích cỡ và sắc ký phân loại theo kích cỡ, kết tủa amoni sulfat và sắc ký trao đổi ion, như trao đổi anion. Kỹ thuật tinh chế ái lực cũng có thể được sử dụng để cải thiện hiệu quả và độ tinh khiết của chế phẩm. Ví dụ, kháng thể, thụ thể và các phân tử khác mà liên kết với protein MTSP-1 có thể được sử dụng trong tinh chế ái lực.

Các cấu trúc biểu hiện cũng có thể được thao tác di truyền để thêm thẻ ái lực vào protein như thẻ Small Ubiquitin-like Modifier (SUMO), epitop myc, thể dung hợp GST hoặc His_6 và được tinh chế ái lực bằng SUMO hoặc kháng thể myc, nhựa glutathion và nhựa Ni, theo thứ tự. Các thẻ như vậy có thể được nối với trình tự nucleotit mã hóa MTSP-1 như được mô tả đâu đó trong bản mô tả này, mà có thể tạo điều kiện thuận lợi cho việc tinh chế protein hòa tan. Ví dụ, polypeptit MTSP-1 được cải biến có thể được biểu diễn dưới dạng protein tái tổ hợp với một hoặc nhiều vùng polypeptit bổ sung để tạo điều kiện thuận lợi cho việc tinh chế protein. Các vùng tạo điều kiện thuận lợi cho việc tinh chế như vậy bao gồm, nhưng không giới hạn ở, peptit tạo phức kim loại như mô đun histidin-tryptophan mà cho phép tinh chế trên kim loại được cố định, vùng protein mà cho phép tinh chế trên globulin được cố định và vùng được sử dụng trong hệ kéo dài FLAGS /tinh chế ái lực (Immunex Corp., Seattle Wash.). Việc đưa trình tự cầu nối phân cắt được như yếu tố XA hoặc enterokinaza

(Invitrogen, San Diego, CA) vào giữa vùng tinh chế và polypeptit được biểu hiện MTSP-1 là hữu ích để tạo điều kiện thuận lợi cho việc tinh chế. Một vectơ biểu hiện như vậy cho phép biểu hiện protein dung hợp chứa polypeptit MTSP-1 trong đó và vị trí phân cắt bởi enterokinaza. Thẻ Small Ubiquitin-like Modifier (SUMO) tạo điều kiện thuận lợi cho việc tinh chế trên IMIAC (sắc ký ái lực với ion kim loại được cố định), trong khi vị trí phân cắt bởi enterokinaza mang lại phương pháp tinh chế polypeptit từ protein dung hợp.

Độ tinh khiết có thể được đánh giá bằng bất kỳ phương pháp đã biết trong lĩnh vực này bao gồm điện di gel, các phương pháp HPLC trực giao, các kỹ thuật nhuộm và đo quang phổ. Protein được biểu hiện và được tinh chế có thể được phân tích sử dụng bất kỳ thử nghiệm hoặc phương pháp đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này, ví dụ, bất kỳ được mô tả trong Phần 5. Chúng bao gồm các thử nghiệm dựa trên đặc tính vật lý và/hoặc chức năng của protein, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, phân tích bằng điện di gel, thử nghiệm miễn dịch và các thử nghiệm hoạt tính MTSP-1.

6. Cải biến khác

Polypeptit MTSP-1 được cải biến được đưa ra trong bản mô tả này có thể được cải biến để cải thiện hoặc làm biến đổi các đặc tính dược động học và dược lý. Cụ thể, polypeptit MTSP-1 được cải biến có thể được liên hợp với polyme, như gốc PEG hoặc dextran hoặc sialyl hóa để làm giảm khả năng sinh miễn dịch và/hoặc gia tăng thời gian bán hủy trong huyết thanh và dịch thể khác bao gồm dịch thủy tinh.

a. PEGyl hóa

Polyetylen glycol (PEG) được sử dụng trong vật liệu sinh học, công nghệ sinh học và dược phẩm chủ yếu do PEG là polyme tương thích sinh học, không độc, tan trong nước mà thường là không sinh miễn dịch (Zhao and Harris, *ACS Symposium Series* 680: 458-72, 1997). Trong lĩnh vực phân phối thuốc, dẫn xuất PEG đã được sử dụng rộng rãi trong việc gắn cộng hóa trị (*tức là,* "PEGyl hóa") với protein để làm giảm khả năng sinh miễn dịch, phân giải protein và thanh thải ở thận để gia tăng thời gian bán hủy trong huyết thanh và để tăng cường độ tan (Zalipsky (1995) *Adv. Drug Del. Rev.* 16:157-82). Tương tự, PEG đã được gắn với các thuốc có phân tử lượng

thấp, tương đối kỵ nước để tăng cường độ tan, làm giảm độc tính và làm biến đổi phân bố sinh học. Thông thường, thuốc PEGyl hóa được tiêm dưới dạng dung dịch.

Ứng dụng liên quan là tổng hợp mạng lưới hoặc chế phẩm PEG liên kết ngang phân hủy được để sử dụng trong phân phối thuốc do nhiều ứng dụng hóa học trong số này được sử dụng trong thiết kế các chất mang thuốc hòa tan, phân hủy được cũng có thể được sử dụng trong thiết kế gel phân hủy được (Sawhney *et al.* (1993) *Macromolecules* 26: 581-87). Cũng đã biết rằng các phức chất liên đại phân tử có thể được tạo ra bằng cách trộn dung dịch gồm hai polyme bổ trợ. Các phức chất như vậy nói chung được ổn định bằng tương tác tĩnh điện (đa anion-đa cation) và/hoặc liên kết hydro (đa axit-đa bazơ) giữa các polyme tham gia vào, và/hoặc bằng các tương tác kỵ nước giữa các polyme trong nước bao quanh (Krupers *et al.* (1996) *Eur. Polym J.* 32:785-790). Ví dụ, việc trộn dung dịch chứa axit polyacrylic (PAAc) và polyetylen oxit (PEO) trong các điều kiện thích hợp dẫn đến sự tạo phức chất chủ yếu dựa trên liên kết hydro. Sự phân ly các phức chất này ở điều kiện sinh lý đã được sử dụng để phân phối các thuốc tự do (*tức là,* không được PEGyl hóa). Ngoài ra, phức chất polyme bổ trợ đã được tạo ra từ polyme đồng phất và copolyme.

Nhiều thuốc thử PEGyl hóa được biết là các gốc PEG dùng cho protein trị liệu. Thuốc thử và gốc PEG có bán trên thị trường. Các thuốc thử như vậy bao gồm, nhưng không giới hạn ở, phản ứng của polypeptit với PEG được hoạt hóa bởi N-hydroxysuxinimidyl (NHS), suxinimidyl mPEG, $mPEG_2$-N-hydroxysuxinimit, mPEG suxinimidyl alpha-metylbutanoat, mPEG suxinimidyl propionat, mPEG suxinimidyl butanoat, este suxinimidyl của axit mPEG carboxymetyl 3-hydroxybutanoic, PEG hai chức giống hệt-suxinimidyl propionat, PEG hai chức giống hệt propionaldehyt, PEG hai chức giống hệt butyraldehyt, PEG maleimit, PEG hydrazit, p-nitrophenyl-cacbonat PEG, mPEG-benzotriazol cacbonat, propionaldehyt PEG, mPEG butryaldehyt, mPEG2 mạch nhánh butyraldehyt, mPEG axetyl, mPEG piperidon, mPEG metylketon, mPEG "không cầu nối" maleimit, mPEG vinyl sulfon, mPEG thiol, mPEG orthopyridylthioeste, mPEG orthopyridyl disulfua, Fmoc-PEG-NHS, Boc-PEG-NHS, vinylsulfon PEG-NHS, acrylat PEG-NHS, fluoresxein PEG-NHS, và biotin PEG-NHS (xem *ví dụ,* Monfardini *et al.*(1995) *Bioconjugate Chem.* 6:62-69; Veronese *et al.* (1997) *J. Bioactive Compatible Polymers* 12:197-207; U.S. 5,672,662; U.S. 5,932,462; U.S. 6,495,659; U.S. 6,737,505; U.S. 4,002,531; U.S. 4,179,337; U.S.

5,122,614; U.S. 5,324,844; U.S. 5,446,090; U.S. 5,612,460; U.S. 5,643,575; U.S. 5,766,581; U.S. 5,795,569; U.S. 5,808,096; U.S. 5,900,461; U.S. 5,919,455; U.S. 5,985,263; U.S. 5,990, 237; U.S. 6,113,906; U.S. 6,214,966; U.S. 6,258,351; U.S. 6,340,742; U.S. 6,413,507; U.S. 6,420,339; U.S. 6,437,025; U.S. 6,448,369; U.S. 6,461,802; U.S. 6,828,401; U.S. 6,858,736; U.S. 2001/0021763; U.S. 2001/0044526; U.S. 2001/0046481; U.S. 2002/0052430; U.S. 2002/0072573; U.S. 2002/0156047; U.S. 2003/0114647; U.S. 2003/0143596; U.S. 2003/0158333; U.S. 2003/0220447; U.S. 2004/0013637; US 2004/0235734; WO 05/00360; U.S. 2005/0114037; U.S. 2005/0171328; U.S. 2005/0209416; EP 01064951; EP 0822199; WO 00176640; WO 00/02017; WO 02/49673; WO 94/28024; và WO 01/87925).

Trong một ví dụ, polyetylen glycol có phân tử lượng nằm trong khoảng từ 3 kD đến 50 kD, và thường nằm trong khoảng từ 5 kD đến 30 kD. Việc gắn cộng hóa trị PEG với thuốc (gọi là "PEGyl hóa") có thể được thực hiện bằng các kỹ thuật tổng hợp hóa học đã biết. Ví dụ, việc PEGyl hóa protein có thể được thực hiện bằng cách cho PEG đã được hoạt hóa bằng NHS phản ứng với protein trong các điều kiện phản ứng thích hợp.

Trong khi nhiều phản ứng đã được mô tả đối với PEGyl hóa, các dạng mà có thể áp dụng chung nhất tạo tính định hướng, sử dụng các điều kiện phản ứng vừa phải, và không cần xử lý thêm tiếp theo để loại bỏ các chất xúc tác độc hại hoặc sản phẩm phụ. Ví dụ, monometoxy PEG (mPEG) có duy nhất một đầu phản ứng hydroxyl, và do đó việc sử dụng nó làm hạn chế nhất định tính không đồng nhất của hỗn hợp sản phẩm PEG-protein thu được. Việc hoạt hóa nhóm hydroxyl ở đầu polyme đối diện với nhóm metoxy tận cùng nói chung là cần để thực hiện hữu hiệu PEGyl hóa protein, với mục đích tạo ra PEG dẫn xuất dễ bị tấn công ái nhân hơn. Tấn công ái nhân thường là nhóm epsilon-amino của gốc lysyl, nhưng các amin khác cũng có thể phản ứng (*ví dụ,* alpha-amin đầu tận cùng N hoặc các amin vòng của histidin) nếu các điều kiện tại chỗ là hợp lý. Gắn trực tiếp khác là khả thi trong protein chứa một lysin hoặc cystein. Gốc cystein có thể được nhắm đích bằng PEG-maleimit cho cải biến đặc hiệu thiol. Theo cách khác, PEG hydrazit có thể được phản ứng với enzym phân hủy hyaluronan được oxy hóa bởi periodat và được khử với sự có mặt $NaCNBH_3$. Cụ thể hơn, đường CMP được PEGyl hóa có thể được phản ứng với enzym phân hủy hyaluronan với sự có mặt của glycosyl-transferaza thích hợp. Một kỹ thuật là kỹ thuật “PEGyl hóa” trong đó

một số phân tử polyme là liên hợp với polypeptit nghiên cứu. Khi sử dụng kỹ thuật này hệ miễn dịch có những khó khăn trong nhận biết các epitop trên bề mặt polypeptit đảm trách sự tạo kháng thể, nhờ đó làm giảm đáp ứng miễn dịch. Đối với polypeptit được đưa một cách trực tiếp vào hệ tuần hoàn của cơ thể người tạo ra tác dụng sinh lý cụ thể (*tức là,* dược phẩm) đáp ứng miễn dịch tiềm tàng điển hình là đáp ứng IgG và/hoặc IgM, trong khi polypeptit mà được hít vào qua hệ hô hấp (*tức là,* polypeptit công nghiệp) tiềm ẩn khả năng gây ra đáp ứng IgE (*tức là,* đáp ứng dị ứng). Một trong nhưng giả thuyết giải thích đáp ứng miễn dịch giảm là các phân tử polyme che chắn (các) epitop trên bề mặt polypeptit đảm trách đáp ứng miễn dịch dẫn đến sự hình thành kháng thể. Giả thuyết khác hoặc ít nhất một phần yếu tố là thể liên hợp càng nặng, đáp ứng miễn dịch thu được càng giảm.

Thông thường, để tạo ra polypeptit MTSP-1 được cải biến PEGyl hóa được đưa ra trong bản mô tả này, các gốc PEG được liên hợp, qua gắn cộng hóa trị, với các polypeptit. Kỹ thuật PEGyl hóa bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các cầu nối và hóa học liên hợp chuyên dụng (xem *ví dụ*, Harris (2002) *Adv. Drug Deliv. Rev*. 54:459-476), gắn nhiều gốc PEG với một vị trí liên hợp (như qua sử dụng PEG mạch nhánh; xem *ví dụ*, Veronese *et al.* (2002) *Bioorg. Med. Chem. Lett*. 12:177-180), PEGyl hóa đặc hiệu vị trí và/hoặc mono-PEGyl hóa (xem *ví dụ*, Chapman *et al.* (1999) *Nature Biotech*. 17:780-783), và PEGyl hóa đặc hiệu vị trí bằng enzym (xem *ví dụ*, Sato (2002), *Adv. Drug Deliv. Rev*., 54:487-504). Các phương pháp và kỹ thuật được mô tả trong lĩnh vực này có thể tạo ra protein có 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc lớn hơn 10 PEG hoặc dẫn xuất PEG gắn với đơn phân tử protein (xem *ví dụ*, Công bố đơn patent Mỹ số 2006/0104968).

b. Protein dung hợp

Việc điều chế các thể liên hợp của protein trị liệu với các gốc khác, như PEGyl hóa, liên hợp với albumin, nhắm đích các gốc, như kháng thể và mảnh liên kết kháng nguyên của chúng, globulin miễn dịch, dung hợp fc, dung hợp với albumin (HSA), protein dung hợp XTEN, cải biến mẫu hình glycosyl hóa là đã biết (xem, Strohl (2015) *BioDrugs* 29:215-239 về đánh giá tổng quan nhiều protein dung hợp để cải thiện đặc tính dược động học của protein trị liệu). Bất kỳ cách thức đã biết này để cải

thiện các đặc tính dược lý của chất trị liệu đều có thể được áp dụng cho polypeptit MTSP-1 được cải biến được đưa ra trong bản mô tả này.

Protein dung hợp chứa polypeptit MTSP-1 được cải biến được đưa ra trong bản mô tả này và một hoặc nhiều polypeptit khác cũng được đề xuất. Dược phẩm chứa protein dung hợp như vậy được bào chế để dùng bằng đường thích hợp được đề xuất. Protein dung hợp được tạo ra bằng cách liên kết theo bất kỳ trật tự nào polypeptit MTSP-1 được cải biến và polypeptit khác, như kháng thể hoặc mảnh của chúng, yếu tố sinh trưởng, thụ thể, phối tử và chất như vậy khác nhằm tạo điều kiện thuận lợi cho việc tinh chế proteaza, biến đổi đặc tính dược lực học của Polypeptit MTSP-1 bằng cách định hướng polypeptit MTSP-1 được cải biến đến tế bào hoặc mô đích, và/hoặc gia tăng sự biểu hiện hoặc sự tiết của polypeptit MTSP-1 được cải biến. Bên trong polypeptit MTSP-1 được cải biến protein dung hợp, polypeptit MTSP-1 được cải biến có thể tương ứng với tất cả hoặc phần có hoạt tính xúc tác của chúng của Polypeptit MTSP-1. Theo một số phương án, polypeptit MTSP-1 hoặc phần có hoạt tính xúc tác của chúng là polypeptit MTSP-1 được cải biến được đưa ra trong bản mô tả này. Protein dung hợp được đưa ra trong bản mô tả này vẫn giữ được căn bản tất cả các tính đặc hiệu và/hoặc tính chọn lọc của chúng đối với protein bổ thể C3. Nói chung, polypeptit dung hợp MTSP-1 vẫn giữ được ít nhất khoảng 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90% hoặc 95% tính đặc hiệu cơ chất và/hoặc tính chọn lọc so với polypeptit MTSP-1 không dung hợp, bao gồm 96%, 97%, 98%, 99% hoặc lớn hơn tính đặc hiệu cơ chất so với polypeptit MTSP-1 không dung hợp.

Liên kết của polypeptit MTSP-1 được cải biến và polypeptit khác có thể được tác động một cách trực tiếp hoặc gián tiếp qua cầu nối. Trong một ví dụ, liên kết có thể là bằng liên kết hóa học, như qua chất hai nhóm chức khác nhau hoặc liên kết thiol hoặc các liên kết như vậy khác. Dung hợp của Polypeptit MTSP-1 với polypeptit khác có thể là ở đầu tận cùng N hoặc C của polypeptit MTSP-1. Các ví dụ không giới hạn về các polypeptit mà có thể được sử dụng trong protein dung hợp với polypeptit MTSP-1 được cải biến được đưa ra trong bản mô tả này bao gồm, ví dụ, polypeptit GST (glutathion S-transferaza), vùng Fc từ globulin miễn dịch G, hoặc trình tự tín hiệu khác loại. Protein dung hợp có thể chứa các thành phần bổ sung, như protein liên kết maltoza của *E. coli* (MBP) mà hỗ trợ trong việc hấp thu protein bởi tế bào (xem, Công bố đơn patent quốc tế số WO 01/32711).

Protein dung hợp Polypeptit MTSP-1 có thể được tạo ra bằng kỹ thuật tái tổ hợp chuẩn. Ví dụ, các mảnh ADN mã hóa các trình tự polypeptit khác nhau có thể được gắn cùng nhau trong khung đọc theo kỹ thuật thông thường, *ví dụ,* bằng sử dụng đầu bằng hoặc đầu so le (đầu dính) để gắn, cắt bằng enzym giới hạn tạo ra các đầu thích hợp, làm đầy các đầu dính khi thích hợp, xử lý phosphataza kiềm để tránh sự ghép nối không mong muốn, và gắn bằng enzym. Theo phương án khác, gen dung hợp có thể được tổng hợp bằng kỹ thuật thông thường bao gồm máy tổng hợp ADN tự động. Theo cách khác, Khuếch đại mảnh gen bằng PCR có thể được thực hiện sử dụng các mồi neo mà tạo ra các phần nhô ra bổ trợ giữa hai mảnh gen liên tiếp mà có thể tiếp theo được ủ và tái khuếch đại tạo ra trình tự gen dạng khảm (xem, *ví dụ,* Ausubel *et al.* (eds.) CURRENT PROTOCOLS in MOLECULAR BIOLOGY, John Wiley & Sons, 1992). Moreover, nhiều vectơ biểu hiện có bán trên thị trường mà mã hóa sẵn gốc dung hợp (*ví dụ,* polypeptit GST). Axit nucleic mã hóa MTSP-1 có thể được tách dòng trong vectơ biểu hiện sao cho gốc dung hợp được liên kết trong khung đọc với polypeptit MTSP-1.

Protein dung hợp Fc, dung hợp với albumin huyết thanh người, dung hợp với peptit đầu tận cùng carboxy là các cải biến đã biết để cải thiện dược động học của peptit hoặc thuốc sinh học. Trong số các cải biến này là liên hợp với monometoxy poly-etylen glycol (PEG) mạch thẳng hoặc mạch nhánh, tạo ra gia tăng phân tử lượng và bán kính thủy động lực học, và làm giảm tốc độ lọc của cầu thận.

Phương án khác để cải thiện thông số dược động học bao gồm cải biến mẫu hình glycosyl hóa, tạo ra mức thanh thải giảm và kéo dài thời gian bán hủy.

7. Phân tử axit nucleic

Các phân tử axit nucleic mã hóa Polypeptit MTSP-1 được đưa ra trong bản mô tả này. Phân tử axit nucleic bao gồm các biến thể alen hoặc các biến thể cắt ghép của bất kỳ polypeptit MTSP-1 được mã hóa, hoặc phần có hoạt tính xúc tác của chúng. theo một phương án, phân tử axit nucleic được đưa ra trong bản mô tả này có ít nhất 50, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 91, 92, 93, 94, 95, hoặc 99% giống hệt trình tự hoặc lai trong các điều kiện nghiêm ngặt trung bình hoặc cao dọc theo ít nhất 70% chiều dài đầy đủ của bất kỳ polypeptit MTSP-1 được mã hóa bởi axit nucleic, hoặc phần có hoạt tính xúc tác của chúng. Theo phương án khác, phân tử axit nucleic có thể bao gồm các

dạng với trình tự codon suy biến của bất kỳ polypeptit MTSP-1 hoặc phần có hoạt tính xúc tác của chúng như các dạng được đưa ra trong bản mô tả này. Ví dụ phân tử axit nucleic, mã hóa proteaza kiểu dại hoặc được cải biến , hoặc phần có hoạt tính xúc tác của chúng, có trình tự nucleotit như nêu trong bất kỳ SEQ ID NO: 60-98.

Phân tử axit nucleic, hoặc protein dung hợp chứa phần có hoạt tính xúc tác của phân tử axit nucleic, liên kết hoạt động với khởi điểm, như khởi điểm cảm ứng để biểu hiện trong tế bào động vật có vú cũng được đề xuất. Các khởi điểm như vậy bao gồm, nhưng không giới hạn ở, khởi điểm CMV và SV40; khởi điểm adenovirut, như khởi điểm gen E2, mà đáp ứng với protein ung thư HPV E7; khởi điểm PV, như khởi điểm PBV p89 đáp ứng với protein PV E2; và các khởi điểm khác mà được hoạt hóa bằng HIV hoặc PV hoặc các gen ung thư.

Proteaza MTSP-1 được đưa ra trong bản mô tả này, cũng có thể được phân phối đến tế bào trong vectơ chuyển gen. Vectơ chuyển cũng có thể mã hóa (các) chất trị liệu khác để điều trị bệnh hoặc rối loạn, như bệnh viêm khớp dạng thấp hoặc bệnh tim mạch hoặc AMD hoặc DGF, mà proteaza được dùng. Vectơ chuyển mã hóa proteaza có thể được sử dụng qua đường toàn thân, bằng cách dùng axit nucleic cho đối tượng. Ví dụ, vectơ chuyển có thể là vectơ của virut, như vectơ adenovirut. Vectơ mã hóa proteaza cũng có thể được hợp nhất vào các tế bào gốc và các tế bào gốc như vậy được dùng cho đối tượng như bằng cách cấy hoặc ghép tế bào gốc tại các vị trí cho trị liệu. Ví dụ, tế bào gốc trung mô (MSC) có thể được thao tác di truyền để biểu hiện proteaza và các MSC được ghép như vậy tại vị trí cấy ghép cho trị liệu.

G. Dược phẩm, bào chế và liều lượng

Dược phẩm chứa polypeptit MTSP-1 được cải biến, MTSP-1 được cải biến protein dung hợp hoặc phân tử axit nucleic mã hóa, có thể được bào chế trong bất kỳ cách thức thông thường bằng cách trộn lượng đã chọn của polypeptit với một hoặc nhiều chất mang hoặc tá dược chấp nhận được về mặt sinh lý. Việc chọn chất mang hoặc tá dược đã biết đối với người có hiểu biết trung bình và có thể phụ thuộc vào một số thông số. Các thông số này bao gồm, ví dụ, cách dùng (*tức là,* toàn thân, miệng, mũi, phổi, tại chỗ, khu trú hoặc bất kỳ cách thức khác) và rối loạn được điều trị. Dược phẩm được đưa ra trong bản mô tả này có thể được bào chế cho việc dùng liều đơn (trực tiếp) hoặc cho việc pha loãng hoặc cải biến khác. Nồng độ của hợp chất trong

chế phẩm là hữu hiệu để phân phối lượng, khi dùng, hữu hiệu cho điều trị dự tính. Thông thường, chế phẩm được bào chế cho việc dùng liều đơn. Để bào chế chế phẩm, tỷ lượng theo trọng lượng của hợp chất hoặc hỗn hợp của chúng được hòa tan, được tạo huyền phù, được tạo phân tán hoặc nếu không thì được trộn trong tá dược lỏng đã chọn ở nồng độ hữu hiệu sao cho tình trạng điều trị được làm dịu hoặc làm thuyên giảm. Chất mang hoặc tá dược lỏng thích hợp cho việc dùng hợp chất được đưa ra trong bản mô tả này bao gồm bất kỳ chất mang như vậy đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này là thích hợp cho cách dùng cụ thể.

1. Dùng polypeptit MTSP-1 được cải biến

Các polypeptit có thể được bào chế dưới dạng hoạt chất dược duy nhất trong chế phẩm hoặc có thể được kết hợp với các hoạt chất khác. Các polypeptit có thể được nhắm đích phân phối, như bằng liên hợp với chất nhắm đích, như kháng thể. Huyền phù liposom, bao gồm liposom nhắm đích mô, cũng có thể thích hợp làm chất mang dược dụng. Các chế phẩm này có thể là được điều chế theo các phương pháp đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Ví dụ, chế phẩm liposom có thể là được điều chế như được mô tả trong Patent Mỹ số 4,522,811. Phân phối liposom cũng có thể bao gồm chế phẩm giải phóng chậm, bao gồm chất nền dược như gel colagen và liposom được cải biến bằng fibronectin (xem, ví dụ, Weiner *et al.* (1985) *J Pharm Sci.* 74(9): 922-5).

Hoạt chất được bao gồm trong chất mang dược dụng trong an lượng đủ để tạo ra tác dụng hữu hiệu trị liệu khi không có tác dụng phụ không mong muốn đối với đối tượng được điều trị. Nồng độ hữu hiệu trị liệu có thể được xác định bằng thực nghiệm bằng cách thử nghiệm hợp chất trong đã biết in vitro và các hệ in vivo, như các thử nghiệm được đưa ra trong bản mô tả này.

Polypeptit MTSP-1 được đưa ra trong bản mô tả này (*tức là,* hoạt chất) có thể được dùng in vitro, *ex vivo*, hoặc in vivo bằng cách cho hỗn hợp, như dịch thể, như dịch thủy tinh, hoặc mẫu mô khác, tiếp xúc với polypeptit MTSP-1 được đưa ra trong bản mô tả này, bao gồm bất kỳ polypeptit MTSP-1 được cải biến được đưa ra trong bản mô tả này. Ví dụ, khi dùng hợp chất *ex vivo*, dịch thể hoặc mẫu mô từ đối tượng có thể được tiếp xúc với polypeptit MTSP-1 mà được bao trên ống hoặc cái lọc, như ví dụ, ống hoặc cái lọc trong máy bắc cầu nhân tạo. Khi dùng in vivo, hoạt chất có thể

được dùng bằng bất kỳ đường thích hợp, ví dụ, qua đường miệng, qua đường mũi, qua đường phổi, ngoài đường tiêu hóa, qua đường trong tĩnh mạch, qua đường trong da, qua đường trong dịch thủy tinh, qua đường quanh mắ, qua đường dưới da, hoặc qua đường khu trú, ở dạng lỏng, bán lỏng hoặc dạng rắn và được bào chế theo cách thích hợp cho mỗi đường dùng. Việc xác định liều lượng là nằm trong khả năng của bác sỹ, và có thể là chức năng của rối loạn, đường dùng và đối tượng cụ thể. Liều lượng được lấy làm ví dụ sẽ được định liều ở 0,1 - 1 mg.

Polypeptit MTSP-1 được cải biến và muối và solvat dược dụng có thể được bào chế cho việc dùng bằng cách xông (qua miệng hoặc mũi), qua đường miệng, qua da, qua đường phổi, ngoài đường tiêu hóa hoặc qua đường trực tràng. Để dùng bằng cách xông, polypeptit MTSP-1 được cải biến có thể được phân phối ở dạng thuốc xịt khí dung từ túi nén hoặc bình nén khí dung với sử dụng của chất đẩy thích hợp, *ví dụ*, diclodiflometan, tricloflometan, diclotetrafloetan, cacbon dioxit hoặc khí thích hợp khác. trong trường hợp của khí dung nén, đơn vị liều có thể được xác định bằng cách bố trí van phân phối lượng định trước. Viên nang và ống, *ví dụ,* làm bằng gelatin để sử dụng trong máy xông hoặc máy thổi, có thể được bào chế chứa hỗn hợp bột gồm hợp chất trị liệu và nền bột thích hợp như lactoza hoặc tinh bột.

Để dùng qua đường phổi đến phổi, polypeptit MTSP-1 được cải biến có thể được phân phối ở dạng thuốc xịt khí dung từ bình nén khí dung, bình nén khí dung kiểu tuabin, hoặc máy xông qua đường miệng liều định trước có kiểm soát bằng bộ vi xử lý với sử dụng chất đẩy thích hợp. Nói chung, cỡ hạt khí dung là nhỏ, như nằm trong khoảng từ 0,5 đến 5 micron. Trong trường hợp của dược phẩm được bào chế để dùng qua đường phổi, chất tẩy rửa hoạt động bề mặt thường không được sử dụng. Phân phối thuốc qua đường phổi là phương pháp dùng toàn thân không xâm lấn đầy triển vọng. Phổi là đường hấp dẫn để phân phối thuốc, chủ yếu do diện tích bề mặt cao cho việc hấp thu, biểu mô nang mỏng, phân bố mạch rộng, thiếu chuyển hóa qua gan lần đầu, và hoạt tính chuyển hóa tương đối thấp.

Để dùng qua đường miệng, dược phẩm có thể có dạng, ví dụ, viên nén, viên tròn, huyền phù lỏng, hoặc viên nang được điều chế bằng phương pháp thông thường với tá dược dược dụng như chất liên kết (*ví dụ,* tinh bột ngô đã gelatin hóa sơ bộ, polyvinylpyrolidon hoặc hydroxypropyl metylxenluloza); chất độn (*ví dụ,* lactoza,

xenluloza vi tinh thể hoặc canxi hydro phosphat); chất làm trơn (*ví dụ,* magie stearat, bột talc hoặc silica); chất gây rã (*ví dụ,* tinh bột khoai tây hoặc natri tinh bột glycolat); hoặc chất làm ướt (*ví dụ,* natri lauryl sulphat). Viên nén có thể được bao bằng các phương pháp đã biết rõ trong lĩnh vực này. Chế phẩm lỏng để dùng qua đường miệng có thể có dạng, ví dụ, dung dịch, xi rô hoặc huyền phù, hoặc chúng có thể có mặt dưới dạng sản phẩm khô để pha chế với nước hoặc chất dẫn thuốc thích hợp khác trước khi sử dụng. Các chế phẩm lỏng như vậy có thể là được điều chế bằng phương pháp thông thường với chất phụ gia dược dụng như chất tạo huyền phù (*ví dụ,* xi rô sorbitol, dẫn xuất xenluloza hoặc chất béo ăn được được hydro hóa); chất nhũ hóa (*ví dụ,* lexitin hoặc acacia); chất dẫn thuốc không nước (*ví dụ,* dầu hạnh nhân, este dầu, rượu etylic hoặc dầu thực vật phân đoạn); và chất bảo quản (*ví dụ,* metyl hoặc propyl-p-hydroxybenzoat hoặc axit sorbic). Các chế phẩm cũng có thể chứa muối đệm, chất điều vị, chất màu và chất ngọt nếu thích hợp.

Các chế phẩm để dùng qua đường miệng có thể được bào chế để giải phóng hoạt chất có kiểm soát. Để dùng chế phẩm qua đường má có thể có dạng viên nén hoặc viên ngậm hình thoi được bào chế theo cách thức thông thường.

Polypeptit MTSP-1 được cải biến có thể được bào chế dưới dạng chế phẩm lưu. Các chế phẩm có tác dụng kéo dài như vậy có thể được dùng bằng cách cấy (ví dụ, qua đường dưới da hoặc qua đường trong cơ) hoặc bằng tiêm qua đường trong cơ. Do đó, ví dụ, hợp chất trị liệu có thể được bào chế với vật liệu polyme hoặc kỵ nước thích hợp (ví dụ dưới dạng nhũ tương trong dầu chấp nhận được) hoặc nhựa trao đổi ion, hoặc dưới dạng dẫn xuất ít tan, ví dụ, dưới dạng muối ít tan.

Polypeptit MTSP-1 được cải biến có thể được bào chế để dùng ngoài đường tiêu hóa bằng cách tiêm (*ví dụ,* bằng tiêm liều lớn hoặc truyền liên tục). Các chế phẩm để tiêm có thể có mặt dưới dạng liều đơn vị (*ví dụ,* trong ampun hoặc trong vật đựng đa liều) với chất bảo quản thêm vào. Chế phẩm có thể ở các dạng như huyền phù, dung dịch hoặc nhũ tương trong chất dẫn thuốc chứa dầu hoặc nước và có thể chứa các chất bào chế như chất tạo huyền phù, chất ổn định và/hoặc chất phân tán. Theo cách khác, hoạt chất có thể là ở dạng bột đông khô để pha chế với chất dẫn thuốc thích hợp, *ví dụ*, nước vô trùng không chứa pyrogen, trước khi sử dụng.

Polypeptit MTSP-1 được cải biến có thể được bào chế để phân phối đến mắt hoặc liên quan đến mắt. Phân phối thuốc đến mắt bao gồm, ví dụ, khu trú, qua đường miệng hoặc toàn thân, và/hoặc tiêm. Ví dụ, polypeptit MTSP-1 được cải biến hoặc dược phẩm chứa polypeptit MTSP-1 được cải biến có thể được dùng khu trú, như ở dạng thuốc nhỏ mắt. Trong ví dụ khác, polypeptit MTSP-1 được cải biến hoặc dược phẩm chứa polypeptit MTSP-1 được cải biến có thể được dùng quanh mắt và/hoặc trong dịch thủy tinh, như, ví dụ, bằng cách tiêm quanh mắt hoặc trong dịch thủy tinh.

Polypeptit MTSP-1 được cải biến hoặc dược phẩm chứa polypeptit MTSP-1 được cải biến hoặc axit nucleic mã hóa polypeptit MTSP-1 được cải biến có thể được bào chế để dùng toàn thân để điều trị DGF. Trong ví dụ khác, polypeptit MTSP-1 được cải biến hoặc dược phẩm chứa polypeptit MTSP-1 được cải biến hoặc axit nucleic mã hóa polypeptit MTSP-1 được cải biến được truyền hoặc tiêm trực tiếp vào thận hoặc vào mô hoặc cơ quan liền kề hoặc quanh thận cấy ghép. Polypeptit MTSP-1 được cải biến hoặc dược phẩm chứa polypeptit MTSP-1 được cải biến có thể được dùng trước khi cấy ghép mảnh dị ghép hoặc vào lúc cấy ghép với việc dùng liên tục một cách lâu dài, và/hoặc có thể được dùng trong giai đoạn thải loại trong trường hợp giai đoạn như vậy xảy ra.

Dược phẩm có thể được bào chế để dùng tại chỗ hoặc khu trú, như để dùng khu trú ở da (qua da) và màng nhầy, như trong mắt, ở dạng gel, kem, và nước xức và để dùng đến mắt hoặc để dùng trong túi chứa dịch hoặc trong tủy sống. Các dung dịch như vậy, đặc biệt các dạng dự tính để dùng cho mắt, có thể được bào chế dưới dạng dung dịch đẳng trương 0,01% - 10% và pH khoảng 5-7 với muối thích hợp. Hợp chất có thể được bào chế dưới dạng khí dung để dùng khu trú, như bằng cách xông (xem, ví dụ, Patent Mỹ các số 4,044,126, 4,414,209 và 4,364,923, mà mô tả khí dung để phân phối steroit hữu ích để điều trị bệnh viêm, đặc biệt bệnh hen).

Nồng độ của hoạt chất trong dược phẩm phụ thuộc vào sự hấp thu, bất hoạt và tốc độ bài tiết hoạt chất, chế độ liều, và lượng được dùng cũng như các yếu tố khác đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Như được mô tả thêm trong bản mô tả này, liều lượng có thể được xác định bằng thực nghiệm sử dụng so sánh các đặc tính và hoạt tính (*ví dụ,* phân cắt một hoặc nhiều protein bổ thể) của

polypeptit MTSP-1 được cải biến so với polypeptit MTSP-1 không được cải biến và/hoặc kiểu dại và/hoặc tham chiếu.

Chế phẩm, nếu cần, có thể chứa trong gói, trong kit hoặc dụng cụ phân phối, mà có thể chứa một hoặc nhiều dạng liều đơn vị chứa hoạt chất. Trong một số ví dụ, chế phẩm có thể được bao trên dụng cụ, như ví dụ trên ống hoặc cái lọc, ví dụ, trong máy bắc cầu nhân tạo. Gói, ví dụ, chứa lá kim loại hoặc nhựa, như vỉ. Vỉ hoặc dụng cụ phân phối có thể kèm theo hướng dẫn sử dụng. Chế phẩm chứa hoạt chất có thể được đóng gói dưới dạng vật phẩm chứa vật liệu đóng gói, chất được đưa ra trong bản mô tả này, và nhãn chỉ định rối loạn mà chất này cần được dùng.

Cũng được đề xuất là chế phẩm chứa phân tử axit nucleic, bao gồm vectơ biểu hiện, mã hóa polypeptit MTSP-1. Theo một số phương án, chế phẩm chứa các phân tử axit nucleic mã hóa polypeptit MTSP-1 và vectơ biểu hiện mã hóa chúng là thích hợp cho liệu pháp gen. Thay vì phân phối protein, axit nucleic có thể được dùng in vivo, như qua đường toàn thân hoặc bằng đường khác, hoặc *ex vivo*, như bằng cách lấy tế bào ra, bao gồm tế bào lympho, đưa axit nucleic này vào, và đưa trở lại vật chủ hoặc thể nhận tương thích.

2. Dùng axit nucleic mmã hóa polypeptit MTSP-1 được cải biến (Liệu pháp gen)

Polypeptit MTSP-1 có thể được phân phối đến tế bào và mô bằng sự biểu hiện của phân tử axit nucleic. Polypeptit MTSP-1 có thể được dùng dưới dạng các phân tử axit nucleic mã hóa polypeptit MTSP-1, bao gồm kỹ thuật *ex vivo* và biểu hiện in vivo trực tiếp. Axit nucleic có thể được phân phối đến tế bào và mô bằng bất kỳ phương pháp đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Axit nucleic được phân lập có thể được hợp nhất vào vectơ để tiếp tục thao tác. Axit nucleic được lấy làm ví dụ là bất kỳ axit nucleic mà mã hóa hoặc lai trong điều kiện nghiêm ngặt trung bình đến cao với axit nucleic mà mã hóa polypeptit MTSP-1, hoặc phần có hoạt tính xúc tác của chúng có trình tự axit amin nêu trong bất kỳ SEQ ID NO: 21-59. Phân tử axit nucleic được lấy làm ví dụ, mã hóa polypeptit MTSP-1 được cải biến, hoặc phần có hoạt tính xúc tác của chúng, có trình tự nucleotit như nêu trong bất kỳ SEQ ID NO:60-98.

Các phương pháp dùng polypeptit MTSP-1 bằng sự biểu hiện của phân tử axit nucleic mã hóa bao gồm việc dùng vectơ tái tổ hợp. Vectơ có thể được thiết kế để giữ lại episom, như bằng cách đưa vào điểm khởi đầu sao chép hoặc có thể được thiết kế để hợp nhất vào nhiễm sắc thể trong tế bào. Polypeptit MTSP-1 cũng có thể được sử dụng trong trị liệu biểu hiện gen *ex vivo* bằng cách sử dụng vectơ. Các vectơ dùng cho liệu pháp gen và các phương pháp phân phối thích hợp là đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Ví dụ, tế bào có thể được thao tác di truyền để biểu hiện polypeptit MTSP-1 được cải biến, như bằng cách hợp nhất axit nucleic mã hóa polypeptit MTSP-1 vào vị trí hệ gen, được liên kết hoạt động với trình tự điều hòa hoặc sao cho nó được đặt liên kết hoạt động với trình tự điều hòa trong vị trí hệ gen. Tiếp theo, tế bào như vậy có thể được dùng tại chỗ hoặc qua đường toàn thân cho đối tượng, như bệnh nhân cần điều trị. Vectơ được lấy làm ví dụ cho liệu pháp gen in vivo và *ex vivo* bao gồm vectơ của virut, và vectơ không phải của virut như ví dụ, liposom hoặc nhiễm sắc thể nhân tạo.

Vectơ của virut, bao gồm, ví dụ adenovirut, virut herpes, virut đi kèm adenovirut (AAV), retrovirut, như lentivirut, EBV, SV40, vectơ của virut cự bào, vectơ của virut đậu bò, và các vectơ khác được thiết kế cho liệu pháp gen có thể được áp dụng. Vectơ có thể là các dạng mà vẫn giữ lại episom hoặc các dạng mà có thể hợp nhất vào nhiễm sắc thể của đối tượng được điều trị. Polypeptit MTSP-1 được cải biến có thể được biểu hiện bằng virut, mà được dùng cho đối tượng cần điều trị. Các vectơ của virut thích hợp cho liệu pháp gen bao gồm adenovirut, virut đi kèm adenovirut, retrovirut, lentivirut và các virut khác nêu trên. Ví dụ, kỹ thuật biểu hiện adenovirut là đã biết rõ trong lĩnh vực này và các phương pháp sản xuất và dùng adenovirut cũng là đã biết rõ. Các typ huyết thanh của adenovirut là khả dụng, ví dụ, từ Trung tâm Lưu giữ Giống chuẩn Hoa Kỳ (ATCC, Rockville, MD). Adenovirut có thể được sử dụng *ex vivo*, ví dụ, tế bào được phân lập từ bệnh nhân cần điều trị, và được tải nạp bằng vectơ adenovirut biểu hiện polypeptit MTSP-1 được cải biến. Sau khoảng thời gian nuôi cấy thích hợp, tế bào đã tải nạp được dùng cho đối tượng, tại chỗ và/hoặc qua đường toàn thân. Theo cách khác, hạt adenovirut biểu hiện polypeptit MTSP-1 được phân lập và pha chế trong chất mang dược dụng để phân phối lượng có tác dụng trị liệu để ngăn ngừa, điều trị hoặc làm thuyên giảm bệnh hoặc tình trạng bệnh lý của đối tượng. Theo một phương án, bệnh được điều trị là do sự hoạt hóa bổ thể gây ra. Thông

thường, hạt adenovirut được phân phối ở liều nằm trong khoảng từ 1 hạt đến 1014 hạt/kilogam thể trọng đối tượng, nói chung nằm trong khoảng từ 106 hoặc 108 hạt đến 1012 hạt/kilogam thể trọng đối tượng.

Phân tử axit nucleic có thể được đưa vào nhiễm sắc thể nhân tạo và vectơ khác không phải của virut. Nhiễm sắc thể nhân tạo, như *ACES* (xem, Lindenbaum *et al.* (2004) *Axit nucleic Res.* 32(21):e172) có thể được thao tác di truyền để mã hóa và biểu hiện polypeptit MTSP-1. Nói vắn tắt, nhiễm sắc thể nhân tạo của động vật có vú (MACs) là phương tiện để đưa các chất tải lớn mang thông tin di truyền vào tế bào ở dạng tự sao chép, không hợp nhất. Độc nhất trong số các MAC, Hệ biểu hiện nhiễm sắc thể nhân tạo (Artificial Chromosome Expression System: *ACES*) trên cơ sở ADN vệ tinh của động vật có vú có thể được nhân lên *de novo trong* các dòng tế bào thuộc các loài khác nhau và dễ dàng được tinh chế từ nhiễm sắc thể của tế bào chủ. Tiếp theo, ACES của động vật có vú đã tinh chế có thể được đưa trở lại vào nhiều dòng tế bào nhận trong đó chúng đã được duy trì ổn định dài hạn khi không có áp lực chọn lọc sử dụng hệ ACES. Bằng cách sử dụng phương pháp này, việc tải đặc hiệu một hoặc hai đích gen đã đạt được trong các tế bào LMTK(-) và CHO.

Phương pháp khác để đưa vào axit nucleic mã hóa polypeptit MTSP-1 được cải biến là kỹ thuật thay thế gen hai bước ở nấm men, bằng đầu bằng hệ gen adenovirut đầy đủ (Ad2; Ketner *et al.* (1994) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 91: 6186-6190) được tách dòng trong nhiễm sắc thể nhân tạo của nấm men (Yeast Artificial Chromosome: YAC) và plasmit chứa các trình tự adenovirut để nhắm đích vùng đặc hiệu trong dòng YAC, casset biểu hiện đối với gen nghiên cứu và gen đánh dấu chọn lọc dương và âm. YAC là được đặc biệt quan tâm do chúng cho phép kết hợp các gen lớn hơn. Phương pháp này có thể được sử dụng để cấu trúc vectơ trên cơ sở adenovirut mang axit nucleic mã hóa bất kỳ polypeptit MTSP-1 được cải biến được mô tả để chuyển gen cho tế bào động vật có vú hoặc động vật hoàn chỉnh.

Axit nucleic có thể được bao trong chất dẫn, như liposom, hoặc được đưa vào tế bào, như tế bào vi khuẩn, đặc biệt vi khuẩn giảm độc lực hoặc đưa vào vectơ của virut. Ví dụ, khi liposom được sử dụng, protein mà liên kết với protein màng bề mặt tế bào đi kèm với sự nhập bào có thể được sử dụng để nhắm đích và/hoặc để tạo điều kiện thuận lợi cho việc hấp thu, *ví dụ,* protein capsit hoặc mảnh của chúng hướng tới

loại tế bào cụ thể, kháng thể kháng protein mà trải qua quá trình nhập bào trong chu trình, và protein mà nhắm đích vị trí nội bào và tăng cường thời gian bán hủy nội bào.

Theo một số phương án, mong muốn tạo ra nguồn axit nucleic với chất mà nhắm đích tế bào, như kháng thể đặc hiệu với protein màng bề mặt tế bào hoặc tế bào đích, hoặc phối tử đối với thụ thể trên tế bào đích. Polynucleotit và vectơ biểu hiện được đưa ra trong bản mô tả này có thể được tạo ra bằng bất kỳ phương pháp thích hợp. Cũng được đề xuất là các vectơ axit nucleic chứa các phân tử axit nucleic như được mô tả trên đây. Cũng được đề xuất là các vectơ axit nucleic chứa các phân tử axit nucleic như được mô tả trên đây và các tế bào chứa các vectơ này.

Đối với các phương pháp *ex vivo và in vivo*, các phân tử axit nucleic mã hóa polypeptit MTSP-1 được đưa vào các tế bào mà là từ thể cho thích hợp hoặc đối tượng được điều trị. Các tế bào trong đó axit nucleic có thể được đưa vào nhằm mục đích trị liệu bao gồm, ví dụ, bất kỳ loại tế bào khả dụng mong muốn thích hợp cho bệnh hoặc tình trạng bệnh lý được điều trị bao gồm, nhưng không giới hạn ở, tế bào biểu mô, tế bào nội mô, tế bào sừng, nguyên bào sợi, tế bào cơ, tế bào gan; tế bào máu như tế bào lympho T, tế bào lympho B, bạch cầu mono, đại thực bào, bạch cầu trung tính, bạch cầu ưa eosin, tế bào nhân khổng lồ, tế bào hạt; các tế bào gốc hoặc tế bào tiền thân, bao gồm các tế bào gốc hoặc tế bào tiền thân tạo máu, *ví dụ,* như các tế bào gốc thu được từ tủy xương, máu dây rốn, máu ngoại vi, gan bào thai, và các nguồn khác của chúng.

Để điều trị *ex vivo*, tế bào từ thể cho tương thích với đối tượng được điều trị hoặc tế bào từ đối tượng được điều trị được lấy ra, axit nucleic được đưa vào tế bào này được phân lập và tế bào được cải biến được dùng cho đối tượng. Điều trị bao gồm việc dùng trực tiếp, như, ví dụ, được bao trong màng xốp, mà được cấy vào bệnh nhân (xem, *ví dụ,* U.S. Pat. Nos. 4,892,538 và 5,283,187). Kỹ thuật thích hợp để chuyển axit nucleic vào tế bào động vật có vú in vitro bao gồm sử dụng biến nạp điện liposom và lipit cation (*ví dụ,* DOTMA, DOPE và DC-Chol), vi tiêm, dung hợp tế bào, DEAE-dextran, và phương pháp kết tủa canxi phosphat. Các phương pháp phân phối ADN có thể được sử dụng để biểu hiện Polypeptit MTSP-1 in vivo. Các phương pháp như vậy bao gồm phân phối axit nucleic nhờ liposom và phân phối ADN trần, bao gồm phân phối tại chỗ và toàn thân như sử dụng phân phối bằng biến nạp điện, siêu âm và canxi-

phosphat. Các kỹ thuật khác bao gồm vi tiêm, dung hợp tế bào, chuyển gen qua trung gian nhiễm sắc thể, chuyển gen qua trung gian vi bào và dung hợp hạt hình cầu.

Biểu hiện polypeptit MTSP-1 *in vivo* có thể được liên kết với biểu hiện các phân tử bổ sung. Ví dụ, biểu hiện polypeptit MTSP-1 có thể được liên kết với biểu hiện sản phẩm gây độc tế bào như trong virut được thao tác di truyền hoặc được biểu hiện trong virut gây độc tế bào. Các virut như vậy có thể được nhắm đích tới loại tế bào cụ thể là đích cho tác dụng trị liệu. Polypeptit được biểu hiện MTSP-1 có thể được sử dụng để tăng cường khả năng gây độc tế bào của virut.

Biểu hiện polypeptit MTSP-1 *in vivo* có thể bao gồm liên kết hoạt động phân tử axit nucleic mã hóa polypeptit MTSP-1 với trình tự điều hòa đặc hiệu như khởi điểm đặc hiệu tế bào hoặc khởi điểm đặc hiệu mô. Polypeptit MTSP-1 cũng có thể được biểu hiện từ vectơ mà gây nhiễm và/hoặc sao chép đặc hiệu trong các loại tế bào và/hoặc mô đích. Khởi điểm cảm ứng được có thể được sử dụng để điều hòa chọn lọc sự biểu hiện polypeptit MTSP-1.

Phân tử axit nucleic, như axit nucleic trần hoặc trong vectơ, nhiễm sắc thể nhân tạo, liposom và các chất dẫn thuốc khác có thể được dùng cho đối tượng bằng cách dùng toàn thân, khu trú, tại chỗ và các đường dùng khác. Khi dùng toàn thân và in vivo, phân tử axit nucleic hoặc chất dẫn thuốc chứa phân tử axit nucleic có thể được nhắm đích đến tế bào.

Việc dùng cũng có thể là trực tiếp, như bằng cách dùng vectơ hoặc tế bào mà thường nhắm đích tế bào hoặc mô. Ví dụ, tế bào u và sự tăng sinh có thể được nhắm đích các tế bào để biểu hiện polypeptit MTSP-1 in vivo. Các tế bào được sử dụng để biểu hiện polypeptit MTSP-1 in vivo cũng bao gồm các tế bào tự thân của bệnh nhân. Các tế bào như vậy có thể lấy từ bệnh nhân, axit nucleic để biểu hiện polypeptit MTSP-1 được đưa vào, và tiếp theo được dùng cho bệnh nhân như bằng cách tiêm hoặc ghép.

H. Sử dụng trị liệu và các phương pháp điều trị

Polypeptit MTSP-1 được cải biến được đưa ra trong bản mô tả này nhắm đích protein bổ thể C3 và cho phép điều biến bệnh và rối loạn qua trung gian bổ thể. Proteaza trị liệu, như polypeptit MTSP-1 được cải biến được đưa ra trong bản mô tả này, có nhiều ưu điểm tiềm tàng so với các phương pháp trị liệu thông thường. Ưu

điểm chính trong số chúng là khả năng làm bất hoạt các đích bệnh theo cách thức xúc tác (*tức là* hệ số tỷ lượng một-nhiều). Do đó, proteaza có thể duy trì điều hòa hiệu quả ở nồng độ thấp hơn đáng kể so với nồng độ đích. Các ưu điểm khác biệt khác bao gồm (1) bất hoạt không thuận nghịch; (2) định liều thấp; (3) tần suất định liều giảm; (4) kích thước phân tử nhỏ; (5) khả năng nhắm đích các cải biến sau dịch mã; (6) khả năng trung hòa nồng độ đích cao; và (7) khả năng nhắm đích cách xa vị trí hoạt động. Để làm chất trị liệu, proteaza vẫn phải có các đặc trưng sau: (1) tiếp cận với đích phân tử (ngoại bào), và (2) có tính đặc hiệu đủ nghiêm ngặt đối với đích quyết định tình trạng bệnh. Polypeptit MTSP-1 được cải biến được đưa ra trong bản mô tả này có thể được sử dụng trong điều trị bệnh và rối loạn qua trung gian bổ thể.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này hiểu được vai trò của hệ thống bổ thể trong các quá trình gây bệnh và biết được nhiều bệnh như vậy. Được cung cấp là bàn luận vắn tắt về các bệnh được lấy làm ví dụ và vai trò của protein bổ thể C3 trong căn bệnh học và bệnh học của chúng. Polypeptit MTSP-1 được cải biến và phân tử axit nucleic được đưa ra trong bản mô tả này có thể được sử dụng để điều trị bất kỳ tình trạng mà sự hoạt hóa con đường bổ thể là có liên quan, đặc biệt tình trạng viêm bao gồm tình trạng viêm cấp tính, như sốc nhiễm trùng huyết, và tình trạng viêm mạn tính, như bệnh viêm khớp dạng thấp (RA). Tình trạng viêm và cấp tính có thể được biểu hiện dưới dạng bệnh qua trung gian miễn dịch như ví dụ bệnh tự miễn hoặc tổn thương mô do viêm qua trung gian phức chất miễn dịch gây ra. Tình trạng viêm qua trung gian bổ thể cũng có thể được biểu hiện dưới dạng bệnh thoái hóa thần kinh hoặc bệnh tim mạch mà có các thành phần viêm. Phần này đề xuất việc sử dụng được lấy làm ví dụ, và các phương pháp dùng, polypeptit MTSP-1 được cải biến được đưa ra trong bản mô tả này. Các liệu pháp được mô tả này là ví dụ minh họa và không giới hạn các ứng dụng của polypeptit MTSP-1 được cải biến được đưa ra trong bản mô tả này. Các phương pháp như vậy bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các phương pháp điều trị các tình trạng sinh lý và bệnh lý được mô tả và nêu dưới đây. Các phương pháp như vậy bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các phương pháp điều trị thoái hóa hoàng điểm do tuổi tác (AMD), teo bản đồ (GA), chứng đái hemoglobin kịch phát ban đêm (PNH), trì hoãn chức năng thận ghép (DGF), bệnh nhiễm trùng huyết, bệnh viêm khớp dạng thấp (RA), viêm cầu thận màng tăng sinh (MPGN), luput ban đỏ, bệnh xơ cứng rải rác (MS), bệnh nhược cơ nặng (MG), bệnh hen, bệnh viêm ruột, hội chứng

suy hô hấp, tổn thương mô do viêm cấp tính qua trung gian phức chất miễn dịch (IC), suy đa tạng, bệnh Alzheimer (AD), Tổn thương thiếu máu cục bộ-tái tưới máu do biến cố hoặc điều trị gây ra như nhồi máu cơ tim (MI), đột quỵ, mổ bắc cầu tim phổi nhân tạo (CPB) hoặc mổ bắc cầu động mạch chủ-vành, tạo hình mạch, hoặc lọc máu, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD), bệnh xơ phổi tự phát (vô căn) (IPF) và/hoặc hội chứng Guillain Barre.

Điều trị bệnh và tình trạng bệnh lý bằng polypeptit MTSP-1 được cải biến được đưa ra trong bản mô tả này có thể được tác động bằng bất kỳ đường dùng thích hợp sử dụng các chế phẩm thích hợp như được mô tả trong bản mô tả này bao gồm, nhưng không giới hạn ở, tiêm dưới da, dùng qua đường miệng, trong dịch thủy tinh, quanh mắt và qua da. Nếu cần, liều lượng và thời gian và quy trình điều trị cụ thể có thể được xác định bằng kinh nghiệm hoặc ngoại suy. Ví dụ, các liều được lấy làm ví dụ của polypeptit MTSP-1 kiểu dại hoặc tham chiếu có thể được sử dụng làm khởi điểm để xác định các liều lượng thích hợp. Polypeptit MTSP-1 được cải biến mà có tính đặc hiệu và/hoặc tính chọn lọc cao hơn so với polypeptit MTSP-1 kiểu dại hoặc tham chiếu có thể là hữu hiệu ở liều lượng và hoặc tần suất giảm. Các mức liều có thể được xác định dựa trên nhiều yếu tố, như thể trọng của đối tượng, sức khỏe chung, tuổi tác, hoạt tính của hợp chất cụ thể được sử dụng, giới tính, chế độ ăn, thời gian dùng, tỷ lệ bài tiết, dạng kết hợp thuốc, mức độ nghiêm trọng và thời gian của bệnh, và khuynh hướng của bệnh nhân với bệnh và phán đoán của bác sỹ điều trị. Lượng hoạt chất mà có thể được kết hợp với chất mang tạo ra dạng liều đơn sẽ phụ thuộc vào vật chủ được điều trị và cách dùng cụ thể.

Khi cải thiện tình trạng của bệnh nhân, liều duy trì của hợp chất hoặc chế phẩm có thể được dùng, nếu cần; và liều lượng, dạng liều, hoặc tần suất dùng, hoặc chế phẩm kết hợp của chúng có thể được cải biến. Trong một số trường hợp, đối tượng có thể cần điều trị ngắt quãng trên cơ sở dài hạn khi có bất kỳ tái phát của triệu chứng bệnh.

1. Bệnh qua trung gian hoạt hóa bổ thể

Tầng bổ thể là con dao hai lưỡi, bảo vệ khỏi sự xâm nhập của vi khuẩn và virut bằng cách thúc đẩy thực bào và viêm. Ngược lại, ngay cả khi bổ thể hoạt động bình thường, nó có thể góp phần vào sự phát triển của bệnh bằng cách thúc đẩy viêm tại

chỗ và gây tổn thương cho mô. Do đó, các tác dụng bệnh lý là có trung gian là các chất trung gian mà đảm trách các vai trò bảo vệ của bổ thể. Ví dụ, peptit phản vệ và hóa hướng động C5a định hướng viêm bằng cách huy động và hoạt hóa bạch cầu trung tính, C3a có thể gây hoạt hóa bệnh lý các thể thực bào khác, và phức chất tấn công màng có thể tiêu diệt hoặc làm tổn thương tế bào. Trong một ví dụ, như trong nhiều bệnh tự miễn, bổ thể gây tổn thương mô do nó được hoạt hóa trong các tình huống không thích hợp như bằng kháng thể kháng mô chủ. Trong các tình huống khác, bổ thể có thể được hoạt hóa bình thường, như bằng nhiễm trùng huyết, nhưng vẫn góp phần vào tiến triển bệnh, như trong hội chứng suy hô hấp. Về bệnh lý, bổ thể có thể gây ra tổn thương căn bản cho mạch máu (bệnh viêm mạch), màng nền thận và các tế bào nội mô và biểu mô gắn (bệnh viêm thận), khớp-màng hoạt dịch (bệnh viêm khớp), và hồng cầu (sự tan máu) nếu nó được kiểm soát không đầy đủ.

Bổ thể có vai trò trong quá trình phát sinh bệnh miễn dịch của một số rối loạn, bao gồm bệnh tự miễn như bệnh viêm khớp dạng thấp (xem, *ví dụ*, Wang *et al.* (1995) *Proc. Natl. Acad. Sci.* U.S.A. 92:8955-8959; Moxley *et al.* (1987) *Arthritis & Rheumatism* 30:1097-1104), luput ban đỏ (Wang *et al.* (1996) *Proc. Natl. Acad. Sci.* U.S.A. 90:8563-8568; và Buyon *et al.* (1992) *Arthritis Rheum.* 35:1028-1037) và bệnh viêm cầu thận cấp tính (Couser *et al.* (1995) *J Am Soc Nephrol.* 5:1888-1894). Các bệnh lý khác mà liên quan đến sự hoạt hóa hệ thống bổ thể bao gồm bệnh nhiễm trùng huyết (xem, *ví dụ*, Stove *et al.* (1996) *Clin Diag Lab Immunol* 3:175-183; Hack *et al.* (1989) *Am. J. Med.* 86:20-26), hội chứng suy hô hấp (xem, *ví dụ*, Zilow *et al.* (1990) *Clin. Exp. Immunol.* 79:151-157; và Stevens *et al.* (1986) *J. Clin. Invest.* 77:1812-1816), suy đa tạng (xem, *ví dụ*, Hecke *et al.* (1997) *Shock* 7:74; và Heideman *et al.* (1984) *J. Trauma* 24:1038-1043), tổn thương do thiếu máu cục bộ-tái tưới máu như xảy ra trong bệnh tim mạch như đột quỵ hoặc nhồi máu cơ tim (Austen WG *et al.* (2003) *Int J Immunopathol Pharm* 16(1):1-8), thoái hóa hoàng điểm do tuổi tác (Bradley *et al.* (2011) *Mắt* 25: 683-693; Gemenetzi *et al.* (2016) *Mắt* 30: 1-14) và trì hoãn chức năng thận ghép (Danobeitia et al. (2013) [abstract]. *Am J Transplant.* 13 (suppl 5); Yu *et al.* (2016) *Am J Transplant* 16(9):2589-2597; Castallano *et al.* (2010) *Am J Pathol* 176(4):1648-1659). Một số ví dụ về bệnh qua trung gian bổ thể được mô tả dưới đây.

a. Bệnh viêm khớp dạng thấp

Bệnh viêm khớp dạng thấp (RA) là bệnh viêm mạn tính. Nó là bệnh tự miễn trong đó hệ miễn dịch tấn công các thành phần mô bình thường như thể chúng là các tác nhân gây bệnh xâm nhập. Viêm đi kèm với bệnh viêm khớp dạng thấp chủ yếu tấn công các màng lót của các khớp. Các màng lót mạch máu, tim, và phổi cũng có thể trở nên bị viêm. RA được đặc trưng bởi sự hoạt hóa các tế bào B và các tương bào mà có mặt trong bao hoạt dịch bị viêm, và trong bệnh đã thiết lập là nang lympho và các tâm mầm. Điều này dẫn đến mức cao về sự sản xuất globulin miễn dịch cục bộ và sự lắng đọng phức chất miễn dịch, mà có thể bao gồm các yếu tố dạng thấp IgG và IgM, trong bao hoạt dịch và liên hợp với sụn khớp mà có thể đóng vai trò các chất khởi đầu của tầng bổ thể. Mức cao của các thành phần bổ thể, như C3a, C5a, và C5b-9 đã được phát hiện bên trong các khớp dạng thấp bị viêm. Các thành phần bổ thể này có thể làm trầm trọng thêm viêm đi kèm với RA bằng cách cảm ứng nhiều hoạt tính tiền viêm như ví dụ, các biến đổi về tính thấm của mạch, hóa hướng động bạch cầu, và hoạt hóa và làm tan nhiều loại tế bào.

b. Bệnh nhiễm trùng huyết

Bệnh nhiễm trùng huyết là bệnh do sự nhiễm nghiêm trọng gây ra, như nhiễm khuẩn, dẫn đến đáp ứng miễn dịch toàn thân. Thành phần thành tế bào vi khuẩn, lipopolysacarit, là thường đi kèm với bệnh nhiễm trùng huyết, mặc dù các trường hợp nhiễm vi khuẩn, virut, và nấm khác có thể kích thích các triệu chứng nhiễm trùng huyết. Sốc nhiễm trùng huyết thường xảy ra nếu hệ miễn dịch tự nhiên của cơ thể không thể phòng thủ chống lại vi sinh vật xâm nhật sao cho, ví dụ, kết quả tiền viêm của đáp ứng miễn dịch là gây tổn thương mô chủ. Các giai đoạn sớm của bệnh nhiễm trùng huyết được đặc trưng bởi sự hoạt hóa bổ thể quá mức dẫn đến gia tăng sản xuất các độc tố phản vệ của bổ thể, như C3a, C4a, và C5a mà làm gia tăng tính thấm của mạch, kích thích sản xuất superoxit từ bạch cầu trung tính và kích thích giải phóng histamin. Các tác động của C5a có thể góp phần vào đáp ứng miễn dịch sản xuất với sự nhiễm khuẩn, nhưng nếu vẫn không được điều hòa, C5a cũng có thể là gây tổn thương nghiêm trọng. Trong mẫu viêm được cảm ứng bởi *E.coli*, việc phong bế C5a cải thiện kết quả ở động vật nhiễm trùng huyết bằng cách hạn chế sự hoạt hóa bạch

cầu trung tính qua trung gian C5a mà có thể dẫn đến tổn thương mô qua trung gian bạch cầu trung tính.

Sự suy giảm liên tục đáp ứng miễn dịch bẩm sinh với sự nhiễm khuẩn thường dẫn đến bệnh nhiễm trùng huyết mạn tính hoặc sốc nhiễm trùng huyết, mà có thể là đe dọa đến tính mạng. Trong giai đoạn muộn của bệnh nhiễm trùng huyết, đó là hoạt động "ngủ đông" của bạch cầu trung tính, ngược với sự tăng động xảy ra trong các giai đoạn sớm, mà góp phần vào sự tiến triển bệnh. Trong giai đoạn muộn, các chức năng chính của bạch cầu trung tính bao gồm hóa hướng động, hoạt tính bùng nổ hô hấp, và khả năng diệt khuẩn là giảm. Bổ thể, và cụ thể là C5a, cũng đóng vai trò trong các giai đoạn muộn hơn của bệnh nhiễm trùng huyết. Sự sản xuất quá mức C5a trong bệnh nhiễm trùng huyết là đi kèm với "sự khử hoạt tính" của bạch cầu trung tính trong máu, một quá trình mà có liên quan đến sự giảm điều hòa được cảm ứng bởi C5a đối với thụ thể riêng của nó, C5aR, trên bạch cầu trung tính (Guo *et al.* (2003) *FASEB J* 13:1889). Mức C5aR trên bạch cầu trung tính giảm tương quan với sự giảm khả năng bạch cầu trung tính trong máu liên kết với C5a, đáp ứng hóa hướng động suy giảm, mất khả năng sản xuất superoxit, và hoạt tính diệt khuẩn suy giảm. Tuy nhiên, mức C5aR có thể bắt đầu "phục hồi" trong các giai đoạn muộn hơn của bệnh nhiễm trùng huyết và tương quan với các trường hợp của kết quả bệnh có lợi.

c. Bệnh xơ cứng rải rác

Bệnh xơ cứng rải rác (MS) và mẫu động vật của nó bệnh viễm não tủy dị ứng thực nghiệm (EAE) là bệnh hủy myelin do viêm của hệ thần kinh trung ương (CNS). Trong MS, viêm mô thần kinh gây ra mất myelin, một loại chất béo mà đóng vai trò cách ly để bảo vệ các sợi thần kinh trong não và tủy sống. Sự hủy myelin này để lại nhiều vùng mô sẹo (xơ cứng) dọc theo lớp bao của tế bào thần kinh, mà làm xáo trộn khả năng tế bào thần kinh dẫn truyền các xung điện đến và từ não, gây ra các triệu chứng của MS. MS là có trung gian là sự hoạt hóa tế bào lympho, đại thực bào/vi tế bào thần kinh đệm và hệ thống bổ thể. Sự hoạt hóa bổ thể có thể góp phần vào quá trình gây bệnh đối với các bệnh này qua vai trò kép của nó: khả năng của phức chất cuối đã hoạt hóa C5b-9 thúc đẩy sự hủy myelin và khả năng của C5b-9 dưới mức làm tan bảo vệ tế bào thần kinh đệm ít nhánh (OLG) khỏi bị chết theo chương trình.

d. Bệnh Alzheimer

Bệnh Alzheimer (AD) được đặc trưng bởi các đám rối (các sợi xoắn kép bất thường của protein tau, mà bình thường liên kết với các sợi thoi) và các mảng (các cặn lắng ngoại bào chủ yếu gồm protein dạng tinh bột beta) trong não. Mặc dù, nguyên nhân chính xác của AD chưa hoàn toàn rõ ràng, viêm thần kinh mạn tĩnh trong vùng não bị ảnh hưởng bởi AD chỉ ra rằng các chất trung gian tiền viêm có thể đóng vai trò. Các đám rối và mảng trong não AD bị lắng đọng với các mảnh bổ thể được hoạt hóa, như ví dụ, C4d và C3d. Tương tự, các sợi trục thần kinh loạn dưỡng trong não AD có thể được nhuộm miễn dịch đối với MAC, chỉ ra sự tấn công tự xúc tác các sợi trục thần kinh này và đi kèm là mất sợi trục thần kinh trong AD. Hoạt hóa bổ thể trong AD xảy ra bằng cơ chế không phụ thuộc kháng thể được cảm ứng bởi protein dạng tinh bột beta kết tụ. Ngoài ra, tầng bổ thể có thể được hoạt hóa bởi pentraxin, protein phản ứng C (CRP), và dạng tinh bột P (AP) mà đều được tăng điều hòa trong AD (McGeer *et al*., (2002) *Trends Mol Med* 8:519). Hoạt hóa bổ thể trong AD, được đánh dấu bằng sự gia tăng các chất trung gian bổ thể, được kiểm soát không đầy đủ bằng sự tăng điều hòa bù protein điều hòa bổ thể như, ví dụ, CD59. Do đó, kết quả tiền viêm của sự hoạt hóa bổ thể làm cho sự tiến triển AD trầm trọng thêm và dường như góp phần phá hủy sợi trục thần kinh.

e. Tổn thương do thiếu máu cục bộ-tái tưới máu

Tổn thương do thiếu máu cục bộ-tái tưới máu là tổn thương kéo dài sau biến cố thiếu máu cục bộ và tiếp theo là sự cấp máu trở lại và do đáp ứng viêm với tổn thương do thiếu oxy. Tổn thương do thiếu máu cục bộ-tái tưới máu có thể là cấp tính như trong các quy trình phẫu thuật tim, như ví dụ sau phẫu thuật tim hở hoặc tạo hình mạch, hoặc mạn tính như với suy tim sung huyết hoặc bệnh tim mạch tắc nghẽn. Các ví dụ về tổn thương mà có thể gây ra tổn thương do thiếu máu cục bộ-tái tưới máu bao gồm nhồi máu cơ tim (MI) và đột quỵ. Sự khởi đầu đáp ứng viêm dường như do gia tăng mức oxy trong mô mà xảy ra với tái tưới máu và kèm theo tích tụ các chất chuyển hóa mà có thể tạo ra các gốc không chứa oxy mà có tính kích thích miễn dịch. Tổn thương do thiếu máu cục bộ-tái tưới máu là đi kèm với nhiều biến cố bao gồm mức độ nghiêm trọng của nhồi máu cơ tim, biến cố thiếu máu não cục bộ, thiếu máu ruột cục bộ, và nhiều khía cạnh của phẫu thuật mạch, phẫu thuật tim, chấn thương, và

cấy ghép. Tổn thương được biểu hiện bằng các biến cố viêm hệ miễn dịch bẩm sinh, đặc biệt sự hoạt hóa hệ thống bổ thể, để đáp ứng với mô vừa bị biến đổi dưới dạng không phải của bản thân. Thông thường, tổn thương do thiếu máu cục bộ-tái tưới máu được đặc trưng bởi chứng phù mô gây ra do sự gia tăng tính thấm của mạch, và sự thâm nhiễm tế bào viêm cấp tính gây ra do các bạch cầu có nhân đa hình đi vào.

Hoạt hóa hệ thống bổ thể đóng vai trò trong các biến cố viêm của tổn thương do thiếu máu cục bộ-tái tưới máu. Tổn thương do thiếu máu cục bộ dẫn đến các biến đổi của màng tế bào, tác động đến lipit, hydrat cacbon, hoặc protein của bề mặt ngoài sao cho chúng bộc lộ các epitop được biến đổi và có thể đóng vai trò các kháng nguyên mới (các tự kháng nguyên được cải biến). IgM tuần hoàn nhận biết và liên kết với các kháng nguyên mới này tạo ra phức chất miễn dịch trên bề mặt tế bào tổn thương. Phức chất kháng nguyên-kháng thể tạo thành là các chất hoạt hóa cổ điển của con đường cổ điển của bổ thể, mặc dù tất cả các con đường dường như đều tham gia theo cách nhất định vào các tác dụng làm trầm trọng tổn thương. Sự tham gia của con đường cổ điển của bổ thể vào tổn thương do thiếu máu cục bộ-tái tưới máu được chứng minh bằng chuột nhắt khiếm khuyết di truyền ở C3 hoặc C4 mà biểu hiện sự bảo vệ ngang nhau khỏi tổn thương cục bộ ở chi sau và mẫu động vật tổn thương (Austen *et al.* (2003) *Int J Immunopath Pharm* 16:1). Ngược lại, trong mẫu thận tổn thương do thiếu máu cục bộ, chuột nhắt khiếm khuyết ở C3, C5, và C6 được bảo vệ trong khi chuột nhắt khiếm khuyết ở C4 thì không được bảo vệ, chỉ ra tầm quan trọng của con đường nhánh của bổ thể (Guo *et al.* (2005) *Ann Rev Immunol* 23:821). Các chất trung gian được cảm ứng khi hoạt hóa bổ thể khởi đầu đáp ứng viêm được định hướng tại màng tế bào ở vị trí tổn thương cục bộ.

Cơ chế tác động chính của bổ thể trong tổn thương do thiếu máu cục bộ-tái tưới máu là sự đi vào và hoạt hóa bạch cầu trung tính đến mô viêm bằng thành phần bổ thể, như, ví dụ, C5a. Hoạt hóa bạch cầu trung tính dẫn đến gia tăng sản xuất các loại oxy phản ứng và giải phóng enzym của lysosom trong các cơ quan tổn thương cục bộ mà cuối cùng dẫn đến sự chết tế bào theo chương trình, sự hoại tử, và mất chức năng cơ quan. Sự tạo MAC cuối, C5b-9, cũng góp phần làm tổn thương mô cục bộ trong tổn thương do thiếu máu cục bộ-tái tưới máu.

f. Rối loạn mắt

Ở mắt bình thường, hệ thống bổ thể được hoạt hóa liên tục ở mức thấp; protein điều hòa bổ thể nội nhãn dạng liên kết màng và dạng hòa tan điều hòa chặt chẽ sự hoạt hóa bổ thể mang tính tự phát này. Sự hoạt hóa bổ thể ở mức thấp bảo vệ chống lại tác nhân gây bệnh mà không gây ra bất kỳ tổn thương nào cho mô bản thân và sự mất thị lực. Hệ thống bổ thể và protein điều hòa bổ thể kiểm soát viêm nội nhãn trong bệnh viêm màng mạch nho tự miễn và đóng vai trò quan trọng trong sự phát triển của bệnh viêm giác mạc, thoái hóa hoàng điểm do tuổi tác và bệnh võng mạc do đái tháo đường. Hệ thống bổ thể đóng vai trò quan trọng trong quá trình gây bệnh đối với bệnh võng mạc do đái tháo đường (xem, *ví dụ*, Ghosh *et al.* (2015) *Endocr Rev* 36:272–288) cũng như bệnh thần kinh do đái tháo đường và bệnh tim mạch do đái tháo đường. Sự hoạt hóa bổ thể tự phát có thể gây hại cho mô giác mạc sau nhiễm. Ức chế bổ thể là đích trị liệu liên quan trong điều trị các bệnh mắt (xem, *ví dụ*, Purushottam *et al.* (2007) *Mol Immunol.* 44:3901–3908).

Thoái hóa hoàng điểm do tuổi tác (AMD)

Thoái hóa hoàng điểm do tuổi tác là thuật ngữ lâm sàng mô tả các bệnh mà được đặc trưng bởi sự mất dần thị lực trung tâm. AMD là nguyên nhân hàng đầu gây mất thị lực ở người già ở nhiều nước công nghiệp hóa (Jager *et al.* (2008) *N Engl J Med* 358:2606-2617). Mất thị lực xảy ra do thoái hóa dần hoàng điểm, vùng sau mắt bao gồm mật độ cao quang thụ quan hình nón, mà chuyên về thị lực trung tâm, độ nhạy cao.

AMD có thể biểu hiện là AMD khô (không mạch mới) và/hoặc AMD ướt. AMD khô là phổ biến hơn (85-90% số ca) và dạng nhẹ hơn của AMD, và được đặc trưng bởi các tổn thương nhỏ, tròn, màu trắng-vàng (drusen) trong và dưới hoàng điểm. AMD khô tiến triển, hoặc teo bản đồ, dẫn đến làm mỏng võng mạc do mất quang thụ quan PRE, thoái hóa hoàng điểm và cuối cùng mù lòa. Mặc dù hiếm hơn, mất thị lực đi kèm với AMD ướt nói chung là nghiêm trọng hơn so với trong AMD khô. AMD ướt bao gồm sự tạo mạch máu sinh bệnh, gọi là sự tạo màng mạch mới (CNV), trong đó mạch máu bất thường phát triển bên dưới lớp biểu mô sắc tố võng mạc (RPE) của võng mạc. Sự xâm nhập CNV của võng mạc từ dưới màng mạch qua các khe nứt trong màng Bruch, chất nền ngoại bào giữa màng mạch và biểu mô sắc tố

võng mạc (RPE), hoặc phá vỡ chúng có thể gây ra mất thị lực trong AMD (*ví dụ,* do xuất huyết dưới võng mạc và/hoặc tạo sẹo).

Các dấu hiệu lâm sàng sớm của AMD bao gồm sự dày lên của màng Bruch và sự xuất hiện drusen (Gass, J. D. (1972) *Trans. Am. Ophthalmol. Soc.* 70: 409-36), mà là các chất lắng lipoprotein ngoại bào gồm có protein kết tụ, như albumin, apolipoprotein E (APOE), các thành phần của con đường bổ thể (*ví dụ,* yếu tố bổ thể H (CFH), C1q, C3, C5, C5b, C6, C7, C8, C9, và vitronectin (Hageman *et al.*, (2001) *Prog. Retin. Eye. Res.* 29:95-112; Hageman *et al.* (2005) *Proc. Nat. Acad. Sci.* 102: 7227-7232; Mullins *et al.* (2000) *FASEB J* 14:835-846; Anderson *et al.*, (2010) *Pro. Retin. Mắt Res.* 29:95-112), globulin miễn dịch và/hoặc dạng tinh bột-β (Crabb *et al.* (2002) *Proc Natl Acad Sci* 99:14682-14687; Johnson *et al.* (2002) 99:11830-11835) và các lipit và các thành phần tế bào nằm giữa RPE và màng Bruch. Viêm trong AMD có trung gian là sự mất điều hòa con đường nhánh của bổ thể. Thành phần bổ thể C3 và C5 là các thành phần chính của drusen ở các bệnh nhân mắc AMD (Mullins *et al.*, (2000) *FASEB J* 14, 835-46; Johnson *et al.*, (2000) *Exp Mắt Res* 70, 441-9; Anderson *et al.*, (2002) *Am J Ophthalmol* 134, 411-31; và Leitner *et al.*, (2001) *Exp Mắt Res* 73, 887-96). Có giả thuyết rằng sự phát sinh drusen liên quan đến các quá trình viêm mạn tính mà có thể kích hoạt sự hoạt hóa bổ thể và sự tạo MAC, mà có thể làm tan các tế bào RPE hoặc làm xáo trộn cân bằng nội môi sinh lý trong các tế bào RPE, dẫn đến viêm đặc trưng cho AMD (Johnson *et al.* (2001) *Exp Mắt Res* 73, 887-896). Protein bổ thể (*ví dụ,* C3d) cũng được phát hiện trong máu bệnh nhân mắc AMD (Scholl *et al.*, (2008) *PLoS một* 3: e2593), chỉ ra rằng viêm được cảm ứng bởi AMD có thể là toàn thân. Có bằng chứng di truyền về vai trò của bổ thể trong quá trình gây bệnh AMD khô (Klein *et al.* (2005) *Science* 308(5720):385-389; Yates *et al.*, (2007) *NEJM* 357:553-561) và compstatin (và các dẫn xuất compstatin APL-1 và APL-2) và POT-4 (Potentia Pharmaceuticals), chất ức chế C3 dạng peptit nhỏ, có thể làm chậm sự tiến triển của teo bản đồ (Ricklin *et al.* (2008) *Adv. Exp. Med. Biol.* 632: 273-292) trong AMD, chỉ ra rằng C3 (*tức là,* ức chế C3) là đích khả thi trong điều trị AMD. Các kết quả lâm sàng mới đây đã xác nhận các kết luận và phát hiện này. C3 là các đích lâm sàng khả thi đối với các rối loạn và tình trạng qua trung gian bổ thể hoặc đối với các rối loạn và tình trạng trong đó bổ thể đóng vai trò.

g. Ghép cơ quan và Trì hoãn chức năng ghép (DGF)

Bổ thể đóng vai trò trong quá trình gây tổn thương do thiếu máu cục bộ-tái tưới máu. Cơ chế của tổn thương thận do tái tưới máu phụ thuộc vào sự hình thành C5a và C5b-9, cả hai thành phần này đều có độc tính trực tiếp đối với các ống thận góp phần gây hoại tử ống cấp tính và sự chết tế bào theo chương trình, và dẫn đến suy thận cấp tính sau thiếu máu cục bộ và xơ hóa mô. Sự hình thành các thành phần của con đường cuối này lại phụ thuộc vào sự tổng hợp C3 trong thận và tính khả dụng của các thành phần bổ thể khác mà thiết yếu cho sự hoạt hóa bổ thể. Mức biểu hiện của C3 trong cơ quan cho là phụ thuộc nhiều vào thời gian thiếu máu cục bộ giảm (Elham *et al.* (2010) *Curr Opin Transplant.* 15:486–491).

Thải loại trong ghép cơ quan rắn chịu tác động bởi đáp ứng viêm ban đầu và đáp ứng miễn dịch đồng loại thích nghi tiếp sau, cả hai loại đáp ứng này đều chịu tác động bởi các thành phần bổ thể. Protein bổ thể đóng vai trò quan trọng trong tổn thương cơ quan sau cấy ghép trong quá trình thiếu máu cục bộ tái tưới máu và trong điều biến hoạt hóa đáp ứng miễn dịch thích nghi. Việc ức chế bổ thể hoặc điều biến chức năng của các phân tử protein bổ thể có thể làm giảm tổn thương cơ quan ghép và gia tăng thời gian sống của cơ quan này (xem, *ví dụ*, Elham *et al.* (2010) *Curr Opin Organ Transplant.* 15:486–491). Nhắm đích thành phần bổ thể để can thiệp trị liệu có thể làm giảm tổn thương cơ quan tại thời điểm phục hồi, chuyển và sau cấy ghép cơ quan. Ví dụ về các cơ quan như vậy là thận. Polypeptit MTSP-1 được cải biến được đưa ra trong bản mô tả này có thể được dùng để làm giảm và/hoặc điều trị tổn thương cơ quan sau cấy ghép.

Trì hoãn chức năng ghép (DGF), như trì hoãn chức năng ghép của thận, gan, phổi, và/hoặc tim, là tình trạng xảy ra trong nhóm bệnh nhân ghép cơ quan trong đó cơ quan ghép không thực hiện chức năng bình thường ngay sau khi ghép. Các mảnh ghép khả thi khác bao gồm, nhưng không giới hạn ở, mô mạch, mắt, giác mạc, thủy tinh thể, da, tủy xương, cơ, mô liên kết, mô dạ dày-ruột, mô thần kinh, xương, các tế bào gốc, đảo tụy, sụn, tế bào gan, và tế bào tạo máu. DGF của thận được đặc trưng bởi sự hoại tử cấp của mảnh thận dị ghép và đã được xác định lâm sàng bằng việc phải lọc máu ngay sau khi ghép. Tổn thương thận cấp trong quá trình ghép luôn biểu hiện là DGF. Bệnh học về DGF là phức tạp với các nguyên nhân từ các yếu tố được tạo ra từ

người cho như độ tuổi và thời gian thiếu máu cục bộ của người cho, và các yếu tố của người nhận như tổn thương do tái tưới máu, các đáp ứng miễn dịch và việc điều trị bằng các thuốc ức chế miễn dịch.

Các thành phần của tầng bổ thể và sự hoạt hóa bổ thể đóng vai trò quan trọng như là các chất trung gian của thải loại mảnh ghép và tổn thương do thiếu máu cục bộ-tái tưới máu dẫn đến DGF. Các nghiên cứu trên động vật đã xác nhận vai trò chính đối với bổ thể trong tổn thương do thiếu máu cục bộ-tái tưới máu. Ví dụ, Eculizumab, một loại kháng thể đơn dòng được nhân hóa kháng C5, phong bế sự hoạt hóa bổ thể và được chứng minh là ngăn ngừa trì hoãn chức năng ghép trong nhóm bệnh nhân ghép thận có nguy cơ cao (xem, *ví dụ*, Horizon Scanning Research and Intelligence Centre brief, 2016 September; Johnson *et al.* (2015) *Curr Opin Transplant* 20(6):643-651; Yu *et al.* (2016) *Am J Transplant* 16(9):2589-2597). Sự lắng đọng hạt C4d là đi kèm với DGF ở những người dị ghép thận (Kikić *et al.* (2014) *Transpl Int* 27(3):312-321). Sự gia tăng sản xuất C3 là đi kèm với thải loại thận ghép (Pratt *et al.* (2002) *Nat Med* 8(6):582-587; Damman *et al.* (2011) *Nephrol Dial Transplant* 26(7):2345-2354). Do đó, polypeptit MTSP-1 được cải biến được đưa ra trong bản mô tả này, có thể được sử dụng làm chất trị liệu ngăn ngừa hoặc làm thuyên giảm hoặc loại bỏ sự thải loại mảnh ghép và DGF.

2. Sử dụng trị liệu

a. Bệnh viêm qua trung gian miễn dịch

Polypeptit MTSP-1 được cải biến được mô tả trong bản mô tả này có thể được sử dụng để điều trị bệnh viêm. Bệnh viêm mà có thể được điều trị bằng proteaza bao gồm bệnh viêm cấp và mạn tính. Ví dụ bệnh viêm bao gồm bệnh hệ thần kinh trung ương (CNS), bệnh tự miễn, các tình trạng tăng đáp ứng đường thở như trong bệnh hen, bệnh viêm khớp dạng thấp, bệnh viêm ruột, và tổn thương mô do viêm cấp tính qua trung gian phức chất miễn dịch (IC).

Bệnh viêm não tủy tự miễn thực nghiệm (EAE) có thể đóng vai trò mẫu đối với bệnh xơ cứng rải rác (MS) (Piddlesden *et al.* (1994) *J Immunol* 152:5477). EAE có thể được cảm ứng trong một số loài mẫn cảm di truyền bằng cách gây miễn dịch bằng myelin và các thành phần myelin như protein cơ bản của myelin, protein proteolipit và glycoprotein của myelin và tế bào thần kinh đệm ít nhánh (MOG). Ví dụ, EAE được

cảm ứng bởi MOG tái hiện các dấu hiệu cơ bản của MS của người bao gồm giai đoạn bệnh lâm sàng tái phát, mạn tính, bộ ba mô bệnh học của viêm, chứng tăng sinh thần kinh đệm phản ứng, và sự tạo các mảng hủy myelin nhập dòng lớn. Polypeptit MTSP-1 được cải biến có thể được đánh giá trong EAE động vật models. Polypeptit MTSP-1 được cải biến được dùng, như bằng tiêm hằng ngày qua đường trong màng bụng, và khoảng thời gian và sự tiến triển của triệu chứng được theo dõi so với đối chứng động vật. Các mức thành phần bổ thể gây viêm mà có thể làm trầm trọng bệnh cũng có thể được đo bằng thử nghiệm hoạt tính bổ thể huyết thanh trong thử nghiệm tan máu và bằng cách thử nghiệm sự lắng đọng thành phần bổ thể, như ví dụ C1, C3 và C9.

Sự hoạt hóa bổ thể điều biến viêm trong bệnh như bệnh viêm khớp dạng thấp (RA) (Wang *et al.,* (1995) *PNAS* 92:8955). Polypeptit MTSP-1 được cải biến có thể được sử dụng để điều trị RA. Ví dụ, Polypeptit MTSP-1 có thể được tiêm tại chỗ hoặc qua đường toàn thân. Polypeptit MTSP-1 được cải biến có thể được định liều hằng ngày hoặc hằng tuần. Polypeptit MTSP-1 PEGyl hóa có thể được sử dụng để làm giảm khả năng sinh miễn dịch. Trong một ví dụ, bệnh viêm khớp được cảm ứng bởi colagen typ II (CIA) có thể được cảm ứng ở chuột nhắt dưới dạng bệnh viêm khớp tự miễn là tương tự về mô học với RA được đặc trưng bởi sự viêm bao hoạt dịch, sự tạo dịch rỉ viêm khớp, và ăn mòn sụn và xương. Để cảm ứng CIA, colagen typ II của bò (B-CII) với sự có mặt của tá dược Freund đầy đủ có thể được tiêm vào da ở gốc thẻ. Sau 21 ngày, chuột nhắt có thể được gây miễn dịch lại sử dụng quy trình giống hệt. Để kiểm tra tác dụng của polypeptit MTSP-1, 3 tuần sau thử thách lần đầu bằng B-CII, polypeptit MTSP-1 hoặc đối chứng có thể được dùng qua đường trong màng bụng hai lần hằng tuần trong 3 tuần. Chuột nhắt có thể được mổ 7 tuần sau lần gây miễn dịch đầu tiên để phân tích mô học. Để đánh giá tác dụng trị liệu của polypeptit MTSP-1 đối với bệnh đã thiết lập, polypeptit MTSP-1 có thể được dùng hằng ngày trong tổng cộng 10 ngày sau sự khởi phát bệnh viêm khớp lâm sàng trong một hoặc nhiều chi. Mức độ sưng trong các khớp bị ảnh hưởng ban đầu có thể được theo dõi bằng cách đo độ dày chi sử dụng thước kẹp. Trong cả hai mẫu, huyết thanh có thể lấy từ chuột nhắt cho các thử nghiệm tan máu và đo các dấu chuẩn bổ thể hoạt hóa như ví dụ C5a và C5b-9. Trong ví dụ khác, các mẫu động vật linh trưởng là khả dụng cho điều trị RA. Đáp ứng của các khớp mềm và sưng có thể được theo dõi trong đối tượng được điều trị bằng polypeptit MTSP-1 và đối chứng để đánh giá việc điều trị bằng polypeptit MTSP-1.

Polypeptit MTSP-1 được cải biến có thể được sử dụng để điều trị tổn thương mô do viêm cấp tính qua trung gian phức chất miễn dịch (IC). Tổn thương qua trung gian IC được gây ra do đáp ứng viêm cục bộ chống lại lắng đọng IC trong mô. Đáp ứng viêm tiếp theo được đặc trưng bởi chứng phù, sự tăng bạch cầu trung tính, xuất huyết, và cuối cùng hoại tử mô. Tổn thương mô qua trung gian IC có thể được nghiên cứu trong phản ứng in vivo Arthus (RPA). Nói vắn tắt, trong phản ứng RPA, lượng dư kháng thể (như ví dụ IgG thỏ kháng albumin trứng gà) được tiêm vào da của động vật, như ví dụ chuột cống hoặc chuột lang, mà trước đó đã được truyền vào tĩnh mạch với kháng nguyên tương ứng (*tức là,* albumin trứng gà) (Szalai *et al.,* (2000) *J Immunol* 164:463). Ngay trước khi khởi đầu phản ứng RPA, polypeptit MTSP-1, hoặc đối chứng liều lớn, có thể được dùng cùng lúc với kháng nguyên tương ứng bằng cách tiêm vào tĩnh mạch qua tĩnh mạch đùi phải. Theo cách khác, polypeptit MTSP-1 có thể được dùng trong giờ đầu tiên của phản ứng RPA, bắt đầu ngày sau khi tiêm kháng nguyên và chỉ trước khi tiêm kháng thể vào da. Tác dụng của polypeptit MTSP-1 đối với sự hình thành tổn thương mô qua trung gian IC phụ thuộc bổ thể có thể được đánh giá ở các thời điểm khác nhau sau khi khởi đầu RPA bằng cách lấy máu để xác định huyết thanh hoạt tính tan máu, và bằng cách thu vùng da bị nhiễm để định lượng kích thước tổn thương.

Các polypeptit MTSP-1 trị liệu, như các dạng được mô tả trong bản mô tả này, có thể được sử dụng để điều trị bệnh nhiễm trùng huyết và bệnh nhiễm trùng huyết nặng mà có thể dẫn đến sốc tử vong. Mẫu sốc tử vong qua trung gian bổ thể có thể được sử dụng để thử nghiệm tác dụng của polypeptit MTSP-1 làm chất trị liệu. trong một ví dụ như vậy, chuột cống có thể được gây mẫn cảm lần đầu bằng lượng vết lipopolysacarit (LPS), tiếp theo là dùng kháng thể đơn dòng kháng bổ thể ức chế màng (anti-Crry) (Mizuno *et al.,* (2002) *Int Arch Allergy Immunol* 127:55-62). Polypeptit MTSP-1 hoặc đối chứng có thể được dùng ở bất kỳ thời điểm nào trong khoảng thời gian khởi đầu sốc tử vong như trước khi gây mẫn cảm lần đầu bằng LPS, sau khi gây mẫn cảm lần đầu bằng LPS, hoặc sau khi dùng anti-Crry và cứu chuột cống từ sốc tử vong có thể được đánh giá.

b. Bệnh thoái hóa thần kinh

Sự hoạt hóa bổ thể làm trầm trọng sự tiến triển của bệnh Alzheimer (AD) và góp phần làm mất sợi trục trong não AD. Polypeptit MTSP-1 được cải biến được mô tả trong bản mô tả này có thể được sử dụng để điều trị AD. Các mẫu chuột nhắt mà bắt chước một số dấu hiệu bệnh thần kinh và dấu hiệu hành vi của AD có thể được sử dụng để đánh giá tác dụng trị liệu của polypeptit MTSP-1. Các ví dụ về mẫu chuột nhắt chuyển gen bao gồm đưa protein tiền chất dạng tinh bột của người (APP) hoặc protein presenilin 1 (PS1) có đột biến gây bệnh vào chuột nhắt dưới sự kiểm soát của khởi điểm mạnh. Các chuột nhắt này phát triển các đặc trưng của AD bao gồm gia tăng các mảng dạng tinh bột beta và sợi trục loạn dưỡng. Chuột nhắt chuyển gen kép đối với các protein đột biến APP và PS1 phát triển số lượng mảng dạng tinh bột beta dạng sợi và cho thấy tế bào thần kinh đệm được hoạt hóa và các yếu tố bổ thể đi kèm với mảng. Polypeptit MTSP-1 có thể được dùng, như bằng các mũi tiêm hằng ngày qua đường trong màng bụng hoặc trong tĩnh mạch, và khoảng thời gian và sự tiến triển của triệu chứng được theo dõi so với đối chứng động vật.

c. Bệnh tim mạch

Polypeptit MTSP-1 được cải biến được đưa ra trong bản mô tả này có thể được sử dụng để điều trị bệnh tim mạch. Polypeptit MTSP-1 có thể được sử dụng trong điều trị bệnh tim mạch bao gồm tổn thương do thiếu máu cục bộ-tái tưới máu do đột quỵ, nhồi máu cơ tim, mổ bắc cầu tim phổi nhân tạo, mổ bắc cầu động mạch chủ-vành, tạo hình mạch, hoặc lọc máu. Polypeptit MTSP-1 cũng có thể được sử dụng trong điều trị đáp ứng viêm đi kèm với mổ bắc cầu tim phổi nhân tạo mà có thể góp phần vào tổn thương mô. Nói chung, polypeptit MTSP-1 có thể được dùng trước, đồng thời với, hoặc sau điều trị hoặc biến cố mà cảm ứng tổn thương do thiếu máu cục bộ-tái tưới máu qua trung gian bổ thể. Trong một ví dụ, polypeptit MTSP-1 có thể được dùng cho đối tượng trước khi điều trị đối tượng bởi biến cố cảm ứng tổn thương do thiếu máu cục bộ, qua trung gian bổ thể, như ví dụ mổ bắc cầu động mạch chủ-vành để tạo hình mạch.

Các tác dụng của polypeptit MTSP-1 đối với điều trị tổn thương do thiếu máu cục bộ-tái tưới máu có thể được đánh giá trong mẫu động vật tổn thương. Trong một mẫu như vậy, chứng thiếu máu cục bộ cơ tim được cảm ứng ở thỏ có vết rạch được

tạo ra trong màng ngoài tim trước của chúng bằng đặt đường khâu chỉ 3-0 quanh động mạch vành xuống trước trái (LAD) 5-8 mm từ điểm đầu của nó và siết dây buộc sao cho mạch trở nên bít hoàn toàn (Buerke *et al.,* (2001) *J Immunol* 167:5375). Polypeptit MTSP-1, như ví dụ polypeptit MTSP-1 được cải biến, hoặc chất dẫn thuốc đối chứng như nước muối, có thể được dùng qua đường trong tĩnh mạch theo các liều gia tăng như liều lớn 55 phút sau khi tắc nghẽn mạch vành (*tức là,* 5 phút trước khi tái tưới máu). Sau đó 5 phút (*tức là,* sau tổng cộng 60 phút thiếu máu cục bộ), dây buộc LAD có thể được tháo và cơ tim thiếu máu cục bộ có thể được tái tưới máu trong 3 giờ. Khi kết thúc giai đoạn tái tưới máu, dây buộc quanh LAD được siết chặt. Các tác dụng của polypeptit MTSP-1 đối với tổn thương do thiếu máu cục bộ có thể được phân tích bằng đánh giá các tác dụng đối với hoại tử cơ tim, mức creatin kinaza trong huyết tương, và các dấu chuẩn hoạt hóa bạch cầu trung tính như ví dụ hoạt tính myeloperoxidaza và giải phóng gốc superoxit.

Trong mẫu khác về tổn thương cơ tim qua trung gian bổ thể kéo dài khi tưới máu cho tim chuột nhắt đã tách bằng dung dịch đệm Krebs-Henseleit chứa 6% huyết tương người, việc điều trị bằng polypeptit MTSP-1 được cải biến có thể được sử dụng để hạn chế gây hại cho mô tim. Trong ví dụ như vậy, dung dịch đệm được sử dụng để tưới máu cho tim có thể được bổ sung với các liều khác nhau của polypeptit MTSP-1 được cải biến. Tim được tưới máu có thể được thử nghiệm về sự lắng đọng của C3 của người và C5b-9, huyết áp tưới máu động mạch vành, huyết áp cuối tâm trương, và nhịp tim.

Polypeptit MTSP-1 được cải biến được đưa ra trong bản mô tả này có thể được sử dụng làm chất trị liệu trước hoặc sau mổ bắc cầu tim phổi nhân tạo (CPB) hoặc mổ bắc cầu động mạch chủ-vành để ức chế đáp ứng miễn dịch viêm mà thường theo sau việc bắc cầu và có thể góp phần gây tổn thương mô. Sự tái tuần hoàn in vitro của máu toàn phần trong thiết bị lọc máu ngoài cơ thể có thể được sử dụng để kích thích tiểu cầu và bạch cầu thay đổi và sự hoạt hóa bổ thể được cảm ứng bằng CPB (Rinder *et al.* (1995) *J. Clin. Invest.* 96:1564). Trong mẫu như vậy, thêm polypeptit MTSP-1 hoặc dung dịch đệm đối chứng, theo các liều khác nhau, có thể được thêm vào bịch truyền chứa sẵn máu từ người cho khỏe mạnh và heparin của lợn, ngay trước khi thêm máu vào thiết bị lọc máu ngoài cơ thể. Các mẫu máu có thể được lấy ở 5, 15, 30, 45, 60, 75, và 90 phút sau khi tái tuần hoàn và được thử nghiệm cho các nghiên cứu bổ thể

như ví dụ các thử nghiệm tan máu và/hoặc các thử nghiệm hoạt hóa bổ thể để đo C5a, C3a, và/hoặc sC5b-9. Mẫu máu trước điều trị được lấy trước khi thêm nó vào thiết bị lọc máu ngoài cơ thể có thể được sử dụng làm đối chứng. Phép đo đếm tế bào theo dòng chảy đối với các mẫu máu có thể được thực hiện để xác định mức các phân tử dính bám trên quần thể bạch cầu tuần hoàn (*tức là* bạch cầu trung tính) trong máu như ví dụ các mức CD11b và P-selectin.

d. Thoái hóa hoàng điểm do tuổi tác (AMD)

Polypeptit MTSP-1 được cải biến được mô tả trong bản mô tả này có thể được sử dụng để điều trị Thoái hóa hoàng điểm do tuổi tác (AMD). Thoái hóa hoàng điểm do tuổi tác (AMD) mà có thể được điều trị bằng proteaza bao gồm AMD ướt, AMD khô và teo bản đồ. Nhiều mẫu động vật của AMD là khả dụng mà bắt chước nhiều đặc trưng của rối loạn ở người (Pennesi *et al.* (2012) *Mol. Aspects Med.* 33(4):487-509). Các đột biến trong các gen của con đường bổ thể được chứng minh là gia tăng hoặc làm giảm tính mẫn cảm với AMD (Edwards *et al.* (2005) Science 308(5720):421-424; Hageman *et al.* (2005) *Proc. Nat. Acad. Sci* 102(20):7227-7232; Klein *et al.* (2005) *Science* 308(5720):385-389). Ví dụ, trong yếu tố bổ thể H (CFH), mà bình thường tương tác với C3b, đa hình nucleotit đơn Y402H ngăn ngừa sự liên kết của C3b với yếu tố B, dẫn đến việc ức chế sự tạo C3. Y402H là đi kèm với nguy cơ AMD cao ở người và đột biến này trước đó được nhận dạng trong 43-59% bệnh nhân AMD (Haines *et al.* (2005) *Science* 308(5720):419-421; Thakkinstian *et al.* (2006) *Hum. Mol. Genet.* 15(18):2784-2790; Zareparsi *et al.* (2005) *Am. J. Hum. Genet.* 77(1):149-153).

Chuột nhắt biến đổi gen mà thiếu khả năng tạo CFH phát triển các đặc trưng của AMD, bao gồm các bất thường về võng mạc, giảm độ tinh mắt và lắng đọng bổ thể (Coffey *et al.* (2007) *Proc. Nat. Acad. Sci.* 104:16651-16656). Đột biến trong protein yếu tố bổ thể B (Montes *et al.* (2009) *Proc. Nat. Acad. Sci.* 106(11):4366-4371), C2 (Gold *et al.* (2006) *Nat. Genet.* 38(4):458-462), và C3 (Maller *et al.* (2007) *Nat. Genet.* 39(10):1200-1201; Yates *et al.* (2007) *New Engl. J. Med.* 357(6):553-561) là đi kèm với tăng hoặc giảm nguy cơ phát triển AMD dựa trên ảnh hưởng của chúng đến sự biểu hiện và/hoặc hoạt tính của các protein bổ thể (Reynolds *et al.* (2009) *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 50(12):5818–5827).

Proteaza MTSP-1 được cải biến, như Proteaza MTSP-1 được cải biến được đưa ra trong bản mô tả này, trong đó hoạt tính, như tính đặc hiệu hoặc tính chọn lọc cơ chất, của proteaza MTSP-1 để phân cắt protein bổ thể C3 được biến đổi có thể được sử dụng làm chất trị liệu. Polypeptit MTSP-1 được cải biến được đưa ra trong bản mô tả này được dùng, ví dụ, bằng cách tiêm hằng tháng hoặc mỗi hai tháng qua đường trong dịch thủy tinh, và khoảng thời gian và sự tiến triển của triệu chứng được theo dõi so với đối chứng động vật hoặc đối tượng. Mức thành phần bổ thể mà có thể làm trầm trọng bệnh cũng có thể được đo bằng thử nghiệm hoạt tính bổ thể huyết thanh trong thử nghiệm tan máu và bằng cách thử nghiệm sự lắng đọng thành phần bổ thể, như ví dụ C1, C3 và C9. Sự hoạt hóa bổ thể đóng vai trò trong bệnh progress trong thoái hóa hoàng điểm do tuổi tác (AMD) (xem *ví dụ,* Bradley *et al.*, (2011) *Mắt* 25:683-693; Gemenetzi *et al.* (2016) *Mắt* 30:1-14). Polypeptit MTSP-1 được cải biến có thể được sử dụng để điều trị AMD. Ví dụ, Polypeptit MTSP-1 hoặc dược phẩm chứa Polypeptit MTSP-1, như polypeptit MTSP-1 được cải biến được mô tả trong bản mô tả này, có thể được tiêm vào dịch thủy tinh hoặc quanh mắt. Polypeptit MTSP-1 được cải biến có thể được định liều hằng ngày hoặc hằng tuần hoặc ít thường xuyên hơn, như ví dụ, hằng tháng hoặc ít thường xuyên hơn, như mỗi hai tháng. Đối với AMD, polypeptit MTSP-1 được cải biến mà "được cải biến" tiếp để kéo dài thời gian lưu trong mắt (*ví dụ,* protein dung hợp, PEGyl hóa, v.v.) định liều hằng tháng có thể được sử dụng. Ngoài ra, tùy theo cải biến cụ thể, định liều mỗi hai tháng và 3 tháng một lần (mỗi 3 tháng) cũng được bao hàm). Polypeptit MTSP-1 được cải biến có thể được cải biến, như bằng PEGyl hóa, để làm giảm tính sinh miễn dịch tiềm tàng và/hoặc để gia tăng thời gian bán hủy trong huyết thanh. Đối với AMD, polypeptit MTSP-1 được cải biến mà không được cải biến tiếp để kéo dài thời gian lưu trong mắt (*ví dụ,* protein dung hợp, protein PEGyl hóa), việc dùng hằng tháng hoặc mỗi hai tháng được bao hàm. Nếu được cải biến, như bằng PEGyl hóa, định liều có thể được tác động mỗi 3 tháng hoặc hơn.

e. Ghép cơ quan

Trì hoãn chức năng ghép

Polypeptit MTSP-1 được cải biến được mô tả trong bản mô tả này có thể được sử dụng để điều trị Trì hoãn chức năng ghép (DGF), bao gồm DGF, như, ví dụ, DGF

do tổn thương do thiếu máu cục bộ-tái tưới máu ở người nhận thận ghép. Polypeptit MTSP-1 cũng có thể được sử dụng trong điều trị đáp ứng viêm đi kèm với ghép cơ quan mà có thể góp phần vào tổn thương mô. Nói chung, polypeptit MTSP-1 có thể được dùng trước, đồng thời với, hoặc sau khi điều trị hoặc biến cố mà cảm ứng tổn thương do thiếu máu cục bộ-tái tưới máu qua trung gian bổ thể. Trong một ví dụ, polypeptit MTSP-1 có thể được dùng cho đối tượng trước khi điều trị đối tượng đến khi biến cố mà cảm ứng tổn thương do thiếu máu cục bộ, qua trung gian bổ thể, như ví dụ ghép thận hoặc dị ghép thận.

Các tác dụng của polypeptit MTSP-1 đối với điều trị trì hoãn chức năng ghép, ví dụ trì hoãn chức năng ghép do tổn thương do thiếu máu cục bộ-tái tưới máu, có thể được đánh giá trong các mẫu động vật tổn thương, mà bắt chước các đặc trưng được biểu hiện trong ghép thận hoặc dị ghép thận người.

Sự có mặt các dấu chuẩn sinh học sớm đối với loạn chức năng ghép sớm dẫn đến DGF, bao gồm các dấu chuẩn sinh học đối với tổn thương tế bào biểu mô ống có thể chỉ ra nhu cầu trị liệu. Các dấu chuẩn sinh học của DGF (*tức là,* huyết thanh creatine) đã được nhận dạng (Malyszko *et al.* (2015) *Nature Scientific Reports* 5:11684; Wanga *et al.* (2015) *PLoS một* 10(9):e0136276). Việc phát hiện sớm các dấu chuẩn sinh học đối với DGF và can thiệp trị liệu, như, ví dụ, điều trị bằng polypeptit MTSP-1 được cải biến, có thể cải thiện kết quả lâm sàng.

Sự hoạt hóa bổ thể điều biến sự tiến triển bệnh trong các rối loạn như trì hoãn chức năng ghép sau khi ghép cơ quan, ví dụ ghép thận (Yu *et al.* (2016) *Am J of Transplantation* 16(9):2589-2597). Polypeptit MTSP-1 được cải biến có thể được sử dụng để điều trị DGF. Ví dụ, polypeptit MTSP-1 có thể được dùng để phân phối toàn thân hoặc có thể được tiêm trực tiếp vào mảnh ghép hoặc mô xung quanh. Polypeptit MTSP-1 được cải biến có thể được dùng trước khi, trong khi hoặc sau khi cấy ghép. Polypeptit MTSP-1 được cải biến có thể được định liều hằng ngày hoặc hằng tuần hoặc ít thường xuyên hơn, như ví dụ, hằng tháng hoặc ít thường xuyên hơn, như mỗi hai tháng. Trong một số trường hợp, đơn liều toàn thân của polypeptit MTSP-1 được cải biến được dùng. Nhiều dung dịch truyền của polypeptit MTSP-1 được cải biến trong vài giờ là cũng được xem xét. Polypeptit MTSP-1 được cải biến có thể được phân phối kéo dài, nếu cần, ví dụ, polypeptit MTSP-1 được cải biến, như polypeptit

MTSP-1 được cải biến được mô tả trong bản mô tả này, có thể được phân phối trên cơ sở hằng ngày hoặc theo chế độ khác để duy trì lượng có tác dụng trong đối tượng nhận mảnh dị ghép. Polypeptit MTSP-1 được cải biến có thể được sử dụng để kéo dài thời gian sống của mảnh dị ghép trong đối tượng nhận, cụ thể, sự sống kéo dài của mảnh dị ghép. Polypeptit MTSP-1 PEGyl có thể được sử dụng để làm giảm khả năng sinh miễn dịch.

3. Liệu pháp kết hợp

Polypeptit MTSP-1 được đưa ra trong bản mô tả này có thể được sử dụng kết hợp với các thuốc hiện có khác và chất trị liệu để điều trị bệnh và tình trạng bệnh lý. Các phép điều trị như vậy có thể được thực hiện kết hợp với các thuốc chống viêm khác và/hoặc chất trị liệu. Các ví dụ về thuốc chống viêm và các chất hữu ích cho liệu pháp kết hợp bao gồm thuốc chống viêm không phải steroit (NSAID) bao gồm salixylat, như aspirin, NSAID thông thường như ibuprofen, naproxen, ketroprofen, nabumetone, piroxicam, diclofenac, hoặc indomethacin, và Cox-2 selective chất ức chế như celecoxib (được bán với nhãn hiệu Celebrex®) hoặc Rotecoxin (được bán với nhãn hiệu Vioxx®). Các hợp chất hữu ích khác trong liệu pháp kết hợp bao gồm chất chống chuyển hóa như metotrexat và leflunomit, corticosteroits hoặc các steroit khác như cortison, dexametason, hoặc prednison, thuốc giảm đaus như axetaminophen, aminosalixylat như mesalamin, và chất gây độc tế bào như azathioprin (được bán với nhãn hiệu Imuran®), xyclophosphamit (được bán với nhãn hiệu Cytoxan®), và xyclosporin A. Các chất khác mà có thể được sử dụng trong liệu pháp kết hợp bao gồm các chất cải biến đáp ứng sinh học. Các chất cải biến đáp ứng sinh học có thể bao gồm chất ức chế cytokin tiền viêm bao gồm chất ức chế TNF-alpha như etanercept (được bán với nhãn hiệu Enbrel®), infliximab (được bán với nhãn hiệu Remicade®), hoặc adalimumad (được bán với nhãn hiệu Humira®), và chất ức chế IL-1 như anakinra (được bán với nhãn hiệu Kineret®). Các chất cải biến đáp ứng sinh học cũng có thể bao gồm cytokin chống viêm như IL-10, Chất nhắm đích tế bào B như kháng thể kháng CD20 (được bán với nhãn hiệu Rituximab®), hợp chất nhắm đích kháng nguyên T, chất phong bế phân tử dính bám, chất đối kháng thụ thể chemokin, chất ức chế kinaza như chất ức chế protein được hoạt hóa bởi mitogen (MAP) Kinaza c-Jun đầu tận cùng N Kinaza (JNK), hoặc yếu tố nhân (NF)κB, và phối tử thụ thể gama được hoạt hóa bởi chất tăng sinh peroxisom (PPAR-γ). Các chất khác mà có thể được

sử dụng trong liệu pháp kết hợp bao gồm chất kìm hãm miễn dịch. Chất kìm hãm miễn dịch có thể bao gồm tacrolimus hoặc FK-506; axit mycophenolic; chất ức chế canxi niệu (CNI); CsA; sirolimus hoặc các chất khác được biết là kìm hãm hệ miễn dịch.

Polypeptit MTSP-1 được đưa ra trong bản mô tả này cũng có thể được sử dụng kết hợp với các chất mà được dùng để điều trị bệnh tim mạch và/hoặc được dùng trong các quy trình điều trị bệnh tim mạch như ví dụ các dạng được mô tả trong bản mô tả này mà góp phần vào tình trạng viêm đi kèm với tổn thương do thiếu máu cục bộ-tái tưới máu qua trung gian bổ thể. Ví dụ, polypeptit MTSP-1 được đưa ra có thể được dùng kết hợp với chất chống đông tụ. Các ví dụ về chất chống đông tụ bao gồm, nhưng không giới hạn ở, heparin, warfarin, acenocoumarol, phenindion, EDTA, xitrat, oxalat, và chất ức chế thrombin trực tiếp như argatroban, lepirudin, bivalirudin, và ximelagatran.

Polypeptit MTSP-1 được đưa ra trong bản mô tả này cũng có thể được sử dụng kết hợp với các chất mà được dùng để điều trị DGF. Polypeptit MTSP-1 được đưa ra trong bản mô tả này có thể, ví dụ, được dùng kết hợp với chất kìm hãm miễn dịch. Các dạng kết hợp như vậy là hữu ích trong việc kéo dài sự sống của mảnh dị ghép trong đối tượng nhận, trong sự sống lâu dài của mảnh dị ghép cụ thể. Theo phương án ưu tiên, chế phẩm kết hợp được bào chế và được điều chế sao cho nó thích hợp cho chronic việc dùng cho đối tượng nhận mảnh dị ghép, ví dụ, các chế phẩm ổn định được áp dụng. Theo một số phương án, chế phẩm kết hợp được bào chế và được điều chế sao cho nó thích hợp cho việc dùng đồng thời polypeptit MTSP-1 được cải biến và thuốc kìm hãm miễn dịch cho đối tượng nhận mảnh dị ghép. Theo một số phương án, chế phẩm kết hợp được bào chế và được điều chế sao cho nó thích hợp cho việc dùng trình tự (theo thứ tự) polypeptit MTSP-1 được cải biến và thuốc kìm hãm miễn dịch cho đối tượng nhận mảnh dị ghép.

Polypeptit MTSP-1 được đưa ra trong bản mô tả này cũng có thể được sử dụng kết hợp với các chất mà được dùng để điều trị thoái hóa hoàng điểm. Ví dụ, polypeptit MTSP-1 được cải biến có thể được dùng với bất kỳ một hoặc nhiều ranibizumab (được bán với tên thương mại Lucentis™); bevacizumab (được bán với tên thương mại Avastin™); pegaptanib natri (được bán với tên thương mại Macugen™);

aflibercept (được bán với tên thương mại Eylea™); và verteporfin (được bán với tên thương mại Visudyne™). Polypeptit MTSP-1 được đưa ra trong bản mô tả này cũng có thể được sử dụng kết hợp với kính viễn vọng cấy được, điều trị laze hoặc quang đông tụ laze, phẫu thuật, và/hoặc trị liệu quang động lực, riêng hoặc kết hợp với verteporfin trị liệu, để điều trị thoái hóa hoàng điểm.

Các chất khác, như các chất ức chế bổ thể khác, có thể được sử dụng làm thuốc chống viêm trong liệu pháp kết hợp với polypeptit MTSP-1 được cải biến như được mô tả trong bản mô tả này. Các ví dụ về chất ức chế bổ thể khác như vậy bao gồm yếu tố nọc độc của rắn hổ mang (CVF), các phân tử polyanion như heparin, dextran sulphat, polyvinyl sulphat, polylysin, hoặc suramin, các phân tử tự nhiên như K-76COOH, axit Rosmarinic, hoặc phần chiết của thảo dược Trung Quốc Ephedra, các phân tử tổng hợp như afamastat mesilat (FUT-175), chất ức chế tổng hợp của C1s (C1s-INH-248), hoặc chất ức chế kháng C1s và fD (BCX-1470), chất ức chế peptit như compstatin, kháng thể ức chế bổ thể như kháng C5 (N19-8), kháng thể kháng C5 được nhân hóa (h5G1.1), kháng C6, hoặc kháng C8, và các dạng hòa tan của chất điều hòa bổ thể màng như CR1 hòa tan (sCR1), DAF hòa tan (sDAF), MCP hòa tan (sMCF), hoặc CD59 hòa tan (sCD59) (Morgan *et al.,* (2003) *Mol Immunol.* 40:159).

Dược phẩm chứa polypeptit MTSP-1 được mô tả trong bản mô tả này có thể được sử dụng để điều trị bất kỳ một hoặc nhiều bệnh viêm hoặc tình trạng có trung gian là sự hoạt hóa bổ thể. Cũng được đề xuất là dạng kết hợp của polypeptit MTSP-1 và điều trị hoặc hợp chất khác để điều trị bệnh hoặc tình trạng viêm. Polypeptit MTSP-1 và chất chống viêm có thể được đóng gói dưới dạng các chế phẩm riêng biệt để dùng cùng nhau hoặc theo trình tự hoặc cách quãng. Theo cách khác, chúng có thể được bào chế dưới dạng chế phẩm duy nhất để dùng hoặc dưới dạng hai chế phẩm để dùng dưới dạng chế phẩm duy nhất. Chế phẩm kết hợp có thể được đóng gói dưới dạng kit, tùy ý với thuốc thử khác, hướng dẫn sử dụng, lọ và các vật đựng khác, bơm tiêm và các món đồ khác để sử dụng polypeptit MTSP-1 được cải biến.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ sau được bao gồm chỉ nhằm minh họa và không được dự tính giới hạn sáng chế.

Ví dụ 1

Tách dòng và biểu hiện polypeptit MTSP-1 được cải biến và sàng lọc polypeptit MTSP-1 được cải biến mà phân cắt C3 ở vị trí đích

A. Tách dòng và gây đột biến MTSP-1

Axit nucleic mã hóa axit amin 615-855 với thay thế C122S đối với polypeptit MTSP-1 của người nêu trong SEQ ID NO: 1 được điều chế. Cấu trúc này bao gồm vùng pro, trình tự hoạt hóa, và vùng proteaza, và chứa các gốc 598 ở đầu tận cùng C của trình tự được công bố bởi Takeuchi *et al.* (1999) *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 96:11054 và SEQ ID NO:1 (*tức là,* tương ứng với các gốc 598 đến 855 của trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:1).

Polypeptit MTSP-1 được cải biến được tạo ra bằng kỹ thuật gây đột biến định hướng điểm Quikchange (Stratagene) theo hướng dẫn của nhà sản xuất với các oligonucleotit được thiết kế đặc hiệu mà đóng vai trò mồi để đưa đột biến được thiết kế vào ADN vừa được tổng hợp. Nói vắn tắt, phản ứng PCR được đặt chứa MTSP-1 kiểu dại làm khuôn và mồi oligonucleotit được thiết kế để chứa (các) đột biến mong muốn. Sau PCR, mỗi sản phẩm phản ứng được cắt bằng DpnI để loại bỏ các sợi ADN được metyl hóa bởi dam. Tiếp theo, ADN được biến nạp vào tế bào *E. coli* XL-1 Blue Supercompetent (Stratagene) và ria cấy lên thạch chọn lọc chứa 50 µg/ml carbenixilin. ADN plasmit được phân lập từ các dòng chọn lọc, và xác định trình tự để xác nhận việc đưa vào đột biến ở (các) vị trí mong muốn trong gen MTSP-1 và không có mặt bất kỳ đột biến bổ sung không mong muốn.

B. Điều chế polypeptit MTSP-1

1. Biến nạp

Vùng proteaza của polypeptit MTSP-1 kiểu dại và được cải biến (cả hai đều chứa thay thế C122S) như được trình bày chi tiết trong Phần A, trên đây, được tách dòng trong vectơ biểu hiện pQE-80 (Qiagen) và các cấu trúc thu được được biến nạp vào tế bào *E.coli* BL21 Gold (DE3) (Agilent Technologies, Số catalô: 230132). Xấp xỉ 50 µL tế bào khả biến hóa học BL21 Gold (DE3) được biến nạp bằng ADN plasmit thích hợp (thường là xấp xỉ 5 ng ADN plasmit tinh chế hoặc 5-10 µL hỗn hợp phản ứng gắn). Tế bào và ADN được ủ trên băng trong 30 phút, được sốc nhiệt ở 42 °C trong 45 giây, và tiếp theo được ủ trên băng trong 2 phút. 450 µL Terrific Broth (môi trường TB) ở nhiệt độ trong phòng (VWR International, Số catalô: 100219-866) được

thêm, và tế bào được nuôi trong môi trường TB trong 1 giờ có lắc ở 240 rpm ở 37 °C. 20 µL dung dịch chứa tế bào được biến nạp được phân tán lên đĩa chứa môi trường 2x YT + 100 µg/ mL carbenixilin từ Teknova (Số catalô: Y4420) và được ủ qua đêm ở 37 °C. Tiếp theo, các khuẩn lạc được phân lập được chọn và được sử dụng để điều chế plasmit. Các plasmit thu được được xác định trình tự ADN để xác nhận sự có mặt của trình tự mã hóa polypeptit MTSP-1 mong muốn.

2. Biểu hiện polypeptit MTSP-1

Năm trăm µl tế bào nuôi cấy qua đêm mà đã được biến nạp bằng plasmit biểu hiện pQE-80 chứa trình tự mã hóa polypeptit MTSP-1 mong muốn được thêm vào 100 mL Terrific Broth/Carbenicillin$_{100}$ chứa 2,1 mL Dung dịch 1, 5,4 mL Dung dịch 2, và 107 µl Dung dịch 3 từ hệ thống Overnight Express™ Autoinduction System 1 trong bình Erlenmeyer có dung tích 500 mL. Bình được đặt vào máy lắc Infors Multitron Shaker ở 210 rpm. Giống được nuôi (có lắc) qua đêm ở 37 °C. Vào sáng hôm sau, 20 µl Isopropyl β-D-1-thiogalactopyranosit (IPTG) 1M được thêm vào giống để cảm ứng sự biểu hiện của polypeptit MTSP-1, và giống này được nuôi ở 37 °C có lắc trong 2 giờ nữa. "Giống đã được cảm ứng" này được thu vào chai ly tâm hình nón có dung tích 250 mL và được ly tâm ở 3600 rpm trong 10 phút ở 4 °C trong máy ly tâm Allegra™ 6R với rôto GH-3.8/GH-3.8A. Viên tế bào thu được được bảo quản ở -20 °C hoặc tiếp tục được xử lý một cách tức thì như được mô tả dưới đây.

3. Phân lập thể vùi polypeptit MTSP-1

Viên tế bào vi khuẩn từ 100 mL giống được tạo huyền phù lại trong 60 ml chất chiết BugBuster® (Merck Millipore, NC9591474) chứa 60 µL rLysozyme™ (Sigma, Số catalô: L6876) bằng cách rung tiếp theo là lắc ở 240 rpm trong 1 giờ ở 37 °C để tạo điều kiện thuận lợi cho việc làm tan vi khuẩn. Sau khi làm tan vi khuẩn, chất không tan được tạo viên bằng cách ly tâm ở 3.600 rpm trong 10 phút ở 4°C, và dịch nổi được gạn. Viên thu được được tạo huyền phù lại bằng cách làm đồng nhất trong 100 mL Tris 50 mM có độ pH 8,0 sử dụng máy trộn đều Power Gen 500 (Fisher Scientific, 14-261-04P) với đầu dò máy phát 20 x 195 mm sử dụng 2 x 5 xung giây lặp lại cho đến khi viên được phân tán đều. Chất đã tái tạo huyền phù được ly tâm ở 3.600 rpm trong 10 phút ở 4 °C, dịch nổi được gạn, và viên được sấy khô bằng không khí trong 10 đến 15 phút. Viên thể vùi (IB) được cân và bảo quản ở -20 °C cho đến khi sử dụng.

4. Tái tạo huyền phù và mở thể vùi chứa Polypeptit MTSP-1

Polypeptit MTSP-1 không tan được phân lập từ các thể vùi và được làm biến tính với sự có mặt của chất khử. 4-5 gam viên IB được tái tạo huyền phù trong 25 mL Tris 50mM, độ pH 8,0 bằng cách làm đồng nhất tạo ra dung dịch IB. 75 mL dung dịch đệm mở (GuHCl 6M, Tris 50 mM độ pH 8,0, (Teknova, Số catalô: G0380)) được thêm vào dung dịch IB. Dung dịch IB thu được được khuấy ở 240 rpm ở 37 °C trong ít nhất 1 giờ, hoặc cho đến khi thể vùi được hòa tan hoàn toàn.

5. Mở polypeptit MTSP-1

5 ml dung dịch MTSP polypeptit biến tính tái tạo huyền phù được mô tả trên được nhúng từ từ vào ≥ 100 ml dung dịch đệm mở (Arginin 1,5 M, Tris 50 mM độ pH 7,5, NaCl 150 mM) ở độ pha loãng 1:20 hoặc lớn hơn (hoặc xấp xỉ ≤ 100 µg protein/ml dung dịch đệm mở), có khuấy. Dung dịch protein trong dung dịch đệm mở được ủ trên máy lắc ở 150 rpm trong 24 giờ ở nhiệt độ trong phòng để cho phép sự gấp nếp xảy ra.

Dung dịch protein thu được được chuyển sang ống thấm tách xenluloza tái sinh Spectra/Por® (VWR) có ngưỡng phân tử lượng (MWCO) 12.000-14.000 Dalton và được thấm tách trong 180 L Tris 25 mM, độ pH 8,0 trong ít nhất 4 giờ. Vào ngày tiếp theo, mẫu được chuyển sang bình mới 180 L Tris 25 mM, độ pH 8,0 và cho phép thấm tách qua đêm. Vào ngày tiếp theo, mẫu được chuyển sang bình thứ ba 180 L Tris 25 mM, độ pH 8,0 và được thấm tách trong ít nhất 18 giờ. Mẫu được thấm tách ít nhất là qua đêm, và lên đến nhiều ngày. Các mẫu được thấm tách trong một ngày được ủ ở nhiệt độ trong phòng và các mẫu được thấm tách trong nhiều hơn một ngày được ủ ở 4 °C. Tỷ số của tổng thể tích dung dịch đệm thấm tách so với tổng thể tích mẫu ít nhất là 100. Sau thấm tách, các mẫu proteaza được lấy ra khỏi ống thấm tách và được lọc sử dụng bình có dung tích 500 mL, cỡ lỗ 0,22 µm (Millipore), và độ dẫn điện của dung dịch được đo. Độ dẫn điện của dung dịch được điều chỉnh để ngăn ngừa liên kết không đặc hiệu với cột Benzamidine trong bước hoạt hóa được mô tả dưới đây. Nồng độ NaCl được điều chỉnh đến xấp xỉ 0,5 M NaCl (*ví dụ,* 390 mL NaCl 5 M được thêm vào 3,9 L protein đã thấm tách). Độ dẫn điện của dung dịch nên xấp xỉ 1,3 ms (/cm).

6. Hoạt hóa polypeptit MTSP-1

Sau khi lọc dung dịch chứa polypeptit MTSP-1 tái gấp nếp, nồng độ NaCl được điều chỉnh đến xấp xỉ 0,5 M bằng thêm NaCl 5M. 20 mL hạt trypsin agaroza đã cố định được nạp vào cột dùng một lần Econo-Pak (Bio-Rad; Số catalô 7321010) và cột được cân bằng bằng 200 mL (*tức là,* 10 thể tích cột) Dung dịch đệm sắc ký A (Tris 25mM độ pH 8,0, NaCl 0,5M). Dung dịch polypeptit MTSP-1 tái gấp nếp (xem trên) được nạp lên cột, và dòng chảy qua chứa polypeptit MTSP-1 đã hoạt hóa được thu gom. Các phân đoạn chảy qua mà chứa protein được kết hợp và được thẩm tách qua đêm trong dung dịch đệm Tris 25 mM (độ pH = 8,0) và dung dịch đệm được thay đổi hai lần trong 150 lít. Độ dẫn điện của dung dịch polypeptit MTSP-1 đã hoạt hóa thu được được xác nhận là nhỏ hơn 2 ms/cm, hoặc được điều chỉnh một cách thích hợp bằng Tris 25 mM, độ pH = 8,0.

7. Tinh chế polypeptit MTSP-1

Polypeptit MTSP-1 có thể là và đã được tinh chế theo các bước sau:

1. Đo độ dẫn điện của mẫu đã hoạt hóa sử dụng SevenEasy Conductivity Meter. Nếu số đo là < 3 ms/cm, thì tiến hành bước 2 dưới đây. Nếu số đo là > 3 ms/cm, pha loãng mẫu bằng Dung dịch đệm sắc ký A (Tris 25mM độ pH 8,0, NaCl 0,5M) cho đến khi độ dẫn điện đạt đến < 3 ms/cm.
2. Sử dụng AKTAPURIFIER, nạp mẫu lên cột trao đổi cation HiTrap Q HP có dung tích 5 mL cân bằng trước bằng 5 thể tích cột (CV) Dung dịch đệm sắc ký A ở lưu lượng 8 mL/min.
3. Rửa cột bằng 5 thể tích cột Dung dịch đệm sắc ký A.
4. Giải hấp bằng 15 thể tích cột NaCl theo gradien 0-50% sử dụng Dung dịch đệm sắc ký A/ Dung dịch đệm sắc ký B ở lưu lượng 5 mL/min. Thu gom các phân đoạn 2 ml.
5. Cột được rửa bằng 3 CV Dung dịch đệm sắc ký B, và tiếp theo tái cân bằng bằng 5 CV Dung dịch đệm sắc ký A trước khi nạp mẫu tiếp theo.
6. MTSP-1 hoạt tính được định vị bằng thử nghiệm hoạt tính, trong đó 5 µl phân đoạn được trộn với 50 µl dung dịch đệm thử nghiệm chứa 200 µM cơ chất huỳnh quang đã được dập tắt thích hợp (thêm cơ chất QHAR QF).
7. Đọc hoạt tính trên máy đọc đĩa Molecular Devices M5 ở 30 °C. Đặt bước sóng kích thích ở 490 nm và bước sóng phát xạ ở 520 nm.

8. Cô 4 phân đoạn hoạt tính cao nhất sử dụng bộ lọc ly tâm 15 mL Amicon Ultra 10K Centrifugal Filter.
9. Đo nồng độ bằng A_{280} sử dụng quang phổ kế Nanodrop Spectrophotometer. Tiếp tục cô cho đến khi nồng độ cuối thích hợp là 200 µM.
10. Để đánh giá chất lượng sản phẩm đã tinh chế, nạp 2 µg/làn mẫu trong 2X Sample Buffer chứa 2X NuPAGE Sample Reducing Agent lên gel NuPAGE Novex Bis-Tris 4-12%. Chạy gel trong 1X MES Running Buffer ở 200V trong 30 phút. Quan sát gel bằng cách nhuộm bằng Coomassie Blue tiếp theo là làm mất màu.
11. Làm lạnh nhanh mẫu trong nitơ lỏng và bảo quản ở -80 °C.

8. Loại bỏ nội độc tố ra khỏi polypeptit MTSP-1 đã tinh chế để sử dụng trong các mẫu *in vivo*

Việc loại bỏ nội độc tố có phân tử lượng cao đạt được bằng cách cho mẫu đi qua màng 15 ml Amicon Ultra-15 Centrifugal Filter Unit 100K (Fisher Scientific). Mẫu được lọc bằng cách ly tâm ở 4000 RPM trong 20 phút. Nếu mẫu không đi qua bộ lọc sau 20 phút, bước ly tâm được lặp lại. Tiếp theo, mẫu được chuyển sang ống falcon sạch. Để đảm bảo loại bỏ hoàn toàn nội độc tố có phân tử lượng nhỏ, mẫu được cho đi qua cột trọng lực 2 ml Cellufine ET clean S (Fisher Scientific). Ít nhất 24 giờ trước khi thêm mẫu, cột 2 ml Cellufine ET clean S được điều chế. 4 mL huyền phù Cellufine ET clean S và 10 mL dung dịch Endo-Free 20% Ethanol (Fisher Scientific) được thêm vào cột Econo-Pac Chromatography Gravity Column. Dung dịch EtOH 20% được cho đi qua cột, tiếp theo là 25 mL EtOH 80%, NaOH 0,2N. Đáy cột trọng lực được đóng chốt và cột được nạp EtOH 80%, NaOH 0,2N, được đậy nắp và được ủ ở nhiệt độ trong phòng trong ít nhất 16 giờ. Sau ít nhất 16 giờ, EtOH 80%, NaOH 0,2N được cho đi qua cột. Cột được rửa bằng 25 mL nước không chứa nội độc tố và nước được cho đi qua cột. Tiếp theo, cột được cân bằng bằng 2 x 20 mL nước muối đệm phosphat (PBS) vô trùng không chứa nội độc tố. Tiếp theo, mẫu được thêm vào cột và mẫu đã giải hấp được thu gom. Cột được rửa bằng 10 mL PBS không chứa nội độc tố để đảm bảo rằng mẫu đã hoàn toàn đi qua qua cột.

Nồng độ protein, A_{280}, được đo bằng cách sử dụng quang phổ kế NanoDrop® Spectrophotometer (NanoDrop) và sử dụng hệ số tắt lý thuyết 2,012mg/A_{280}. Nếu cần,

protein hoạt tính được cô sử dụng Bộ lọc ly tâm kiểu màng 15 mL Amicon Ultra-15 10K (Fischer Scientific) đến xấp xỉ 2,5 mg/ml trong nước muối đệm xitrat (natri xitrat 20 mM độ pH 5,0, NaCl 50 mM).

Để đánh giá chất lượng của sản phẩm đã tinh chế, 2 µg mẫu trong dung dịch đệm 1x NuPAGE LDS Sample (Invitrogen, Corp.) chứa chất khử mẫu 2x NuPAGE (Invitrogen) được nạp lên gel 12 giếng (lỗ) 4-12% NuPAGE Novex 4-12% Bis-Tris Gel (Invitrogen), và chạy trong dung dịch đệm chạy 1X NuPAGE MES SDS Running Buffer (Invitrogen) ở 200 V trong 30 phút. Tế bào được nhuộm Coomassie Blue tiếp theo là làm mất màu để quan sát các băng protein. Protein được làm lạnh nhanh trong nitơ lỏng và bảo quản ở -80 °C.

C. Chọn lọc và nhận dạng polypeptit MTSP-1 được cải biến mà phân cắt C3 để làm bất hoạt nó

Polypeptit MTSP-1 được cải biến được nhận dạng bằng cách sàng lọc thư viện polypeptit MTSP-1 được cải biến theo serpin được cải biến ATIII như được mô tả chi tiết trong patent Mỹ số 8,211,428 (cũng xem Công bố đơn Mỹ số US-2014-0242062-A1, hiện là patent Mỹ số 9,795,655). Serpin ức chế, hoặc mảnh của chúng, có khả năng tạo chất trung gian enzym axyl cộng hóa trị giữa serpin và proteaza được sử dụng để sàng lọc. Nói chung, serpin được sử dụng là chất mà nhắm đích và điều hòa proteaza kiểu dại in vivo. Tuy nhiên, bất kỳ serpin mà phản ứng với và ức chế không thuận nghịch proteaza đích có thể được sử dụng làm "mồi" cho các thử nghiệm chọn lọc này.

Trong thử nghiệm này, serpin được cải biến bằng cách thay thế vòng vị trí phản ứng của nó (RSL) để bao gồm trình tự đích (*tức là,* vị trí đích trong C3 để phân cắt thành C3 bất hoạt) bẫy proteaza được cải biến mà phân cắt vị trí đích tạo ra phức chất ổn định. Tiếp theo, proteaza được cải biến đã bẫy được phân lập/được nhận dạng. Đối với polypeptit MTSP-1, serpin "mồi" là ATIII mà đã được cải biến bằng cách thay các gốc được chỉ ra dưới đây bằng QHARASHLG (các gốc 737-745 của C3, SEQ ID NO: 9), mà là vị trí được nhắm đích để làm bất hoạt C3 của người.

ATIII "mồi" (SEQ ID NO: 692) có trình tự cài QHARASHLG tương ứng với vị trí được nhắm đích của C3 (các gốc 737-745 của SEQ ID NO:9):

```
      10   20   30   40   50   60
HGSPVDICTA KPRDIPMNPM CIYRSPEKKA TEDEGSEQKI PEATNRRVWE
LSKANSRFAT
  70   80   90  100  110  120
TFYQHLADSK NDNDNIFLSP LSISTAFAMT KLGACNDTLQ QLMEVFKFDT
ISEKTSDQIH
  130  140  150  160  170  180
FFFAKLNCRL YRKANKSSKL VSANRLFGDK SLTFNETYQD ISELVYGAKL
QPLDFKENAE
  190  200  210  220  230  240
QSRAAINKWV SNKTEGRITD VIPSEAINEL TVLVLVNTIY FKGLWKSKFS
PENTRKELFY
  250  260  270  280  290  300
KADGESCSAS MMYQEGKFRY RRVAEGTQVL ELPFKGDDIT MVLILPKPEK
SLAKVEKELT
  310  320  330  340  350  360
PEVLQEWLDE LEEMMLVVHM PRFRIEDGFS LKEQLQDMGL VDLFSPEKSK
LPGIVAEGRD
  370  380  390  400  410  420
DLYVSDAFHK AFLEVNEEGS EAAASTAVVQ HARASHLGRV TFKANRPFLV
FIREVPLNTI
  430  440
IFMGRVANPC VKGGGSDYKD DDDK
```

Các đột biến trong ATIII so với vị trí trong SEQ ID NO: 692 được tóm tắt như sau:

RCL	QHARASHLG	390	398
Đầu tận cùng C	GGGSDYKDDDDK	433	444

Đột biến	I390Q	390	390
Đột biến	A391H	391	391
Đột biến	G392A	392	392
Đột biến	S394A	394	394
Đột biến	L395S	395	395
Đột biến	N396H	396	396
Đột biến	P397L	397	397
Đột biến	N398G	398	398
Thẻ Flag	DYKDDDDK	437	444

Để thực hiện bước chọn lọc các biến thể proteaza được bẫy bằng mồi ATIII có cải biến QHAR-ASHLG, thư viện MTSP biến thể được biểu hiện trên bề mặt thể thực khuẩn M13, dung hợp với đầu tận cùng C của protein vỏ P3 của thể thực khuẩn. Một số thư viện MTSP được thiết kế bằng cách thay thế các codon tự nhiên bằng các codon NNK ở các vị trí trong MTSP được cho là quan trọng đối với việc nhận biết và phân cắt cơ chất dựa trên việc lập mẫu hình phân tử hoặc là vị trí "cầu thứ hai" tiếp

xúc với các gốc đột biến mà chọn trước và được chứng minh là có lợi. Các vị trí này tương ứng với cả hai phía mồi hoặc không mồi trên MTSP, bao gồm các vị trí 40, 41, 60b, 60g, 96-99 (cộng với các đoạn cài gồm 1 và 2 axit amin bên trong vùng 96-99), 151, 175, 192, 217, và 224. Để đảm bảo sự đại diện tương xứng của mỗi biến thể trong thư viện thể thực khuẩn, kích thước của mỗi thư viện được cấu trúc (được đo bằng CFU được tạo ra có ADN thư viện được biến nạp) lớn hơn đáng kể so với tính đa dạng tính toán được đối với tất cả các thư viện mà chứa 5 hoặc 6 vị trí ngẫu nhiên và tương đương với tính đa dạng tính toán được đối với các thư viện mà chứa 7 vị trí ngẫu nhiên. Sau khi cấu trúc các thư viện thể thực khuẩn MTSP, 96 khuẩn lạc từ mỗi thư viện được xác định trình tự để xác nhận tần số và phân bố đột biến và để đánh giá chất lượng thư viện chung. Các ngân hàng chất lượng cao (*tức là,* các dạng chứa tần số đột biến dự tính, không lẫn tạp, v.v.) sẽ được chọn lọc bằng cách ủ với nhiều nồng độ serpin mồi được biotin hóa trong các khoảng thời gian khác nhau. Phức chất thể thực khuẩn-MTSP biotin hóa được bẫy được bẫy trên đĩa đã bao avidin, được rửa bằng Guanidin hydroclorua 6M để loại bỏ phức chất proteaza-serpin không cộng hóa trị, ái lực cao, và tiếp theo được giải hấp bằng DTT. Trong một số trường hợp, việc chọn lọc ngược sử dụng alpha 2-macroglobulin hoặc các serpin có trong tự nhiên, như ATIII được thực hiện. Việc chọn lọc và chọn lọc ngược thường xuyên được thực hiện một cách đồng thời bằng cách ủ thư viện với cả serpin đích và (các) serpin trong cùng phản ứng. Thông thường, (các) serpin chọn lọc ngược có thể có mặt với lượng mol dư so với serpin chọn lọc. Vài vòng chọn lọc được thực hiện, tiếp theo các khuẩn lạc lớn hơn riêng rẽ được sàng lọc bằng thử nghiệm enzym assay về tác dụng kháng peptit tương ứng với cơ chất đích. Các khuẩn lạc sản xuất biến thể với hoạt tính phân cắt trình tự đích cao tiếp tục được xác định đặc điểm bằng cách xác định trình tự ADN phagemit của chúng để nhận dạng mức giống hệt của các đột biến trong trình tự mã hóa MTSP-1.

D. Polypeptit MTSP-1 được cải biến

Bảng 14 dưới đây thể hiện các cải biến và trình tự của các vùng proteaza được lấy làm ví dụ của polypeptit MTSP-1 được cải biến mà được tạo ra và chọn lọc làm bất hoạt C3, với các đột biến được chỉ ra sử dụng cách đánh số theo polypeptit MTSP-1 trưởng thành nêu trong SEQ ID NO:1 (đánh số MTSP-1 trưởng thành), và cũng như đánh số chymotrypsin (các cải biến khác được nêu trong bảng 15). Mặc dù các SEQ

ID NO. tham chiếu đến các vùng proteaza, cần hiểu rằng các đột biến có thể được bao gồm trong polypeptit MTSP-1 được cải biến trưởng thành, các phần có hoạt tính xúc tác của chúng mà chứa cải biến tham chiếu, và các dạng hoạt tính và các dạng hai chuỗi được hoạt hóa.

Thay thế C122S, hoặc thay thế bảo toàn khác đối với S, được bao gồm để loại bỏ dime hóa proteaza và làm giảm khả năng tạo các liên kết disulfua "không thích hợp" trong quá trình gấp nếp; mặc dù có lợi, nó là đột biến tùy chọn.

Bảng 14: Polypeptit MTSP-1 được cải biến

Đánh số MTSP-1 trưởng thành	**Đánh số chymotrypsin**	**SEQ ID NO.***
I640R/F706T/InsE/T707G/F708L/C731S/G759N/Q783L/Q802E	I41R/F97T/Ins97aE/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192E	21
Q637H/I640A/D661V/F664R/Y666W/F706T/InsE/T707G/F708L/C731S/G759N/Q783L/Q802D	Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	22
Q637H/I640A/D661T/F664K/Y666W/F706T/InsE/T707G/F708L/C731S/G759N/Q783L/Q802D	Q38H/I41A/D60bT/F60eK/Y60gW/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	23
Q637H/I640S/D661T/F664S/Y666W/F706D/InsV/T707P/F708L/C731S/G759H/Q783L/Q802E	Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/F97D/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192E	24
Q637H/I640S/D661T/F664S/Y666W/F706D/InsV/T707P/F708L/C731S/G759H/Q783L/Q802D	Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/F97D/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	25
Q637H/I640A/D661T/F664K/Y666W/F706T/InsE/T707G/F708L/C731S/G759H/Q783L/Q802D	Q38H/I41A/D60bT/F60eK/Y60gW/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	26
Q637H/I640S/D661T/F664S/Y666W/F706D/InsV/T707P/F708L/C731S/G759N/Q783L/Q802D	Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/F97D/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	27
Q637H/I640A/D661V/F664R/Y666	Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60	28

Bảng 14: Polypeptit MTSP-1 được cải biến		
Đánh số MTSP-1 trưởng thành	**Đánh số chymotrypsin**	**SEQ ID NO.***
W/F706T/InsE/T707G/F708L/C731S/G759H/Q783L/Q802D	gW/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	
Q637H/I640A/D661V/F664R/Y666W/D705I/F706Y/InsN/T707G/F708L/C731S/G759N/Q783L/Q802D	Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96I/F97Y/ins97aN/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	29
Q637H/I640S/D661T/F664S/Y666W/D705K/F706D/InsA/T707P/F708L/C731S/G759H/Q783L/Q802D	Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97D/ins97aA/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	30
Q637H/I640A/D661V/F664R/Y666W/D705P/F706W/InsN/T707G/F708L/C731S/G759N/Q783L/Q802E	Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96P/F97W/ins97aN/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192E	31
Q637H/I640A/D661V/F664R/Y666W/D705I/F706N/T707G/F708L/C731S/G759N/Q783L/Q802D	Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96I/F97N/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	32
Q637H/I640S/D661T/F664S/Y666W/D705Y/F706E/InsV/T707G/F708L/C731S/G759H/Q783L/Q802D	Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96Y/F97E/ins97aV/T98G/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	33
Q637H/I640S/D661T/F664S/Y666W/D705L/F706D/InsG/T707N/F708L/C731S/G759H/Q783L/Q802E	Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96L/F97D/ins97aG/T98N/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192E	34
Q637H/I640S/D661T/F664S/Y666W/D705K/F706G/InsV/T707P/F708L/C731S/G759H/Q783L/Q802D	Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	35

Bảng 14: Polypeptit MTSP-1 được cải biến		
Đánh số MTSP-1 trưởng thành	**Đánh số chymotrypsin**	**SEQ ID NO.***
Q637H/I640S/D661T/F664S/Y666W/D705V/F706G/InsV/T707P/F708L/C731S/G759H/Q783L/Q802D	Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96V/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	36
Q637H/I640S/D661T/F664S/Y666W/D705K/F706D/InsA/T707P/F708L/C731S/G759N/Q783L/Q802D	Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97D/ins97aA/T98P/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	37
Q637H/I640S/D661T/F664S/Y666W/F706G/InsV/T707P/F708L/C731S/G759H/Q783L/Q802D	Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	38
Q637H/I640S/D661T/F664S/Y666W/D705K/InsV/T707P/F708L/C731S/G759H/Q783L/Q802D	Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	39
Q637H/I640S/D661T/F664S/Y666W/D705K/F706G/InsV/T707P/F708L/C731S/G759H/Q783L	Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L	40
I640E/F708L/C731S/G759N/Q802T	I41E/F99L/C122S/G151N/Q192T	41
I640D/C731S/G759N/Q802T	I41D/C122S/G151N/Q192T	42
I640S/F708L/C731S/G759N/Q802V	I41S/F99L/C122S/G151N/Q192V	43
I640E/F708L/C731S/G759N/Q802T	I41E/F99L/C122S/G151N/Q192T	44
I640D/Y658F/D705E/F708L/C731S/G759N/Q802T	I41D/Y59F/D96E/F99L/C122S/G151N/Q192T	45
I640D/Y658F/C731S/G759N/Q802T	I41D/Y59F/C122S/G151N/Q192T	46

Bảng 14: Polypeptit MTSP-1 được cải biến		
Đánh số MTSP-1 trưởng thành	**Đánh số chymotrypsin**	**SEQ ID NO.***
I640S/D661T/F664S/Y666W/D705K/F706G/InsV/T707P/F708L/C731S/G759H/Q783L/Q802D	I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	47
Q637H/D661T/F664S/Y666W/D705K/F706G/InsV/T707P/F708L/C731S/G759H/Q783L/Q802D	Q38H/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	48
Q637H/I640S/F664S/Y666W/D705K/F706G/InsV/T707P/F708L/C731S/G759H/Q783L/Q802D	Q38H/I41S/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	49
Q637H/I640S/D661T/Y666W/D705K/F706G/InsV/T707P/F708L/C731S/G759H/Q783L/Q802D	Q38H/I41S/D60bT/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	50
Q637H/I640S/D661T/F664S/D705K/F706G/InsV/T707P/F708L/C731S/G759H/Q783L/Q802D	Q38H/I41S/D60bT/F60eS/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	51
Q637H/I640S/D661T/F664S/Y666W/D705K/F706G/T707P/F708L/C731S/G759H/Q783L/Q802D	Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	52
Q637H/I640S/D661T/F664S/Y666W/D705K/F706G/InsV/F708L/C731S/G759H/Q783L/Q802D	Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	53
Q637H/I640S/D661T/F664S/Y666W/D705K/F706G/InsV/T707P/C731S/G759H/Q783L/Q802D	Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P/C122S/G151H/Q175L/Q192D	54
Q637H/I640S/D661T/F664S/Y666W/D705K/F706G/InsV/T707P/F708L/C731S/Q783L/Q802D	Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D	55
Q637H/I640S/D661T/F664S/Y666W/D705K/F706G/InsV/T707P/F708	Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F	56

Bảng 14: Polypeptit MTSP-1 được cải biến		
Đánh số MTSP-1 trưởng thành	**Đánh số chymotrypsin**	**SEQ ID NO.***
L/C731S/G759H/Q802D	99L/C122S/G151H/Q192D	
Q637H/I640S/D705K/F706G/InsV/T707P/F708L/C731S/Q802D	Q38H/I41S/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q192D	57
I640S/D705K/F706G/InsV/T707P/F708L/C731S/Q783L/Q802D	I41S/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D	58
Q637H/I640S/D705K/F706G/InsV/T707P/F708L/C731S/Q783L/Q802D	Q38H/I41S/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D	59
I640S/D705K/F706G/InsV/T707P/F708L/C731S/Q802D	I41S/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q192D	63
Q637H/I640S/D705K/F706G/InsV/T707P/F708L/C731S/Q783L/Q802D	Q38H/I41S/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D	64
Q637H/I640S/D661Y/D705K/F706G/InsV/T707P/F708L/C731S/Q802D/D828V	Q38H/I41S/D60bY/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q192D/D217V	65
I640S/D705K/F706G/InsV/T707P/F708L/C731S/Q802G/D828V	I41S/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q192G/D217V	66
I640S/D661Y/D705K/F706G/InsV/T707P/F708L/C731S/Q802D/D828V	I41S/D60bY/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q192D/D217V	67
I640S/D705M/F706G/InsV/T707P/F708L/C731S/Q802G/D828V	I41S/D96M/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q192G/D217V	68
I640S/D705K/F706G/InsV/T707P/F708L/C731S/Q802V/D828I	I41S/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q192V/D217I	69
I640S/D705K/F706G/InsV/T707P/F	I41S/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q192H	70

Bảng 14: Polypeptit MTSP-1 được cải biến		
Đánh số MTSP-1 trưởng thành	**Đánh số chymotrypsin**	**SEQ ID NO.***
708L/C731S/Q802H		
I640S/D705K/F706G/InsV/T707P/F708L/C731S/ Q802N/D828V	I41S/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q192N/D217V	71
I640S/D661Y/D705K/F706G/InsV/T707P/F708L/C731S/Q783L/Q802D	I41S/D60bY/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D	72
Q637H/I640S/D705K/F706G/InsV/T707P/F708L/C731S/Q802G/D828V	Q38H/I41S/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q192G/D217V	73
I640S/D705K/F706G/InsV/T707P/F708L/C731S/ Q783L/Q802V	I41S/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192V	74
I640S/P648S/D705K/F706G/InsV/T707P/F708L/C731S/Q802G/D828V	I41S/P49S/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q192G/D217V	75
I640S/D705K/F706G/InsV/T707P/F708L/C731S/Q783L/Q802N/D828V	I41S/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192N/D217V	76
I640T/F706W/F708L/C731S/G759N/Q783M/Q802G/D828L	I41T/F97W/F99L/C122S/G151N/Q175M/Q192G/D217L	77
I640G/F706L/F708L/C731S/Q783A/ Q802T/D828V	I41G/F97L/F99L/C122S/Q175A/Q192T/D217V	78
I640G/F706V/F708L/C731S/G759Q/Q783M/Q802A/D828L	I41G/F97V/F99L/C122S/G151Q/Q175M/Q192A/D217L	79

Bảng 14: Polypeptit MTSP-1 được cải biến		
Đánh số MTSP-1 trưởng thành	**Đánh số chymotrypsin**	**SEQ ID NO.***
I640G/F706I/F708L/C731S/G759L/ Q783M/ Q802S/D828V	I41G/F97I/F99L/C122S/G151L/ Q175M/Q192S/D217V	80
I640G/F706S/F708L/C731S/G759N/ Q783L/ Q802G/D828I	I41G/F97S/F99L/C122S/G151N /Q175L/Q192G/D217I	81

* SEQ ID của vùng proteaza chứa các thay thế

Ví dụ 2

In vitro Phân cắt của protein bổ thể C3

Hoạt tính của polypeptit MTSP-1 được cải biến như được xác định bằng phân cắt cơ chất protein bổ thể, C3 của người, bằng cách đo lượng C3 của người nguyên vẹn còn lại sau khi ủ với các nồng độ khác nhau của proteaza trong 1 giờ ở 37 °C. trong thử nghiệm này, tín hiệu được tạo ra với sự có mặt của C3 của người nguyên vẹn, và lượng mất đi dưới dạng C3 được phân cắt.

2 μM C3 của người tinh chế từ huyết tương (hC3; Complement Technologies; Tyler, TX) được ủ với polypeptit MTSP-1 được cải biến (0 – 250 nM) trong 1 giờ ở 37 °C trong dung dịch đệm chứa Tris 50 mM, độ pH 8,0, NaCl 50 mM, và 0.01% Tween-20. Hoạt tính của polypeptit MTSP-1 được cải biến được dập tắt bằng cách thêm EGR-CMK (Haematologic Technologies, EGRCK-01) đến nồng độ cuối là 10 μM và hỗn hợp hC3/polypeptit MTSP-1 được cải biến được để trong 30 phút ở nhiệt độ môi trường.

Mức còn lại của C3 của người không phân cắt được định lượng sử dụng phương pháp Amplified Luminescent Proximity Homogeneous Assay Screen (AlphaScreen®; Perkin Elmer). Hạt nhận được bao α-IgG của chuột nhắt 100 μg/mL (Perkin Elmer #6760606) được ủ với α -hC3a mAb của chuột nhắt 5 nM (Abcam #ab11872-50) trong Tris 50 mM, độ pH 8,0, NaCl 50 mM, Tween-20 0,01% và BSA 0,2% tạo ra hỗn hợp hạt nhận. Hỗn hợp hạt nhận được ngăn sáng và đặt trên máy lắc quay trong 30 – 60 phút. Các hỗn hợp phản ứng hC3/polypeptit MTSP-1 được cải

biến (được điều chế trên đây) được pha loãng 1600 lần trong Tris 50 mM, độ pH 8,0, NaCl 50 mM, Tween-20 0,01%, BSA 0,2% và các phần mẫu 4 µL được đặt hai lần trong các lỗ của đĩa Optiplate 384 lỗ (Perkin Elmer #6007299). 8 µL hỗn hợp α -hC3 mAb/hạt nhận được ủ với 8 µL pAb của dê kháng α -hC3 được biotin hóa 25 nM (được điều chế sử dụng kit EZ-Link Sulfo-NHS-LC-Biotin từ Thermo Scientific #21327 từ dạng không được biotin hóa từ Complement Technologies #A213). Tiếp theo, đĩa được ngăn sáng và được ủ trong 30 phút ở nhiệt độ môi trường. Sau bước ủ này, 4 µL hạt cho được bao streptavidin 100 µg/mL (Perkin Elmer #6760606) được thêm vào mỗi lỗ và được ủ trong 60 phút, được ngăn sáng. Tiếp theo, tín hiệu alphascreen (Kích thích = 680 nm, Phát xạ = 570 nm) được đo sử dụng máy đọc đĩa Envision 2104 Multilabel (Perkin Elmer). Tín hiệu (tương ứng với nồng độ của hC3 còn lại ([hC3])) được vẽ đồ thị dưới dạng hàm của nồng độ polypeptit MTSP-1 được cải biến ([Alteraza]) và số liệu được làm khớp theo phương trình bốn tham số dưới đây để xác định nồng độ của polypeptit MTSP-1 được cải biến (nồng độ 'alteraza') cần để phân cắt 50% hC3 khả dụng (EC_{50}), độ dốc Hill (Hill) cũng như các tín hiệu cực đại (Max) và cực tiểu (Min) trong thử nghiệm.

$$[hC3] = Min + \frac{Max - Min}{1 + \left(\frac{[Alteraza]}{EC_{50}}\right)^{Hill}}$$

Sự phân cắt hC3 bằng polypeptit MTSP-1 được cải biến với trình tự nêu trong SEQ ID NO: 35 được đo một cách độc lập tổng cộng 46 lần, sử dụng 9 lô proteaza khác nhau. Polypeptit MTSP-1 được cải biến với trình tự nêu trong SEQ ID NO: 35 phân cắt protein bổ thể C3 với EC_{50} thấp hơn so với polypeptit MTSP-1 tham chiếu nêu trong SEQ ID NO: 4, mà có EC_{50}=13,9 nM (n=235; SD=4.1). Giá trị EC_{50} trung bình đối với polypeptit MTSP-1 được cải biến với trình tự nêu trong SEQ ID NO: 35 như được xác định là 6,9 nM (n=46, SD=2,6). Các phản ứng phân cắt C3 được thực hiện 1-12 lần đối với tất cả các polypeptit MTSP-1 được cải biến khác nêu trong bảng 15.

Bảng 15 thể hiện các cải biến được lấy làm ví dụ, và EC_{50} đối với polypeptit, như nêu trong Danh mục trình tự, mà chứa các cải biến này. Cần hiểu rằng danh mục trình tự thể hiện vùng proteaza, nhưng các đột biến tương tự này có thể được bao gồm

trong MTSP-1 được cải biến có chiều dài đầy đủ, và các dạng khác nhau của chúng, và các dạng có hoạt tính xúc tác của chúng. Như được thể hiện, tất cả đều bao gồm sự thay thế cystein tự do C122S; sự thay thế làm giảm kết tụ, và có thể là tùy ý.

Bảng 15: Phân cắt hC3 bằng polypeptit MTSP-1 được cải biến

SEQ ID NO.*	**Đánh số chymotrypsin CẢI BIẾN**	**EC_{50} (nM)**
4	C122S	13,9
23	Q38H/I41A/D60bT/F60eK/Y60gW/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	14,4
24	Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/F97D/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192E	6,68
32	Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96I/F97N/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	2,87
35	Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/ins97aV/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	6,86
36	Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96V/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	2,85
37	Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97D/ins97aA/T98P/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	5,92
38	Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	169
39	Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	12
40	Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L	1,45
42	I41D/C122S/G151N/Q192T	85,2
43	I41S/F99L/C122S/G151N/Q192V	34,4
44	I41E/F99L/C122S/G151N/Q192T	124
45	I41D/Y59F/D96E/F99L/C122S/G151N/Q192T	54,9
46	I41D/Y59F/C122S/G151N/Q192T	56,7
47	I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/	17,1

SEQ ID NO.*	Đánh số chymotrypsin CẢI BIẾN	EC_{50} (nM)
	C122S/G151H/Q175L/Q192D	
48	Q38H/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	215
49	Q38H/I41S/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	13,1
50	Q38H/I41S/D60bT/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	8,64
51	Q38H/I41S/D60bT/F60eS/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	22,2
52	Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	7,88
53	Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	9,83
54	Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P/C122S/G151H/Q175L/Q192D	18,3
55	Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D	5,25
56	Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q192D	19,9
57	Q38H/I41S/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q192D	108
58	I41S/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D	68,6
59	Q38H/I41S/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D	22
77	I41T/F97W/F99L/C122S/G151N/Q175M/Q192G/D217L	12,1
78	I41G/F97L/F99L/C122S/Q175A/Q192T/D217V	7,75
79	I41G/F97V/F99L/C122S/G151Q/Q175M/Q192A/D217L	9,74
80	I41G/F97I/F99L/C122S/G151L/Q175M/Q192S/D217V	2,84
81	I41G/F97S/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192G/D217I	6,84
154	F97E/F99L/C122S/D217I/K224N	6,33

SEQ ID NO.*	Đánh số chymotrypsin CẢI BIẾN	EC_{50} (nM)
155	C122S/G193A	44,7
156	C122S/G193E	119
157	D96_F97delinsWYY/T98P/F99L/C122S	22,6
158	F97D/F99L/C122S/Q192G	78,1
159	H40R/I41H/F97D/F99L/C122S/Q192G	35,4
160	C122S/G151N/G193A	85,7
161	H40R/I41H/C122S/G151N	59,6
162	H40R/I41H/F97D/C122S/G151N	110
163	H40R/I41H/F97E/C122S	51,7
164	F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192E	259
165	H40R/I41H/Y60gL/F97D/F99L/C122S/G151N/Q175M/D217I/K224S	7,41
166	H40R/I41H/F97D/F99L/C122S/G151D/Q192G	1530
167	H40R/I41H/F97D/F99L/Q192G	24,1
168	H40R/I41H/Y60gH/F97D/F99L/C122S/G151N/Q175A/Q192H/D217I/K224R	19,8
169	H40R/I41H/Y60gF/F97D/F99L/C122S/Q192G/D217M/K224R	38
170	H40R/I41H/Y60gF/F97D/F99L/C122S/Q192G/D217R/K224A	25,9
171	H40R/I41H/F97D/F99L/C122S/Q175L/Q192G/D217K/K224A	14,1
172	H40R/I41H/F97D/F99L/C122S/Q175M/Q192G/D217V/K224Y	2,76
173	H40R/I41H/F97D/F99L/C122S/Q175K/Q192G/D217I/K224H	19,4
174	H40R/I41H/F97D/F99L/C122S/Q175M/Q192G/D217S	24,4
175	H40R/I41H/Y60gF/F97D/F99L/C122S/Q175M/Q192G/D217W/K224R	9,92
176	H40R/I41H/Y60gN/F97D/F99L/C122S/G151N/Q175K/Q192S/D217S/K224L	187
177	H40R/I41H/Y60gH/F97D/F99L/C122S/Q175M/Q192G/D217I/K224L	3,72

SEQ ID NO.*	Đánh số chymotrypsin CẢI BIẾN	EC_{50} (nM)
178	H40K/I41L/Y60gF/F97D/F99L/C122S/G151N/Q175R	237
179	H40R/I41H/Y60gL/F97D/F99L/C122S/G151N	54,9
180	H40K/I41M/Y60gG/F97D/F99L/C122S/G151N/Q175R/Q192R/D217V/K224S	509
181	H40K/I41M/Y60gF/F97D/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	589
182	H40R/I41H/F97D/C122S/G151N/Q175M/Q192A/D217S/K224R	470
183	H40R/I41H/Y60gH/F97D/F99L/C122S/Q175M/Q192G/D217I/K224R	7,94
184	H40R/I41H/F97D/F99L/C122S/G151D/Q175M/Q192G/D217V	70,8
185	H40R/I41H/F97D/F99L/C122S/G151N/Q175M/Q192A/D217N/K224R	563
186	H40R/I41H/F97D/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192A/D217N/K224R	540
187	H40K/I41M/F97D/F99L/C122S/G151N/Q175M/Q192D/D217N/K224R	9,74
188	H40K/I41M/F97D/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192A/D217N/K224R	1290
189	H40R/I41H/F97D/F99L/C122S/Q175M/Q192D/D217N/K224R	9990
190	H40R/I41H/F97D/F99L/C122S/Q175M/D217N/K224R	103
191	H40K/I41M/F97D/F99L/C122S/Q175M/Q192D/D217N/K224R	9,64
192	H40K/I41M/F97D/F99L/C122S/G151N/Q175M/Q192A/D217N/K224R	1230
193	H40K/I41M/F97D/F99L/C122S/Q175M/D217N/K224R	144
194	H40R/I41H/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192E	5860
195	H40R/I41H/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192G	46

SEQ ID NO.*	Đánh số chymotrypsin CẢI BIẾN	EC_{50} (nM)
196	H40R/I41H/F97E/ins97aE/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192G	82,4
197	H40R/I41H/F97D/F99L/C122S/G151N/Q192H	179
198	H40R/I41H/F97D/F99L/C122S/G151N/L153R	59,9
199	H40R/I41H/F97D/C122S/G151N/L153R/V202M	103
200	H40R/I41H/F97D/F99L/C122S/G151N/Q192H/P232S	262
201	H40R/I41H/F97D/ins97aE/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192G	39,7
202	H40R/I41H/F97D/C122S/G151N/L153R	126
203	H40K/I41M/F99L/C122S/T150A/G151R/Q192G	110
204	H40R/I41H/F97D/C122S/G133D/G151N	60,4
205	I41R/F99L/C122S/Q192G	53,8
206	H40R/I41H/F99L/C122S/G151K/Q192G	1520
207	I41R/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/G151E/Q175L/Q192E	126
208	K86R/K110R/C122S/K134R/K157R/K224R/K239R	17,3
209	H40R/I41H/K86R/F97D/K110R/C122S/K134R/G151N/K157R/K224R/K239R	304
210	K86R/F97T/ins97aE/T98G/F99L/K110R/C122S/K134R/K157R/Q175L/Q192E/K224R/K239R	253
211	H40R/I41H/F97D/F99L/C122S/Q175R/Q192G/D217H/K224S	45,2
212	H40R/I41H/F97D/F99L/C122S/Q192G/D217I/K224S	19,3
213	H40R/I41H/F97D/F99L/C122S/Q192G/D217K/K224A	23,4
214	H40R/I41H/F97D/F99L/C122S/Q175R/Q192G/D217E/K224R	31,2
215	H40R/I41H/F97D/C122S/Q175R/Q192G/D217I/K224Q	93,1
216	H40P/I41R/F99L/C122S/Q192G	62,4
217	H40P/I41R/F99L/C122S/G151K/Q192G	96,1
218	H40R/I41H/F99L/C122S/G151E/Q192G	829
219	I41R/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/G151D/Q175L/Q192E	163
220	I41R/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/G151D/Q175T/Q192E	743
221	I41R/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/G151D/Q175T/Q192D	1620
222	I41R/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/G151E/Q175T/Q192D	1770

SEQ ID NO.*	Đánh số chymotrypsin CẢI BIẾN	EC_{50} (nM)
223	H40P/I41R/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192E	442
224	H40P/I41R/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/G151D/Q175L/Q192E	212
225	I41R/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192E	311
226	I41R/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	622
227	I41R/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175T/Q192E	1410
228	I41R/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175T/Q192D	9990
229	I41R/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192E	523
230	H40P/I41R/F99L/C122S/G151E/Q192G	153
231	I41R/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/G151E/Q175T/Q192E	363
232	I41R/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175S/Q192E	267
233	I41R/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175I/Q192E	1030
234	H40R/I41H/Y60gF/F97D/F99L/C122S/Q175K/Q192G/D217R/K224Q	93,4
235	H40R/I41H/F97D/F99L/C122S/Q175L/Q192G/D217Q/K224R	14,9
236	H40R/I41H/F97D/F99L/C122S/G151N/Q192N/D217L/K224R	346
237	H40R/I41H/F97D/F99L/C122S/G151N/Q192H/D217K/K224A	137
238	ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/Q192G	53,5
239	F97N/ins97aT/T98Y/F99N/C122S	184
240	F97M/ins97aD/T98D/F99L/C122S/Q192T	151
241	ins97aV/F97Q/T98P/F99L/C122S/Q175F/Q192D	248
242	ins97aD/F97T/T98S/F99L/C122S/Q192E/D217Y/K224R	5000
243	ins97aN/F97H/T98D/F99L/C122S/Q192E/D217Q/K224S	2750
244	F97Q/ins97aT/T98M/C122S/Q192E/D217R/K224L	2450
245	ins97aD/F97Q/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192E/D217F/K224S	5560
246	ins97aD/F97G/T98N/F99L/C122S/Q192E/D217Y/K224R	9870
247	ins97aE/F97Y/T98S/F99L/C122S/Q192T/D217Q/K224R	249
248	ins97aG/F97N/T98D/F99L/C122S/Q192E/D217H/K224A	2790

SEQ ID NO.*	Đánh số chymotrypsin CẢI BIẾN	EC_{50} (nM)
249	ins97aA/F97G/T98N/F99L/C122S/Q175M/Q192T/K224A	200
250	I41R/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175S/Q192D	2080
251	I41R/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175I/Q192D	8370
252	I41R/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/G151D/Q175I/Q192E	2070
253	I41R/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/G151D/Q175I/Q192D	1750
254	S90T/D96A/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192D	280
255	Y59F/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192E	341
256	ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192E/Q209L	383
257	Y59F/D96V/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192E	293
258	D96V/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192D	258
259	I41R/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/G151S/Q175L/Q192E	274
260	E24K/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/A152S/Q175L/Q192D	291
261	ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/L153Q/Q175L/Q192D	332
262	ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/I136M/L155M/N170D/Q175L/Q192E	429
263	I41R/ins97aE/F97T/T98G/F99L/A112V/C122S/Q175L/Q192E	288
264	Y59F/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192D	289
265	Y59F/G60dS/R84H/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192E/V212I	102
266	Y59F/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/L153Q/Q175L/Q192E	237
267	I41R/Y59F/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192D	288
268	I41R/Y59F/G60dS/R84H/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192E/V212I	143
269	I41R/Y59F/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/L153Q/Q175L/Q192E	253
270	I41R/F97W/F99L/C122S/G151N/Q192G	97,3
271	F97D/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151N/Q192G	87
272	I41D/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192E	157

SEQ ID NO.*	Đánh số chymotrypsin CẢI BIẾN	EC_{50} (nM)
273	I41D/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192E	148
274	Q38E/H40R/I41H/F97D/F99L/C122S/Q192G	30,9
275	H40R/I41H/F97D/F99L/Q175R/Q192G/D217E/K224R	21,9
276	I41R/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/G151N/Q192G	232
277	ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192E	158
278	I41R/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192E	187
279	Q38E/H40R/I41H/D60bE/F97D/F99L/C122S/Q192G	28,1
280	Q38E/H40R/I41H/D60bN/F97D/F99L/C122S/Q192G	39,5
281	Q38E/H40R/I41H/D60bK/F97D/F99L/C122S/Q175L/Q192G	15,3
282	Q38E/H40R/I41H/D60bN/F60eT/F97D/F99L/C122S/Q175L/Q192G	9,42
283	Q38R/I41S/D60bH/F60eV/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192E	35,2
284	Q38G/H40R/I41H/D60bK/F97D/F99L/C122S/Q175L/Q192G	20,6
285	I41D/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192E/Q209L	103
286	Q38G/H40R/I41H/D60bN/F97D/F99L/C122S/Q175L/Q192G	0,867
287	Q38R/I41S/D60bH/F60eV/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192E	22,5
288	H40R/I41H/F97D/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175R/Q192G/D217E/K224R	65,8
289	Q38H/I41S/D60bA/F60eV/Y60gF/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192T	7,46
290	Q38E/I41S/D60bH/F60eI/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192V	10,4
291	Q38R/I41S/D60bH/F60eI/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192E	27,3
292	Q38E/I41S/D60bV/F60eK/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192I	20,4

SEQ ID NO.*	Đánh số chymotrypsin CẢI BIẾN	EC_{50} (nM)
293	Q38R/I41E/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192T	63,3
294	Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192D	2,37
295	Q38H/I41A/D60bA/F60eR/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192E	12
296	F97D/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192E	194
297	ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192G	38,5
298	Q38G/H40R/I41H/D60bN/F60eT/F97D/F99L/C122S/Q175L/Q192G	11,9
299	Q38G/H40R/I41H/D60bK/F60eT/F97D/F99L/C122S/Q175L/Q192G	21,3
300	Q38E/H40R/I41H/D60bK/F60eT/F97D/F99L/C122S/Q175L/Q192G	16,6
301	Q38H/I41S/D60bA/F60eV/Y60gF/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192T	14,2
302	Q38E/I41S/D60bH/F60eI/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192V	11,5
303	Q38R/I41S/D60bH/F60eI/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192E	32,9
304	Q38E/I41S/D60bV/F60eK/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192I	19,1
305	Q38R/I41E/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192T	105
306	Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	7,74
307	Q38H/I41A/D60bA/F60eR/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192E	14,2
308	Q38H/I41S/D60bT/F60eS/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192E	29,8

SEQ ID NO.*	Đánh số chymotrypsin CẢI BIẾN	EC_{50} (nM)
309	Q38H/I41S/D60bV/F60eQ/Y60gF/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192I	5,95
310	Q38H/I41A/D60bV/F60eI/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192E	7,64
311	Q38H/I41A/D60bV/F60eT/Y60gW/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192E	1,39
312	Q38H/I41A/F60eA/Y60gW/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192E	5,93
313	Q38H/I41A/D60bE/F60eH/Y60gW/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192D	5,38
314	Q38H/I41A/D60bT/F60eK/Y60gW/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192D	3,82
315	Q38H/I41A/D60bT/F60eH/Y60gW/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192D	2,28
316	Q38H/I41S/D60bS/F60eR/Y60gW/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192E	8,35
317	Q38H/I41S/D60bT/F60eS/F97D/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	45,4
318	Q38R/I41T/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192G	30,6
319	Q38S/I41S/F60eR/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192S	6,26
320	Q38H/I41T/D60bV/F60eQ/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192G	4,93
321	Q38G/H40R/I41H/D60bH/F60eK/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/Q175L/V183A/Q192G	27,7
322	Q38H/I41A/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192G	3,9
323	Q38L/I41T/D60bR/F60eL/Y60gM/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192G	23,7
324	Q38F/I41S/D60bF/F60eR/Y60gF/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C	1,96

SEQ ID NO.*	Đánh số chymotrypsin CẢI BIẾN	EC_{50} (nM)
	122S/G151N/Q175L/Q192V	
325	Q38V/I41S/D60bT/F60eT/F97D/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151N/Q175H/Q192S	18,5
326	Q38W/I41A/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/G151T/Q175S/Q192D	68
327	Q38T/I41S/D60bV/F60eR/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/G151N/Q175R/Q192V	15,7
328	Q38H/I41S/D60bT/F60eS/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175A/Q192D	67,8
329	Q38H/I41S/D60bT/F60eT/F97D/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192V	5,08
330	Q38Y/I41A/D60bL/F60eQ/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/G151N/Q175M/Q192A	1,53
331	Q38L/I41T/D60bA/F60eL/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175M/Q192T	20,2
332	Q38R/I41S/D60bY/F60eD/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/G151N/Q175M/Q192A	3,22
333	Q38W/I41S/D60bG/F60eI/F97D/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151N/Q175A/Q192D	43,1
334	Q38T/I41S/D60bG/F60eM/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/G151N/Q175S/Q192S	28,8
335	I41T/D60bW/F60eH/F97D/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192G	3,1
336	Q38D/I41S/D60bT/F60eR/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/G151K/Q175S/Q192V	48,1
337	Q38H/I41S/D60bF/F60eV/F97D/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192A	1,57
338	Q38L/I41A/D60bH/F60eT/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/G151Q/Q175A/Q192G	5,73
339	Q38H/I41A/D60bE/F60eH/Y60gW/F97T/ins97aE/T98G/F99L/	8,28

SEQ ID NO.*	Đánh số chymotrypsin CẢI BIẾN	EC_{50} (nM)
	C122S/G151N/Q175L/Q192D	
340	Q38H/I41A/D60bV/F60eI/Y60gW/F97T/ins97aE/T98G/F99L/ C122S/G151N/Q175L/Q192D	2,91
341	Q38E/I41S/D60bV/F60eK/Y60gW/F97T/ins97aE/T98G/F99L/ C122S/G151N/Q175L/Q192D	12,1
342	Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/ins97aV/F97D/T98P/F99L/ C122S/G151H/Q175L/Q192D	12,6
343	Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/F97D/ins97aV/T98P/F99L/ C122S/G151H/Q175A/Q192D	22,6
344	Q38H/I41A/D60bV/F60eR/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/ G151N/Q175L/Q192D	6,06
345	Q38H/I41A/D60bT/F60eH/Y60gW/F97T/ins97aE/T98G/F99L/ C122S/G151N/Q175L/Q192D	6,95
346	D60bY/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192G	4,1
347	I41T/D60bY/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192G	3,88
348	Q38E/I41S/D60bT/F60eR/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/Q 175L/Q192V	32,7
349	Q38H/I41A/D60bK/F60eK/Y60gW/F97T/ins97aE/T98G/F99L /C122S/Q175L/Q192D	22,3
350	Q38H/I41S/D60bA/F60eV/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/ Q175L/Q192E/Q209L	16,9
351	Q38H/I41A/D60bT/F60eR/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/ Q175L/Q192V	6,54
352	Q38K/I41S/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192V	43
353	Q38F/I41A/D60bT/F60eG/Y60gW/ins97aE/F97T/T98G/F99L/ C122S/Q175L/Q192E	1,25
354	Q38H/I41A/F60eH/Y60gW/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/ Q175L/Q192A	3,09
355	Q38H/I41A/D60bT/F60eK/Y60gW/F97T/ins97aE/T98G/F99L/	2,71

SEQ ID NO.*	Đánh số chymotrypsin CẢI BIẾN	EC_{50} (nM)
	C122S/Q175L/Q192A	
356	Q38H/I41A/D60bV/F60eA/Y60gW/F97T/ins97aE/T98G/F99L /C122S/Q175L/Q192V	1,57
357	Q38E/I41V/D60bF/F60eK/Y60gF/F97T/ins97aE/T98G/F99L/ C122S/Q175L/Q192G	14,2
358	Q38H/H40P/I41A/F60eQ/Y60gW/F97T/ins97aE/T98G/F99L/ C122S/Q175L/Q192D	5,04
359	Q38R/I41V/D60bV/F60eV/Y60gF/ins97aE/F97T/T98G/F99L/ C122S/Q175L/Q192G	18,3
360	Q38L/H40P/I41T/D60bV/F60eH/Y60gL/ins97aE/F97T/T98G/ F99L/C122S/Q175L/Q192A	6,47
361	Q38H/I41A/D60bV/F60eH/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/ Q175L/Q192D	5,31
362	Q38H/I41S/D60bA/F60eV/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/ Q175L/Q192V	10,9
363	Q38R/I41T/D60bH/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/Q175L/ Q192G	26,2
364	Q38H/I41S/D60bT/F60eR/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/ Q175L/Q192E	15,4
365	Q38K/I41T/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192A	37,8
366	Q38H/I41A/D60bT/F60eK/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/ Q175L/Q192E	14,6
367	Q38L/I41T/D60bV/F60eH/Y60gL/ins97aE/F97T/T98G/F99L/ C122S/Q175L/Q192S	13,1
368	ins97aA/F97G/T98L/C122S/Q175M/Q192A/D217I/K224R	0,866
369	Q38H/I41A/D60bY/F60eT/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/ Q175L/Q192D	4,77
370	ins97aY/F97H/F99L/C122S/Q175M/Q192A/D217V	5,72
371	ins97aL/F97Q/T98G/F99L/C122S/Q175M/Q192S/D217I	6,67

SEQ ID NO.*	Đánh số chymotrypsin CẢI BIẾN	EC_{50} (nM)
372	ins97aY/F97G/T98V/C122S/Q175M/Q192S/D217V	2,42
373	Q38Y/I41S/D60bR/F60eE/Y60gF/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192V	25
374	Q38H/I41S/D60bT/F60eS/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192V	20,2
375	Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192V	7,43
376	Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/G151N/Q175A/Q192D	22,5
377	Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192E	6,78
378	Q38H/I41A/D60bE/F60eH/Y60gW/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	13,8
379	Q38H/I41A/D60bT/F60eK/Y60gW/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	10,6
380	Q38H/I41A/D60bV/F60eI/Y60gW/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	6,42
381	Q38E/I41S/D60bV/F60eK/Y60gW/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	22,9
382	Q38H/I41S/L52M/D60bG/ins97aV/F97D/T98P/F99L/M117K/C122S/I136L/Q192G/D217A	22
383	Q38E/I41A/D60bH/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/Q192G/Q209L/D217H	10,2
384	I41S/D60bT/F93L/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/Q192G/D217H	27,7
385	I41T/D60bH/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/Q192G/D217I	4,52
386	Q38H/I41S/D60bS/ins97aV/F97D/T98P/F99L/M117L/C122S/I136T/Q192G/D217I	2,43
387	Q38R/I41T/D60bT/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/I136V/Q192G/D217N/L233Q	39,8

SEQ ID NO.*	Đánh số chymotrypsin CẢI BIẾN	EC_{50} (nM)
388	Q38H/I41A/D60bW/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/I136M/Q192G/D217N	3,06
389	Q38H/I41S/P49Q/D60bS/F93L/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/Q192G/D217Q	48,3
390	Q38H/I41S/D60bT/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/I136V/Q192G/D217S	22,2
391	Q38H/I41S/D60bS/F93L/D96Y/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/I136F/Q192G/D217V	9,56
392	Q38H/I41T/D60bH/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/I136F/L153P/Q192G/D217Y	25,5
393	Q38H/I41S/D60bT/F93L/ins97aV/F97D/T98P/F99L/S115N/C122S/Q192V/F208L/D217Q	45,8
394	Q38K/I41T/D60bY/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/I136T/Q192G/F208V/D217R	19,5
395	Q38H/I41S/D60bS/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/I136V/Q192G/D217V	7,05
396	Q38H/I41S/D60bG/ins97aV/F97D/T98P/F99L/M117T/C122S/N164D/Q192G/D217E	10,3
397	Q38K/I41S/D60bV/ins97aV/F97D/T98P/F99L/M117T/C122S/Q145E/Q175L/Q192G	11,8
398	Q38H/I41S/D60bT/F60eT/Y60gW/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192V	5,52
399	Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	15,4
400	Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	5,93
401	Q38H/I41S/L52M/D60bH/D96V/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/T150A/Q192G/Q209L/D217T	16,9
402	I41S/D60bS/D96V/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/Q192G/F208L/D217N	52,4

SEQ ID NO.*	Đánh số chymotrypsin CẢI BIẾN	EC_{50} (nM)
403	Q38H/I41S/D60bT/S90T/F97D/ins97aV/T98P/F99L/C122S/S127N/I136F/Q192G/D217Q	21,2
404	Q38H/I41S/D60bT/F93S/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/I136L/Q192G/D217A	37
405	I41S/D60bH/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/I136V/Q192G/D217N	20,6
406	L33M/Q38H/I41A/D60bA/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/Q192G/D217N	50
407	Q38H/I41S/D60bY/D96Y/ins97aV/F97D/T98P/F99L/L106M/C122S/I136M/Q192G/Q209L/D217T	1,97
408	Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96I/ins97aN/F97Y/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	2,23
409	Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/ins97aA/F97D/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	7,09
410	Q38H/I41T/D60bV/F60eR/Y60gW/D96I/ins97aN/F97Y/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	9,75
411	Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96Y/ins97aI/F97E/T98N/F99M/C122S/G151N/Q175L/Q192V	4,36
412	Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96S/ins97aR/F97A/T98S/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192T	2,07
413	Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96P/ins97aN/F97W/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192E	1,51
414	Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/F97D/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	5,53
415	Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96Y/ins97aV/F97E/T98G/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	4,62
416	Q38H/I41S/D60bA/Y60gG/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/H143T/G151N/Q175L/Q192A	4,22
417	Q38H/I41S/D60bT/F60eH/Y60gF/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/H143R/G151N/Q175L/Q192S	21

SEQ ID NO.*	Đánh số chymotrypsin CẢI BIẾN	EC_{50} (nM)
418	Q38H/I41S/D60bS/F60eQ/Y60gF/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/H143R/G151N/Q175L/Q192T	12,9
419	Q38H/I41S/D60bF/F60eT/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/H143Q/G151N/Q175L/Q192G	3,07
420	Q38H/I41S/D60bF/F60eQ/Y60gF/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/H143A/G151N/Q175L/Q192A	4,58
421	Q38H/I41S/D60bT/F60eT/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/H143Q/G151Q/Q175L/Q192G	6,69
422	Q38H/I41S/D60bQ/F60eQ/F97D/ins97aV/T98P/F99L/C122S/H143Q/G151Q/Q175L/Q192G	8,5
423	Q38H/I41S/D60bS/F60eQ/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/H143A/G151N/Q175L/Q192G	26,3
424	Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96Q/F97E/ins97aD/T98S/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192R	4,6
425	Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96F/F97D/ins97aE/T98S/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192A	1,17
426	Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96L/ins97aG/F97D/T98N/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192E	1,59
427	Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/ins97aV/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	6,86
428	Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96I/ins97aN/F97Y/T98G/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	1,57
429	Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96I/F97N/T98G/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	2,52
430	Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/F97D/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	4,9
431	Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96Y/ins97aV/F97E/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	4,13
432	Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96P/ins97aN/F97W/T98G/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192E	1,11

SEQ ID NO.*	Đánh số chymotrypsin CẢI BIẾN	EC_{50} (nM)
433	Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96P/ins97aN/F97W/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	2,54
434	Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96P/ins97aN/F97W/T98G/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	1,83
435	Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/F97D/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	3,72
436	Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96I/F97N/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	3,04
437	Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/F97D/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	7,04
438	I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192E	6,33
439	Q38H/D60bT/F60eS/Y60gW/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192E	66,7
440	Q38H/I41S/F60eS/Y60gW/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192E	3,83
441	Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192E	3,19
442	Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/F97D/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192E	25,7
443	Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/ins97aV/F97D/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192E	7,82
444	Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/ins97aV/F97D/T98P/C122S/G151H/Q175L/Q192E	11,5
445	Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192E	4,86
446	Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/F97D/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q192E	11,9
447	Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L	1,31

SEQ ID NO.*	Đánh số chymotrypsin CẢI BIẾN	EC_{50} (nM)
448	Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/F97D/ins97aA/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192E	4,07
449	Q38H/I41S/D60bT/Y60gW/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192E	10,4
450	Q38H/I41S/D60bT/F60eG/Y60gW/D96V/F97N/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	4,47
451	Q38K/I41G/F60eG/Y60gW/D96P/F97N/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	62,7
452	Q38Y/I41E/D60bS/F60eV/Y60gF/D96W/F97N/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	227
453	Q38H/I41S/D60bT/F60eG/D96Y/F97N/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	9,56
454	Q38V/I41G/F60eG/Y60gW/D96P/F97N/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	27,4
455	Q38Y/I41A/D60bT/F60eG/Y60gW/D96V/F97N/T98G/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	5,06
456	Q38H/I41S/D60bT/F60eG/D96P/F97N/T98G/F99L/C122S/G151Q/Q175L/Q192D	34,2
457	Q38K/I41G/D60bT/F60eG/Y60gW/D96P/F97N/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	27,4
458	Q38K/I41G/D60bT/F60eG/Y60gW/D96L/F97N/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	12,5
459	Q38E/I41S/D60bV/F60eK/Y60gW/D96P/F97N/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	45,9
460	Q38E/I41S/D60bW/F60eG/D96M/F97N/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	22,3
461	Q38M/I41S/F60eH/Y60gW/D96Y/F97N/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	21,6
462	Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96F/F97D/ins97aE/T98G/F99M/C122S/G151N/Q175L/Q192R	13,1

SEQ ID NO.*	Đánh số chymotrypsin CẢI BIẾN	EC_{50} (nM)
463	Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96F/F97E/ins97aT/T98G /F99M/C122S/G151N/Q175L/Q192G	16,9
464	Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96F/F97E/ins97aS/T98G /F99M/C122S/G151N/Q175L/Q192G	21,3
465	Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96W/F97D/ins97aD/T98 G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192G	5,28
466	Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96F/F97Y/ins97aE/T98G /F99M/C122S/G151N/Q175L/Q192R	7,16
467	Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96W/F97D/ins97aT/T98 G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192G	4,9
468	Q38H/I41S/D60bT/F60eK/Y60gF/D96M/F97N/T98G/F99L/C 122S/G151N/Q175L/Q192D	20,6
469	Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96F/F97S/ins97aH/T98G /F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192G	3,14
470	Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96F/F97Y/ins97aN/T98 G/F99M/C122S/G151N/Q175L/Q192G	3,76
471	Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96F/F97S/ins97aD/T98G/ F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	5,17
472	Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96F/F97Y/ins97aD/T98G/ F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	3,13
473	Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96Y/F97N/ins97aE/T98S/ F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	4,53
474	Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96Y/F97R/ins97aD/T98G /F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	5,71
475	Q38H/I41A/D60bT/F60eK/Y60gF/F97T/ins97aE/T98G/F99L/ C122S/H143R/G151N/Q175L/Q192V	24,5
476	Q38Y/I41S/D60bV/F60eR/Y60gF/D96M/F97N/T98G/F99L/C 122S/G151N/Q175L/Q192D	5,25
477	Q38E/I41S/D60bV/F60eK/Y60gW/D96M/F97N/T98G/F99L/C 122S/G151N/Q175L/Q192D	19,1

SEQ ID NO.*	Đánh số chymotrypsin CẢI BIẾN	EC_{50} (nM)
478	Q38Y/I41S/D60bT/F60eR/Y60gW/D96M/F97N/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	5,12
479	Q38H/I41S/F60eT/Y60gW/D96M/F97N/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	35,7
480	Q38H/I41S/D60bT/F60eK/D96V/F97N/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	13,3
481	I41S/D60bT/F60eR/Y60gW/D96M/F97N/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	9,47
482	Q38Y/D60bT/F60eR/Y60gW/D96M/F97N/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	47,7
483	Q38Y/I41S/F60eR/Y60gW/D96M/F97N/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	10,4
484	Q38Y/I41S/D60bT/Y60gW/D96M/F97N/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	3,08
485	Q38Y/I41S/D60bT/F60eR/D96M/F97N/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	16,4
486	Q38Y/I41S/D60bT/F60eR/Y60gW/F97N/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	15,9
487	Q38Y/I41S/D60bT/F60eR/Y60gW/D96M/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	3,27
488	Q38Y/I41S/D60bT/F60eR/Y60gW/D96M/F97N/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	10,8
489	Q38Y/I41S/D60bT/F60eR/Y60gW/D96M/F97N/T98G/C122S/G151N/Q175L/Q192D	33,6
490	Q38Y/I41S/D60bT/F60eR/Y60gW/D96M/F97N/T98G/F99L/C122S/G151N/Q192D	56,7
491	Q38Y/I41S/D60bT/F60eR/Y60gW/D96M/F97N/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L	1,08
492	Q38Y/I41S/D60bT/F60eR/Y60gW/D96M/F97N/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192D	3,75

SEQ ID NO.*	Đánh số chymotrypsin CẢI BIẾN	EC_{50} (nM)
493	Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/M117K/C122S/G151H/Q175L/Q192D	4,75
494	L36Q/Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	5,49
495	Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/T150S/G151H/Q175L/Q192D/Q209L	2,88
496	Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aA/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	1,43
497	I41G/F97A/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192G/D217L	47,8
498	I41G/F97S/F99L/C122S/G151N/Q175I/Q192T/D217T	84,4
499	I41R/F97A/F99L/C122S/G151N/Q175R/Q192G/D217Q	401
500	I41S/F97E/F99L/C122S/G151N/Q175G/Q192R/D217A	74,3
501	I41G/F97S/F99L/C122S/G151T/Q175R/Q192A/D217Y	52,8
502	I41G/F97L/F99L/C122S/G151N/Q175A/Q192V/D217R	34
503	I41G/F97T/F99M/C122S/G151D/Q175T/Q192T/D217V	45,6
504	I41G/F97L/F99L/C122S/G151T/Q175M/Q192D/D217M	36,8
505	F97S/F99L/C122S/G151N/Q175I/Q192T/D217T	524
506	I41G/F99L/C122S/G151N/Q175I/Q192T/D217T	108
507	I41G/F97S/C122S/G151N/Q175I/Q192T/D217T	860
508	I41G/F97S/F99L/C122S/Q175I/Q192T/D217T	155
509	I41G/F97S/F99L/C122S/G151N/Q192T/D217T	105
510	I41G/F97S/F99L/C122S/G151N/Q175I/D217T	107
511	I41G/F97S/F99L/C122S/G151N/Q175I/Q192T	97,7
512	F97R/ins97aT/T98V/C122S/Q175M/Q192T/D217S	42,2
513	F97V/ins97aH/T98R/F99L/C122S/Q175R/Q192G/D217S	905
514	F97Q/F99L/C122S/Q175N/Q192V/D217G	3670
515	F97L/ins97aM/T98N/F99L/C122S/Q175T/Q192T/D217S	256
516	F97S/ins97aN/T98G/F99M/C122S/Q175T/Q192T/D217S	2400
517	I41T/F97H/F99L/C122S/G151N/Q175H/Q192V/D217L	131

SEQ ID NO.*	Đánh số chymotrypsin CẢI BIẾN	EC_{50} (nM)
518	I41R/F97T/F99L/C122S/G151N/Q175T/Q192T/D217I	159
519	I41E/F97V/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192S/D217H	49,4
520	I41D/F97R/F99L/C122S/G151Q/Q175R/Q192V/D217L	88
521	I41E/F97R/F99L/C122S/G151Q/Q175G/Q192T/D217V	13
522	I41D/F97T/F99L/C122S/G151N/Q175S/Q192T/D217A	70,9
523	I41E/F97A/F99M/C122S/G151N/Q175R/Q192S/D217E	485
524	I41G/F99L/C122S/Q175I/Q192T/D217T	81,8
525	I41G/F99L/C122S/G151N/Q192T/D217T	44,7
526	I41G/F99L/C122S/G151N/Q175I/Q192T	51,6
527	F97V/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192S/D217H	91,6
528	I41E/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192S/D217H	27,1
529	I41E/F97V/F99L/C122S/Q175L/Q192S/D217H	44,3
530	I41E/F97V/F99L/C122S/G151N/Q192S/D217H	42,2
531	I41E/F97V/F99L/C122S/G151N/Q175L/D217H	16,5
532	I41E/F97V/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192S	51,2
533	F97R/F99L/C122S/G151Q/Q175R/Q192V/D217L	137
534	I41D/F99L/C122S/G151Q/Q175R/Q192V/D217L	31,6
535	I41D/F97R/F99L/C122S/Q175R/Q192V/D217L	50,6
536	I41D/F97R/F99L/C122S/G151Q/Q192V/D217L	42,3
537	I41D/F97R/F99L/C122S/G151Q/Q175R/D217L	19,4
538	I41D/F97R/F99L/C122S/G151Q/Q175R/Q192V	79,4
539	I41E/F97R/F99L/C122S/G151Q/Q175G/Q192T	41,1
540	I41D/F99L/C122S/G151N/Q175S/Q192T/D217A	30,5
541	I41D/F97T/F99L/C122S/Q175S/Q192T/D217A	52,1
542	I41D/F97T/F99L/C122S/G151N/Q192T/D217A	70,4
543	I41D/F97T/F99L/C122S/G151N/Q175S/D217A	25,5
544	I41D/F97T/F99L/C122S/G151N/Q175S/Q192T	56,7
545	F97T/F99L/C122S/G151N/Q175S/Q192T/D217A	172
546	I41S/F97Q/F99L/C122S/Q175W/Q192V/D217R	50,6

SEQ ID NO.*	Đánh số chymotrypsin CẢI BIẾN	EC_{50} (nM)
547	I41G/F97L/F99L/C122S/G151N/Q192V/D217L	112
548	I41G/F97A/F99L/C122S/G151N/Q175M/Q192S	73,1
549	I41G/F97V/F99L/C122S/G151N/Q192T/D217V	30,5
550	I41D/F97R/F99L/C122S/Q175L/Q192T/D217I	5,72
551	I41E/F97S/F99L/C122S/Q175L/Q192V/D217A	89,9
552	F97L/F99L/C122S/Q175K/Q192V/D217M	463
553	F97E/F99L/C122S/G151A/Q192V	1040
554	F97E/F99L/C122S/Q175H/Q192V/D217P	7770
555	F97R/ins97aI/T98P/C122S/Q175M/Q192V/D217I	23,6
556	I41D/F99L/C122S/G151N/Q192T/D217A	45,1
557	I41D/F99L/C122S/G151N/Q175S/Q192T	28,6
558	I41D/F97T/F99L/C122S/G151N/Q192T	84,3
559	I41D/F99L/C122S/G151N/Q192T	47
560	I41D/F99L/C122S/Q175S/Q192T	27,4
561	I41D/F99L/C122S/Q192T	59,4
562	Q38R/I41G/Y60gG/F99M/C122S/G151N/Q192R	147
563	Q38K/I41G/Y60gG/F99L/C122S/G151N/Q192H	17,9
564	Q38L/I41R/Y60gF/F99L/C122S/G151N/Q192A	151
565	Q38K/I41D/Y60gG/F99L/C122S/G151N	52,7
566	Q38R/I41R/Y60gF/F99L/C122S/G151N/Q192G	197
567	Q38S/I41S/Y60gW/F99L/C122S/G151D/Q192T	15
568	Q38K/I41G/Y60gW/F99L/C122S/G151N/Q192A	9,96
569	Q38H/I41S/Y60gW/C122S/G151H/Q192A	8,96
570	Q38K/I41S/Y60gW/F99L/C122S/G151N/Q192G	35,1
571	Q38F/I41S/Y60gA/C122S/G151N/Q192R	33,1
572	Q38R/I41S/Y60gW/F99L/C122S/G151N/Q192E	116
573	Q38K/I41R/Y60gG/F99L/C122S/G151N/Q192G	335
574	Q38R/I41R/F99L/C122S/G151N/Q192G	248
575	Q38R/I41R/Y60gL/F99L/C122S/G151N/Q192G	388

SEQ ID NO.*	Đánh số chymotrypsin CẢI BIẾN	EC_{50} (nM)
576	I41E/C122S/G151N/Q175L/Q192A	45
577	I41S/F99M/C122S/G151N/Q175L/Q192G	62
578	I41E/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192A	28,5
579	I41S/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192V	20,9
580	I41G/F99L/C122S/G151N/Q192A	61
581	I41S/F99M/C122S/G151N/Q175G/Q192R	95,3
582	I41E/F99L/C122S/G151N/Q175R/Q192H	102
583	I41S/F99M/C122S/G151N/Q175E/Q192R	297
584	I41E/F99L/C122S/G151N/Q192V	156
585	I41E/F99L/C122S/G151N/Q192S	112
586	I41S/F99L/C122S/G151N/Q175P/Q192V	35,8
587	I41E/F99L/C122S/G151N/Q175G/Q192T	30,2
588	I41S/C122S/G151N/Q175R/Q192R	134
589	I41S/F99M/C122S/G151N/Q175P/Q192S	139
590	I41S/C122S/G151N/Q175D/Q192R	96,8
591	I41E/F99L/C122S/G151N/Q175R/Q192T	155
592	I41G/F99L/C122S/G151N/Q175R/Q192A	74,5
593	F99L/C122S/G151N/Q192T	225
594	I41D/F99L/C122S/G151N	16,9
595	I41S/F99L/C122S/Q175P/Q192V	64,3
596	I41S/F99L/C122S/G151N/Q175P	13,9
597	I41E/F99L/C122S/Q175G/Q192T	33,9
598	I41E/F99L/C122S/G151N/Q175G	20
599	I41D/Y59F/F99L/C122S/G151N/Q192T/V213A	414
600	I41D/G43A/F99L/C122S/G151N/Q192T/P232S/K239R	37,6
601	I41D/G43A/D96E/F99L/C122S/G151N/Q192T	45
602	I41D/D96E/F99L/C122S/G151N/Q192T	51,5
603	I41D/D96E/C122S/G151N/Q192T	78,8
604	I41D/D96E/F99L/C122S/G151N/Q192T/D217E	27,6

SEQ ID NO.*	Đánh số chymotrypsin CẢI BIẾN	EC_{50} (nM)
605	I41D/F99L/M117T/C122S/G151N/Q192T/A204D/D217E	25,3
606	I41D/F99L/C122S/G151N/Q192T/D217E	22
607	I41D/F99L/C122S/I136M/G151N/Q192T/D217L/K224R	32,2
608	I41D/F60eI/D96E/F99L/C122S/G151N/Q192T	47,9
609	I41D/C122S/G151N/Q192T/D217E	34,2
610	D96E/C122S/G151N/Q192T	298
611	Y59F/C122S/G151N/Q192T	288
612	Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/F99L/C122S/ G151H/Q175L/Q192D	7,34
613	I41S/ins97aV/C122S/Q192D	336
614	I41S/F97L/F99L/C122S/Q192S	19,1
615	I41T/F97R/ins97aV/T98L/C122S/Q192S	13,2
616	I41S/F97V/T98N/F99L/C122S/Q192S	29,4
617	I41S/F97G/ins97aA/T98L/C122S/Q192A	6,75
618	I41S/F97D/F99L/C122S/Q192V	31
619	I41E/F97L/F99L/C122S/Q192A	47,4
620	I41S/F97A/ins97aV/T98L/C122S/Q192A	5,3
621	I41S/F97del/T98S/F99L/C122S/Q192S	23,2
622	I41A/Y60gW/D96F/F97G/F99M/C122S/Q175W/Q192A	4,06
623	I41G/Y60gW/F99L/C122S/Q175R/Q192S	6,95
624	I41A/Y60gW/ins97aE/F99L/C122S/Q175M/Q192T	8,9
625	I41T/ins97aA/F99Y/C122S/Q175L/Q192A	28
626	I41A/ins97aY/F99L/C122S/Q175R/Q192H	14,8
627	I41S/ins97aT/F99L/C122S/Q175R/Q192H	27,5
628	I41S/Y60gW/ins97aN/F99L/C122S/Q175R/Q192T	12
629	Q38H/I41S/D96S/ins97aK/C122S/G151N/Q192A	16,7
630	Q38H/I41A/D96A/ins97aA/C122S/G151D/Q192T	9,25
631	Q38H/I41S/D96Q/ins97aT/C122S/G151N/Q192A	17,9
632	Q38H/I41T/D96M/ins97aA/C122S/G151D	10,8

SEQ ID NO.*	Đánh số chymotrypsin CẢI BIẾN	EC_{50} (nM)
633	Q38Y/I41A/D96I/ins97aQ/C122S	4,26
634	Q38H/I41S/D96K/ins97aT/C122S/G151K/Q192A	19,2
635	Q38W/I41S/D96R/ins97aA/C122S/G151N/Q192A	9,5
636	Q38H/I41A/D96R/ins97aQ/C122S	7,6
637	Q38F/I41V/D96Q/ins97aT/C122S/G151D	9,89
638	L33M/Q38F/I41S/D96A/ins97aW/C122S/G151N/Q192S	10,6
639	Q38H/I41S/D96V/ins97aA/C122S/G151N/Q192A	16
640	Q38H/I41T/D96K/ins97aL/C122S/G151N/Q192A	44,7
641	Q38H/I41S/D96Q/ins97aA/C122S/Q192T	10,2
642	Q38W/I41V/D96R/ins97aA/C122S/G151N	4,49
643	Q38Y/I41T/D96M/ins97aS/C122S/G151N	12,5
644	Q38H/I41S/D96K/ins97aS/C122S/G151P/Q192S	25,6
645	Q38H/I41S/D96G/ins97aG/C122S/G151N/Q192A	34,6
646	Q38H/I41S/D96K/ins97aD/C122S/G151N/Q192S	26,8
647	I41S/D96E/ins97aG/C122S/G151Q/Q192A	44,4
648	I41S/Y59F/ins97aV/C122S/G187D/Q192V/D217V	8,35
649	A35V/I41S/Y59F/C122S/Q192D/D217V	39,8
650	I41S/F93L/ins97aV/C122S/Q192V/D217V	9,82
651	I41S/S90P/ins97aV/C122S/Y146E/Q192N/D217V	6,47
652	I41S/S90T/ins97aV/C122S/Q192N/D217V	13,4
653	I41S/S90T/ins97aV/C122S/Q192V/D217V	10,5
654	I41S/Y59F/ins97aV/C122S/Q192G	25,6
655	I41S/Y59F/F97S/ins97aV/S116Y/C122S/Q192G/D217V	8,22
656	I41S/ins97aV/C122S/Q192G/Q209L	33,4
657	Q38H/I41S/ins97aV/A112V/C122S/Q192A/Q209L	10,9
658	I41S/ins97aV/C122S/Q192V/D217V	11
659	I41S/Y59F/ins97aV/C122S/Q192A	16,6
660	I41A/F97G/ins97aM/T98L/C122S	40,1
661	I41G/F97E/F99L/C122S/Q192A	30,1

SEQ ID NO.*	Đánh số chymotrypsin CẢI BIẾN	EC_{50} (nM)
662	I41S/F97V/ins97aV/T98P/C122S	30,9
663	I41S/T98S/F99L/C122S/Q192A	17,4
664	I41S/F97Q/F99L/C122S/Q192S	53,5
665	I41G/F97L/F99L/C122S/Q192S	41,4
666	I41S/F97G/ins97aA/T98P/C122S/Q192A	57,2
667	I41A/F97G/ins97aV/T98E/C122S	18,1
668	I41A/F97S/ins97aA/C122S	19,8
669	I41A/F97W/T98S/F99L/C122S/Q192A	27
670	I41L/N95D/D96T/F97W/F99L/C122S/Q192A	62,6
671	I41T/Y60gL/N95D/D96F/F97S/F99L/C122S/Q175S/Q192A	247
672	I41A/Y60gW/N95D/D96F/F97G/F99L/C122S/Q175H/Q192A	17,5
673	I41A/Y60gW/F99L/C122S/Q175T/Q192A	17,6
674	Q38M/I41T/D96M/ins97aH/C122S/G151E	19,1
675	Q38H/I41T/D96R/ins97aG/C122S/G151S	54,1
676	I41S/D60bY/ins97aV/T98N/C122S/Q192H	8,1
677	I41S/Y59F/D60bY/ins97aV/C122S/Q192G	5,24
678	I41S/D60bY/ins97aV/A112V/C122S/Q192G/Q209L	4,76
679	A35T/I41S/Y59F/ins97aV/C122S/Y146F/V183A/Q192G/R235H	18,4
680	I41S/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175H/Q192D	195
681	I41S/ins97aV/C122S/N164D/Q192G/R235H	46,4
682	I41S/Y59F/ins97aV/C122S/Q192G/N223D	34,1
683	I41S/ins97aV/C122S/N164D/Q192G/R235L	49,7
684	I41S/Y59F/F97Y/ins97aV/C122S/Q192G	29,1
685	I41S/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q192V	32,3
686	I41S/F99L/C122S/G151N/Q175M/Q192G/D217V	3,19
687	I41S/F97L/F99L/C122S/G151N/Q192G/D217V	11,9
688	I41S/F97S/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192A/D217L	11,2
689	I41G/F97R/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192S/D217V	4,18

SEQ ID NO.*	Đánh số chymotrypsin CẢI BIẾN	EC_{50} (nM)
690	I41T/F97L/F99L/C122S/G151N/Q175S/Q192S/D217W	24,2
691	I41D/F97T/F99M/C122S/Q192V/D217M	63,8

* SEQ ID của vùng proteaza chứa các thay thế; cần hiểu rằng các thay thế này có thể được bao gồm trong MTSP-1 có chiều dài đầy đủ và trong các biến thể khác, bao gồm các mảnh có hoạt tính xúc tác của chúng.

Trong số các trình tự nghiên cứu này là các trình tự có EC_{50} để phân cắt hC3 nhỏ hơn 10, như, nhưng không giới hạn ở, ví dụ:

EC_{50} (nM)	Chuỗi đột biến	SEQ ID NO.
0,866	ins97aA/F97G/T98L/C122S/Q175M/Q192A/D217I/K224R	368
0,867	Q38G/H40R/I41H/D60bN/F97D/F99L/C122S/Q175L/Q192G	286
1,08	Q38Y/I41S/D60bT/F60eR/Y60gW/D96M/F97N/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L	491
1,11	Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96P/ins97aN/F97W/T98G/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192E	432
1,17	Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96F/F97D/ins97aE/T98S/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192A	425
1,25	Q38F/I41A/D60bT/F60eG/Y60gW/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192E	353
1,31	Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L	447
1,39	Q38H/I41A/D60bV/F60eT/Y60gW/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192E	311
1,43	Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aA/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	496
1,45	Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L	40

EC_{50} (nM)	Chuỗi đột biến	SEQ ID NO.
1,51	Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96P/ins97aN/F97W/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192E	413
1,53	Q38Y/I41A/D60bL/F60eQ/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/G151N/Q175M/Q192A	330
1,57	Q38H/I41S/D60bF/F60eV/F97D/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192A	337
1,57	Q38H/I41A/D60bV/F60eA/Y60gW/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192V	356
1,57	Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96I/ins97aN/F97Y/T98G/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	428
1,59	Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96L/ins97aG/F97D/T98N/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192E	426
1,83	Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96P/ins97aN/F97W/T98G/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	434
1,96	Q38F/I41S/D60bF/F60eR/Y60gF/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192V	324
1,97	Q38H/I41S/D60bY/D96Y/ins97aV/F97D/T98P/F99L/L106M/C122S/I136M/Q192G/Q209L/D217T	407
2,07	Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96S/ins97aR/F97A/T98S/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192T	412
2,23	Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96I/ins97aN/F97Y/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	408
2,28	Q38H/I41A/D60bT/F60eH/Y60gW/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192D	315
2,37	Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192D	294
2,42	ins97aY/F97G/T98V/C122S/Q175M/Q192S/D217V	372
2,43	Q38H/I41S/D60bS/ins97aV/F97D/T98P/F99L/M117L/C122S	386

EC_{50} (nM)	Chuỗi đột biến	SEQ ID NO.
	/I136T/Q192G/D217I	
2,52	Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96I/F97N/T98G/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	429
2,54	Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96P/ins97aN/F97W/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	433
2,71	Q38H/I41A/D60bT/F60eK/Y60gW/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192A	355
2,76	H40R/I41H/F97D/F99L/C122S/Q175M/Q192G/D217V/K224Y	172
2,84	I41G/F97I/F99L/C122S/G151L/Q175M/Q192S/D217V	80
2,85	Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96V/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	36
2,87	Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96I/F97N/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	32
2,88	Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/T150S/G151H/Q175L/Q192D/Q209L	495
2,91	Q38H/I41A/D60bV/F60eI/Y60gW/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	340
3,04	Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96I/F97N/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	436
3,06	Q38H/I41A/D60bW/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/I136M/Q192G/D217N	388
3,07	Q38H/I41S/D60bF/F60eT/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/H143Q/G151N/Q175L/Q192G	419
3,08	Q38Y/I41S/D60bT/Y60gW/D96M/F97N/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	484
3,09	Q38H/I41A/F60eH/Y60gW/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192A	354

EC_{50} (nM)	Chuỗi đột biến	SEQ ID NO.
3,1	I41T/D60bW/F60eH/F97D/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192G	335
3,13	Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96F/F97Y/ins97aD/T98G/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	472
3,14	Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96F/F97S/ins97aH/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192G	469
3,19	Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192E	441
3,19	I41S/F99L/C122S/G151N/Q175M/Q192G/D217V	686
3,22	Q38R/I41S/D60bY/F60eD/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/G151N/Q175M/Q192A	332
3,27	Q38Y/I41S/D60bT/F60eR/Y60gW/D96M/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	487
3,72	H40R/I41H/Y60gH/F97D/F99L/C122S/Q175M/Q192G/D217I/K224L	177
3,72	Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/F97D/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	435
3,75	Q38Y/I41S/D60bT/F60eR/Y60gW/D96M/F97N/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192D	492
3,76	Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96F/F97Y/ins97aN/T98G/F99M/C122S/G151N/Q175L/Q192G	470
4,53	Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96Y/F97N/ins97aE/T98S/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	473
5,92	Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97D/ins97aA/T98P/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	37
6,86	Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/ins97aV/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	35

Ví dụ 3

Xác nhận sự phân cắt ở vị trí đích Q H A R ↓ A S H L trong C3

Hai phương pháp phân tích độc lập được sử dụng để xác định (các) vị trí phân cắt của C3 bằng biến thể vùng proteaza MTSP-1 mà chứa các cải biến Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/ Q175L/Q192D: (a) phân tích trực tiếp các sản phẩm phân cắt bằng MALDI-MS với việc nhận dạng peptit được giải phóng trong vùng 1-40 kDa và (b) LC kết hợp với MS với việc phân giải protein được đánh dấu với phân tích trình tự các peptit sản phẩm mà chứa đầu tận cùng N mới. Các thí nghiệm này được thực hiện như sau:

(a) C3 (1 mg/ml trong dung dịch đệm PBS) được ủ với biến thể u-PA roteaza ở tỷ lệ enzym so với cơ chất là 1:50 trong tổng cộng một giờ. Các mẫu (50 µl) được lấy ra khỏi các phản ứng này ở 0, 5, 10, 20, 40, và 60 phút, và phản ứng phân cắt được kết thúc trong mỗi mẫu bằng cách thêm 1 µl 1% TFA và làm lạnh nhanh trong băng khô. Tiếp theo, các mẫu được khử bằng TCEP 25 mM (1 giờ ở 37 °C), tiếp theo được loại muối qua cột chiết pha rắn C18 (Agilent Omix). Các sản phẩm phân cắt thu được được phân tích một cách trực tiếp bằng MALDI-MS (ABI 4700). Tại mỗi thời điểm sau 0 phút, mảnh của MW 8289 ±1 Da được quan sát thấy, chỉ ra sự phân cắt ở arginin trong vị trí QHAR|ASHG trong C3. Không có vị trí phân cắt C3 nào khác được quan sát thấy trong các phản ứng này.

(b) Hỗn hợp C3/biến thể proteaza (10 µl) được làm biến tính trong guanidin 6M, tiếp theo các mạch bên cystein được khử (TCEP 30 mM) và alkyl hóa (iodoaxetamit). Nhóm ε-amino của các mạch bên lysin được phong bế bằng cách xử lý bằng O-metylisoure (3 µl OMU, 8 µl NaOH 1M, 15 phút ở 65 °C; dập tắt bằng 2 µl 1:1 TFA-nước, tiếp theo là loại bỏ bằng SPE) và tiếp theo các đầu tận cùng amino của peptit được đánh dấu bằng SulfoNHS–SS–biotin (HEPES 50 mM, thuốc thử biotin 250 uM, 30 phút ở RT). Sau khi phân giải protein bằng trypsin hoặc Glu-C, peptit đã đánh dấu bằng biotin được bẫy bằng các hạt avidin. Phân cắt dấu biotin đạt được bằng cách khử (TCEP), tạo ra phân đoạn peptit đầu tận cùng N mới với dấu N-thioaxyl. Phân đoạn peptit này được phân tích bằng LC kết hợp với MS (Thermo LTQ-XL); thành phần chính liên quan đến C3 được nhận dạng là peptit (N-thioaxyl)-ASHGLAR, chỉ ra sự phân cắt ở vị trí QHAR|ASHG trong C3.

Q H A R ↓ A S H L 737-744

P4 P3 P1 ↓P1' P4'.

Ví dụ 4

Phân tích dược lực học (PD) *Ex Vivo* của Biến thể MTSP-1 trong huyết tương của khỉ đuôi dài

Sự phân cắt C3 trong huyết tương của khỉ đuôi dài được xử lý bằng EDTA chống đông tụ bằng polypeptit MTSP-1 kiểu dại và được cải biến được đo như được mô tả dưới đây. C3 ELISA được sử dụng để đo liều hữu hiệu (ED_{50}) của polypeptit MTSP-1 kiểu dại và được cải biến cần để phân cắt 50% C3 trong huyết tương chống đông tụ "thử nghiệm". Các hỗn hợp phản ứng phân cắt chứa 80% huyết tương, và mỗi proteaza được thử nghiệm ở 9 nồng độ khác nhau ngoài đối chứng không chứa proteaza. Nồng độ cao nhất của MTSP-1 kiểu dại được sử dụng trong phản ứng này là 6 µM và tám nồng độ tiếp theo được điều chế bằng cách pha loãng theo bậc với hệ số 1,5. Nồng độ cao nhất được sử dụng cho protein MTSP-1 biến thể là 150 nM và, như với protein kiểu dại, tám nồng độ tiếp theo được điều chế bằng cách pha loãng theo bậc với hệ số 1,5. Sau khi thêm proteaza thử nghiệm, hỗn hợp phản ứng được ủ trong 10 phút ở 37 °C. Tiếp theo, phản ứng nhanh chóng được dập tắt bằng cách thêm chất ức chế proteaza EGR-CMK 10 µM (Glu-Gly-Arg-clometyl keton) và các mẫu đã dập tắt được để ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút trước khi thực hiện C3 ELISA. Các hỗn hợp phản ứng phân cắt được pha loãng 1:2700 trong BSA- PBST và C3 không phân cắt "được bẫy" bằng kháng thể dê kháng huC3 (A213 CompTech) (được hấp phụ lên đĩa vi chuẩn độ) và "được phát hiện" bằng MAB kháng huC3a 0,5 µg/ml (Abcam ab11872) trong BSA-PBST 1%. Tiếp theo, ELISA "được phát triển" sử dụng thể liên hợp HRP dê kháng chuột nhắt và kit phát hiện thấm tách protein (WesternBright Sirius Westen Blotting Detection Kit) theo hướng dẫn của nhà sản xuất.

Bảng 16: Phân cắt hC3 bằng polypeptit MTSP-1 được cải biến trong huyết tương của khỉ đuôi dài (khỉ Cynomolgus)		
Đánh số chymotrypsin	**SEQ ID NO.***	**ED_{50} 80% huyết tương của khỉ đuôi dài (nM)**

Bảng 16: Phân cắt hC3 bằng polypeptit MTSP-1 được cải biến trong huyết tương của khỉ đuôi dài (khỉ Cynomolgus)		
Đánh số chymotrypsin	**SEQ ID NO.***	**ED_{50} 80% huyết tương của khỉ đuôi dài (nM)**
Vùng proteaza của MTSP-1 kiểu dại với C122S	4	2800
I41R/F97T/Ins97aE/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192E	21	2200
Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	22	101
Q38H/I41A/D60bT/F60eK/Y60gW/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	23	195
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/F97D/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192E	24	76
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/F97D/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	25	152
Q38H/I41A/D60bT/F60eK/Y60gW/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	26	136
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/F97D/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	27	118
Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	28	133
Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96I/F97Y/ins97aN/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	29	37
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97D/ins97aA/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	30	85
Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96P/F97W/ins97aN/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192E	31	73
Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96I/F97N/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	32	58
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96Y/F97E/ins	33	133

Bảng 16: Phân cắt hC3 bằng polypeptit MTSP-1 được cải biến trong huyết tương của khỉ đuôi dài (khỉ Cynomolgus)		
Đánh số chymotrypsin	**SEQ ID NO.***	**ED_{50} 80% huyết tương của khỉ đuôi dài (nM)**
97aV/T98G/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D		
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96L/F97D/ins 97aG/T98N/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192E	34	70
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins 97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	35	92
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96V/F97G/ins 97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	36	103
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97D/ins 97aA/T98P/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	37	37

* SEQ ID của vùng proteaza chứa các thay thế

Ví dụ 5

Độ ổn định *Ex vivo* của polypeptit MTSP-1 được cải biến trong dịch thủy tinh của khỉ đuôi dài

Độ ổn định *ex vivo* của polypeptit MTSP-1 được cải biến được đánh giá trong dịch thủy tinh của khỉ đuôi dài đã mua hoặc trong đối chứng âm tính là Nước muối đệm phosphat (PBS). Polypeptit MTSP-1 được cải biến mà có độ ổn định trong dịch thủy tinh có thể được sử dụng để điều trị AMD.

80% dịch thủy tinh của khỉ đuôi dài (thu được từ BioChemed; Catalog Nos. BC7615-V1, BC60815-V1, BC33115-V6) trong dung dịch đệm chứa Tris 50 mM độ pH 8,0, NaCl 50 mM, và Tween-20 0,01% hoặc đối chứng PBS được ủ với polypeptit MTSP-1 được cải biến ở nồng độ cuối là 0,1 µM. Hỗn hợp được ủ ở 37 °C trong 7 ngày. Hoạt tính proteaza còn lại được thử nghiệm với cơ chất sinh màu AGR-ACC (7-amino-4-carbamoylmetyl-coumarin) 100 µM trong Tris 50 mM, độ pH 8,0, NaCl 50 mM, Tween-20 0,01% và các kết quả được đánh giá ở bước sóng kích thích=380 nm và bước sóng phát xạ=460 nm. Các kết quả cho thấy rằng polypeptit MTSP-1 được cải

biến với các trình tự nêu trong các SEQ ID NO: 35, 38-40, và 47-56 có hoạt tính còn lại (*tức là,* độ ổn định) tương đương sau khi ủ trong huyết tương của khỉ đuôi dài và PBS. Các kết quả được nêu trong bảng 17 dưới đây.

Bảng 17: Độ ổn định của polypeptit MTSP-1 trong dịch thủy tinh

		Hoạt tính (%) vào ngày 7	
Đánh số chymotrypsin	**SEQ ID NO.***	**Dịch thủy tinh**	**PBS**
Vùng proteaza của MTSP-1 kiểu dại với C122S	4	59	63
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	35	92	94
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	38	73	91
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	39	77	85
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L	40	18	23
I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	47	86	87
Q38H/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	48	76	78
Q38H/I41S/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	49	87	81
Q38H/I41S/D60bT/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	50	85	91
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	51	85	93
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	52	19	34

Bảng 17: Độ ổn định của polypeptit MTSP-1 trong dịch thủy tinh			
		Hoạt tính (%) vào ngày 7	
Đánh số chymotrypsin	**SEQ ID NO.***	**Dịch thủy tinh**	**PBS**
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	53	66	82
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P/C122S/G151H/Q175L/Q192D	54	94	98
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D	55	74	87
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q192D	56	90	94

* SEQ ID của vùng proteaza chứa các thay thế

Độ ổn định *ex vivo* của polypeptit MTSP-1 được cải biến trong dịch thủy tinh của khỉ đuôi dài đã mua sau 7 và 28 ngày được đánh giá như trên đây. Các kết quả cho thấy rằng polypeptit MTSP-1 được cải biến được đưa ra trong bản mô tả này là tương đối ổn định trong ít nhất 7 ngày trong dịch thủy tinh. Các kết quả được nêu trong bảng 18 dưới đây.

Bảng 18		**Hoạt tính (%) ở 37°C**	
Đánh số chymotrypsin	**SEQ ID NO.***	**Ngày 7**	**Ngày 28**
Vùng proteaza của MTSP-1 kiểu dại với C122S	4	67	47
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	35	91	68
I41E/F99L/C122S/G151N/Q192T	41	100	91
I41D/C122S/G151N/Q192T	42	71	35

I41S/F99L/C122S/G151N/Q192V	43	79	ND
I41E/F99L/C122S/G151N/Q192T	44	91	90
I41D/Y59F/D96E/F99L/C122S/G151N/Q192T	45	85	ND
I41D/Y59F/C122S/G151N/Q192T	46	88	86
Q38H/I41S/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q192D	57	95	80
I41S/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D	58	96	75
Q38H/I41S/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D	59	92	63

* SEQ ID của vùng proteaza chứa các thay thế

Ví dụ 6

Hoạt tính dược lực học *Ex Vivo* trong huyết tương người

Các dung dịch pha loãng theo bậc của polypeptit MTSP-1 được cải biến (hoặc dung dịch đệm) được thêm vào huyết tương người (mà chứa ~ 8 µM C3 nội sinh) để tạo ra hỗn hợp phản ứng mà chứa các nồng độ 6000, 4000, 2667, 1778, 1185, 790, 527, 351, 234 hoặc 0 nM mỗi biến thể polypeptit và 80% huyết tương người. Hỗn hợp phản ứng tương tự được điều chế đối với MTSP kiểu dại với MTSP kiểu dại có mặt ở nồng độ 150, 100, 67, 44, 30, 20, 13, 9, 6 hoặc 0 nM. Các hỗn hợp phản ứng này được ủ trong 1 giờ ở 37 °C và được dập tắt bằng EGR-CMK 10 µM. Mỗi hỗn hợp phản ứng được pha loãng 1: 15.625 trong dung dịch đệm PBST chứa BSA 1% và nồng độ C3 không phân cắt còn lại trong hỗn hợp "được phát hiện" sử dụng mAb kháng huC3a (Abcam ab11872) và tín hiệu thử nghiệm "được phát triển" sử dụng thể liên hợp HRP dê kháng chuột nhắt (JIR 115-035-003) và WestenBright Sirius Westen Blotting Detection Kit. Số liệu này được sử dụng để tính nồng độ của mỗi polypeptit MTSP cần để phân cắt 50% C3 có mặt trong huyết tương trong 1 giờ ủ (*tức là,* ED_{50}).

Các kết quả được thể hiện trong bảng 19 dưới đây, bảng này thể hiện ED_{50} (nM) đối với việc làm tan máu trong 80% huyết tương người bằng vùng proteaza MTSP-1 tham chiếu bao gồm vùng proteaza của WT-MTSP-1 với thay thế C122S, và polypeptit MTSP-1 được cải biến. Như được thể hiện trong bảng 19, ED_{50} đối với

polypeptit MTSP-1 tham chiếu trong 80% huyết tương người là 3500 nM trong khi polypeptit MTSP-1 được lấy làm ví dụ làm tăng khả năng phân cắt bổ thể như được chỉ ra bằng ED_{50} thấp hơn (*ví dụ*, giữa 24 nM và 835 nM). Ví dụ, polypeptit MTSP-1 được cải biến với trình tự nêu trong SEQ ID NO: 35, mà chứa các thay thế Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/ T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D, mạnh hơn xấp xỉ 140 lần so với vùng proteaza MTSP-1 tham chiếu với thay thế C122S.

Bảng 19

Đánh số chymotrypsin	**SEQ ID NO.***	**ED_{50} 80% huyết tương người (60 phút, nM)**
Vùng proteaza của MTSP-1 kiểu dại với C122S	4	3500
I41R/F97T/Ins97aE/T98G/F99L/C122S/G151N/Q 175L/Q192E	21	835
Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/F97T/ins97aE /T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	22	52
Q38H/I41A/D60bT/F60eK/Y60gW/F97T/ins97aE /T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	23	65
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/F97D/ins97aV /T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192E	24	50
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/F97D/ins97aV /T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	25	50
Q38H/I41A/D60bT/F60eK/Y60gW/F97T/ins97aE /T98G/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	26	38
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/F97D/ins97aV /T98P/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	27	41
Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/F97T/ins97aE /T98G/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	28	32

Bảng 19		
Đánh số chymotrypsin	**SEQ ID NO.***	**ED_{50} 80% huyết tương người (60 phút, nM)**
Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96I/F97Y/ins97aN/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	29	27
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97D/ins97aA/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	30	34
Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96P/F97W/ins97aN/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192E	31	47
Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96I/F97N/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	32	24
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96Y/F97E/ins97aV/T98G/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	33	38
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96L/F97D/ins97aG/T98N/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192E	34	39
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	35	25
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96V/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	36	27
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97D/ins97aA/T98P/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	37	44

* SEQ ID của vùng proteaza chứa các thay thế

Ví dụ 7

Phân cắt Thụ thể được hoạt hóa bởi proteinaza 2 (PAR-2)

A. Hoạt tính của các thể đột biến trong thử nghiệm trên cơ sở tế bào đối với Thụ thể được hoạt hóa bởi proteinaza 2

MTSP-1 kiểu dại là chất hoạt hóa hữu hiệu PAR-2, thụ thể liên hợp với protein G được biểu hiện trong các tế bào nội mô mạch và nhiều tế bào biểu mô tham gia vào bệnh viêm như bệnh viêm khớp, viêm phổi (bệnh hen), bệnh viêm ruột, bệnh nhiễm trùng huyết, và rối loạn đau. Do đó, hoạt tính PAR-2 giảm bởi polypeptit MTSP-1 biến thể kháng C3, gia tăng tính chọn lọc C3 đối với proteaza được thao tác di truyền đó. Kết quả là, polypeptit MTSP-1 được cải biến được thử nghiệm về hoạt tính của chúng (*tức là,* khả năng hoạt hóa) đối với thụ thể được hoạt hóa bởi proteinaza 2 (PAR-2) trong thử nghiệm trên cơ sở tế bào (Millipore). ED_{50} (nM) đối với việc phân cắt PAR-2 bằng proteaza được đo bằng cách vẽ đồ thị mức phân cắt theo nồng độ proteaza bằng phép hồi quy logitic 4 tham số (phần mềm SoftMax Pro, Molecular Devices, CA). Dạng bất hoạt xúc tác của MTSP-1 được dùng làm đối chứng âm tính. Hoạt tính PAR-2 giảm trong thử nghiệm này (*tức là,* ED_{50} để phân cắt PAR-2 cao hơn so với MTSP-1 kiểu dại) đối với biến thể polypeptit MTSP-1 chỉ ra rằng protein biến thể có tính đặc hiệu hạn chế hơn so với MTSP-1 kiểu dại. Tính đặc hiệu gia tăng so với PAR-2 chỉ ra rằng biến thể này cũng có thể giảm phân cắt không đặc hiệu các protein khác so với MTSP-1 kiểu dại. Kết quả của các thử nghiệm này (xem bảng 20 dưới đây) chứng minh rằng các polypeptit này có hoạt tính PAR-2 giảm đáng kể so với MTSP-1 kiểu dại.

Thử nghiệm khác được sử dụng bắt chước việc hoạt hóa phân giải protein PAR-2 in vivo đo hoạt tính của các polypeptit MTSP-1 biến thể lên cơ chất peptit đã dập tắt huỳnh quang chứa trình tự peptit SKGR↓SL, trình tự P4 – P2' (Ser 33 đến Leu 38) của vị trí phân cắt hoạt hóa trong PAR-2. Vị trí phân cắt R↓S trong cơ chất peptit này tạo tín hiệu huỳnh quang cho phép đo tỷ lệ phản ứng bằng máy đọc đĩa huỳnh quang. Hoạt tính giảm theo cơ chất peptit SKGR/SL so với hoạt tính của MTSP-1 kiểu dại chỉ ra rằng polypeptit MTSP-1 biến thể có tính đặc hiệu cơ chất gia tăng.

Các kết quả được lấy làm ví dụ được thể hiện trong bảng 20 dưới đây. Tất cả các polypeptit MTSP-1 được cải biến được thử nghiệm đều có ED_{50} tăng ít nhất 30 lần

và k_{cat}/K_m giảm so với Vùng proteaza của MTSP-1 kiểu dại với thay thế C122S nêu trong SEQ ID NO: 4. Số liệu chỉ ra rằng polypeptit MTSP-1 được cải biến được chọn lọc để phân cắt C3 có hoạt tính giảm đáng kể đối với cơ chất tự nhiên.

Bảng 20

Đánh số chymotrypsin	**SEQ ID NO. ***	**SKGR/SL k_{cat}/K_m ($M^{-1}s^{-1}$)**	**ED_{50} (nM) trong thử nghiệm trên cơ sở tế bào đối với PAR-2**
Vùng proteaza của MTSP-1 kiểu dại với C122S	4	200000	1,4
I41R/F97T/Ins97aE/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192E	21	<100	2600
Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	22	925	690
Q38H/I41A/D60bT/F60eK/Y60gW/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	23	245	1900
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/F97D/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192E	24	959	1800
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/F97D/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	25	1730	640
Q38H/I41A/D60bT/F60eK/Y60gW/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	26	742	560
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/F97D/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	27	1730	n.d.
Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	28	1360	430

Bảng 20			
Đánh số chymotrypsin	**SEQ ID NO. ***	**SKGR/SL k_{cat}/K_m ($M^{-1}s^{-1}$)**	**ED_{50} (nM) trong thử nghiệm trên cơ sở tế bào đối với PAR-2**
Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96I/F97Y/ins97aN/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	29	2320	450
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97D/ins97aA/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	30	4030	420
Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96P/F97W/ins97aN/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192E	31	1620	n.d.
Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96I/F97N/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	32	3560	150
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96Y/F97E/ins97aV/T98G/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	33	865	n.d.
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96L/F97D/ins97aG/T98N/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192E	34	1300	n.d.
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	35	6210	n.d.
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96V/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	36	4990	n.d.

Bảng 20			
Đánh số chymotrypsin	**SEQ ID NO. ***	**SKGR/SL k_{cat}/K_m ($M^{-1}s^{-1}$)**	**ED_{50} (nM) trong thử nghiệm trên cơ sở tế bào đối với PAR-2**
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97D/ins97aA/T98P/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	37	2060	n.d.

* SEQ ID của vùng proteaza chứa các thay thế

Ví dụ 8

Hoạt tính dược động học và dược lực học trong dịch thủy tinh của khỉ đuôi dài *in vivo*

Hoạt tính dược lực học in vivo trong dịch thủy tinh (mẫu khỉ đuôi dài) của polypeptit MTSP-1 được cải biến nêu trong SEQ ID NO: 35, là vùng proteaza chứa các thay thế Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D, được đánh giá. Khả năng phân cắt và làm bất hoạt C3 trong dịch thủy tinh cho thấy polypeptit dự tính có thể dùng để điều trị AMD.

12 khỉ đuôi dài chưa từng điều trị được phân vào nhóm điều trị duy nhất. Các động vật nghiên cứu được dùng qua đường trong dịch thủy tinh liều đơn 125 µg polypeptit MTSP-1 được cải biến trong một mắt. Vùng proteaza được phân lập mà trình tự của nó được nêu trong SEQ ID NO: 35, trình tự này có phân tử lượng xấp xỉ 25 kDa, được dùng. Mắt phải nhận vật phẩm thử nghiệm và mắt trái được tiêm đối chứng chất dẫn thuốc. Bốn động vật được mổ tại mỗi thời điểm sau: 24 giờ sau định liều, ngày 2 và vào ngày 6. Các mẫu dịch thủy tinh được thu gom từ cả mắt phải và mắt trái và được phân tích về độ ổn định của polypeptit MTSP-1 được cải biến và mức C3 sau khi điều trị bằng polypeptit MTSP-1 được cải biến hoặc đối chứng chất dẫn

thuốc; các nồng độ C3 và polypeptit MTSP-1 được cải biến được xác định bằng ELISA như được trình bày chi tiết trên đây.

Nồng độ của polypeptit MTSP-1 được cải biến có mặt trong các mẫu dịch thủy tinh thu được 24 giờ sau định liều và vào ngày 2, ngày 6, ngày 7, và ngày 28 được đo bằng ELISA. Hoạt tính phân giải protein của polypeptit MTSP-1 (và các serin proteaza khác) trong các mẫu dịch thủy tinh được dập tắt bằng cách thêm EGR-CMK (Haematologic Technologies, EGRCK-01) đến nồng độ cuối là 10 μM, và hỗn hợp được để trong 30 phút ở nhiệt độ môi trường trước khi thực hiện ELISA.

Thời gian bán hủy của polypeptit MTSP-1 được cải biến có SEQ ID NO: 35 được xác định là xấp xỉ 1,7 ngày, mà tương ứng với xấp xỉ 5 ngày trong hệ của người (Deng *et al.* (2011) *MAbs* 3(1): 61-66). Mức phục hồi in vivo (*tức là,* mức đỉnh của polypeptit MSTP-1 được cải biến phát hiện được chia cho liều polypeptit MTSP-1 được cải biến) của polypeptit MTSP-1 được cải biến nêu trong SEQ ID NO: 35 được tính bằng ELISA từ mức cực đại quan sát thấy của polypeptit MTSP-1 được cải biến nêu trong SEQ ID NO: 35. Giá trị dự đoán theo lý thuyết đối với mức phục hồi in vivo 100% là 2,5 μM. Mức phụ hồi in vivo đo được của vùng proteaza MTSP-1 (SEQ ID NO: 35) chứa các thay thế Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D được tính là xấp xỉ 59% giá trị dự đoán, hoặc xấp xỉ 1,5 μM. Có sự khác nhau căn bản giữa hai thí nghiệm riêng biệt (phép đo 1= phục hồi 100% và phép đo 2= phục hồi 18%), chỉ ra các mũi tiêm vào dịch thủy tinh không tốt hoặc việc xử lý, bảo quản hoặc pha loãng mẫu không thích hợp, và do đó việc phân phối tại chỗ proteaza hoạt tính kháng C3 vào dịch thủy tinh không thích hợp, trong thí nghiệm thứ hai.

Mức C3 trong dịch thủy tinh được đo bằng ELISA. Mức C3 trong mắt đối chứng âm tính được tiêm chất dẫn thuốc nằm trong khoảng từ 0,4 nM đến 50 nM (2 mẫu từ mắt được tiêm chất dẫn thuốc khác biệt đáng kể so với 10 mẫu còn lại, có lẽ là do máu nhiễm bẩn trong quá trình lấy dịch thủy tinh bằng kim tiêm). Mức cơ sở của C3 trước khi dùng MSTP-1 là xấp xỉ 2,2 nM. C3 không phát hiện được trong mắt được điều trị bằng biến thể 1, 2, 6, và 7 ngày sau khi tiêm liều duy nhất polypeptit MTSP kháng C3. 28 ngày sau khi tiêm liều duy nhất, nồng độ C3 là xấp xỉ 1,4 nM

trong mắt được điều trị bằng polypeptit MTSP-1 được cải biến nêu trong SEQ ID NO: 35, mức này là xấp xỉ 64% mức cơ sở trước khi điều trị.

Các kết quả cho thấy rằng polypeptit MTSP-1 được cải biến xúc tác loại bỏ C3. Nó có thời gian bán hủy 1,7 ngày, như được đánh giá bằng ELISA và các thử nghiệm enzym, và kìm hãm bổ thể dịch thủy tinh trong ít nhất, hoặc lâu hơn, 7 ngày. Các liều lên đến 1 mg/mắt được dung nạp tốt. Mẫu hình PK/PD chỉ ra sự kìm hãm C3 trong 3 tháng hoặc lâu hơn ở người.

Ví dụ 9

Các đột biến được lấy làm ví dụ ở vị trí trong MTSP-1

Các vị trí và đột biến được lấy làm ví dụ của polypeptit MTSP-1, bao gồm trình tự có chiều dài đầy đủ, tiền chất và vùng proteaza và phần có hoạt tính xúc tác của chúng, được nêu trong bảng 21 dưới đây.

Bảng 21: Các đột biến được lấy làm ví dụ ở các vị trí trong MTSP-1

Đánh số chymotrypsin	**Đánh số trưởng thành**	**WT**	**SEQ ID NO. 35**	**Đột biến được lấy làm ví dụ**	**Đột biến bảo toàn**
38	**637**	**Q**	H	H	N, Q
41	**640**	**I**	S	S, R, A, E, D	T, K, Q
59	**658**	**Y**		F	M, L, Y
60b	**661**	**D**	T	T, V	S, I, L
60e	**664**	**F**	S	S, R, K	T, Q, E
60g	**666**	**Y**	W	W	Y
96	**705**	**D**	K	K, V, Y, L, I, P	R, Q, E, W, F
97	**706**	**F**	G	G, T, D, E, N, Y, W	P, S, Q, H, F
Ins97a			V	V, E, A, G, N	I, L, S, P, Q, H, D
98	**707**	**T**	P	P, G, N	Q, H
99	**708**	**F**	L	L	I,V
151	**759**	**G**	H	H, N	Q
175	**783**	**Q**	L	L	I, V
192	**802**	**Q**	D	D, E	Q

Các thay thế là trong bất kỳ dạng nào của MTSP-1, bao gồm vùng proteaza (SEQ ID NO: 2 hoặc 4) và chiều dài đầy đủ (SEQ ID NO: 1 hoặc 3). Các thay thế có thể được kết hợp, bao gồm như được lấy ví dụ trong bản mô tả này, bao gồm lên đến 15-18 thay thế hoặc thay thế nhiều hơn.

Ví dụ 10

Các nghiên cứu về độ an toàn, độ dung nạp và độc tính *in vivo* (khỉ đuôi dài) của các biến thể MTSP-1 sau khi tiêm vào dịch thủy tinh

Độ an toàn và độ dung nạp của polypeptit MTSP-1 được cải biến sau khi tiêm vào dịch thủy tinh được đánh giá in vivo trong khỉ đuôi dài. Ba khỉ đuôi dài chưa từng điều trị được phân vào mỗi một trong ba nhóm điều trị. Các động vật nghiên cứu được dùng qua đường dịch thủy tinh 12,5 µg, 37,5 µg hoặc 125 µg/mắt, mỗi polypeptit MTSP-1 được cải biến. Mắt phải tiếp nhận polypeptit thử nghiệm và mắt trái được tiêm đối chứng chất dẫn thuốc. Động vật quan sát lâm sàng (*tức là,* việc tiêu thụ thức ăn) và khám mắt được thực hiện. Khám mắt bao gồm soi kính hiển vi sinh học có đèn khe và quan sát dưới kính soi mắt gián tiếp, tiếp theo là chụp ảnh màu đáy mắt hoặc chụp cắt lớp võng mạc (OCT) trước khi định liều (T=0) và vào ngày 2, 8 và 15 sau định liều. Tất cả các quan sát được tiếp tục cho đến 4 tuần hoặc cho đến khi giải quyết.

Mức ảnh hưởng bất lợi không quan sát được (NOAEL) được đánh giá đối với tất cả các động vật. NOAEL đối với các động vật được dùng polypeptit MTSP-1 được cải biến với trình tự nêu trong SEQ ID NO:42 là ≥37,5 µg (tương đương với ≥125 µg/mắt ở người). Không có ảnh hưởng bất lợi nào được lưu ý đối với các động vật được dùng polypeptit MTSP-1 được cải biến với trình tự nêu trong SEQ ID NO:35; do đó, NOAEL đối với các động vật được dùng polypeptit MTSP-1 được cải biến nêu trong SEQ ID NO:35 là ≥125 µg (tương đương với ≥375 µg/mắt ở người).

Ví dụ 11

Hoạt tính dược lực học, độ an toàn/độc tính, và chỉ số trị liệu sau khi tiêm tĩnh mạch của polypeptit MTSP-1

NOAEL sau khi tiêm tĩnh mạch được đánh giá trong mẫu khỉ đuôi dài. Liều không độc cao nhất đối với khỉ đuôi dài được dùng polypeptit MTSP-1 được cải biến

nêu trong SEQ ID NO:35 là ≥4 mg/kg. ED_{50} đối với C3 tuần hoàn bất hoạt cũng được đo. Hoạt tính C3 (*tức là,* ED_{50} để bất hoạt C3) đối với động vật được dùng polypeptit MTSP-1 được cải biến nêu trong SEQ ID NO:35 là 0,07 mg/kg, mức này thấp hơn đáng kể so với mức WT MTSP-1. "Chỉ số trị liệu" (T.I.) của polypeptit MTSP-1 biến thể kháng C3 được xác định là tỷ số của NOAEL và ED_{50} để bất hoạt C3 in vivo. Các kết quả được nêu trong bảng 22 dưới đây:

Bảng 22

Đánh số chymotrypsin	**SEQ ID NO.**	**ED_{50} (mg/kg) phân hủy C3**	**NOAEL (mg/kg)**	**T.I. liều lớn duy nhất**
Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	22	0,2	≥0	NA
Q38H/I41A/D60bT/F60eK/Y60gW/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	23	0,2	≥4	~20
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/F97D/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192E	24	0,1	≥2	~20
Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96I/F97Y/ins97aN/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D	29	0,06	≥1	~17
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D	35	0,07	≥4	>57

Ví dụ 12

Chứng minh polypeptit MTSP-1 được cải biến phân cắt C3 và ức chế sự hoạt hóa bổ thể

A. Chứng minh tác dụng ức chế bổ thể của proteaza kháng C3 (SEQ ID NO:35) trong huyết tương người

1. Ức chế sự hoạt hóa bổ thể trong huyết tương người in vitro bằng polypeptit MTSP-1 biến thể có SEQ ID NO:35

Các nghiên cứu được thực hiện để đánh giá hoạt tính kháng bổ thể của polypeptit MTSP-1 được cải biến để phân cắt C3 trong huyết tương người. Vật phẩm thử nghiệm trong các thí nghiệm này, ví dụ về polypeptit được cải biến được mô tả trong bản mô tả này, là polypeptit MTSP-1 được cải biến có SEQ ID NO:35, trình tự này là vùng proteaza chứa các thay thế Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D. Vật phẩm thử nghiệm (gọi là vật phẩm thử nghiệm #1, dưới đây), và đối chứng thí nghiệm được tiếp xúc với hệ thử nghiệm, huyết tương xitrat hóa hỗn hợp.

Mức độ ức chế bổ thể được đánh giá bằng cách đo sự ức chế tan máu qua con đường cổ điển chuẩn (CH50). Huyết tương xitrat hóa thử nghiệm được tiếp xúc với vật phẩm thử nghiệm trước khi phân tích bổ thể. Mức độ ức chế bổ thể là sự giảm tan máu trong thử nghiệm CH50 và Chức năng C3 so với quan sát được với huyết tương xitrat hóa đối chứng (*tức là,* không được điều trị). Thử nghiệm Chức năng C3 cho phép phân tích sự ức chế đặc hiệu bổ thể C3 của tầng bổ thể.

2. Các hệ thử nghiệm

Thử nghiệm được thực hiện chỉ với hỗn hợp huyết tương xitrat hóa của người (NHS, các hỗn hợp của 3-5 người bình thường).

3. Đường dùng

Vật phẩm thử nghiệm được thêm vào hệ thử nghiệm ở tỷ lệ một phần so với chín phần (1:9, V:V). Tỷ lệ này duy trì nồng độ thích hợp của hệ thử nghiệm để có nồng độ protein đối chứng bổ thể tương xứng. Thử nghiệm này được thực hiện bằng cách trộn 450 µL hệ thử nghiệm với 50 µL vật phẩm thử nghiệm được điều chế trong ống có nắp sập vi ly tâm polypropylen loại 1,5 mL. Hỗn hợp được điều chế trên băng và tiếp theo được trộn rung. Sau khi tất cả các hỗn hợp thử nghiệm (các đối chứng dương tính và âm tính và nhiều nồng độ của vật phẩm thử nghiệm) được điều chế, chúng được chuyển sang bể nước 37°C ± 1°C và được ủ trong 1 giờ ±10 phút. sau khi

hỗn hợp được ủ, nếu cần, bất kỳ hạt nào đều được loại bỏ bằng ly tâm, và tất cả các mẫu được chia phần trên băng và được kết đông tức thì ở -70°C hoặc thấp hơn.

4. Mô tả vật phẩm thử nghiệm

Vật phẩm thử nghiệm	Bảo quản	Nồng độ	Lưu ý khác
Vật phẩm thử nghiệm #1	≤ -65°C	4 mg/mL 151,6 µM	- 100 µL được đề xuất - Dung dịch đệm là PBS

5. Vật phẩm đối chứng

Đối chứng dương tính #2	Nguồn	Bảo quản	Nồng độ	Lưu ý khác
HAGG (chất hoạt hóa con đường cổ điển)* 1	Exsera Biolabs	-70°C	10 mg/mL	Không

*HAGG - Gama globulin được hoạt hóa bằng nhiệt

Đối chứng âm tính #1	Nguồn	Bảo quản	Nồng độ	Lưu ý khác
Nước muối	Exsera Biolabs	4°C	Nước muối 0,9% (154 mmol NaCl)	Không

6. Điều chế đối chứng và vật phẩm thử nghiệm

Năm nồng độ của vật phẩm thử nghiệm được sử dụng với mức cao nhất là 2000 nM. Các mức thấp hơn được tạo ra bằng cách pha loãng theo bậc năm lần.

Bảng pha loãng:

Nồng độ trong thử nghiệm (nM)	Nồng độ 10x (µM)	Lượng dung dịch gốc thêm vào (µL)	Dung dịch gốc	Lượng nước muối	Tổng thể tích (µL)
2000	20	30	151,6	200	230
400	4	40	20	160	200
80	0,8	40	4	160	200
16	0,16	40	0,8	160	200
3,2	0,032	40	0,16	160	200

Tất cả các dung dịch pha loãng được tạo ra với nước muối trừ khi có quy định khác

7. Thiết kế & Số liệu thử nghiệm

Thử nghiệm bao gồm năm nồng độ của vật phẩm thử nghiệm.

Vật phẩm thử nghiệm hoặc đối chứng	**Nhãn ống**	**Nồng độ cuối** (nM trừ khi có quy định khác)
Vật phẩm thử nghiệm #1	1-A	2000
	1-B	400
	1-C	80
	1-D	16
	1-E	3,2
Nước muối	11-S	NA
Nguyên chất (không chất phụ gia)	12-N	NA
Zymosan	13-Z	1 mg/mL
HAGG	14-H	1 mg/mL

8. Kết quả

Vật phẩm thử nghiệm hoặc đối chứng	**Nhãn ống**	**Nồng độ cuối** (nM trừ khi có quy định khác)	**Số liệu U/mL**	**% Ức chế**
Vật phẩm thử	1-A	2000	5,56	92%

Vật phẩm thử nghiệm hoặc đối chứng	**Nhãn ống**	**Nồng độ cuối** (nM trừ khi có quy định khác)	**Số liệu U/mL**	**% Ức chế**
nghiệm #1				
	1-B	400	10,84	84%
	1-C	80	41,45	40%
	1-D	16	68,97	1%
	1-E	3,2	72,98	-5%
Nước muối	S	NA	69,32	
HAGG	H	1 mg/mL	8,16	

Số liệu này chứng minh rằng Polypeptit MTSP-1 kháng C3 (SEQ ID NO:35) ức chế hữu hiệu hoạt tính bổ thể trong huyết tương người với 40 % ức chế quan sát thấy ở "liều" 80 nM MTSP-1 biến thể kháng C3 (SEQ ID NO:35) và ức chế gần như hoàn toàn (*tức là,* 94%) quan sát thấy ở liều cao nhất của polypeptit MTSP-1 được sử dụng trong các nghiên cứu này.

B. Chứng minh sự phân cắt ở vị trí QHAR/ASHL làm bất hoạt C3 của người

Để xác nhận rằng sự ức chế bổ thể bằng vật phẩm thử nghiệm 1 (Polypeptit MTSP-1 có SEQ ID NO:35) được chứng minh trên đây có trung gian là sự phân cắt C3 ở vị trí QHAR/ASHL, thử nghiệm được mô tả dưới được thực hiện.

1. Tóm tắt thiết kế thử nghiệm

Thử nghiệm chức năng bổ thể được thực hiện với huyết thanh thiếu C3 (được mua từ Complement Technologies; catalô số A314). C3 (cũng được mua từ Complement Technologies; catalô số A113) được đưa trở lại huyết thanh có và không ủ sơ bộ với chế phẩm chứa vật phẩm thử nghiệm #1 (polypeptit MTPS-1 được cải biến có SEQ ID NO:35). Mức độ mà tại đó việc ủ sơ bộ với vật phẩm thử nghiệm #1 ức chế chức năng bổ thể phản ánh mức ức chế C3.

2. Mô tả thuốc thử C3 tinh chế

Nồng độ bình thường của C3 trong huyết thanh người là ~1 mg/mL. Nồng độ của C3 từ Complement Technologies là 1,1 mg/ml. C3 này được thêm vào huyết thanh suy kiệt C3 ở độ pha loãng 1/50.

3. Mô tả vật phẩm thử nghiệm

Vật phẩm thử nghiệm	Bảo quản	Nồng độ	Lưu ý khác
Vật phẩm thử nghiệm #1	≤ -65°C	4 mg/mL 151,6 µM	- 100 µL được đề xuất - Dung dịch đệm là PBS

4. Đối chứng

Đối chứng dương tính #2	Nguồn	Nồng độ
HAGG (chất hoạt hóa con đường cổ điển)*	Exsera Biolabs	10 mg/mL

*HAGG - Gama globulin được hoạt hóa bằng nhiệt

Đối chứng âm tính #1	Nguồn	Nồng độ
Nước muối	Exsera Biolabs	Nước muối 0,9% (154 mmol NaCl)

5. Điều chế Đối chứng và Vật phẩm thử nghiệm

Bảng pha loãng:

Nồng độ trong thử nghiệm (nM)	Nồng độ 10x (µM)	Lượng dung dịch gốc thêm vào (µL)	Dung dịch gốc	Lượng nước muối	Tổng thể tích (µL)
NT	20	30	151,6	200	230
200	2	20	20	180	200
40	0,4	40	2	160	200
8	0,08	40	0,4	160	200

Tất cả các dung dịch pha loãng được tạo ra với nước muối trừ khi có quy định khác.

6. Thiết kế thử nghiệm: Các điều kiện thử nghiệm 1 và 2

Điều kiện thử nghiệm 1:

Các thành phần (Ống 1 và Ống 2) được ủ riêng biệt trong 2 giờ ở 37°C (±2°C). Ống 1 chứa 100 µL C3, và ống 2 chứa 25 µl vật phẩm thử nghiệm (TA, Polypeptit

MTSP-1 hoặc nước muối). Các mẫu được kết đông ở -80°C hoặc thấp hơn cho đến khi thử nghiệm trong C3H50 với huyết thanh suy kiệt. Mỗi ống được ủ ở 37°C trong 2 giờ. 90 µl C3 từ ống 1 được kết hợp với 10 µl (TA, polypeptit hoặc nước muối) từ ống 2, tiếp theo được trộn và được kết đông tức thì ở 80°C; không phân cắt trước C3 bằng TA trước khi thêm vào C3H50 ở độ pha loãng 1/50.

Điều kiện thử nghiệm 2:

Các thành phần được trộn trong ống 3 (90 µL C3 và 10 µl TA, rung nhẹ), và được ủ trong 2 giờ (phân cắt sơ bộ C3 ở vị trí QHAR (các gốc 737-740 của SEQ ID NO:9) ở 37°C (±2°C), được kết đông tức thì, và thêm vào C3H50 ở 1/50.

Vật phẩm thử nghiệm hoặc Đối chứng	**Nhãn ống**	**C3 tinh chế (Y/N)**	**Các điều kiện thử nghiệm**	**Nồng độ cuối trong Điều kiện thử nghiệm** (nM trừ khi có quy định khác)	**Kết quả dự tính**
Chỉ có Nước muối	S	N	Điều kiện thử nghiệm #1	NA	Không C3H50
Nước muối	SC	Y	Điều kiện thử nghiệm #2	NA	C3H50 hoàn toàn
Vật phẩm thử nghiệm #1	1-A	Y	Điều kiện thử nghiệm #1	200	C3H50 hoàn toàn hoặc ức chế nhẹ
	1-B	Y		40	
	1-C	Y		8	
Vật phẩm thử nghiệm #1	2-A	Y	Điều kiện thử nghiệm #2	200	C3H50 thấp ngược với nồng độ TA
	2-B	Y		40	
	2-C	Y		8	
Nguyên	N	N	Điều kiện thử	NA	

Vật phẩm thử nghiệm hoặc Đối chứng	**Nhãn ống**	**C3 tinh chế (Y/N)**	**Các điều kiện thử nghiệm**	**Nồng độ cuối trong Điều kiện thử nghiệm** (nM trừ khi có quy định khác)	**Kết quả dự tính**
chất			nghiệm #1		
Zymosan	Z	N	Điều kiện thử nghiệm #1	1 mg/mL	
HAGG	H	N	Điều kiện thử nghiệm #1	1 mg/mL	

7. Kết quả hoạt hóa hoặc ức chế bổ thể

Chức năng làm tan máu của C3H50 được cải biến. C3H50 là thước đo hoạt tính chức năng nhưng có đặc hiệu trên C3, do nó cần thêm C3 ngoại sinh. Huyết thanh được tạo ra thiếu hụt C3. Các điều kiện thử nghiệm điều chế được (các điều kiện 1 và 2) được thêm vào huyết thanh thiếu hụt này ở độ pha loãng 1/50 để thử nghiệm. Việc ủ thử nghiệm với hồng cầu được thực hiện ở 22°C trong 45 phút.

8. Kết quả

Các kết quả cho thấy rằng sự ức chế hoạt hóa bổ thể, như được đánh giá bằng hoạt tính tan máu, có trung gian là sự phân cắt C3.

Vật phẩm thử nghiệm hoặc Đối chứng	Nhãn ống	C3 tinh chế (Y/N)	Các điều kiện thử nghiệm*	Nồng độ cuối trong Điều kiện thử nghiệm (nM)	Hoạt tính tan máu (U/mL)
Chỉ có Nước muối	S	N	Điều kiện thử nghiệm #1	NA	82,43
Nước muối	SC	Y	Điều kiện thử nghiệm #2	NA	375,81
Vật phẩm	1-A	Y	Điều kiện thử	200	437,77

thử nghiệm #1	1-B	Y	nghiệm #1	40	594,13
	1-C	Y		8	470,03
Vật phẩm thử nghiệm #1	2-A	Y	Điều kiện thử nghiệm #2	200	73,67
	2-B	Y		40	97,89
	2-C	Y		8	295,35

*Điều kiện thử nghiệm # 1: Ủ các thành phần riêng biệt trong 2 giờ ở 37°C (±2°C). tiếp theo kết đông ở -80°C hoặc thấp hơn cho đến khi thử nghiệm trong C3H50 (hoạt tính tan máu của C3) với huyết thanh suy kiệt (*tức là,* không phân cắt sơ bộ C3 huyết thanh).

*Điều kiện thử nghiệm # 2: Trộn các thành phần với nhau có rung nhẹ và ủ trong 2 giờ ở 37°C (±2°C) (*tức là,* phân cắt sơ bộ C3 huyết thanh bằng polypeptit MTSP-1 (SEQ ID NO:35).

Số liệu này chứng minh rằng việc ủ sơ bộ C3 với MTSP-1 biến thể có SEQ ID NO:35 (mà phân cắt C3 ở vị trí QHAR/ASHL) căn bản ức chế sự hoạt hóa bổ thể trong huyết thanh người. Việc ủ sơ bộ 1 giờ huyết thanh người với MTSP-1 biến thể làm giảm hoạt tính tan máu của huyết thanh xấp xỉ 80%.

Ví dụ 13

Gây đột biến định hướng điểm MTSP-1 Biến thể được lấy làm ví dụ để thiết lập mối quan hệ Cấu trúc-Hoạt tính đối với các đột biến riêng rẽ trong MTSP-1

Để đánh giá tác dụng của mỗi thay thế, cài hoặc loại bỏ, việc gây đột biến định hướng điểm được sử dụng để tạo ra 14 biến thể của MTSP-1 biến thể chứa các cải biến Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D (biến thể ban đầu). Mỗi một trong 14 biến thể chứa đột biến đơn (so với biến thể ban đầu) trong đó mỗi gốc đột biến đơn trong biến thể ban đầu (ngoại trừ C122S) "được đảo ngược" (một gốc trong mỗi biến thể) thành axit amin tương ứng có mặt trong MTSP-1 kiểu dại. Các biến thể này được thể hiện trong bảng 23 dưới đây so với Vùng proteaza của WT MTSP-1 nêu trong SEQ ID NO: 4. Các tế bào bóng chỉ ra rằng polypeptit MTSP-1 được cải biến bị đột biến ở gốc này so với Polypeptit MTSP-1 tham chiếu nêu trong SEQ ID NO: 4. Các tế bào không có bóng chỉ ra rằng polypeptit MTSP-1 được cải biến chứa axit amin giống như Polypeptit MTSP-1 tham chiếu nêu trong SEQ ID NO: 4.

Hoạt tính kháng C3 của mỗi biến thể được chọn được đánh giá bằng cách đo ED_{50} để phân cắt C3 như được mô tả trên đây, và độ ổn định của mỗi biến thể được đánh giá bằng cách đo hoạt tính enzym còn lại, sử dụng cơ chất sinh huỳnh quang AGR-ACC, sau khi ủ trong 7 ngày trong dung dịch đệm [Nước muối đệm phosphat (PBS)] hoặc 80% dịch thủy tinh của khỉ đuôi dài như được thể hiện dưới đây. Số liệu này chứng minh rằng xấp xỉ 50% polypeptit "biến thể ban đầu" có hoạt tính kháng C3 trong dịch thủy tinh lớn hơn so với vùng proteaza của MTSP-1 kiểu dại tham chiếu, mà trình tự của nó được nêu trong SEQ ID NO:4. Ngoài ra, 12/14 polypeptit MTSP-1 được cải biến là ổn định hơn trong dịch thủy tinh so với vùng proteaza kiểu dại tham chiếu có SEQ ID NO:4, với một số thể hiện độ ổn định lớn hơn so với các polypeptit khác. Các polypeptit dự tính trị liệu đối với các chỉ định ở mắt như AMD, bao gồm các dạng trong bảng dưới đây, là các biến thể mà có hoạt tính phân cắt C3 cao và độ ổn định cao trong dịch thủy tinh.

Hoạt tính C3 (*tức là,* ED_{50}) của polypeptit MTSP-1 được cải biến được đo in vitro như được mô tả trên đây. Độ ổn định của polypeptit MTSP-1 sau khi ủ trong 7 ngày trong dịch thủy tinh của khỉ đuôi dài hoặc Nước muối đệm phosphat (PBS) được đo với thử nghiệm hoạt tính sử dụng cơ chất sinh huỳnh quang AGR-ACC.

Bảng 23

	Đột biến bằng cách đánh số chymotrypsin														**Độ ổn định của polypeptit MTSP-1 (% hoạt tính) vào ngày 7**	
SEQ ID NO:	**Q38**	**I41**	**D60b**	**F60e**	**Y60g**	**D96**	**F97**	**Ins 97a**	**T98**	**F99**	**G151**	**Q175**	**Q192**	**Phân cắt hC3 (ED_{50}, nM)**	**Dịch thủy tinh**	**PBS**
4	**Q**	**I**	**D**	**F**	**Y**	**D**	**F**		**T**	**F**	**G**	**Q**	**Q**	13,6	59	63
35	H	S	T	S	W	K	G	V	P	L	H	L	D	4,6	92	94
47	**Q**	S	T	S	W	K	G	V	P	L	H	L	D	17	86	87
48	H	**I**	T	S	W	K	G	V	P	L	H	L	D	205	76	78
49	H	S	**D**	S	W	K	G	V	P	L	H	L	D	13	87	81
50	H	S	T	**F**	W	K	G	V	P	L	H	L	D	8,7	85	91
51	H	S	T	S	**Y**	K	G	V	P	L	H	L	D	22	85	93

	Đột biến bằng cách đánh số chymotrypsin														Độ ổn định của polypeptit MTSP-1 (% hoạt tính) vào ngày 7	
SEQ ID NO:	Q38	I41	D60b	F60e	Y60g	D96	F97	Ins 97a	T98	F99	G151	Q175	Q192	Phân cắt hC3 (ED_{50}, nM)	Dịch thủy tinh	PBS
38	H	S	T	S	W	**D**	G	V	P	L	H	L	D	11,9	73	91
39	H	S	T	S	W	K	**F**	V	P	L	H	L	D	20	77	85
52	H	S	T	S	W	K	G		P	L	H	L	D	7,9	19	34
53	H	S	T	S	W	K	G	V	**T**	L	H	L	D	9,9	66	82
54	H	S	T	S	W	K	G	V	P	**F**	H	L	D	18	94	98
55	H	S	T	S	W	K	G	V	P	L	**G**	L	D	5,3	74	87
56	H	S	T	S	W	K	G	V	P	L	H	**Q**	D	20	90	94
40	H	S	T	S	W	K	G	V	P	L	H	L	**Q**	1,6	18	23

Số liệu trong các ví dụ và trên đây chỉ ra rằng polypeptit MTSP-1 được cải biến phân cắt C3 của người một cách hiệu quả và duy trì 59-94% của hoạt tính này sau khi ủ trong 7 ngày trong dịch thủy tinh.

Ví dụ, polypeptit MTSP-1 được cải biến phân cắt C3 của người giữa các gốc 740 và 741 (SEQ ID NO:9) theo đó bất hoạt C3:

	Gốc số
Q H A R ↓ A S H L	737-744
P4 P3 P1 ↓P1' P4'.	

Kết quả chức năng của polypeptit MTSP-1 được cải biến, như polypeptit MTSP-1 được cải biến mà chứa các đột biến:
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L /G151H/Q175L/Q192D hoặc
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/ Q175L/Q192D,

trong đó C122S được bao gồm để làm giảm kết tụ (xem, *ví dụ*, SEQ ID NO:35, nêu ra vùng proteaza của polypeptit MTSP-1 được cải biến mà chứa các đột biến này) là như sau:

Q38H – Đột biến này gia tăng hoạt tính C3 xấp xỉ 3,7 lần.

I41S – Đột biến này gia tăng hoạt tính kháng C3 xấp xỉ 44,6 lần.

D60bT- Đột biến này gia tăng hoạt tính kháng C3 xấp xỉ 2,8 lần.

F60eS - Đột biến này gia tăng hoạt tính kháng C3 xấp xỉ 1,9 lần.

Y60gW - Đột biến này gia tăng tính đặc hiệu cơ chất của enzym và gia tăng hoạt tính kháng C3 xấp xỉ 4,8 lần.

D96K - Đột biến này gia tăng hoạt tính kháng C3 xấp xỉ 2,6 lần.

F97G - Đột biến này gia tăng hoạt tính kháng C3 xấp xỉ 4,3 lần và gia tăng tính đặc hiệu cơ chất.

Cài 97aV: Đột biến này gia tăng tính đặc hiệu cơ chất polypeptit MTSP-1 được cải biến, gia tăng độ ổn định của polypeptit MTSP-1 được cải biến sau 1 tuần ủ ở 37 °C là khoảng 4,8 lần, và gia tăng hoạt tính kháng C3 xấp xỉ 1,7 lần.

T98P: Đột biến này gia tăng độ ổn định của enzym sau 1 tuần ủ ở 37 °C là 1,4 lần và gia tăng hoạt tính kháng C3 xấp xỉ 2,2 lần.

F99L: Đột biến này gia tăng hoạt tính kháng C3 xấp xỉ 3,9 lần.

G151H: Đột biến này gia tăng hoạt tính kháng C3 xấp xỉ 1,2 lần.

Q175L: Đột biến này gia tăng hoạt tính kháng C3 xấp xỉ 4,3 lần.

Q192D: Đột biến này gia tăng độ ổn định trong dịch thủy tinh sau 1 tuần ủ ở 37 °C là 5,1 lần.

Trong số các polypeptit, các dạng chứa các đột biến Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D và I41D/C122S/G151N/Q192T là để sử dụng để điều trị DGF và/hoặc AMD.

Tất cả các gốc trong polypeptit MTSP-1 được viện dẫn bằng cách đánh số chymotrypsin. Polypeptit MTSP-1 không được cải biến bao gồm polypeptit SEQ ID

NOs.: 1-4, WT MTSP-1 có chiều dài đầy đủ, WT vùng proteaza MTSP-1, WT MTSP-1 trưởng thành, MTSP-1 có chiều dài đầy đủ với C122S, vùng proteaza MTSP-1 với C122S, MTSP-1 trưởng thành với C122S, theo thứ tự, trong đó đánh số là bằng cách đánh số chymotrypsin. tất cả polypeptit MTSP-1 được cải biến có thể bao gồm sự thay thế C122S ở vị trí của C122C.

* * *

Do cải biến sẽ hiển nhiên với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này, dự tính rằng sáng chế chỉ được giới hạn bởi phạm vi của yêu cầu bảo hộ kèm theo.

Các đơn liên quan

Tài liệu ưu tiên là đơn Mỹ số 62/523,735, nộp ngày 22-06-2017, bởi Madison, Edwin L., Soros, Vanessa, và Popkov, Mikhail, với tên sáng chế "POLYPEPTIT SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) ĐƯỢC CẢI BIẾN VÀ CÁC PHƯƠNG PHÁP SỬ DỤNG." Tài liệu ưu tiên khác là đơn Mỹ số 62/664,051, nộp ngày 27-04-2018, bởi Madison, Edwin L., Soros, Vanessa, và Popkov, Mikhail, với tên sáng chế "POLYPEPTIT SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MTSP-1) ĐƯỢC CẢI BIẾN VÀ CÁC PHƯƠNG PHÁP SỬ DỤNG." Khi được phép, đối tượng của mỗi đơn này được đưa vào theo cách viện dẫn.

Viện dẫn Danh mục trình tự được cung cấp qua đường điện tử

Phiên bản điện tử của Danh mục trình tự được nộp kèm theo đây, nội dung của chúng được đưa vào trong bản mô tả này theo cách viện dẫn. Tệp tin điện tử được tạo ra vào ngày 18-06-2018, có kích thước 1,4 megabyt, và có tên 4939SEQPC001.txt.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Polypeptit serin proteaza kiểu màng 1 (MTSP-1) được cải biến, bao gồm một hoặc nhiều cải biến axit amin được chọn từ trong số Q38H, I41S, D60bT, F60eS, Y60gW, ins97aV, D96K, và F97G, nhờ đó polypeptit MTSP-1 được cải biến có hoạt tính/tính đặc hiệu gia tăng đối với protein bổ thể so với dạng hoạt tính không được cải biến của polypeptit MTSP-1, trong đó:

polypeptit MTSP-1 không được cải biến gồm trình tự axit amin nêu trong bất kỳ trong số các SEQ ID NO: 1-4, hoặc mảnh có hoạt tính xúc tác của nó mà bao gồm (các) vị trí cải biến axit amin;

polypeptit MTSP-1 được cải biến có ít nhất 90% trình tự đồng nhất (giống hệt) với polypeptit MTSP-1 không được cải biến của trình tự bất kỳ trong số các SEQ ID NO:1-4;

các cải biến axit amin khác được chọn từ trong số các sự thay thế, cài thêm và/hoặc loại bỏ trong polypeptit MTSP-1 không được cải biến;

protein bổ thể là C3;

polypeptit MTSP-1 được cải biến phân cắt vị trí đích trong C3 mà làm bất hoạt C3 theo đó ức chế hoặc làm giảm sự hoạt hóa bổ thể;

các gốc được đánh số bằng cách đánh số chymotrypsin; và

các gốc tương ứng được xác định bằng cách sắp hàng và đánh số chymotrypsin.

2. Polypeptit MTSP-1 được cải biến theo điểm 1, trong đó vị trí đích trong C3 bao gồm các gốc 737-744 của SEQ ID NO:9.

3. Polypeptit MTSP-1 được cải biến theo điểm 2, trong đó sự phân cắt nằm giữa các gốc 740 và 741 của SEQ ID NO:9, nhờ đó sự phân cắt xảy ra ở

Q H A R ↓ A S H L.

4. Polypeptit MTSP-1 được cải biến theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó polypeptit MTSP-1 không được cải biến gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:4.

5. Polypeptit MTSP-1 được cải biến theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó polypeptit MTSP-1 được cải biến chứa lên đến 15 thay thế, cài thêm hoặc loại bỏ axit amin, so với polypeptit MTSP-1 không được cải biến của bất kỳ trong số các SEQ ID NO: 1-4 hoặc phần có hoạt tính xúc tác của nó.

6. Polypeptit MTSP-1 được cải biến theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó polypeptit đã nêu bao gồm cải biến tương ứng với Q38H.

7. Polypeptit MTSP-1 được cải biến theo điểm 6, trong đó polypeptit đã nêu còn bao gồm cải biến tương ứng với I41S.

8. Polypeptit MTSP-1 được cải biến theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó polypeptit đã nêu bao gồm cải biến tương ứng với I41S.

9. Polypeptit MTSP-1 được cải biến theo điểm 7 hoặc điểm 8, trong đó polypeptit đã nêu còn bao gồm một hoặc nhiều cải biến tương ứng với D60bT, F60eS, Y60gW, F97G, ins97aV, D96K, T98P, F99L, G151H, Q175L, hoặc Q192D.

10. Polypeptit MTSP-1 được cải biến theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 9, trong đó polypeptit đã nêu bao gồm các cải biến tương ứng với bất kỳ trong số:

Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D, hoặc

Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D, hoặc

Q38H/I41A/D60bT/F60eK/Y60gW/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D, hoặc

Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/F97D/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192E, hoặc

Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/F97D/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D, hoặc

Q38H/I41A/D60bT/F60eK/Y60gW/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D, hoặc

Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/F97D/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D, hoặc

Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D, hoặc

Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96I/F97Y/ins97aN/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D, hoặc
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97D/ins97aA/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D, hoặc
Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96P/F97W/ins97aN/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192E, hoặc
Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96I/F97N/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D, hoặc
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96Y/F97E/ins97aV/T98G/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D, hoặc
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96L/F97D/ins97aG/T98N/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192E, hoặc
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96V/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D, hoặc
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97D/ins97aA/T98P/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D, hoặc
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D, hoặc
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D, hoặc
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L, hoặc
I41S/F99L/C122S/G151N/Q192V, hoặc
I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D, hoặc
Q38H/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D, hoặc
Q38H/I41S/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D, hoặc
Q38H/I41S/D60bT/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D, hoặc

Q38H/I41S/D60bT/F60eS/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D, hoặc
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D, hoặc
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D, hoặc
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P/C122S/G151H/Q175L/Q192D, hoặc
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D, hoặc
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q192D, hoặc
Q38H/I41S/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q192D, hoặc
I41S/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D, hoặc
I41S/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q192D, hoặc
Q38H/I41S/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D, hoặc
Q38H/I41S/D60bY/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q192D/D217V, hoặc
I41S/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q192G/D217V, hoặc
I41S/D60bY/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q192D/D217V, hoặc
I41S/D96M/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q192G/D217V, hoặc
I41S/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q192V/D217I, hoặc
I41S/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q192H, hoặc
I41S/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q192N/D217V, hoặc
I41S/D60bY/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D, hoặc
Q38H/I41S/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q192G/D217V, hoặc
I41S/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192V, hoặc
I41S/P49S/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q192G/D217V, hoặc
I41S/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192N/D217V, hoặc
các cải biến tương tự ngoại trừ C122S là không được cải biến và là C122C.

11. Polypeptit MTSP-1 được cải biến theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 9, trong đó polypeptit đã nêu bao gồm các cải biến được chọn từ trong số các dạng kết

hợp mà bao gồm một hoặc nhiều cải biến Q38H, I41S, D60bT, F60eS, Y60gW, D96K, F97G, và Ins97aV như sau:

Ins97aV, Ins97aV/G151H, F97G, F97G/G151H, F97G/Ins97aV, F97G/Ins97aV/G151H, D96K, D96K/G151H, D96K/Ins97aV, D96K/Ins97aV/G151H, D96K/F97G, D96K/F97G/G151H, D96K/F97G/Ins97aV, D96K/F97G/Ins97aV/G151H, Y60gW, Y60gW/G151H, Y60gW/Ins97aV, Y60gW/Ins97aV/G151H, Y60gW/F97G, Y60gW/F97G/G151H, Y60gW/F97G/Ins97aV, Y60gW/F97G/Ins97aV/G151H, Y60gW/D96K, Y60gW/D96K/G151H, Y60gW/D96K/Ins97aV, Y60gW/D96K/Ins97aV/G151H, Y60gW/D96K/F97G, Y60gW/D96K/F97G/G151H, Y60gW/D96K/F97G/Ins97aV, Y60gW/D96K/F97G/Ins97aV/G151H, F60eS, F60eS/G151H, F60eS/Ins97aV, F60eS/Ins97aV/G151H, F60eS/F97G, F60eS/F97G/G151H, F60eS/F97G/Ins97aV, F60eS/F97G/Ins97aV/G151H, F60eS/D96K, F60eS/D96K/G151H, F60eS/D96K/Ins97aV, F60eS/D96K/Ins97aV/G151H, F60eS/D96K/F97G, F60eS/D96K/F97G/G151H, F60eS/D96K/F97G/Ins97aV, F60eS/D96K/F97G/Ins97aV/G151H, F60eS/Y60gW, F60eS/Y60gW/G151H, F60eS/Y60gW/Ins97aV, F60eS/Y60gW/Ins97aV/G151H, F60eS/Y60gW/F97G, F60eS/Y60gW/F97G/G151H, F60eS/Y60gW/F97G/Ins97aV, F60eS/Y60gW/F97G/Ins97aV/G151H, F60eS/Y60gW/D96K, F60eS/Y60gW/D96K/G151H, F60eS/Y60gW/D96K/Ins97aV, F60eS/Y60gW/D96K/Ins97aV/G151H, F60eS/Y60gW/D96K/F97G, F60eS/Y60gW/D96K/F97G/G151H, F60eS/Y60gW/D96K/F97G/Ins97aV, F60eS/Y60gW/D96K/F97G/Ins97aV/G151H, D60bT, D60bT/G151H, D60bT/Ins97aV, D60bT/Ins97aV/G151H, D60bT/F97G, D60bT/F97G/G151H, D60bT/F97G/Ins97aV, D60bT/F97G/Ins97aV/G151H, D60bT/D96K, D60bT/D96K/G151H, D60bT/D96K/Ins97aV, D60bT/D96K/Ins97aV/G151H, D60bT/D96K/F97G, D60bT/D96K/F97G/G151H, D60bT/D96K/F97G/Ins97aV, D60bT/D96K/F97G/Ins97aV/G151H, D60bT/Y60gW, D60bT/Y60gW/G151H, D60bT/Y60gW/Ins97aV, D60bT/Y60gW/Ins97aV/G151H, D60bT/Y60gW/F97G, D60bT/Y60gW/F97G/G151H, D60bT/Y60gW/F97G/Ins97aV, D60bT/Y60gW/F97G/Ins97aV/G151H, D60bT/Y60gW/D96K, D60bT/Y60gW/D96K/G151H, D60bT/Y60gW/D96K/Ins97aV,

D60bT/Y60gW/D96K/Ins97aV/G151H, D60bT/Y60gW/D96K/F97G,
D60bT/Y60gW/D96K/F97G/G151H, D60bT/Y60gW/D96K/F97G/Ins97aV,
D60bT/Y60gW/D96K/F97G/Ins97aV/G151H, D60bT/F60eS, D60bT/F60eS/G151H,
D60bT/F60eS/Ins97aV, D60bT/F60eS/Ins97aV/G151H, D60bT/F60eS/F97G,
D60bT/F60eS/F97G/G151H, D60bT/F60eS/F97G/Ins97aV,
D60bT/F60eS/F97G/Ins97aV/G151H, D60bT/F60eS/D96K,
D60bT/F60eS/D96K/G151H, D60bT/F60eS/D96K/Ins97aV,
D60bT/F60eS/D96K/Ins97aV/G151H, D60bT/F60eS/D96K/F97G,
D60bT/F60eS/D96K/F97G/G151H, D60bT/F60eS/D96K/F97G/Ins97aV,
D60bT/F60eS/D96K/F97G/Ins97aV/G151H, D60bT/F60eS/Y60gW,
D60bT/F60eS/Y60gW/G151H, D60bT/F60eS/Y60gW/Ins97aV,
D60bT/F60eS/Y60gW/Ins97aV/G151H, D60bT/F60eS/Y60gW/F97G,
D60bT/F60eS/Y60gW/F97G/G151H, D60bT/F60eS/Y60gW/F97G/Ins97aV,
D60bT/F60eS/Y60gW/F97G/Ins97aV/G151H, D60bT/F60eS/Y60gW/D96K,
D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/G151H, D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/Ins97aV,
D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/Ins97aV/G151H, D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G,
D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/G151H,
D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/Ins97aV,
D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/Ins97aV/G151H, I41S, I41S/G151H,
I41S/Ins97aV, I41S/Ins97aV/G151H, I41S/F97G, I41S/F97G/G151H,
I41S/F97G/Ins97aV, I41S/F97G/Ins97aV/G151H, I41S/D96K, I41S/D96K/G151H,
I41S/D96K/Ins97aV, I41S/D96K/Ins97aV/G151H, I41S/D96K/F97G,
I41S/D96K/F97G/G151H, I41S/D96K/F97G/Ins97aV,
I41S/D96K/F97G/Ins97aV/G151H, I41S/Y60gW, I41S/Y60gW/G151H,
I41S/Y60gW/Ins97aV, I41S/Y60gW/Ins97aV/G151H, I41S/Y60gW/F97G,
I41S/Y60gW/F97G/G151H, I41S/Y60gW/F97G/Ins97aV,
I41S/Y60gW/F97G/Ins97aV/G151H, I41S/Y60gW/D96K,
I41S/Y60gW/D96K/G151H, I41S/Y60gW/D96K/Ins97aV,
I41S/Y60gW/D96K/Ins97aV/G151H, I41S/Y60gW/D96K/F97G,
I41S/Y60gW/D96K/F97G/G151H, I41S/Y60gW/D96K/F97G/Ins97aV,
I41S/Y60gW/D96K/F97G/Ins97aV/G151H, I41S/F60eS, I41S/F60eS/G151H,
I41S/F60eS/Ins97aV, I41S/F60eS/Ins97aV/G151H, I41S/F60eS/F97G,

I41S/F60eS/F97G/G151H, I41S/F60eS/F97G/Ins97aV,
I41S/F60eS/F97G/Ins97aV/G151H, I41S/F60eS/D96K, I41S/F60eS/D96K/G151H,
I41S/F60eS/D96K/Ins97aV, I41S/F60eS/D96K/Ins97aV/G151H,
I41S/F60eS/D96K/F97G, I41S/F60eS/D96K/F97G/G151H,
I41S/F60eS/D96K/F97G/Ins97aV, I41S/F60eS/D96K/F97G/Ins97aV/G151H,
I41S/F60eS/Y60gW, I41S/F60eS/Y60gW/G151H, I41S/F60eS/Y60gW/Ins97aV,
I41S/F60eS/Y60gW/Ins97aV/G151H, I41S/F60eS/Y60gW/F97G,
I41S/F60eS/Y60gW/F97G/G151H, I41S/F60eS/Y60gW/F97G/Ins97aV,
I41S/F60eS/Y60gW/F97G/Ins97aV/G151H, I41S/F60eS/Y60gW/D96K,
I41S/F60eS/Y60gW/D96K/G151H, I41S/F60eS/Y60gW/D96K/Ins97aV,
I41S/F60eS/Y60gW/D96K/Ins97aV/G151H, I41S/F60eS/Y60gW/D96K/F97G,
I41S/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/G151H, I41S/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/Ins97aV,
I41S/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/Ins97aV/G151H, I41S/D60bT,
I41S/D60bT/G151H, I41S/D60bT/Ins97aV, I41S/D60bT/Ins97aV/G151H,
I41S/D60bT/F97G, I41S/D60bT/F97G/G151H, I41S/D60bT/F97G/Ins97aV,
I41S/D60bT/F97G/Ins97aV/G151H, I41S/D60bT/D96K, I41S/D60bT/D96K/G151H,
I41S/D60bT/D96K/Ins97aV, I41S/D60bT/D96K/Ins97aV/G151H,
I41S/D60bT/D96K/F97G, I41S/D60bT/D96K/F97G/G151H,
I41S/D60bT/D96K/F97G/Ins97aV, I41S/D60bT/D96K/F97G/Ins97aV/G151H,
I41S/D60bT/Y60gW, I41S/D60bT/Y60gW/G151H, I41S/D60bT/Y60gW/Ins97aV,
I41S/D60bT/Y60gW/Ins97aV/G151H, I41S/D60bT/Y60gW/F97G,
I41S/D60bT/Y60gW/F97G/G151H, I41S/D60bT/Y60gW/F97G/Ins97aV,
I41S/D60bT/Y60gW/F97G/Ins97aV/G151H, I41S/D60bT/Y60gW/D96K,
I41S/D60bT/Y60gW/D96K/G151H, I41S/D60bT/Y60gW/D96K/Ins97aV,
I41S/D60bT/Y60gW/D96K/Ins97aV/G151H, I41S/D60bT/Y60gW/D96K/F97G,
I41S/D60bT/Y60gW/D96K/F97G/G151H,
I41S/D60bT/Y60gW/D96K/F97G/Ins97aV,
I41S/D60bT/Y60gW/D96K/F97G/Ins97aV/G151H, I41S/D60bT/F60eS,
I41S/D60bT/F60eS/G151H, I41S/D60bT/F60eS/Ins97aV,
I41S/D60bT/F60eS/Ins97aV/G151H, I41S/D60bT/F60eS/F97G,
I41S/D60bT/F60eS/F97G/G151H, I41S/D60bT/F60eS/F97G/Ins97aV,
I41S/D60bT/F60eS/F97G/Ins97aV/G151H, I41S/D60bT/F60eS/D96K,

I41S/D60bT/F60eS/D96K/G151H, I41S/D60bT/F60eS/D96K/Ins97aV,
I41S/D60bT/F60eS/D96K/Ins97aV/G151H, I41S/D60bT/F60eS/D96K/F97G,
I41S/D60bT/F60eS/D96K/F97G/G151H, I41S/D60bT/F60eS/D96K/F97G/Ins97aV,
I41S/D60bT/F60eS/D96K/F97G/Ins97aV/G151H, I41S/D60bT/F60eS/Y60gW,
I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/G151H, I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/Ins97aV,
I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/Ins97aV/G151H, I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/F97G,
I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/F97G/G151H,
I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/F97G/Ins97aV,
I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/F97G/Ins97aV/G151H,
I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K, I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/G151H,
I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/Ins97aV,
I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/Ins97aV/G151H,
I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G,
I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/G151H,
I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/Ins97aV,
I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/Ins97aV/G151H, Q38H, Q38H/G151H,
Q38H/Ins97aV, Q38H/Ins97aV/G151H, Q38H/F97G, Q38H/F97G/G151H,
Q38H/F97G/Ins97aV, Q38H/F97G/Ins97aV/G151H, Q38H/D96K,
Q38H/D96K/G151H, Q38H/D96K/Ins97aV, Q38H/D96K/Ins97aV/G151H,
Q38H/D96K/F97G, Q38H/D96K/F97G/G151H, Q38H/D96K/F97G/Ins97aV,
Q38H/D96K/F97G/Ins97aV/G151H, Q38H/Y60gW, Q38H/Y60gW/G151H,
Q38H/Y60gW/Ins97aV, Q38H/Y60gW/Ins97aV/G151H, Q38H/Y60gW/F97G,
Q38H/Y60gW/F97G/G151H, Q38H/Y60gW/F97G/Ins97aV,
Q38H/Y60gW/F97G/Ins97aV/G151H, Q38H/Y60gW/D96K,
Q38H/Y60gW/D96K/G151H, Q38H/Y60gW/D96K/Ins97aV,
Q38H/Y60gW/D96K/Ins97aV/G151H, Q38H/Y60gW/D96K/F97G,
Q38H/Y60gW/D96K/F97G/G151H, Q38H/Y60gW/D96K/F97G/Ins97aV,
Q38H/Y60gW/D96K/F97G/Ins97aV/G151H, Q38H/F60eS, Q38H/F60eS/G151H,
Q38H/F60eS/Ins97aV, Q38H/F60eS/Ins97aV/G151H, Q38H/F60eS/F97G,
Q38H/F60eS/F97G/G151H, Q38H/F60eS/F97G/Ins97aV,
Q38H/F60eS/F97G/Ins97aV/G151H, Q38H/F60eS/D96K,
Q38H/F60eS/D96K/G151H, Q38H/F60eS/D96K/Ins97aV,

Q38H/F60eS/D96K/Ins97aV/G151H, Q38H/F60eS/D96K/F97G,
Q38H/F60eS/D96K/F97G/G151H, Q38H/F60eS/D96K/F97G/Ins97aV,
Q38H/F60eS/D96K/F97G/Ins97aV/G151H, Q38H/F60eS/Y60gW,
Q38H/F60eS/Y60gW/G151H, Q38H/F60eS/Y60gW/Ins97aV,
Q38H/F60eS/Y60gW/Ins97aV/G151H, Q38H/F60eS/Y60gW/F97G,
Q38H/F60eS/Y60gW/F97G/G151H, Q38H/F60eS/Y60gW/F97G/Ins97aV,
Q38H/F60eS/Y60gW/F97G/Ins97aV/G151H, Q38H/F60eS/Y60gW/D96K,
Q38H/F60eS/Y60gW/D96K/G151H, Q38H/F60eS/Y60gW/D96K/Ins97aV,
Q38H/F60eS/Y60gW/D96K/Ins97aV/G151H, Q38H/F60eS/Y60gW/D96K/F97G,
Q38H/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/G151H,
Q38H/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/Ins97aV,
Q38H/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/Ins97aV/G151H, Q38H/D60bT,
Q38H/D60bT/G151H, Q38H/D60bT/Ins97aV, Q38H/D60bT/Ins97aV/G151H,
Q38H/D60bT/F97G, Q38H/D60bT/F97G/G151H, Q38H/D60bT/F97G/Ins97aV,
Q38H/D60bT/F97G/Ins97aV/G151H, Q38H/D60bT/D96K,
Q38H/D60bT/D96K/G151H, Q38H/D60bT/D96K/Ins97aV,
Q38H/D60bT/D96K/Ins97aV/G151H, Q38H/D60bT/D96K/F97G,
Q38H/D60bT/D96K/F97G/G151H, Q38H/D60bT/D96K/F97G/Ins97aV,
Q38H/D60bT/D96K/F97G/Ins97aV/G151H, Q38H/D60bT/Y60gW,
Q38H/D60bT/Y60gW/G151H, Q38H/D60bT/Y60gW/Ins97aV,
Q38H/D60bT/Y60gW/Ins97aV/G151H, Q38H/D60bT/Y60gW/F97G,
Q38H/D60bT/Y60gW/F97G/G151H, Q38H/D60bT/Y60gW/F97G/Ins97aV,
Q38H/D60bT/Y60gW/F97G/Ins97aV/G151H, Q38H/D60bT/Y60gW/D96K,
Q38H/D60bT/Y60gW/D96K/G151H, Q38H/D60bT/Y60gW/D96K/Ins97aV,
Q38H/D60bT/Y60gW/D96K/Ins97aV/G151H, Q38H/D60bT/Y60gW/D96K/F97G,
Q38H/D60bT/Y60gW/D96K/F97G/G151H,
Q38H/D60bT/Y60gW/D96K/F97G/Ins97aV,
Q38H/D60bT/Y60gW/D96K/F97G/Ins97aV/G151H, Q38H/D60bT/F60eS,
Q38H/D60bT/F60eS/G151H, Q38H/D60bT/F60eS/Ins97aV,
Q38H/D60bT/F60eS/Ins97aV/G151H, Q38H/D60bT/F60eS/F97G,
Q38H/D60bT/F60eS/F97G/G151H, Q38H/D60bT/F60eS/F97G/Ins97aV,
Q38H/D60bT/F60eS/F97G/Ins97aV/G151H, Q38H/D60bT/F60eS/D96K,

Q38H/D60bT/F60eS/D96K/G151H, Q38H/D60bT/F60eS/D96K/Ins97aV,
Q38H/D60bT/F60eS/D96K/Ins97aV/G151H, Q38H/D60bT/F60eS/D96K/F97G,
Q38H/D60bT/F60eS/D96K/F97G/G151H,
Q38H/D60bT/F60eS/D96K/F97G/Ins97aV,
Q38H/D60bT/F60eS/D96K/F97G/Ins97aV/G151H, Q38H/D60bT/F60eS/Y60gW,
Q38H/D60bT/F60eS/Y60gW/G151H, Q38H/D60bT/F60eS/Y60gW/Ins97aV,
Q38H/D60bT/F60eS/Y60gW/Ins97aV/G151H, Q38H/D60bT/F60eS/Y60gW/F97G,
Q38H/D60bT/F60eS/Y60gW/F97G/G151H,
Q38H/D60bT/F60eS/Y60gW/F97G/Ins97aV,
Q38H/D60bT/F60eS/Y60gW/F97G/Ins97aV/G151H,
Q38H/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K, Q38H/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/G151H,
Q38H/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/Ins97aV,
Q38H/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/Ins97aV/G151H,
Q38H/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G,
Q38H/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/G151H,
Q38H/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/Ins97aV,
Q38H/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/Ins97aV/G151H, Q38H/I41S,
Q38H/I41S/G151H, Q38H/I41S/Ins97aV, Q38H/I41S/Ins97aV/G151H,
Q38H/I41S/F97G, Q38H/I41S/F97G/G151H, Q38H/I41S/F97G/Ins97aV,
Q38H/I41S/F97G/Ins97aV/G151H, Q38H/I41S/D96K, Q38H/I41S/D96K/G151H,
Q38H/I41S/D96K/Ins97aV, Q38H/I41S/D96K/Ins97aV/G151H,
Q38H/I41S/D96K/F97G, Q38H/I41S/D96K/F97G/G151H,
Q38H/I41S/D96K/F97G/Ins97aV, Q38H/I41S/D96K/F97G/Ins97aV/G151H,
Q38H/I41S/Y60gW, Q38H/I41S/Y60gW/G151H, Q38H/I41S/Y60gW/Ins97aV,
Q38H/I41S/Y60gW/Ins97aV/G151H, Q38H/I41S/Y60gW/F97G,
Q38H/I41S/Y60gW/F97G/G151H, Q38H/I41S/Y60gW/F97G/Ins97aV,
Q38H/I41S/Y60gW/F97G/Ins97aV/G151H, Q38H/I41S/Y60gW/D96K,
Q38H/I41S/Y60gW/D96K/G151H, Q38H/I41S/Y60gW/D96K/Ins97aV,
Q38H/I41S/Y60gW/D96K/Ins97aV/G151H, Q38H/I41S/Y60gW/D96K/F97G,
Q38H/I41S/Y60gW/D96K/F97G/G151H, Q38H/I41S/Y60gW/D96K/F97G/Ins97aV,
Q38H/I41S/Y60gW/D96K/F97G/Ins97aV/G151H, Q38H/I41S/F60eS,
Q38H/I41S/F60eS/G151H, Q38H/I41S/F60eS/Ins97aV,

Q38H/I41S/F60eS/Ins97aV/G151H, Q38H/I41S/F60eS/F97G,
Q38H/I41S/F60eS/F97G/G151H, Q38H/I41S/F60eS/F97G/Ins97aV,
Q38H/I41S/F60eS/F97G/Ins97aV/G151H, Q38H/I41S/F60eS/D96K,
Q38H/I41S/F60eS/D96K/G151H, Q38H/I41S/F60eS/D96K/Ins97aV,
Q38H/I41S/F60eS/D96K/Ins97aV/G151H, Q38H/I41S/F60eS/D96K/F97G,
Q38H/I41S/F60eS/D96K/F97G/G151H, Q38H/I41S/F60eS/D96K/F97G/Ins97aV,
Q38H/I41S/F60eS/D96K/F97G/Ins97aV/G151H, Q38H/I41S/F60eS/Y60gW,
Q38H/I41S/F60eS/Y60gW/G151H, Q38H/I41S/F60eS/Y60gW/Ins97aV,
Q38H/I41S/F60eS/Y60gW/Ins97aV/G151H, Q38H/I41S/F60eS/Y60gW/F97G,
Q38H/I41S/F60eS/Y60gW/F97G/G151H, Q38H/I41S/F60eS/Y60gW/F97G/Ins97aV,
Q38H/I41S/F60eS/Y60gW/F97G/Ins97aV/G151H, Q38H/I41S/F60eS/Y60gW/D96K,
Q38H/I41S/F60eS/Y60gW/D96K/G151H,
Q38H/I41S/F60eS/Y60gW/D96K/Ins97aV,
Q38H/I41S/F60eS/Y60gW/D96K/Ins97aV/G151H,
Q38H/I41S/F60eS/Y60gW/D96K/F97G,
Q38H/I41S/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/G151H,
Q38H/I41S/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/Ins97aV,
Q38H/I41S/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/Ins97aV/G151H, Q38H/I41S/D60bT,
Q38H/I41S/D60bT/G151H, Q38H/I41S/D60bT/Ins97aV,
Q38H/I41S/D60bT/Ins97aV/G151H, Q38H/I41S/D60bT/F97G,
Q38H/I41S/D60bT/F97G/G151H, Q38H/I41S/D60bT/F97G/Ins97aV,
Q38H/I41S/D60bT/F97G/Ins97aV/G151H, Q38H/I41S/D60bT/D96K,
Q38H/I41S/D60bT/D96K/G151H, Q38H/I41S/D60bT/D96K/Ins97aV,
Q38H/I41S/D60bT/D96K/Ins97aV/G151H, Q38H/I41S/D60bT/D96K/F97G,
Q38H/I41S/D60bT/D96K/F97G/G151H, Q38H/I41S/D60bT/D96K/F97G/Ins97aV,
Q38H/I41S/D60bT/D96K/F97G/Ins97aV/G151H, Q38H/I41S/D60bT/Y60gW,
Q38H/I41S/D60bT/Y60gW/G151H, Q38H/I41S/D60bT/Y60gW/Ins97aV,
Q38H/I41S/D60bT/Y60gW/Ins97aV/G151H, Q38H/I41S/D60bT/Y60gW/F97G,
Q38H/I41S/D60bT/Y60gW/F97G/G151H,
Q38H/I41S/D60bT/Y60gW/F97G/Ins97aV,
Q38H/I41S/D60bT/Y60gW/F97G/Ins97aV/G151H,
Q38H/I41S/D60bT/Y60gW/D96K, Q38H/I41S/D60bT/Y60gW/D96K/G151H,

Q38H/I41S/D60bT/Y60gW/D96K/Ins97aV,
Q38H/I41S/D60bT/Y60gW/D96K/Ins97aV/G151H,
Q38H/I41S/D60bT/Y60gW/D96K/F97G,
Q38H/I41S/D60bT/Y60gW/D96K/F97G/G151H,
Q38H/I41S/D60bT/Y60gW/D96K/F97G/Ins97aV,
Q38H/I41S/D60bT/Y60gW/D96K/F97G/Ins97aV/G151H, Q38H/I41S/D60bT/F60eS,
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/G151H, Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Ins97aV,
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Ins97aV/G151H, Q38H/I41S/D60bT/F60eS/F97G,
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/F97G/G151H, Q38H/I41S/D60bT/F60eS/F97G/Ins97aV,
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/F97G/Ins97aV/G151H, Q38H/I41S/D60bT/F60eS/D96K,
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/D96K/G151H, Q38H/I41S/D60bT/F60eS/D96K/Ins97aV,
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/D96K/Ins97aV/G151H,
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/D96K/F97G,
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/D96K/F97G/G151H,
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/D96K/F97G/Ins97aV,
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/D96K/F97G/Ins97aV/G151H,
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW, Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/G151H,
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/Ins97aV,
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/Ins97aV/G151H,
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/F97G,
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/F97G/G151H,
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/F97G/Ins97aV,
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/F97G/Ins97aV/G151H,
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K,
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/G151H,
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/Ins97aV,
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/Ins97aV/G151H,
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G,
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/G151H,
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/Ins97aV,
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/Ins97aV/G151H, và các cải biến tương tự ngoại trừ C122S là không được cải biến và là C122C.

12. Polypeptit MTSP-1 được cải biến theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 9, trong đó polypeptit đã nêu bao gồm các cải biến được chọn từ trong số các dạng kết hợp của các thay thế mà bao gồm một hoặc nhiều thay thế được chọn từ trong số: Q38H, I41S, D60bT, F60eS, Y60gW, D96K, F97G, và Ins97aV, và bao gồm các thay thế T98P/F99L/Q175L/Q192D, và tùy ý C122S, như sau:

Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
F97G/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
D96K/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
D96K/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
D96K/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
D96K/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
D96K/F97G/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
D96K/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
D96K/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
D96K/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Y60gW/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Y60gW/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Y60gW/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Y60gW/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Y60gW/F97G/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Y60gW/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Y60gW/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Y60gW/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Y60gW/D96K/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Y60gW/D96K/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Y60gW/D96K/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Y60gW/D96K/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Y60gW/D96K/F97G/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,

Y60gW/D96K/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Y60gW/D96K/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Y60gW/D96K/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
F60eS/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
F60eS/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
F60eS/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
F60eS/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
F60eS/F97G/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
F60eS/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
F60eS/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
F60eS/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
F60eS/D96K/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
F60eS/D96K/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
F60eS/D96K/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
F60eS/D96K/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
F60eS/D96K/F97G/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
F60eS/D96K/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
F60eS/D96K/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
F60eS/D96K/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
F60eS/Y60gW/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
F60eS/Y60gW/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
F60eS/Y60gW/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
F60eS/Y60gW/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
F60eS/Y60gW/F97G/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
F60eS/Y60gW/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
F60eS/Y60gW/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
F60eS/Y60gW/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
F60eS/Y60gW/D96K/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
F60eS/Y60gW/D96K/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
F60eS/Y60gW/D96K/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
F60eS/Y60gW/D96K/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
F60eS/Y60gW/D96K/F97G/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,

F60eS/Y60gW/D96K/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
F60eS/Y60gW/D96K/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
F60eS/Y60gW/D96K/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
D60bT/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
D60bT/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
D60bT/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
D60bT/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
D60bT/F97G/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
D60bT/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
D60bT/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
D60bT/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
D60bT/D96K/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
D60bT/D96K/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
D60bT/D96K/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
D60bT/D96K/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
D60bT/D96K/F97G/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
D60bT/D96K/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
D60bT/D96K/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
D60bT/D96K/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
D60bT/Y60gW/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
D60bT/Y60gW/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
D60bT/Y60gW/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
D60bT/Y60gW/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
D60bT/Y60gW/F97G/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
D60bT/Y60gW/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
D60bT/Y60gW/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
D60bT/Y60gW/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
D60bT/Y60gW/D96K/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
D60bT/Y60gW/D96K/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
D60bT/Y60gW/D96K/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
D60bT/Y60gW/D96K/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
D60bT/Y60gW/D96K/F97G/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,

D60bT/Y60gW/D96K/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
D60bT/Y60gW/D96K/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
D60bT/Y60gW/D96K/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
D60bT/F60eS/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
D60bT/F60eS/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
D60bT/F60eS/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
D60bT/F60eS/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
D60bT/F60eS/F97G/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
D60bT/F60eS/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
D60bT/F60eS/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
D60bT/F60eS/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
D60bT/F60eS/D96K/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
D60bT/F60eS/D96K/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
D60bT/F60eS/D96K/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
D60bT/F60eS/D96K/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
D60bT/F60eS/D96K/F97G/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
D60bT/F60eS/D96K/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
D60bT/F60eS/D96K/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
D60bT/F60eS/D96K/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
D60bT/F60eS/Y60gW/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
D60bT/F60eS/Y60gW/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
D60bT/F60eS/Y60gW/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
D60bT/F60eS/Y60gW/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
D60bT/F60eS/Y60gW/F97G/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
D60bT/F60eS/Y60gW/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
D60bT/F60eS/Y60gW/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
D60bT/F60eS/Y60gW/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,

D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q19
2D, I41S/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
I41S/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
I41S/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
I41S/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
I41S/F97G/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
I41S/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
I41S/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
I41S/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
I41S/D96K/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
I41S/D96K/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
I41S/D96K/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
I41S/D96K/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
I41S/D96K/F97G/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
I41S/D96K/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
I41S/D96K/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
I41S/D96K/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
I41S/Y60gW/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
I41S/Y60gW/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
I41S/Y60gW/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
I41S/Y60gW/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
I41S/Y60gW/F97G/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
I41S/Y60gW/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
I41S/Y60gW/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
I41S/Y60gW/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
I41S/Y60gW/D96K/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
I41S/Y60gW/D96K/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
I41S/Y60gW/D96K/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
I41S/Y60gW/D96K/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
I41S/Y60gW/D96K/F97G/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,

I41S/Y60gW/D96K/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
I41S/Y60gW/D96K/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
I41S/Y60gW/D96K/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
I41S/F60eS/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
I41S/F60eS/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
I41S/F60eS/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
I41S/F60eS/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
I41S/F60eS/F97G/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
I41S/F60eS/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
I41S/F60eS/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
I41S/F60eS/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
I41S/F60eS/D96K/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
I41S/F60eS/D96K/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
I41S/F60eS/D96K/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
I41S/F60eS/D96K/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
I41S/F60eS/D96K/F97G/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
I41S/F60eS/D96K/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
I41S/F60eS/D96K/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
I41S/F60eS/D96K/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
I41S/F60eS/Y60gW/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
I41S/F60eS/Y60gW/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
I41S/F60eS/Y60gW/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
I41S/F60eS/Y60gW/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
I41S/F60eS/Y60gW/F97G/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
I41S/F60eS/Y60gW/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
I41S/F60eS/Y60gW/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
I41S/F60eS/Y60gW/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
I41S/F60eS/Y60gW/D96K/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
I41S/F60eS/Y60gW/D96K/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
I41S/F60eS/Y60gW/D96K/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
I41S/F60eS/Y60gW/D96K/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
I41S/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,

I41S/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
I41S/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
I41S/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
I41S/D60bT/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
I41S/D60bT/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
I41S/D60bT/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
I41S/D60bT/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
I41S/D60bT/F97G/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
I41S/D60bT/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
I41S/D60bT/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
I41S/D60bT/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
I41S/D60bT/D96K/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
I41S/D60bT/D96K/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
I41S/D60bT/D96K/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
I41S/D60bT/D96K/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
I41S/D60bT/D96K/F97G/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
I41S/D60bT/D96K/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
I41S/D60bT/D96K/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
I41S/D60bT/D96K/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
I41S/D60bT/Y60gW/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
I41S/D60bT/Y60gW/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
I41S/D60bT/Y60gW/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
I41S/D60bT/Y60gW/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
I41S/D60bT/Y60gW/F97G/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
I41S/D60bT/Y60gW/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
I41S/D60bT/Y60gW/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
I41S/D60bT/Y60gW/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
I41S/D60bT/Y60gW/D96K/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
I41S/D60bT/Y60gW/D96K/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
I41S/D60bT/Y60gW/D96K/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
I41S/D60bT/Y60gW/D96K/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
I41S/D60bT/Y60gW/D96K/F97G/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,

I41S/D60bT/Y60gW/D96K/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
I41S/D60bT/Y60gW/D96K/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
I41S/D60bT/Y60gW/D96K/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D, I41S/D60bT/F60eS/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
I41S/D60bT/F60eS/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
I41S/D60bT/F60eS/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
I41S/D60bT/F60eS/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
I41S/D60bT/F60eS/F97G/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
I41S/D60bT/F60eS/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
I41S/D60bT/F60eS/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
I41S/D60bT/F60eS/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
I41S/D60bT/F60eS/D96K/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
I41S/D60bT/F60eS/D96K/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
I41S/D60bT/F60eS/D96K/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
I41S/D60bT/F60eS/D96K/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
I41S/D60bT/F60eS/D96K/F97G/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
I41S/D60bT/F60eS/D96K/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
I41S/D60bT/F60eS/D96K/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
I41S/D60bT/F60eS/D96K/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/F97G/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D, I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D, I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,

I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L
/Q192D, Q38H/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/F97G/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/D96K/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/D96K/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/D96K/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/D96K/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/D96K/F97G/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/D96K/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/D96K/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/D96K/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/Y60gW/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/Y60gW/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/Y60gW/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/Y60gW/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/Y60gW/F97G/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/Y60gW/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/Y60gW/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/Y60gW/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/Y60gW/D96K/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/Y60gW/D96K/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/Y60gW/D96K/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/Y60gW/D96K/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/Y60gW/D96K/F97G/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,

Q38H/Y60gW/D96K/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/Y60gW/D96K/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/Y60gW/D96K/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/F60eS/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/F60eS/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/F60eS/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/F60eS/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/F60eS/F97G/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/F60eS/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/F60eS/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/F60eS/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/F60eS/D96K/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/F60eS/D96K/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/F60eS/D96K/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/F60eS/D96K/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/F60eS/D96K/F97G/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/F60eS/D96K/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/F60eS/D96K/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/F60eS/D96K/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/F60eS/Y60gW/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/F60eS/Y60gW/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/F60eS/Y60gW/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/F60eS/Y60gW/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/F60eS/Y60gW/F97G/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/F60eS/Y60gW/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/F60eS/Y60gW/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/F60eS/Y60gW/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/F60eS/Y60gW/D96K/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/F60eS/Y60gW/D96K/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/F60eS/Y60gW/D96K/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/F60eS/Y60gW/D96K/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,

Q38H/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D, Q38H/D60bT/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/D60bT/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/D60bT/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/D60bT/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/D60bT/F97G/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/D60bT/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/D60bT/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/D60bT/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/D60bT/D96K/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/D60bT/D96K/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/D60bT/D96K/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/D60bT/D96K/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/D60bT/D96K/F97G/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/D60bT/D96K/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/D60bT/D96K/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/D60bT/D96K/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/D60bT/Y60gW/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/D60bT/Y60gW/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/D60bT/Y60gW/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/D60bT/Y60gW/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/D60bT/Y60gW/F97G/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/D60bT/Y60gW/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/D60bT/Y60gW/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/D60bT/Y60gW/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/D60bT/Y60gW/D96K/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/D60bT/Y60gW/D96K/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/D60bT/Y60gW/D96K/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/D60bT/Y60gW/D96K/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/D60bT/Y60gW/D96K/F97G/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,

Q38H/D60bT/Y60gW/D96K/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/D60bT/Y60gW/D96K/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/D60bT/Y60gW/D96K/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D, Q38H/D60bT/F60eS/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/D60bT/F60eS/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/D60bT/F60eS/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/D60bT/F60eS/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/D60bT/F60eS/F97G/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/D60bT/F60eS/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/D60bT/F60eS/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/D60bT/F60eS/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/D60bT/F60eS/D96K/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/D60bT/F60eS/D96K/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/D60bT/F60eS/D96K/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/D60bT/F60eS/D96K/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/D60bT/F60eS/D96K/F97G/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/D60bT/F60eS/D96K/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/D60bT/F60eS/D96K/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/D60bT/F60eS/D96K/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D, Q38H/D60bT/F60eS/Y60gW/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/D60bT/F60eS/Y60gW/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/D60bT/F60eS/Y60gW/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/D60bT/F60eS/Y60gW/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/D60bT/F60eS/Y60gW/F97G/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/D60bT/F60eS/Y60gW/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/D60bT/F60eS/Y60gW/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/D60bT/F60eS/Y60gW/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D, Q38H/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D, Q38H/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,

Q38H/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,

Q38H/I41S/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/F97G/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/D96K/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/D96K/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/D96K/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/D96K/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/D96K/F97G/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/D96K/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/D96K/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/D96K/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/Y60gW/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/Y60gW/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/Y60gW/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/Y60gW/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/Y60gW/F97G/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/Y60gW/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/Y60gW/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/Y60gW/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/Y60gW/D96K/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/Y60gW/D96K/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/Y60gW/D96K/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/Y60gW/D96K/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,

Q38H/I41S/Y60gW/D96K/F97G/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/Y60gW/D96K/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/Y60gW/D96K/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/Y60gW/D96K/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/F60eS/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/F60eS/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/F60eS/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/F60eS/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/F60eS/F97G/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/F60eS/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/F60eS/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/F60eS/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/F60eS/D96K/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/F60eS/D96K/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/F60eS/D96K/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/F60eS/D96K/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/F60eS/D96K/F97G/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/F60eS/D96K/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/F60eS/D96K/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/F60eS/D96K/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/F60eS/Y60gW/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/F60eS/Y60gW/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/F60eS/Y60gW/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/F60eS/Y60gW/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/F60eS/Y60gW/F97G/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/F60eS/Y60gW/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/F60eS/Y60gW/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/F60eS/Y60gW/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/F60eS/Y60gW/D96K/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/F60eS/Y60gW/D96K/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/F60eS/Y60gW/D96K/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/F60eS/Y60gW/D96K/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192

D, Q38H/I41S/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/
Q192D, Q38H/I41S/D60bT/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/D60bT/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/D60bT/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/D60bT/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/D60bT/F97G/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/D60bT/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/D60bT/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/D60bT/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/D60bT/D96K/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/D60bT/D96K/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/D60bT/D96K/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/D60bT/D96K/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/D60bT/D96K/F97G/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/D60bT/D96K/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/D60bT/D96K/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/D60bT/D96K/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/D60bT/Y60gW/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/D60bT/Y60gW/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/D60bT/Y60gW/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/D60bT/Y60gW/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/D60bT/Y60gW/F97G/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/D60bT/Y60gW/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/D60bT/Y60gW/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/D60bT/Y60gW/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192
D, Q38H/I41S/D60bT/Y60gW/D96K/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/D60bT/Y60gW/D96K/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/D60bT/Y60gW/D96K/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/D60bT/Y60gW/D96K/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192

D, Q38H/I41S/D60bT/Y60gW/D96K/F97G/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D, Q38H/I41S/D60bT/Y60gW/D96K/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D, Q38H/I41S/D60bT/Y60gW/D96K/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D, Q38H/I41S/D60bT/Y60gW/D96K/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D, Q38H/I41S/D60bT/F60eS/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D, Q38H/I41S/D60bT/F60eS/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D, Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D, Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D, Q38H/I41S/D60bT/F60eS/F97G/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D, Q38H/I41S/D60bT/F60eS/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D, Q38H/I41S/D60bT/F60eS/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D, Q38H/I41S/D60bT/F60eS/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D, Q38H/I41S/D60bT/F60eS/D96K/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D, Q38H/I41S/D60bT/F60eS/D96K/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D, Q38H/I41S/D60bT/F60eS/D96K/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D, Q38H/I41S/D60bT/F60eS/D96K/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D, Q38H/I41S/D60bT/F60eS/D96K/F97G/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D, Q38H/I41S/D60bT/F60eS/D96K/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D, Q38H/I41S/D60bT/F60eS/D96K/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D, Q38H/I41S/D60bT/F60eS/D96K/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D, Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D, Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D, Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D, Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D, Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/F97G/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D, Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D, Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D, Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,

Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D, Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D, Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,

Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D,
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/Ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D, và các cải biến tương tự ngoại trừ C122S là không được cải biến và là C122C.

13. Polypeptit MTSP-1 được cải biến theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 9, trong đó polypeptit đã nêu bao gồm các cải biến tương ứng với

Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D hoặc
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/G151H/Q175L/Q192D, trong đó polypeptit MTSP-1 không được cải biến gồm miền proteaza của SEQ ID NO:2 hoặc SEQ ID NO:4.

14. Polypeptit MTSP-1 được cải biến theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 9, trong đó polypeptit MTSP-1 được cải biến bao gồm trình tự gồm các gốc axit amin nêu trong bất kỳ trong số các SEQ ID NO: 23, 24, 27, 29, 31, 32, 35-37, 39, 40, 43, 47-59, 64, 65, 73, 238, 271, 283, 287-292, 294, 295, 297, 301-304, 306-317, 319, 320, 322, 324-345, 348-356, 358, 361, 362, 364, 366, 369, 372-451, 453, 456-496, 500, 546, 567-571, 577, 579, 581, 586, 588-590, 596, 612, 614, 616-618, 620-624, 627-632, 634-636, 638-641, 644-659, 662-664, 666, 667, 672, 673, và 675-688, hoặc các cải biến tương tự ngoại trừ C122S là không được cải biến và là C122C.

15. Polypeptit MTSP-1 được cải biến theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 9, trong đó polypeptit MTSP-1 được cải biến bao gồm trình tự gồm các gốc axit amin nêu trong SEQ ID NO:35.

16. Polypeptit MTSP-1 được cải biến theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 9, trong đó polypeptit MTSP-1 được cải biến bao gồm trình tự gồm các gốc axit amin

nêu trong SEQ ID NO:35, ngoại trừ ở chỗ gốc ở vị trí 122, theo cách đánh số chymotrypsin, là cystein (C).

17. Polypeptit MTSP-1 được cải biến theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 16, trong đó polypeptit MTSP-1 không được cải biến gồm trình tự gồm các gốc axit amin nêu trong SEQ ID NO:2 hoặc 4.

18. Polypeptit MTSP-1 được cải biến theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 17, trong đó polypeptit này có ít nhất 95% trình tự đồng nhất (giống hệt) với polypeptit MTSP-1 không được cải biến của trình tự bất kỳ trong số các SEQ ID NO:1-4.

19. Polypeptit MTSP-1 được cải biến theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 18, trong đó polypeptit này được cải biến bằng polyme để gia tăng thời gian bán hủy trong huyết thanh hoặc để làm giảm tính sinh miễn dịch hoặc cả hai.

20. Polypeptit MTSP-1 được cải biến theo điểm 19, trong đó polypeptit này được PEGyl hóa.

21. Polypeptit MTSP-1 được cải biến theo điểm 10, trong đó polypeptit này được PEGyl hóa.

22. Polypeptit MTSP-1 được cải biến theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 19 đến 21, trong đó polypeptit này bao gồm PEG có phân tử lượng từ 3 kD đến 50 kD.

23. Polypeptit MTSP-1 được cải biến theo điểm 22, trong đó polypeptit này bao gồm PEG có phân tử lượng 40 kD.

24. Polypeptit MTSP-1 được cải biến theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 19 đến 23, trong đó polypeptit này bao gồm PEG mạch nhánh.

25. Polypeptit MTSP-1 được cải biến theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 20 đến 24, trong đó PEG được liên kết qua gốc cystein trong polypeptit MTSP-1 được cải biến.

26. Polypeptit MTSP-1 được cải biến theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 19 đến 25, trong đó polypeptit này bao gồm PEG-maleimit được liên kết qua gốc cystein trong polypeptit MTSP-1 được cải biến.

27. Protein dung hợp, bao gồm polypeptit MTSP-1 được cải biến hoặc phần có hoạt tính xúc tác của polypeptit MTSP-1 được cải biến theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 26 mà được liên kết với miền multime hóa hoặc miền tải nạp protein (PTD).

28. Protein dung hợp theo điểm 27, trong đó polypeptit được liên kết với miền multime hóa mà là miền Fc.

29. Phân tử axit nucleic, bao gồm trình tự nucleotit mã hóa polypeptit MTSP-1 được cải biến theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 26.

30. Vectơ, bao gồm phân tử axit nucleic theo điểm 29.

31. Vectơ theo điểm 30, trong đó vectơ này là vectơ của sinh vật có nhân điển hình.

32. Tế bào được phân lập hoặc giống tế bào nuôi cấy, bao gồm phân tử axit nucleic theo điểm 29 hoặc vectơ theo điểm 30 hoặc theo điểm 31, trong đó tế bào được phân lập không phải là hợp tử của người.

33. Dược phẩm, chứa polypeptit MTSP-1 được cải biến theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 26, hoặc protein dung hợp theo điểm 27 hoặc điểm 28, hoặc axit nucleic theo điểm 29, hoặc vectơ theo điểm 30 hoặc điểm 31, trong chất dẫn thuốc dược dụng.

34. Polypeptit MTSP-1 được cải biến theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 18, hoặc protein dung hợp theo điểm 27 hoặc điểm 28, trong đó polypeptit MTSP-1 được cải biến được PEGyl hóa.

35. Phương pháp sản xuất polypeptit MTSP-1 được cải biến hoặc protein dung hợp, bao gồm:

đưa axit nucleic hoặc vectơ mã hóa polypeptit MTSP-1 được cải biến theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 26 hoặc protein dung hợp theo điểm 27 hoặc điểm 28 vào tế bào *in vitro*;

nuôi cấy tế bào trong các điều kiện, nhờ đó polypeptit MTSP-1 được cải biến đã mã hóa được biểu hiện; và

phân lập polypeptit được biểu hiện.

36. Phương pháp theo điểm 35, trong đó axit nucleic mã hóa polypeptit MTSP-1 được cải biến được liên kết hoạt động với axit nucleic mã hóa thẻ Small Ubiquitin-like Modifier (SUMO).

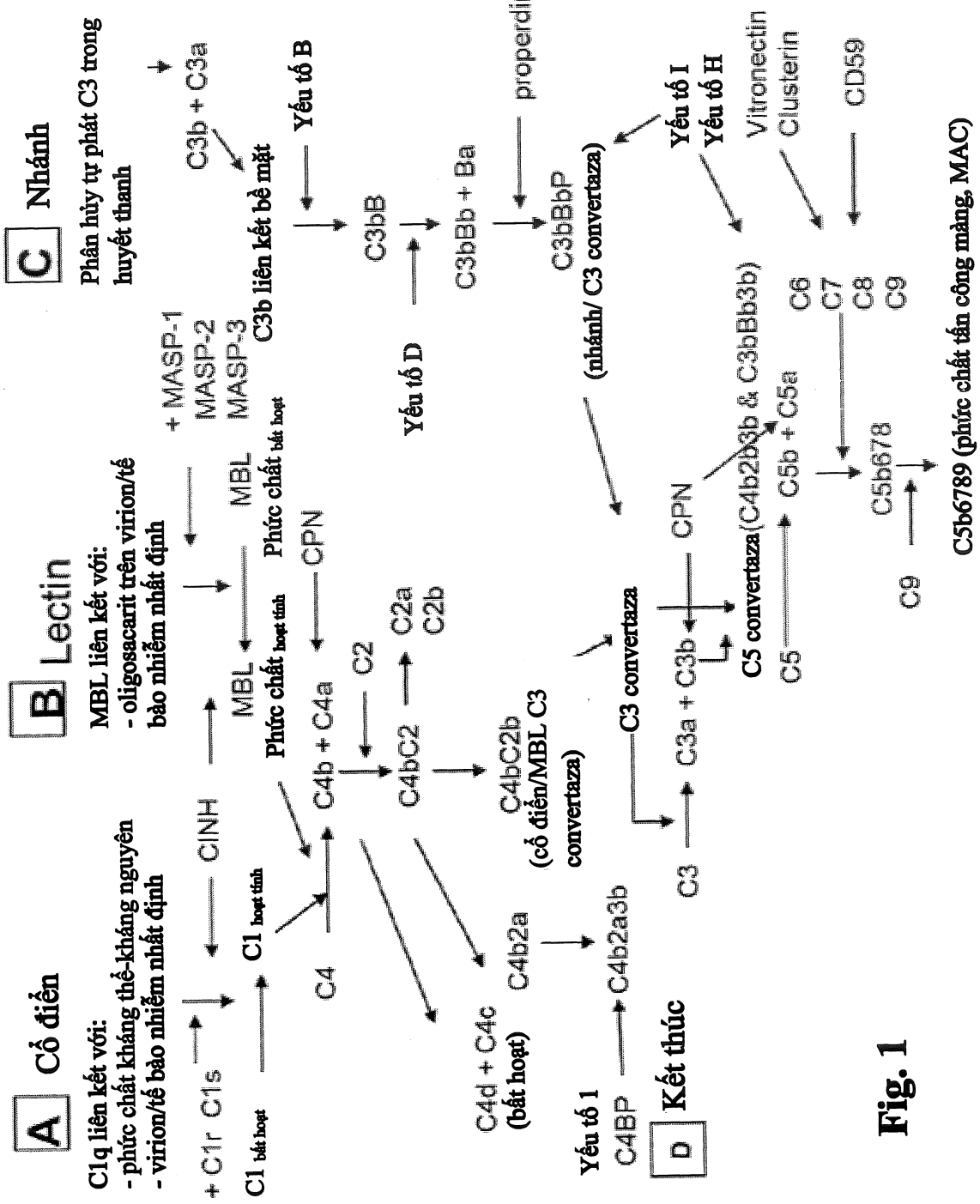

A Cổ điển
B Lectin
C Nhánh
D Kết thúc
C1q liên kết với:
- phức chất kháng thể-kháng nguyên
- virion/tế bào nhiễm nhất định
MBL liên kết với:
- oligosacarit trên virion/tế bào nhiễm nhất định
Phân hủy tự phát C3 trong huyết thanh
+ C1r C1s
C1 bất hoạt
CINH
C1 hoạt tính
C4
C4b + C4a
C4d + C4c
(bất hoạt)
C4b2a
C4b2a3b
Yếu tố I
C4BP
MBL
Phức chất hoạt tính
+ MASP-1
MASP-2
MASP-3
Phức chất bất hoạt
CPN
C2
C4bC2
C2a
C2b
C4bC2b
(cổ điển/MBL C3 convertaza)
C3
C3 convertaza
C3a + C3b
C3b + C3a
C3b liên kết bề mặt
Yếu tố B
C3bB
Yếu tố D
C3bBb + Ba
properdin (P)
C3bBbP
(nhánh/ C3 convertaza)
Yếu tố I
Yếu tố H
Vitronectin
Clusterin
CD59
CPN
C5 convertaza(C4b2b3b & C3bBb3b)
C5
C5b + C5a
C6
C7
C8
C9
C5b678
C9
C5b6789 (phức chất tấn công màng, MAC)

Fig. 1

Danh mục trình tự

<110> Madison, Edwin L.
Soros, Vanessa
Popkov, Mikhail

<120> POLYPEPTIT SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MTSP-1) ĐƯỢC CẢI BIẾN, PROTEIN DUNG HỢP, PHÂN TỬ AXIT NUCLEIC, TẾ BÀO ĐƯỢC PHÂN LẬP, VECTƠ, DƯỢC PHẨM CHỨA CHÚNG, VÀ PHƯƠNG PHÁP SẢN XUẤT

<130> 33328-4939PC

<140> Chưa chỉ định
<141> Kèm theo đây

<150> 62/523,735
<151> 2017-06-22

<150> 62/664,051
<151> 2018-04-27

<160> 692

<170> FastSEQ for Windows Version 4.0

<210> 1
<211> 855
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 1

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

```
Ile Pro Gln His Leu Val Glu Glu Ala Glu Arg Val Met Ala Glu Glu
                165                 170                 175
Arg Val Val Met Leu Pro Pro Arg Ala Arg Ser Leu Lys Ser Phe Val
            180                 185                 190
Val Thr Ser Val Val Ala Phe Pro Thr Asp Ser Lys Thr Val Gln Arg
        195                 200                 205
Thr Gln Asp Asn Ser Cys Ser Phe Gly Leu His Ala Arg Gly Val Glu
    210                 215                 220
Leu Met Arg Phe Thr Thr Pro Gly Phe Pro Asp Ser Pro Tyr Pro Ala
225                 230                 235                 240
His Ala Arg Cys Gln Trp Ala Leu Arg Gly Asp Ala Asp Ser Val Leu
                245                 250                 255
Ser Leu Thr Phe Arg Ser Phe Asp Leu Ala Ser Cys Asp Glu Arg Gly
            260                 265                 270
Ser Asp Leu Val Thr Val Tyr Asn Thr Leu Ser Pro Met Glu Pro His
        275                 280                 285
Ala Leu Val Gln Leu Cys Gly Thr Tyr Pro Pro Ser Tyr Asn Leu Thr
    290                 295                 300
Phe His Ser Ser Gln Asn Val Leu Leu Ile Thr Leu Ile Thr Asn Thr
305                 310                 315                 320
Glu Arg Arg His Pro Gly Phe Glu Ala Thr Phe Phe Gln Leu Pro Arg
                325                 330                 335
Met Ser Ser Cys Gly Gly Arg Leu Arg Lys Ala Gln Gly Thr Phe Asn
            340                 345                 350
Ser Pro Tyr Tyr Pro Gly His Tyr Pro Pro Asn Ile Asp Cys Thr Trp
        355                 360                 365
Asn Ile Glu Val Pro Asn Asn Gln His Val Lys Val Arg Phe Lys Phe
    370                 375                 380
Phe Tyr Leu Leu Glu Pro Gly Val Pro Ala Gly Thr Cys Pro Lys Asp
385                 390                 395                 400
Tyr Val Glu Ile Asn Gly Glu Lys Tyr Cys Gly Glu Arg Ser Gln Phe
                405                 410                 415
Val Val Thr Ser Asn Ser Asn Lys Ile Thr Val Arg Phe His Ser Asp
            420                 425                 430
Gln Ser Tyr Thr Asp Thr Gly Phe Leu Ala Glu Tyr Leu Ser Tyr Asp
        435                 440                 445
Ser Ser Asp Pro Cys Pro Gly Gln Phe Thr Cys Arg Thr Gly Arg Cys
    450                 455                 460
Ile Arg Lys Glu Leu Arg Cys Asp Gly Trp Ala Asp Cys Thr Asp His
465                 470                 475                 480
Ser Asp Glu Leu Asn Cys Ser Cys Asp Ala Gly His Gln Phe Thr Cys
                485                 490                 495
Lys Asn Lys Phe Cys Lys Pro Leu Phe Trp Val Cys Asp Ser Val Asn
            500                 505                 510
Asp Cys Gly Asp Asn Ser Asp Glu Gln Gly Cys Ser Cys Pro Ala Gln
        515                 520                 525
Thr Phe Arg Cys Ser Asn Gly Lys Cys Leu Ser Lys Ser Gln Gln Cys
    530                 535                 540
Asn Gly Lys Asp Asp Cys Gly Asp Gly Ser Asp Glu Ala Ser Cys Pro
545                 550                 555                 560
Lys Val Asn Val Val Thr Cys Thr Lys His Thr Tyr Arg Cys Leu Asn
                565                 570                 575
Gly Leu Cys Leu Ser Lys Gly Asn Pro Glu Cys Asp Gly Lys Glu Asp
            580                 585                 590
```

```
Cys Ser Asp Gly Ser Asp Glu Lys Asp Cys Asp Cys Gly Leu Arg Ser
        595                 600                 605
Phe Thr Arg Gln Ala Arg Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly
    610                 615                 620
Glu Trp Pro Trp Gln Val Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ile
625                 630                 635                 640
Cys Gly Ala Ser Leu Ile Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His
                645                 650                 655
Cys Tyr Ile Asp Asp Arg Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp
            660                 665                 670
Thr Ala Phe Leu Gly Leu His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly
        675                 680                 685
Val Gln Glu Arg Arg Leu Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn
    690                 695                 700
Asp Phe Thr Phe Asp Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro
705                 710                 715                 720
Ala Glu Tyr Ser Ser Met Val Arg Pro Ile Cys Leu Pro Asp Ala Ser
                725                 730                 735
His Val Phe Pro Ala Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His
            740                 745                 750
Thr Gln Tyr Gly Gly Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile
        755                 760                 765
Arg Val Ile Asn Gln Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile
    770                 775                 780
Thr Pro Arg Met Met Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser
785                 790                 795                 800
Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly
                805                 810                 815
Arg Ile Phe Gln Ala Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln
            820                 825                 830
Arg Asn Lys Pro Gly Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp
        835                 840                 845
Ile Lys Glu Asn Thr Gly Val
    850                 855
```

<210> 2
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Vùng proteaza SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1)

<400> 2

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

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

<210> 3
<211> 855
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1)
pro-peptit C122S

```
<400> 3
Met Gly Ser Asp Arg Ala Arg Lys Gly Gly Gly Gly Pro Lys Asp Phe
 1               5                  10                  15
Gly Ala Gly Leu Lys Tyr Asn Ser Arg His Glu Lys Val Asn Gly Leu
            20                  25                  30
Glu Glu Gly Val Glu Phe Leu Pro Val Asn Asn Val Lys Lys Val Glu
        35                  40                  45
Lys His Gly Pro Gly Arg Trp Val Val Leu Ala Ala Val Leu Ile Gly
    50                  55                  60
Leu Leu Leu Val Leu Leu Gly Ile Gly Phe Leu Val Trp His Leu Gln
65                  70                  75                  80
Tyr Arg Asp Val Arg Val Gln Lys Val Phe Asn Gly Tyr Met Arg Ile
                85                  90                  95
Thr Asn Glu Asn Phe Val Asp Ala Tyr Glu Asn Ser Asn Ser Thr Glu
            100                 105                 110
Phe Val Ser Leu Ala Ser Lys Val Lys Asp Ala Leu Lys Leu Leu Tyr
        115                 120                 125
Ser Gly Val Pro Phe Leu Gly Pro Tyr His Lys Glu Ser Ala Val Thr
    130                 135                 140
```

```
Ala Phe Ser Glu Gly Ser Val Ile Ala Tyr Tyr Trp Ser Glu Phe Ser
145                 150                 155                 160
Ile Pro Gln His Leu Val Glu Glu Ala Glu Arg Val Met Ala Glu Glu
                165                 170                 175
Arg Val Val Met Leu Pro Pro Arg Ala Arg Ser Leu Lys Ser Phe Val
            180                 185                 190
Val Thr Ser Val Val Ala Phe Pro Thr Asp Ser Lys Thr Val Gln Arg
        195                 200                 205
Thr Gln Asp Asn Ser Cys Ser Phe Gly Leu His Ala Arg Gly Val Glu
    210                 215                 220
Leu Met Arg Phe Thr Thr Pro Gly Phe Pro Asp Ser Pro Tyr Pro Ala
225                 230                 235                 240
His Ala Arg Cys Gln Trp Ala Leu Arg Gly Asp Ala Asp Ser Val Leu
                245                 250                 255
Ser Leu Thr Phe Arg Ser Phe Asp Leu Ala Ser Cys Asp Glu Arg Gly
            260                 265                 270
Ser Asp Leu Val Thr Val Tyr Asn Thr Leu Ser Pro Met Glu Pro His
        275                 280                 285
Ala Leu Val Gln Leu Cys Gly Thr Tyr Pro Pro Ser Tyr Asn Leu Thr
    290                 295                 300
Phe His Ser Ser Gln Asn Val Leu Leu Ile Thr Leu Ile Thr Asn Thr
305                 310                 315                 320
Glu Arg Arg His Pro Gly Phe Glu Ala Thr Phe Phe Gln Leu Pro Arg
                325                 330                 335
Met Ser Ser Cys Gly Gly Arg Leu Arg Lys Ala Gln Gly Thr Phe Asn
            340                 345                 350
Ser Pro Tyr Tyr Pro Gly His Tyr Pro Pro Asn Ile Asp Cys Thr Trp
        355                 360                 365
Asn Ile Glu Val Pro Asn Asn Gln His Val Lys Val Arg Phe Lys Phe
    370                 375                 380
Phe Tyr Leu Leu Glu Pro Gly Val Pro Ala Gly Thr Cys Pro Lys Asp
385                 390                 395                 400
Tyr Val Glu Ile Asn Gly Glu Lys Tyr Cys Gly Glu Arg Ser Gln Phe
                405                 410                 415
Val Val Thr Ser Asn Ser Asn Lys Ile Thr Val Arg Phe His Ser Asp
            420                 425                 430
Gln Ser Tyr Thr Asp Thr Gly Phe Leu Ala Glu Tyr Leu Ser Tyr Asp
        435                 440                 445
Ser Ser Asp Pro Cys Pro Gly Gln Phe Thr Cys Arg Thr Gly Arg Cys
    450                 455                 460
Ile Arg Lys Glu Leu Arg Cys Asp Gly Trp Ala Asp Cys Thr Asp His
465                 470                 475                 480
Ser Asp Glu Leu Asn Cys Ser Cys Asp Ala Gly His Gln Phe Thr Cys
                485                 490                 495
Lys Asn Lys Phe Cys Lys Pro Leu Phe Trp Val Cys Asp Ser Val Asn
            500                 505                 510
Asp Cys Gly Asp Asn Ser Asp Glu Gln Gly Cys Ser Cys Pro Ala Gln
        515                 520                 525
Thr Phe Arg Cys Ser Asn Gly Lys Cys Leu Ser Lys Ser Gln Gln Cys
    530                 535                 540
Asn Gly Lys Asp Asp Cys Gly Asp Gly Ser Asp Glu Ala Ser Cys Pro
545                 550                 555                 560
Lys Val Asn Val Val Thr Cys Thr Lys His Thr Tyr Arg Cys Leu Asn
                565                 570                 575
```

```
Gly Leu Cys Leu Ser Lys Gly Asn Pro Glu Cys Asp Gly Lys Glu Asp
            580                 585                 590
Cys Ser Asp Gly Ser Asp Glu Lys Asp Cys Asp Cys Gly Leu Arg Ser
        595                 600                 605
Phe Thr Arg Gln Ala Arg Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly
    610                 615                 620
Glu Trp Pro Trp Gln Val Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ile
625                 630                 635                 640
Cys Gly Ala Ser Leu Ile Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His
                645                 650                 655
Cys Tyr Ile Asp Asp Arg Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp
            660                 665                 670
Thr Ala Phe Leu Gly Leu His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly
        675                 680                 685
Val Gln Glu Arg Arg Leu Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn
    690                 695                 700
Asp Phe Thr Phe Asp Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro
705                 710                 715                 720
Ala Glu Tyr Ser Ser Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser
                725                 730                 735
His Val Phe Pro Ala Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His
            740                 745                 750
Thr Gln Tyr Gly Gly Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile
        755                 760                 765
Arg Val Ile Asn Gln Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile
    770                 775                 780
Thr Pro Arg Met Met Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser
785                 790                 795                 800
Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly
                805                 810                 815
Arg Ile Phe Gln Ala Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln
            820                 825                 830
Arg Asn Lys Pro Gly Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp
        835                 840                 845
Ile Lys Glu Asn Thr Gly Val
    850                 855


<210> 4
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
      C122S

<400> 4
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
 1               5                  10                  15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ile Cys Gly Ala Ser Leu Ile
            20                  25                  30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
        35                  40                  45
```

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

<210> 5
<211> 3149
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 5

```
gacgcctgtg agacccgcga gcggcctcgg ggaccatggg gagcgatcgg gcccgcaagg 60
gcggaggggg cccgaaggac ttcggcgcgg gactcaagta caactcccgg cacgagaaag 120
tgaatggctt ggaggaaggc gtggagttcc tgccagtcaa caacgtcaag aaggtggaaa 180
agcatggccc ggggcgctgg gtggtgctgg cagccgtgct gatcggcctc ctcttggtct 240
tgctggggat cggcttcctg gtgtggcatt tgcagtaccg ggacgtgcgt gtccagaagg 300
tcttcaatgg ctacatgagg atcacaaatg agaattttgt ggatgcctac gagaactcca 360
actccactga gtttgtaagc ctggccagca aggtgaagga cgcgctgaag ctgctgtaca 420
gcggagtccc attcctgggc ccctaccaca aggagtcggc tgtgacggcc ttcagcgagg 480
gcagcgtcat cgcctactac tggtctgagt tcagcatccc gcagcacctg gtggaggagg 540
ccgagcgcgt catggccgag gagcgcgtag tcatgctgcc cccgcgggcg cgctccctga 600
agtcctttgt ggtcacctca gtggtggctt tccccacgga ctccaaaaca gtacagagga 660
cccaggacaa cagctgcagc tttggcctgc acgcccgcgg tgtggagctg atgcgcttca 720
ccacgcccgg cttccctgac agcccctacc ccgctcatgc ccgctgccag tgggccctgc 780
gggggacgc cgactcagtg ctgagcctca ccttccgcag ctttgacctt gcgtcctgcg 840
acgagcgcgg cagcgacctg gtgacggtgt acaacaccct gagccccatg gagccccacg 900
ccctggtgca gttgtgtggc acctaccctc cctcctacaa cctgaccttc cactcctccc 960
agaacgtcct gctcatcaca ctgataacca acactgagcg gcggcatccc ggctttgagg 1020
ccaccttctt ccagctgcct aggatgagca gctgtggagg ccgcttacgt aaagcccagg 1080
ggacattcaa cagccctac tacccaggcc actacccacc caacattgac tgcacatgga 1140
acattgaggt gcccaacaac cagcatgtga aggtgcgctt caaattcttc tacctgctgg 1200
```

agcccggcgt gcctgcgggc acctgcccca aggactacgt ggagatcaat ggggagaaat 1260
actgcggaga gaggtcccag ttcgtcgtca ccagcaacag caacaagatc acagttcgct 1320
tccactcaga tcagtcctac accgacaccg gcttcttagc tgaatacctc tcctacgact 1380
ccagtgaccc atgcccgggg cagttcacgt gccgcacggg gcggtgtatc cggaaggagc 1440
tgcgctgtga tggctgggcc gactgcaccg accacagcga tgagctcaac tgcagttgcg 1500
acgccggcca ccagttcacg tgcaagaaca agttctgcaa gcccctcttc tgggtctgcg 1560
acagtgtgaa cgactgcgga gacaacagcg acgagcaggg gtgcagttgt ccggcccaga 1620
ccttcaggtg ttccaatggg aagtgcctct cgaaaagcca gcagtgcaat gggaaggacg 1680
actgtgggga cgggtccgac gaggcctcct gccccaaggt gaacgtcgtc acttgtacca 1740
aacacaccta ccgctgcctc aatgggctct gcttgagcaa gggcaaccct gagtgtgacg 1800
ggaaggagga ctgtagcgac ggctcagatg agaaggactg cgactgtggg ctgcggtcat 1860
tcacgagaca ggctcgtgtt gttgggggca cggatgcgga tgagggcgag tggccctggc 1920
aggtaagcct gcatgctctg ggccagggcc acatctgcgg tgcttccctc atctctccca 1980
actggctggt ctctgccgca cactgctaca tcgatgacag aggattcagg tactcagacc 2040
ccacgcagtg gacggccttc ctgggcttgc acgaccagag ccagcgcagc gcccctgggg 2100
tgcaggagcg caggctcaag cgcatcatct cccacccctt cttcaatgac ttcaccttcg 2160
actatgacat cgcgctgctg gagctggaga aaccggcaga gtacagctcc atggtgcggc 2220
ccatctgcct gccggacgcc tcccatgtct tccctgccgg caaggccatc tgggtcacgg 2280
gctggggaca cacccagtat ggaggcactg gcgcgctgat cctgcaaaag ggtgagatcc 2340
gcgtcatcaa ccagaccacc tgcgagaacc tcctgccgca gcagatcacg ccgcgcatga 2400
tgtgcgtggg cttcctcagc ggcggcgtgg actcctgcca gggtgattcc gggggacccc 2460
tgtccagcgt ggaggcggat gggcggatct tccaggccgg tgtggtgagc tggggagacg 2520
gctgcgctca gaggaacaag ccaggcgtgt acacaaggct ccctctgttt cgggactgga 2580
tcaaagagaa cactggggta taggggccgg ggccacccaa atgtgtacac ctgcggggcc 2640
acccatcgtc caccccagtg tgcacgcctg caggctggag actggaccgc tgactgcacc 2700
agcgccccca gaacatacac tgtgaactca atctccaggg ctccaaatct gcctagaaaa 2760
cctctcgctt cctcagcctc caaagtggag ctgggaggta gaaggggagg acactggtgg 2820
ttctactgac ccaactgggg gcaaaggttt gaagacacag cctcccccgc cagccccaag 2880
ctgggccgag gcgcgtttgt gtatatctgc ctcccctgtc tgtaaggagc agcgggaacg 2940
gagcttcgga gcctcctcag tgaaggtggt ggggctgccg gatctgggct gtggggccct 3000
tgggccacgc tcttgaggaa gcccaggctc ggaggaccct ggaaaacaga cgggtctgag 3060
actgaaaatg gtttaccagc tcccaggtga cttcagtgtg tgtattgtgt aaatgagtaa 3120
aacattttat ttctttttaa aaaaaaaaa 3149

<210> 6
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

I41T/F97L/F99L/C122S/G151N/Q175S/Q192S/D217W

<400> 6
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
 1   5   10   15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Thr Cys Gly Ala Ser Leu Ile
            20   25   30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
        35   40   45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
    50   55   60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

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

<210> 7
<211> 723
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

<400> 7
gttgttgggg gcacggatgc ggatgagggc gagtggccct ggcaggtaag cctgcatgct 60
ctgggccagg gccacatctg cggtgcttcc ctcatctctc ccaactggct ggtctctgcc 120
gcacactgct acatcgatga cagaggattc aggtactcag accccacgca gtggacggcc 180
ttcctgggct tgcacgacca gagccagcgc agcgcccctg gggtgcagga gcgcaggctc 240
aagcgcatca tctcccaccc cttcttcaat gacttcacct tcgactatga catcgcgctg 300
ctggagctgg agaaaccggc agagtacagc tccatggtgc ggcccatctg cctgccggac 360
gcctcccatg tcttccctgc cggcaaggcc atctgggtca cgggctgggg acacacccag 420
tatggaggca ctggcgcgct gatcctgcaa aagggtgaga tccgcgtcat caaccagacc 480
acctgcgaga acctcctgcc gcagcagatc acgccgcgca tgatgtgcgt gggcttcctc 540
agcggcggcg tggactcctg ccagggtgat tccgggggac ccctgtccag cgtggaggcg 600
gatgggcgga tcttccaggc cggtgtggtg agctggggag acggctgcgc tcagaggaac 660
aagccaggcg tgtacacaag gctccctctg tttcgggact ggatcaaaga gaacactggg 720
gta 723

<210> 8
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza I41D/F97T/F99M/C122S/Q192V/D217M

<400> 8
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Asp Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Thr Thr Met Asp Tyr
85 90 95
Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
100 105 110
Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
115 120 125
Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
130 135 140
Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145 150 155 160
Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
165 170 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Val Gly Asp Ser Gly
180 185 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
195 200 205
Val Val Ser Trp Gly Met Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
210 215 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240
Val

<210> 9
<211> 1663
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Protein bổ thể C3

<400> 9
Met Gly Pro Thr Ser Gly Pro Ser Leu Leu Leu Leu Leu Leu Thr His
1 5 10 15
Leu Pro Leu Ala Leu Gly Ser Pro Met Tyr Ser Ile Ile Thr Pro Asn
20 25 30
Ile Leu Arg Leu Glu Ser Glu Glu Thr Met Val Leu Glu Ala His Asp

```
        35                  40                  45
Ala Gln Gly Asp Val Pro Val Thr Val Thr Val His Asp Phe Pro Gly
    50                  55                  60
Lys Lys Leu Val Leu Ser Ser Glu Lys Thr Val Leu Thr Pro Ala Thr
65                  70                  75                  80
Asn His Met Gly Asn Val Thr Phe Thr Ile Pro Ala Asn Arg Glu Phe
                85                  90                  95
Lys Ser Glu Lys Gly Arg Asn Lys Phe Val Thr Val Gln Ala Thr Phe
            100                 105                 110
Gly Thr Gln Val Val Glu Lys Val Val Leu Val Ser Leu Gln Ser Gly
        115                 120                 125
Tyr Leu Phe Ile Gln Thr Asp Lys Thr Ile Tyr Thr Pro Gly Ser Thr
    130                 135                 140
Val Leu Tyr Arg Ile Phe Thr Val Asn His Lys Leu Leu Pro Val Gly
145                 150                 155                 160
Arg Thr Val Met Val Asn Ile Glu Asn Pro Glu Gly Ile Pro Val Lys
                165                 170                 175
Gln Asp Ser Leu Ser Ser Gln Asn Gln Leu Gly Val Leu Pro Leu Ser
            180                 185                 190
Trp Asp Ile Pro Glu Leu Val Asn Met Gly Gln Trp Lys Ile Arg Ala
        195                 200                 205
Tyr Tyr Glu Asn Ser Pro Gln Gln Val Phe Ser Thr Glu Phe Glu Val
    210                 215                 220
Lys Glu Tyr Val Leu Pro Ser Phe Glu Val Ile Val Glu Pro Thr Glu
225                 230                 235                 240
Lys Phe Tyr Tyr Ile Tyr Asn Glu Lys Gly Leu Glu Val Thr Ile Thr
                245                 250                 255
Ala Arg Phe Leu Tyr Gly Lys Lys Val Glu Gly Thr Ala Phe Val Ile
            260                 265                 270
Phe Gly Ile Gln Asp Gly Glu Gln Arg Ile Ser Leu Pro Glu Ser Leu
        275                 280                 285
Lys Arg Ile Pro Ile Glu Asp Gly Ser Gly Glu Val Val Leu Ser Arg
    290                 295                 300
Lys Val Leu Leu Asp Gly Val Gln Asn Pro Arg Ala Glu Asp Leu Val
305                 310                 315                 320
Gly Lys Ser Leu Tyr Val Ser Ala Thr Val Ile Leu His Ser Gly Ser
                325                 330                 335
Asp Met Val Gln Ala Glu Arg Ser Gly Ile Pro Ile Val Thr Ser Pro
            340                 345                 350
Tyr Gln Ile His Phe Thr Lys Thr Pro Lys Tyr Phe Lys Pro Gly Met
        355                 360                 365
Pro Phe Asp Leu Met Val Phe Val Thr Asn Pro Asp Gly Ser Pro Ala
    370                 375                 380
Tyr Arg Val Pro Val Ala Val Gln Gly Glu Asp Thr Val Gln Ser Leu
385                 390                 395                 400
Thr Gln Gly Asp Gly Val Ala Lys Leu Ser Ile Asn Thr His Pro Ser
                405                 410                 415
Gln Lys Pro Leu Ser Ile Thr Val Arg Thr Lys Lys Gln Glu Leu Ser
            420                 425                 430
Glu Ala Glu Gln Ala Thr Arg Thr Met Gln Ala Leu Pro Tyr Ser Thr
        435                 440                 445
Val Gly Asn Ser Asn Asn Tyr Leu His Leu Ser Val Leu Arg Thr Glu
    450                 455                 460
Leu Arg Pro Gly Glu Thr Leu Asn Val Asn Phe Leu Leu Arg Met Asp
```

```
465                 470                 475                 480
Arg Ala His Glu Ala Lys Ile Arg Tyr Tyr Thr Tyr Leu Ile Met Asn
                485                 490                 495
Lys Gly Arg Leu Leu Lys Ala Gly Arg Gln Val Arg Glu Pro Gly Gln
            500                 505                 510
Asp Leu Val Val Leu Pro Leu Ser Ile Thr Thr Asp Phe Ile Pro Ser
        515                 520                 525
Phe Arg Leu Val Ala Tyr Tyr Thr Leu Ile Gly Ala Ser Gly Gln Arg
    530                 535                 540
Glu Val Val Ala Asp Ser Val Trp Val Asp Val Lys Asp Ser Cys Val
545                 550                 555                 560
Gly Ser Leu Val Val Lys Ser Gly Gln Ser Glu Asp Arg Gln Pro Val
                565                 570                 575
Pro Gly Gln Gln Met Thr Leu Lys Ile Glu Gly Asp His Gly Ala Arg
            580                 585                 590
Val Val Leu Val Ala Val Asp Lys Gly Val Phe Val Leu Asn Lys Lys
        595                 600                 605
Asn Lys Leu Thr Gln Ser Lys Ile Trp Asp Val Val Glu Lys Ala Asp
    610                 615                 620
Ile Gly Cys Thr Pro Gly Ser Gly Lys Asp Tyr Ala Gly Val Phe Ser
625                 630                 635                 640
Asp Ala Gly Leu Thr Phe Thr Ser Ser Ser Gly Gln Gln Thr Ala Gln
                645                 650                 655
Arg Ala Glu Leu Gln Cys Pro Gln Pro Ala Ala Arg Arg Arg Arg Ser
            660                 665                 670
Val Gln Leu Thr Glu Lys Arg Met Asp Lys Val Gly Lys Tyr Pro Lys
        675                 680                 685
Glu Leu Arg Lys Cys Cys Glu Asp Gly Met Arg Glu Asn Pro Met Arg
    690                 695                 700
Phe Ser Cys Gln Arg Arg Thr Arg Phe Ile Ser Leu Gly Glu Ala Cys
705                 710                 715                 720
Lys Lys Val Phe Leu Asp Cys Cys Asn Tyr Ile Thr Glu Leu Arg Arg
                725                 730                 735
Gln His Ala Arg Ala Ser His Leu Gly Leu Ala Arg Ser Asn Leu Asp
            740                 745                 750
Glu Asp Ile Ile Ala Glu Glu Asn Ile Val Ser Arg Ser Glu Phe Pro
        755                 760                 765
Glu Ser Trp Leu Trp Asn Val Glu Asp Leu Lys Glu Pro Pro Lys Asn
    770                 775                 780
Gly Ile Ser Thr Lys Leu Met Asn Ile Phe Leu Lys Asp Ser Ile Thr
785                 790                 795                 800
Thr Trp Glu Ile Leu Ala Val Ser Met Ser Asp Lys Lys Gly Ile Cys
                805                 810                 815
Val Ala Asp Pro Phe Glu Val Thr Val Met Gln Asp Phe Phe Ile Asp
            820                 825                 830
Leu Arg Leu Pro Tyr Ser Val Val Arg Asn Glu Gln Val Glu Ile Arg
        835                 840                 845
Ala Val Leu Tyr Asn Tyr Arg Gln Asn Gln Glu Leu Lys Val Arg Val
    850                 855                 860
Glu Leu Leu His Asn Pro Ala Phe Cys Ser Leu Ala Thr Thr Lys Arg
865                 870                 875                 880
Arg His Gln Gln Thr Val Thr Ile Pro Pro Lys Ser Ser Leu Ser Val
                885                 890                 895
Pro Tyr Val Ile Val Pro Leu Lys Thr Gly Leu Gln Glu Val Glu Val
```

```
            900                 905                 910
Lys Ala Ala Val Tyr His His Phe Ile Ser Asp Gly Val Arg Lys Ser
        915                 920                 925
Leu Lys Val Val Pro Glu Gly Ile Arg Met Asn Lys Thr Val Ala Val
    930                 935                 940
Arg Thr Leu Asp Pro Glu Arg Leu Gly Arg Glu Gly Val Gln Lys Glu
945                 950                 955                 960
Asp Ile Pro Pro Ala Asp Leu Ser Asp Gln Val Pro Asp Thr Glu Ser
                965                 970                 975
Glu Thr Arg Ile Leu Leu Gln Gly Thr Pro Val Ala Gln Met Thr Glu
            980                 985                 990
Asp Ala Val Asp Ala Glu Arg Leu Lys His Leu Ile Val Thr Pro Ser
        995                 1000                1005
Gly Cys Gly Glu Gln Asn Met Ile Gly Met Thr Pro Thr Val Ile Ala
    1010                1015                1020
Val His Tyr Leu Asp Glu Thr Glu Gln Trp Glu Lys Phe Gly Leu Glu
1025                1030                1035                1040
Lys Arg Gln Gly Ala Leu Glu Leu Ile Lys Lys Gly Tyr Thr Gln Gln
                1045                1050                1055
Leu Ala Phe Arg Gln Pro Ser Ser Ala Phe Ala Ala Phe Val Lys Arg
            1060                1065                1070
Ala Pro Ser Thr Trp Leu Thr Ala Tyr Val Val Lys Val Phe Ser Leu
        1075                1080                1085
Ala Val Asn Leu Ile Ala Ile Asp Ser Gln Val Leu Cys Gly Ala Val
    1090                1095                1100
Lys Trp Leu Ile Leu Glu Lys Gln Lys Pro Asp Gly Val Phe Gln Glu
1105                1110                1115                1120
Asp Ala Pro Val Ile His Gln Glu Met Ile Gly Gly Leu Arg Asn Asn
                1125                1130                1135
Asn Glu Lys Asp Met Ala Leu Thr Ala Phe Val Leu Ile Ser Leu Gln
            1140                1145                1150
Glu Ala Lys Asp Ile Cys Glu Glu Gln Val Asn Ser Leu Pro Gly Ser
        1155                1160                1165
Ile Thr Lys Ala Gly Asp Phe Leu Glu Ala Asn Tyr Met Asn Leu Gln
    1170                1175                1180
Arg Ser Tyr Thr Val Ala Ile Ala Gly Tyr Ala Leu Ala Gln Met Gly
1185                1190                1195                1200
Arg Leu Lys Gly Pro Leu Leu Asn Lys Phe Leu Thr Thr Ala Lys Asp
                1205                1210                1215
Lys Asn Arg Trp Glu Asp Pro Gly Lys Gln Leu Tyr Asn Val Glu Ala
            1220                1225                1230
Thr Ser Tyr Ala Leu Leu Ala Leu Leu Gln Leu Lys Asp Phe Asp Phe
        1235                1240                1245
Val Pro Pro Val Val Arg Trp Leu Asn Glu Gln Arg Tyr Tyr Gly Gly
    1250                1255                1260
Gly Tyr Gly Ser Thr Gln Ala Thr Phe Met Val Phe Gln Ala Leu Ala
1265                1270                1275                1280
Gln Tyr Gln Lys Asp Ala Pro Asp His Gln Glu Leu Asn Leu Asp Val
                1285                1290                1295
Ser Leu Gln Leu Pro Ser Arg Ser Ser Lys Ile Thr His Arg Ile His
            1300                1305                1310
Trp Glu Ser Ala Ser Leu Leu Arg Ser Glu Glu Thr Lys Glu Asn Glu
        1315                1320                1325
Gly Phe Thr Val Thr Ala Glu Gly Lys Gly Gln Gly Thr Leu Ser Val
```

```
    1330                1335                1340
Val Thr Met Tyr His Ala Lys Ala Lys Asp Gln Leu Thr Cys Asn Lys
1345                1350                1355                1360
Phe Asp Leu Lys Val Thr Ile Lys Pro Ala Pro Glu Thr Glu Lys Arg
                1365                1370                1375
Pro Gln Asp Ala Lys Asn Thr Met Ile Leu Glu Ile Cys Thr Arg Tyr
            1380                1385                1390
Arg Gly Asp Gln Asp Ala Thr Met Ser Ile Leu Asp Ile Ser Met Met
        1395                1400                1405
Thr Gly Phe Ala Pro Asp Thr Asp Asp Leu Lys Gln Leu Ala Asn Gly
    1410                1415                1420
Val Asp Arg Tyr Ile Ser Lys Tyr Glu Leu Asp Lys Ala Phe Ser Asp
1425                1430                1435                1440
Arg Asn Thr Leu Ile Ile Tyr Leu Asp Lys Val Ser His Ser Glu Asp
                1445                1450                1455
Asp Cys Leu Ala Phe Lys Val His Gln Tyr Phe Asn Val Glu Leu Ile
            1460                1465                1470
Gln Pro Gly Ala Val Lys Val Tyr Ala Tyr Tyr Asn Leu Glu Glu Ser
        1475                1480                1485
Cys Thr Arg Phe Tyr His Pro Glu Lys Glu Asp Gly Lys Leu Asn Lys
    1490                1495                1500
Leu Cys Arg Asp Glu Leu Cys Arg Cys Ala Glu Glu Asn Cys Phe Ile
1505                1510                1515                1520
Gln Lys Ser Asp Asp Lys Val Thr Leu Glu Glu Arg Leu Asp Lys Ala
                1525                1530                1535
Cys Glu Pro Gly Val Asp Tyr Val Tyr Lys Thr Arg Leu Val Lys Val
            1540                1545                1550
Gln Leu Ser Asn Asp Phe Asp Glu Tyr Ile Met Ala Ile Glu Gln Thr
        1555                1560                1565
Ile Lys Ser Gly Ser Asp Glu Val Gln Val Gly Gln Gln Arg Thr Phe
    1570                1575                1580
Ile Ser Pro Ile Lys Cys Arg Glu Ala Leu Lys Leu Glu Glu Lys Lys
1585                1590                1595                1600
His Tyr Leu Met Trp Gly Leu Ser Ser Asp Phe Trp Gly Glu Lys Pro
                1605                1610                1615
Asn Leu Ser Tyr Ile Ile Gly Lys Asp Thr Trp Val Glu His Trp Pro
            1620                1625                1630
Glu Glu Asp Glu Cys Gln Asp Glu Glu Asn Gln Lys Gln Cys Gln Asp
        1635                1640                1645
Leu Gly Ala Phe Thr Glu Ser Met Val Val Phe Gly Cys Pro Asn
    1650                1655                1660


<210> 10
<211> 5132
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Protein bổ thể C3

<400> 10
agataaaaag ccagctccag caggcgctgc tcactcctcc ccatcctctc cctctgtccc 60
tctgtccctc tgaccctgca ctgtcccagc accatgggac ccacctcagg tcccagcctg 120
```

ctgctcctgc tactaaccca cctccccctg gctctgggga gtcccatgta ctctatcatc 180
acccccaaca tcttgcggct ggagagcgag gagaccatgg tgctggaggc ccacgacgcg 240
caaggggatg ttccagtcac tgttactgtc cacgacttcc caggcaaaaa actagtgctg 300
tccagtgaga agactgtgct gacccctgcc accaaccaca tgggcaacgt caccttcacg 360
atcccagcca acagggagtt caagtcagaa aaggggcgca acaagttcgt gaccgtgcag 420
gccaccttcg ggacccaagt ggtggagaag gtggtgctgg tcagcctgca gagcgggtac 480
ctcttcatcc agacagacaa gaccatctac acccctggct ccacagttct ctatcggatc 540
ttcaccgtca accacaagct gctacccgtg ggccggacgg tcatggtcaa cattgagaac 600
ccggaaggca tcccggtcaa gcaggactcc ttgtcttctc agaaccagct tggcgtcttg 660
cccttgtctt gggacattcc ggaactcgtc aacatgggcc agtggaagat ccgagcctac 720
tatgaaaact caccacagca ggtcttctcc actgagtttg aggtgaagga gtacgtgctg 780
cccagtttcg aggtcatagt ggagcctaca gagaaattct actacatcta taacgagaag 840
ggcctggagg tcaccatcac cgccaggttc ctctacggga agaaagtgga gggaactgcc 900
tttgtcatct tcgggatcca ggatggcgaa cagaggattt ccctgcctga atccctcaag 960
cgcattccga ttgaggatgg ctcgggggag gttgtgctga gccggaaggt actgctggac 1020
ggggtgcaga acccccgagc agaagacctg gtggggaagt ctttgtacgt gtctgccacc 1080
gtcatcttgc actcaggcag tgacatggtg caggcagagc gcagcgggat ccccatcgtg 1140
acctctccct accagatcca cttcaccaag acacccaagt acttcaaacc aggaatgccc 1200
tttgacctca tggtgttcgt gacgaaccct gatggctctc cagcctaccg agtccccgtg 1260
gcagtccagg gcgaggacac tgtgcagtct ctaacccagg gagatggcgt ggccaaactc 1320
agcatcaaca cacaccccag ccagaagccc ttgagcatca cggtgcgcac gaagaagcag 1380
gagctctcgg aggcagagca ggctaccagg accatgcagg ctctgcccta cagcaccgtg 1440
ggcaactcca acaattacct gcatctctca gtgctacgta cagagctcag acccggggag 1500
accctcaacg tcaacttcct cctgcgaatg gaccgcgccc acgaggccaa gatccgctac 1560
tacacctacc tgatcatgaa caagggcagg ctgttgaagg cgggacgcca ggtgcgagag 1620
cccggccagg acctggtggt gctgcccctg tccatcacca ccgacttcat cccttccttc 1680
cgcctggtgg cgtactacac gctgatcggt gccagcggcc agagggaggt ggtggccgac 1740
tccgtgtggg tggacgtcaa ggactcctgc gtgggctcgc tggtggtaaa aagcggccag 1800
tcagaagacc ggcagcctgt acctgggcag cagatgaccc tgaagataga gggtgaccac 1860
ggggcccggg tggtactggt ggccgtggac aagggcgtgt tcgtgctgaa taagaagaac 1920
aaactgacgc agagtaagat ctgggacgtg gtggagaagg cagacatcgg ctgcaccccg 1980
ggcagtggga aggattacgc cggtgtcttc tccgacgcag ggctgacctt cacgagcagc 2040
agtggccagc agaccgccca gagggcagaa cttcagtgcc cgcagccagc cgcccgccga 2100
cgccgttccg tgcagctcac ggagaagcga atggacaaag tcggcaagta ccccaaggag 2160
ctgcgcaagt gctgcgagga cggcatgcgg gagaacccca tgaggttctc gtgccagcgc 2220
cggacccgtt tcatctccct gggcgaggcg tgcaagaagg tcttcctgga ctgctgcaac 2280
tacatcacag agctgcggcg gcagcacgcg cgggccagcc acctgggcct ggccaggagt 2340
aacctggatg aggacatcat tgcagaagag aacatcgttt cccgaagtga gttcccagag 2400
agctggctgt ggaacgttga ggacttgaaa gagccaccga aaaatggaat ctctacgaag 2460
ctcatgaata tatttttgaa agactccatc accacgtggg agattctggc tgtgagcatg 2520
tcggacaaga aagggatctg tgtggcagac cccttcgagg tcacagtaat gcaggacttc 2580
ttcatcgacc tgcggctacc ctactctgtt gttcgaaacg agcaggtgga aatccgagcc 2640
gttctctaca attaccggca gaaccaagag ctcaaggtga gggtggaact actccacaat 2700
ccagccttct gcagcctggc caccaccaag aggcgtcacc agcagaccgt aaccatcccc 2760
cccaagtcct cgttgtccgt tccatatgtc atcgtgccgc taaagaccgg cctgcaggaa 2820
gtggaagtca aggctgctgt ctaccatcat ttcatcagtg acggtgtcag gaagtccctg 2880
aaggtcgtgc cggaaggaat cagaatgaac aaaactgtgg ctgttcgcac cctggatcca 2940
gaacgcctgg gccgtgaagg agtgcagaaa gaggacatcc cacctgcaga cctcagtgac 3000
caagtcccgg acaccgagtc tgagaccaga attctcctgc aagggacccc agtggcccag 3060
atgacagagg atgccgtcga cgcggaacgg ctgaagcacc tcattgtgac cccctcgggc 3120
tgcggggaac agaacatgat cggcatgacg cccacggtca tcgctgtgca ttacctggat 3180
gaaacggagc agtgggagaa gttcggccta gagaagcggc agggggcctt ggagctcatc 3240
aagaaggggt acacccagca gctggccttc agacaaccca gctctgcctt tgcggccttc 3300
gtgaaacggg cacccagcac ctggctgacc gcctacgtgg tcaaggtctt ctctctggct 3360

gtcaacctca tcgccatcga ctcccaagtc ctctgcgggg ctgttaaatg gctgatcctg 3420
gagaagcaga agcccgacgg ggtcttccag gaggatgcgc ccgtgataca ccaagaaatg 3480
attggtggat tacggaacaa caacgagaaa gacatggccc tcacggcctt tgttctcatc 3540
tcgctgcagg aggctaaaga tatttgcgag gagcaggtca acagcctgcc aggcagcatc 3600
actaaagcag gagacttcct tgaagccaac tacatgaacc tacagagatc ctacactgtg 3660
gccattgctg gctatgctct ggcccagatg ggcaggctga aggggcctct tcttaacaaa 3720
tttctgacca cagccaaaga taagaaccgc tgggaggacc ctggtaagca gctctacaac 3780
gtggaggcca catcctatgc cctcttggcc ctactgcagc taaaagactt tgactttgtg 3840
cctcccgtcg tgcgttggct caatgaacag agatactacg gtggtggcta tggctctacc 3900
caggccacct tcatggtgtt ccaagccttg gctcaatacc aaaaggacgc ccctgaccac 3960
caggaactga accttgatgt gtccctccaa ctgcccagcc gcagctccaa gatcacccac 4020
cgtatccact gggaatctgc cagcctcctg cgatcagaag agaccaagga aaatgagggt 4080
ttcacagtca cagctgaagg aaaaggccaa ggcaccttgt cggtggtgac aatgtaccat 4140
gctaaggcca aagatcaact cacctgtaat aaattcgacc tcaaggtcac cataaaacca 4200
gcaccggaaa cagaaaagag gcctcaggat gccaagaaca ctatgatcct tgagatctgt 4260
accaggtacc ggggagacca ggatgccact atgtctatat tggacatatc catgatgact 4320
ggctttgctc cagacacaga tgacctgaag cagctggcca atggtgttga cagatacatc 4380
tccaagtatg agctggacaa agccttctcc gataggaaca ccctcatcat ctacctggac 4440
aaggtctcac actctgagga tgactgtcta gctttcaaag ttcaccaata ctttaatgta 4500
gagcttatcc agcctggagc agtcaaggtc tacgcctatt acaacctgga ggaaagctgt 4560
acccggttct accatccgga aaaggaggat ggaaagctga acaagctctg ccgtgatgaa 4620
ctgtgccgct gtgctgagga gaattgcttc atacaaaagt cggatgacaa ggtcaccctg 4680
gaagaacggc tggacaaggc ctgtgagcca ggagtggact atgtgtacaa gacccgactg 4740
gtcaaggttc agctgtccaa tgactttgac gagtacatca tggccattga gcagaccatc 4800
aagtcaggct cggatgaggt gcaggttgga cagcagcgca cgttcatcag ccccatcaag 4860
tgcagagaag ccctgaagct ggaggagaag aaacactacc tcatgtgggg tctctcctcc 4920
gatttctggg gagagaagcc caacctcagc tacatcatcg ggaaggacac ttgggtggag 4980
cactggcccg aggaggacga atgccaagac gaagagaacc agaaacaatg ccaggacctc 5040
ggcgccttca ccgagagcat ggttgtcttt gggtgcccca actgaccaca cccccattcc 5100
cccactccag ataaagcttc agttatatct ca 5132

<210> 11
<211> 855
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) 381V/
674V Accession NO. AAD42765

<400> 11
Met Gly Ser Asp Arg Ala Arg Lys Gly Gly Gly Gly Pro Lys Asp Phe
1 5 10 15
Gly Ala Gly Leu Lys Tyr Asn Ser Arg His Glu Lys Val Asn Gly Leu
20 25 30
Glu Glu Gly Val Glu Phe Leu Pro Val Asn Asn Val Lys Lys Val Glu
35 40 45
Lys His Gly Pro Gly Arg Trp Val Val Leu Ala Ala Val Leu Ile Gly
50 55 60
Leu Leu Leu Val Leu Leu Gly Ile Gly Phe Leu Val Trp His Leu Gln
65 70 75 80
Tyr Arg Asp Val Arg Val Gln Lys Val Phe Asn Gly Tyr Met Arg Ile

```
                85                  90                  95
Thr Asn Glu Asn Phe Val Asp Ala Tyr Glu Asn Ser Asn Ser Thr Glu
            100                 105                 110
Phe Val Ser Leu Ala Ser Lys Val Lys Asp Ala Leu Lys Leu Leu Tyr
        115                 120                 125
Ser Gly Val Pro Phe Leu Gly Pro Tyr His Lys Glu Ser Ala Val Thr
    130                 135                 140
Ala Phe Ser Glu Gly Ser Val Ile Ala Tyr Tyr Trp Ser Glu Phe Ser
145                 150                 155                 160
Ile Pro Gln His Leu Val Glu Glu Ala Glu Arg Val Met Ala Glu Glu
                165                 170                 175
Arg Val Val Met Leu Pro Pro Arg Ala Arg Ser Leu Lys Ser Phe Val
            180                 185                 190
Val Thr Ser Val Val Ala Phe Pro Thr Asp Ser Lys Thr Val Gln Arg
        195                 200                 205
Thr Gln Asp Asn Ser Cys Ser Phe Gly Leu His Ala Arg Gly Val Glu
    210                 215                 220
Leu Met Arg Phe Thr Thr Pro Gly Phe Pro Asp Ser Pro Tyr Pro Ala
225                 230                 235                 240
His Ala Arg Cys Gln Trp Ala Leu Arg Gly Asp Ala Asp Ser Val Leu
                245                 250                 255
Ser Leu Thr Phe Arg Ser Phe Asp Leu Ala Ser Cys Asp Glu Arg Gly
            260                 265                 270
Ser Asp Leu Val Thr Val Tyr Asn Thr Leu Ser Pro Met Glu Pro His
        275                 280                 285
Ala Leu Val Gln Leu Cys Gly Thr Tyr Pro Pro Ser Tyr Asn Leu Thr
    290                 295                 300
Phe His Ser Ser Gln Asn Val Leu Leu Ile Thr Leu Ile Thr Asn Thr
305                 310                 315                 320
Glu Arg Arg His Pro Gly Phe Glu Ala Thr Phe Phe Gln Leu Pro Arg
                325                 330                 335
Met Ser Ser Cys Gly Gly Arg Leu Arg Lys Ala Gln Gly Thr Phe Asn
            340                 345                 350
Ser Pro Tyr Tyr Pro Gly His Tyr Pro Pro Asn Ile Asp Cys Thr Trp
        355                 360                 365
Asn Ile Glu Val Pro Asn Asn Gln His Val Lys Val Arg Phe Lys Phe
    370                 375                 380
Phe Tyr Leu Leu Glu Pro Gly Val Pro Ala Gly Thr Cys Pro Lys Asp
385                 390                 395                 400
Tyr Val Glu Ile Asn Gly Glu Lys Tyr Cys Gly Glu Arg Ser Gln Phe
                405                 410                 415
Val Val Thr Ser Asn Ser Asn Lys Ile Thr Val Arg Phe His Ser Asp
            420                 425                 430
Gln Ser Tyr Thr Asp Thr Gly Phe Leu Ala Glu Tyr Leu Ser Tyr Asp
        435                 440                 445
Ser Ser Asp Pro Cys Pro Gly Gln Phe Thr Cys Arg Thr Gly Arg Cys
    450                 455                 460
Ile Arg Lys Glu Leu Arg Cys Asp Gly Trp Ala Asp Cys Thr Asp His
465                 470                 475                 480
Ser Asp Glu Leu Asn Cys Ser Cys Asp Ala Gly His Gln Phe Thr Cys
                485                 490                 495
Lys Asn Lys Phe Cys Lys Pro Leu Phe Trp Val Cys Asp Ser Val Asn
            500                 505                 510
Asp Cys Gly Asp Asn Ser Asp Glu Gln Gly Cys Ser Cys Pro Ala Gln
```

```
        515                 520                 525
Thr Phe Arg Cys Ser Asn Gly Lys Cys Leu Ser Lys Ser Gln Gln Cys
    530                 535                 540
Asn Gly Lys Asp Asp Cys Gly Asp Gly Ser Asp Glu Ala Ser Cys Pro
545                 550                 555                 560
Lys Val Asn Val Val Thr Cys Thr Lys His Thr Tyr Arg Cys Leu Asn
                565                 570                 575
Gly Leu Cys Leu Ser Lys Gly Asn Pro Glu Cys Asp Gly Lys Glu Asp
            580                 585                 590
Cys Ser Asp Gly Ser Asp Glu Lys Asp Cys Asp Cys Gly Leu Arg Ser
        595                 600                 605
Phe Thr Arg Gln Ala Arg Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly
    610                 615                 620
Glu Trp Pro Trp Gln Val Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ile
625                 630                 635                 640
Cys Gly Ala Ser Leu Ile Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His
                645                 650                 655
Cys Tyr Ile Asp Asp Arg Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp
            660                 665                 670
Thr Ala Phe Leu Gly Leu His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly
        675                 680                 685
Val Gln Glu Arg Arg Leu Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn
    690                 695                 700
Asp Phe Thr Phe Asp Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro
705                 710                 715                 720
Ala Glu Tyr Ser Ser Met Val Arg Pro Ile Cys Leu Pro Asp Ala Ser
                725                 730                 735
His Val Phe Pro Ala Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His
            740                 745                 750
Thr Gln Tyr Gly Gly Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile
        755                 760                 765
Arg Val Ile Asn Gln Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile
    770                 775                 780
Thr Pro Arg Met Met Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser
785                 790                 795                 800
Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly
                805                 810                 815
Arg Ile Phe Gln Ala Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln
            820                 825                 830
Arg Asn Lys Pro Gly Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp
        835                 840                 845
Ile Lys Glu Asn Thr Gly Val
    850                 855
```

<210> 12
<211> 855
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 12

```
Met Gly Ser Asn Arg Gly Arg Lys Ala Gly Gly Gly Ser Gln Asp Phe
 1               5                  10                  15
Gly Ala Gly Leu Lys Tyr Asn Ser Arg Leu Glu Asn Met Asn Gly Phe
```

```
            20                  25                  30
Glu Glu Gly Val Glu Phe Leu Pro Ala Asn Asn Ala Lys Lys Val Glu
        35                  40                  45
Lys Arg Gly Pro Arg Arg Trp Val Val Leu Val Ala Val Leu Phe Ser
    50                  55                  60
Phe Leu Leu Leu Ser Leu Met Ala Gly Leu Leu Val Trp His Phe His
65                  70                  75                  80
Tyr Arg Asn Val Arg Val Gln Lys Val Phe Asn Gly His Leu Arg Ile
                85                  90                  95
Thr Asn Glu Ile Phe Leu Asp Ala Tyr Glu Asn Ser Thr Ser Thr Glu
            100                 105                 110
Phe Ile Ser Leu Ala Ser Gln Val Lys Glu Ala Leu Lys Leu Leu Tyr
        115                 120                 125
Asn Glu Val Pro Val Leu Gly Pro Tyr His Lys Lys Ser Ala Val Thr
    130                 135                 140
Ala Phe Ser Glu Gly Ser Val Ile Ala Tyr Tyr Trp Ser Glu Phe Ser
145                 150                 155                 160
Ile Pro Pro His Leu Ala Glu Glu Val Asp Arg Ala Met Ala Val Glu
                165                 170                 175
Arg Val Val Thr Leu Pro Pro Arg Ala Arg Ala Leu Lys Ser Phe Val
            180                 185                 190
Leu Thr Ser Val Val Ala Phe Pro Ile Asp Pro Arg Met Leu Gln Arg
        195                 200                 205
Thr Gln Asp Asn Ser Cys Ser Phe Ala Leu His Ala His Gly Ala Ala
    210                 215                 220
Val Thr Arg Phe Thr Thr Pro Gly Phe Pro Asn Ser Pro Tyr Pro Ala
225                 230                 235                 240
His Ala Arg Cys Gln Trp Val Leu Arg Gly Asp Ala Asp Ser Val Leu
                245                 250                 255
Ser Leu Thr Phe Arg Ser Phe Asp Val Ala Pro Cys Asp Glu His Gly
            260                 265                 270
Ser Asp Leu Val Thr Val Tyr Asp Ser Leu Ser Pro Met Glu Pro His
        275                 280                 285
Ala Val Val Arg Leu Cys Gly Thr Phe Ser Pro Ser Tyr Asn Leu Thr
    290                 295                 300
Phe Leu Ser Ser Gln Asn Val Phe Leu Val Thr Leu Ile Thr Asn Thr
305                 310                 315                 320
Asp Arg Arg His Pro Gly Phe Glu Ala Thr Phe Phe Gln Leu Pro Lys
                325                 330                 335
Met Ser Ser Cys Gly Gly Phe Leu Ser Asp Thr Gln Gly Thr Phe Ser
            340                 345                 350
Ser Pro Tyr Tyr Pro Gly His Tyr Pro Pro Asn Ile Asn Cys Thr Trp
        355                 360                 365
Asn Ile Lys Val Pro Asn Asn Arg Asn Val Lys Val Arg Phe Lys Leu
    370                 375                 380
Phe Tyr Leu Val Asp Pro Asn Val Pro Val Gly Ser Cys Thr Lys Asp
385                 390                 395                 400
Tyr Val Glu Ile Asn Gly Glu Lys Tyr Cys Gly Glu Arg Ser Gln Phe
                405                 410                 415
Val Val Ser Ser Asn Ser Ser Lys Ile Thr Val His Phe His Ser Asp
            420                 425                 430
His Ser Tyr Thr Asp Thr Gly Phe Leu Ala Glu Tyr Leu Ser Tyr Asp
        435                 440                 445
Ser Asn Asp Pro Cys Pro Gly Met Phe Met Cys Lys Thr Gly Arg Cys
```

```
    450                 455                 460
Ile Arg Lys Glu Leu Arg Cys Asp Gly Trp Ala Asp Cys Pro Asp Tyr
465                 470                 475                 480
Ser Asp Glu Arg Tyr Cys Arg Cys Asn Ala Thr His Gln Phe Thr Cys
                485                 490                 495
Lys Asn Gln Phe Cys Lys Pro Leu Phe Trp Val Cys Asp Ser Val Asn
            500                 505                 510
Asp Cys Gly Asp Gly Ser Asp Glu Glu Gly Cys Ser Cys Pro Ala Gly
        515                 520                 525
Ser Phe Lys Cys Ser Asn Gly Lys Cys Leu Pro Gln Ser Gln Lys Cys
    530                 535                 540
Asn Gly Lys Asp Asn Cys Gly Asp Gly Ser Asp Glu Ala Ser Cys Asp
545                 550                 555                 560
Ser Val Asn Val Val Ser Cys Thr Lys Tyr Thr Tyr Arg Cys Gln Asn
                565                 570                 575
Gly Leu Cys Leu Ser Lys Gly Asn Pro Glu Cys Asp Gly Lys Thr Asp
            580                 585                 590
Cys Ser Asp Gly Ser Asp Glu Lys Asn Cys Asp Cys Gly Leu Arg Ser
        595                 600                 605
Phe Thr Lys Gln Ala Arg Val Val Gly Gly Thr Asn Ala Asp Glu Gly
    610                 615                 620
Glu Trp Pro Trp Gln Val Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Leu
625                 630                 635                 640
Cys Gly Ala Ser Leu Ile Ser Pro Asp Trp Leu Val Ser Ala Ala His
                645                 650                 655
Cys Phe Gln Asp Asp Lys Asn Phe Lys Tyr Ser Asp Tyr Thr Met Trp
            660                 665                 670
Thr Ala Phe Leu Gly Leu Leu Asp Gln Ser Lys Arg Ser Ala Ser Gly
        675                 680                 685
Val Gln Glu Leu Lys Leu Lys Arg Ile Ile Thr His Pro Ser Phe Asn
    690                 695                 700
Asp Phe Thr Phe Asp Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Ser
705                 710                 715                 720
Val Glu Tyr Ser Thr Val Val Arg Pro Ile Cys Leu Pro Asp Ala Thr
                725                 730                 735
His Val Phe Pro Ala Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His
            740                 745                 750
Thr Lys Glu Gly Gly Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile
        755                 760                 765
Arg Val Ile Asn Gln Thr Thr Cys Glu Asp Leu Met Pro Gln Gln Ile
    770                 775                 780
Thr Pro Arg Met Met Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser
785                 790                 795                 800
Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro Leu Ser Ser Ala Glu Lys Asp Gly
                805                 810                 815
Arg Met Phe Gln Ala Gly Val Val Ser Trp Gly Glu Gly Cys Ala Gln
            820                 825                 830
Arg Asn Lys Pro Gly Val Tyr Thr Arg Leu Pro Val Val Arg Asp Trp
        835                 840                 845
Ile Lys Glu His Thr Gly Val
    850                 855
```

<210> 13

<211> 855
<212> PRT
<213> Rattus norvegicus

<400> 13

```
Met Gly Asn Asn Arg Gly Arg Lys Ala Gly Gly Gly Ser Gln Asp Phe
 1               5                  10                  15
Gly Ala Gly Leu Lys Tyr Asn Ser Arg Leu Glu Asn Met Asn Gly Phe
            20                  25                  30
Glu Glu Gly Val Glu Phe Leu Pro Val Asn Asn Ala Lys Gln Val Glu
        35                  40                  45
Lys Arg Gly Pro Arg Arg Trp Val Val Met Val Ala Val Val Phe Ser
    50                  55                  60
Phe Leu Leu Leu Ser Leu Met Ala Gly Leu Leu Val Trp His Phe His
65                  70                  75                  80
Tyr Arg Asn Val Arg Ile Gln Lys Val Phe Asn Gly His Leu Arg Ile
                85                  90                  95
Thr Asn Glu Asn Phe Leu Asp Ala Tyr Glu Asn Ser Thr Ser Thr Glu
            100                 105                 110
Phe Ile Ser Leu Ala Ser Gln Val Lys Glu Ala Leu Lys Leu Met Tyr
        115                 120                 125
Ser Glu Val Pro Val Leu Gly Pro Tyr His Lys Lys Ser Thr Val Thr
    130                 135                 140
Ala Phe Ser Glu Gly Ser Val Ile Ala Tyr Tyr Trp Ser Glu Phe Ser
145                 150                 155                 160
Ile Pro Pro His Leu Glu Glu Glu Val Asp Arg Ala Met Ala Val Glu
                165                 170                 175
Arg Val Val Thr Leu Pro Pro Arg Ala Arg Ala Leu Lys Ser Phe Val
            180                 185                 190
Leu Thr Ser Val Val Ala Phe Pro Ile Asp Pro Arg Met Leu Gln Arg
        195                 200                 205
Thr Gln Asp Asn Ser Cys Ser Phe Ala Leu His Ala Arg Gly Arg Thr
    210                 215                 220
Val Thr Arg Phe Thr Thr Pro Gly Phe Pro Asn Ser Pro Tyr Pro Ala
225                 230                 235                 240
His Ala Arg Cys Gln Trp Val Leu Arg Gly Asp Ala Asp Ser Val Leu
                245                 250                 255
Ser Leu Thr Phe Arg Ser Phe Asp Val Ala Pro Cys Asp Gly His Asp
            260                 265                 270
Ser Asp Leu Val Thr Val Tyr Asp Ser Leu Ser Pro Met Glu Pro His
        275                 280                 285
Ala Val Val Arg Leu Cys Gly Thr Phe Ser Pro Ser Tyr Asn Leu Thr
    290                 295                 300
Phe Leu Ser Ser Gln Asn Val Phe Leu Val Thr Leu Ile Thr Asn Thr
305                 310                 315                 320
Asp Arg Arg His Pro Gly Phe Glu Ala Thr Phe Phe Gln Leu Pro Lys
                325                 330                 335
Met Ser Ser Cys Gly Gly Leu Leu Ser Glu Ala Gln Gly Thr Phe Ser
            340                 345                 350
Ser Pro Tyr Tyr Pro Gly His Tyr Pro Pro Asn Ile Asn Cys Thr Trp
        355                 360                 365
Asn Ile Lys Val Pro Asn Asn Arg Asn Val Lys Val Arg Phe Lys Leu
    370                 375                 380
Phe Tyr Leu Val Asp Pro Asn Ile Pro Val Gly Ser Cys Thr Lys Asp
```

385 390 395 400
Tyr Val Glu Ile Asn Gly Glu Lys Phe Cys Gly Glu Arg Ser Gln Phe
405 410 415
Val Val Ser Ser Asn Ser Ser Lys Ile Thr Val His Phe His Ser Asp
420 425 430
His Ser Tyr Thr Asp Thr Gly Phe Leu Ala Glu Tyr Leu Ser Tyr Asp
435 440 445
Ser Asn Asp Pro Cys Pro Gly Met Phe Met Cys Lys Thr Gly Arg Cys
450 455 460
Ile Arg Lys Asp Leu Arg Cys Asp Gly Trp Ala Asp Cys Pro Asp Tyr
465 470 475 480
Ser Asp Glu Arg His Cys Arg Cys Asn Ala Thr His Gln Phe Met Cys
485 490 495
Lys Asn Gln Phe Cys Lys Pro Leu Phe Trp Val Cys Asp Ser Val Asn
500 505 510
Asp Cys Gly Asp Gly Ser Asp Glu Glu Gly Cys Ser Cys Pro Ala Gly
515 520 525
Ser Phe Lys Cys Ser Asn Gly Lys Cys Leu Pro Gln Ser Gln Gln Cys
530 535 540
Asn Gly Lys Asp Asp Cys Gly Asp Gly Ser Asp Glu Ala Ser Cys Asp
545 550 555 560
Asn Val Asn Ala Val Ser Cys Thr Lys Tyr Thr Tyr Arg Cys Gln Asn
565 570 575
Gly Leu Cys Leu Asn Lys Gly Asn Pro Glu Cys Asp Gly Lys Lys Asp
580 585 590
Cys Ser Asp Gly Ser Asp Glu Lys Asn Cys Asp Cys Gly Leu Arg Ser
595 600 605
Phe Thr Lys Gln Ala Arg Val Val Gly Gly Thr Asn Ala Asp Glu Gly
610 615 620
Glu Trp Pro Trp Gln Val Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Leu
625 630 635 640
Cys Gly Ala Ser Leu Ile Ser Pro Asp Trp Leu Val Ser Ala Ala His
645 650 655
Cys Phe Gln Asp Glu Thr Ile Phe Lys Tyr Ser Asp His Thr Met Trp
660 665 670
Thr Ala Phe Leu Gly Leu Leu Asp Gln Ser Lys Arg Ser Ala Ser Gly
675 680 685
Val Gln Glu His Lys Leu Lys Arg Ile Ile Thr His Pro Ser Phe Asn
690 695 700
Asp Phe Thr Phe Asp Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro
705 710 715 720
Ala Glu Tyr Ser Thr Val Val Arg Pro Ile Cys Leu Pro Asp Asn Thr
725 730 735
His Val Phe Pro Ala Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His
740 745 750
Thr Lys Glu Gly Gly Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile
755 760 765
Arg Val Ile Asn Gln Thr Thr Cys Glu Glu Leu Leu Pro Gln Gln Ile
770 775 780
Thr Pro Arg Met Met Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser
785 790 795 800
Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Lys Asp Gly
805 810 815
Arg Ile Phe Gln Ala Gly Val Val Ser Trp Gly Glu Gly Cys Ala Gln

```
            820                 825                 830
Arg Asn Lys Pro Gly Val Tyr Thr Arg Ile Pro Glu Val Arg Asp Trp
        835                 840                 845
Ile Lys Glu Gln Thr Gly Val
    850                 855
```

<210> 14
<211> 263
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> chymotrypsin B

<400> 14

```
Met Ala Phe Leu Trp Leu Leu Ser Cys Trp Ala Leu Leu Gly Thr Thr
 1               5                  10                  15
Phe Gly Cys Gly Val Pro Ala Ile His Pro Val Leu Ser Gly Leu Ser
            20                  25                  30
Arg Ile Val Asn Gly Glu Asp Ala Val Pro Gly Ser Trp Pro Trp Gln
        35                  40                  45
Val Ser Leu Gln Asp Lys Thr Gly Phe His Phe Cys Gly Gly Ser Leu
    50                  55                  60
Ile Ser Glu Asp Trp Val Val Thr Ala Ala His Cys Gly Val Arg Thr
65                  70                  75                  80
Ser Asp Val Val Val Ala Gly Glu Phe Asp Gln Gly Ser Asp Glu Glu
                85                  90                  95
Asn Ile Gln Val Leu Lys Ile Ala Lys Val Phe Lys Asn Pro Lys Phe
            100                 105                 110
Ser Ile Leu Thr Val Asn Asn Asp Ile Thr Leu Leu Lys Leu Ala Thr
        115                 120                 125
Pro Ala Arg Phe Ser Gln Thr Val Ser Ala Val Cys Leu Pro Ser Ala
    130                 135                 140
Asp Asp Asp Phe Pro Ala Gly Thr Leu Cys Ala Thr Thr Gly Trp Gly
145                 150                 155                 160
Lys Thr Lys Tyr Asn Ala Asn Lys Thr Pro Asp Lys Leu Gln Gln Ala
                165                 170                 175
Ala Leu Pro Leu Leu Ser Asn Ala Glu Cys Lys Lys Ser Trp Gly Arg
            180                 185                 190
Arg Ile Thr Asp Val Met Ile Cys Ala Gly Ala Ser Gly Val Ser Ser
        195                 200                 205
Cys Met Gly Asp Ser Gly Gly Pro Leu Val Cys Gln Lys Asp Gly Ala
    210                 215                 220
Trp Thr Leu Val Gly Ile Val Ser Trp Gly Ser Asp Thr Cys Ser Thr
225                 230                 235                 240
Ser Ser Pro Gly Val Tyr Ala Arg Val Thr Lys Leu Ile Pro Trp Val
                245                 250                 255
Gln Lys Ile Leu Ala Ala Asn
            260
```

<210> 15
<211> 865

<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> chymotrypsin B

<400> 15
ccctgccagc ggcaccatgg ctttcctctg gctcctctcc tgctgggccc tcctgggtac 60
caccttcggc tgcggggtcc ccgccatcca ccctgtgctc agcggcctgt ccaggatcgt 120
gaatggggag gacgccgtcc ccggctcctg gccctggcag gtgtccctgc aggacaaaac 180
cggcttccac ttctgcgggg gctccctcat cagcgaggac tgggtggtca ccgctgccca 240
ctgcggggtc aggacctccg acgtggtcgt ggctggggag tttgaccagg gctctgacga 300
ggagaacatc caggtcctga agatcgccaa ggtcttcaag aaccccaagt tcagcattct 360
gaccgtgaac aatgacatca ccctgctgaa gctggccaca cctgcccgct tctcccagac 420
agtgtccgcc gtgtgcctgc ccagcgccga cgacgacttc cccgcgggga cactgtgtgc 480
caccacaggc tggggcaaga ccaagtacaa cgccaacaag acccctgaca agctgcagca 540
ggcagccctg cccctcctgt ccaatgccga atgcaagaag tcctggggca ggaggatcac 600
cgacgtgatg atctgtgccg gggccagtgg cgtctcctcc tgcatgggcg actctggcgg 660
tcccctggtc tgccaaaagg atggagcctg gaccctggtg ggcattgtgt cctggggcag 720
cgacacctgc tccacctcca gccctggcgt gtacgcccgt gtcaccaagc tcataccttg 780
ggtgcagaag atcctggctg ccaactgagc ccgcggctcc ctccgaccct gctccccaca 840
gagcctcagt aaacccatgg aacac 865

<210> 16
<211> 1637
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Protein bổ thể C3: chuỗi trưởng thành 2

<400> 16
Ser Pro Met Tyr Ser Ile Ile Thr Pro Asn Ile Leu Arg Leu Glu Ser
 1   5   10   15
Glu Glu Thr Met Val Leu Glu Ala His Asp Ala Gln Gly Asp Val Pro
            20   25   30
Val Thr Val Thr Val His Asp Phe Pro Gly Lys Lys Leu Val Leu Ser
        35   40   45
Ser Glu Lys Thr Val Leu Thr Pro Ala Thr Asn His Met Gly Asn Val
    50   55   60
Thr Phe Thr Ile Pro Ala Asn Arg Glu Phe Lys Ser Glu Lys Gly Arg
65   70   75   80
Asn Lys Phe Val Thr Val Gln Ala Thr Phe Gly Thr Gln Val Val Glu
                85   90   95
Lys Val Val Leu Val Ser Leu Gln Ser Gly Tyr Leu Phe Ile Gln Thr
            100   105   110
Asp Lys Thr Ile Tyr Thr Pro Gly Ser Thr Val Leu Tyr Arg Ile Phe
        115   120   125
Thr Val Asn His Lys Leu Leu Pro Val Gly Arg Thr Val Met Val Asn
    130   135   140
Ile Glu Asn Pro Glu Gly Ile Pro Val Lys Gln Asp Ser Leu Ser Ser
145   150   155   160
Gln Asn Gln Leu Gly Val Leu Pro Leu Ser Trp Asp Ile Pro Glu Leu
                165   170   175

```
Val Asn Met Gly Gln Trp Lys Ile Arg Ala Tyr Tyr Glu Asn Ser Pro
            180                 185                 190
Gln Gln Val Phe Ser Thr Glu Phe Glu Val Lys Glu Tyr Val Leu Pro
        195                 200                 205
Ser Phe Glu Val Ile Val Glu Pro Thr Glu Lys Phe Tyr Tyr Ile Tyr
    210                 215                 220
Asn Glu Lys Gly Leu Glu Val Thr Ile Thr Ala Arg Phe Leu Tyr Gly
225                 230                 235                 240
Lys Lys Val Glu Gly Thr Ala Phe Val Ile Phe Gly Ile Gln Asp Gly
                245                 250                 255
Glu Gln Arg Ile Ser Leu Pro Glu Ser Leu Lys Arg Ile Pro Ile Glu
            260                 265                 270
Asp Gly Ser Gly Glu Val Val Leu Ser Arg Lys Val Leu Leu Asp Gly
        275                 280                 285
Val Gln Asn Pro Arg Ala Glu Asp Leu Val Gly Lys Ser Leu Tyr Val
    290                 295                 300
Ser Ala Thr Val Ile Leu His Ser Gly Ser Asp Met Val Gln Ala Glu
305                 310                 315                 320
Arg Ser Gly Ile Pro Ile Val Thr Ser Pro Tyr Gln Ile His Phe Thr
                325                 330                 335
Lys Thr Pro Lys Tyr Phe Lys Pro Gly Met Pro Phe Asp Leu Met Val
            340                 345                 350
Phe Val Thr Asn Pro Asp Gly Ser Pro Ala Tyr Arg Val Pro Val Ala
        355                 360                 365
Val Gln Gly Glu Asp Thr Val Gln Ser Leu Thr Gln Gly Asp Gly Val
    370                 375                 380
Ala Lys Leu Ser Ile Asn Thr His Pro Ser Gln Lys Pro Leu Ser Ile
385                 390                 395                 400
Thr Val Arg Thr Lys Lys Gln Glu Leu Ser Glu Ala Glu Gln Ala Thr
                405                 410                 415
Arg Thr Met Gln Ala Leu Pro Tyr Ser Thr Val Gly Asn Ser Asn Asn
            420                 425                 430
Tyr Leu His Leu Ser Val Leu Arg Thr Glu Leu Arg Pro Gly Glu Thr
        435                 440                 445
Leu Asn Val Asn Phe Leu Leu Arg Met Asp Arg Ala His Glu Ala Lys
    450                 455                 460
Ile Arg Tyr Tyr Thr Tyr Leu Ile Met Asn Lys Gly Arg Leu Leu Lys
465                 470                 475                 480
Ala Gly Arg Gln Val Arg Glu Pro Gly Gln Asp Leu Val Val Leu Pro
                485                 490                 495
Leu Ser Ile Thr Thr Asp Phe Ile Pro Ser Phe Arg Leu Val Ala Tyr
            500                 505                 510
Tyr Thr Leu Ile Gly Ala Ser Gly Gln Arg Glu Val Val Ala Asp Ser
        515                 520                 525
Val Trp Val Asp Val Lys Asp Ser Cys Val Gly Ser Leu Val Val Lys
    530                 535                 540
Ser Gly Gln Ser Glu Asp Arg Gln Pro Val Pro Gly Gln Gln Met Thr
545                 550                 555                 560
Leu Lys Ile Glu Gly Asp His Gly Ala Arg Val Val Leu Val Ala Val
                565                 570                 575
Asp Lys Gly Val Phe Val Leu Asn Lys Lys Asn Lys Leu Thr Gln Ser
            580                 585                 590
Lys Ile Trp Asp Val Val Glu Lys Ala Asp Ile Gly Cys Thr Pro Gly
        595                 600                 605
```

```
Ser Gly Lys Asp Tyr Ala Gly Val Phe Ser Asp Ala Gly Leu Thr Phe
    610                 615                 620
Thr Ser Ser Ser Gly Gln Gln Thr Ala Gln Arg Ala Glu Leu Gln Cys
625                 630                 635                 640
Pro Gln Pro Ala Ala Ser Val Gln Leu Thr Glu Lys Arg Met Asp Lys
                645                 650                 655
Val Gly Lys Tyr Pro Lys Glu Leu Arg Lys Cys Cys Glu Asp Gly Met
            660                 665                 670
Arg Glu Asn Pro Met Arg Phe Ser Cys Gln Arg Arg Thr Arg Phe Ile
        675                 680                 685
Ser Leu Gly Glu Ala Cys Lys Lys Val Phe Leu Asp Cys Cys Asn Tyr
    690                 695                 700
Ile Thr Glu Leu Arg Arg Gln His Ala Arg Ala Ser His Leu Gly Leu
705                 710                 715                 720
Ala Arg Ser Asn Leu Asp Glu Asp Ile Ile Ala Glu Glu Asn Ile Val
                725                 730                 735
Ser Arg Ser Glu Phe Pro Glu Ser Trp Leu Trp Asn Val Glu Asp Leu
            740                 745                 750
Lys Glu Pro Pro Lys Asn Gly Ile Ser Thr Lys Leu Met Asn Ile Phe
        755                 760                 765
Leu Lys Asp Ser Ile Thr Thr Trp Glu Ile Leu Ala Val Ser Met Ser
    770                 775                 780
Asp Lys Lys Gly Ile Cys Val Ala Asp Pro Phe Glu Val Thr Val Met
785                 790                 795                 800
Gln Asp Phe Phe Ile Asp Leu Arg Leu Pro Tyr Ser Val Val Arg Asn
                805                 810                 815
Glu Gln Val Glu Ile Arg Ala Val Leu Tyr Asn Tyr Arg Gln Asn Gln
            820                 825                 830
Glu Leu Lys Val Arg Val Glu Leu Leu His Asn Pro Ala Phe Cys Ser
        835                 840                 845
Leu Ala Thr Thr Lys Arg Arg His Gln Gln Thr Val Thr Ile Pro Pro
    850                 855                 860
Lys Ser Ser Leu Ser Val Pro Tyr Val Ile Val Pro Leu Lys Thr Gly
865                 870                 875                 880
Leu Gln Glu Val Glu Val Lys Ala Ala Val Tyr His His Phe Ile Ser
                885                 890                 895
Asp Gly Val Arg Lys Ser Leu Lys Val Val Pro Glu Gly Ile Arg Met
            900                 905                 910
Asn Lys Thr Val Ala Val Arg Thr Leu Asp Pro Glu Arg Leu Gly Arg
        915                 920                 925
Glu Gly Val Gln Lys Glu Asp Ile Pro Pro Ala Asp Leu Ser Asp Gln
    930                 935                 940
Val Pro Asp Thr Glu Ser Glu Thr Arg Ile Leu Leu Gln Gly Thr Pro
945                 950                 955                 960
Val Ala Gln Met Thr Glu Asp Ala Val Asp Ala Glu Arg Leu Lys His
                965                 970                 975
Leu Ile Val Thr Pro Ser Gly Cys Gly Glu Gln Asn Met Ile Gly Met
            980                 985                 990
Thr Pro Thr Val Ile Ala Val His Tyr Leu Asp Glu Thr Glu Gln Trp
        995                 1000                1005
Glu Lys Phe Gly Leu Glu Lys Arg Gln Gly Ala Leu Glu Leu Ile Lys
    1010                1015                1020
Lys Gly Tyr Thr Gln Gln Leu Ala Phe Arg Gln Pro Ser Ser Ala Phe
1025                1030                1035                1040
```

```
Ala Ala Phe Val Lys Arg Ala Pro Ser Thr Trp Leu Thr Ala Tyr Val
                1045                1050                1055
Val Lys Val Phe Ser Leu Ala Val Asn Leu Ile Ala Ile Asp Ser Gln
            1060                1065                1070
Val Leu Cys Gly Ala Val Lys Trp Leu Ile Leu Glu Lys Gln Lys Pro
        1075                1080                1085
Asp Gly Val Phe Gln Glu Asp Ala Pro Val Ile His Gln Glu Met Ile
    1090                1095                1100
Gly Gly Leu Arg Asn Asn Asn Glu Lys Asp Met Ala Leu Thr Ala Phe
1105                1110                1115                1120
Val Leu Ile Ser Leu Gln Glu Ala Lys Asp Ile Cys Glu Glu Gln Val
                1125                1130                1135
Asn Ser Leu Pro Gly Ser Ile Thr Lys Ala Gly Asp Phe Leu Glu Ala
            1140                1145                1150
Asn Tyr Met Asn Leu Gln Arg Ser Tyr Thr Val Ala Ile Ala Gly Tyr
        1155                1160                1165
Ala Leu Ala Gln Met Gly Arg Leu Lys Gly Pro Leu Leu Asn Lys Phe
    1170                1175                1180
Leu Thr Thr Ala Lys Asp Lys Asn Arg Trp Glu Asp Pro Gly Lys Gln
1185                1190                1195                1200
Leu Tyr Asn Val Glu Ala Thr Ser Tyr Ala Leu Leu Ala Leu Leu Gln
                1205                1210                1215
Leu Lys Asp Phe Asp Phe Val Pro Pro Val Val Arg Trp Leu Asn Glu
            1220                1225                1230
Gln Arg Tyr Tyr Gly Gly Gly Tyr Gly Ser Thr Gln Ala Thr Phe Met
        1235                1240                1245
Val Phe Gln Ala Leu Ala Gln Tyr Gln Lys Asp Ala Pro Asp His Gln
    1250                1255                1260
Glu Leu Asn Leu Asp Val Ser Leu Gln Leu Pro Ser Arg Ser Ser Lys
1265                1270                1275                1280
Ile Thr His Arg Ile His Trp Glu Ser Ala Ser Leu Leu Arg Ser Glu
                1285                1290                1295
Glu Thr Lys Glu Asn Glu Gly Phe Thr Val Thr Ala Glu Gly Lys Gly
            1300                1305                1310
Gln Gly Thr Leu Ser Val Val Thr Met Tyr His Ala Lys Ala Lys Asp
        1315                1320                1325
Gln Leu Thr Cys Asn Lys Phe Asp Leu Lys Val Thr Ile Lys Pro Ala
    1330                1335                1340
Pro Glu Thr Glu Lys Arg Pro Gln Asp Ala Lys Asn Thr Met Ile Leu
1345                1350                1355                1360
Glu Ile Cys Thr Arg Tyr Arg Gly Asp Gln Asp Ala Thr Met Ser Ile
                1365                1370                1375
Leu Asp Ile Ser Met Met Thr Gly Phe Ala Pro Asp Thr Asp Asp Leu
            1380                1385                1390
Lys Gln Leu Ala Asn Gly Val Asp Arg Tyr Ile Ser Lys Tyr Glu Leu
        1395                1400                1405
Asp Lys Ala Phe Ser Asp Arg Asn Thr Leu Ile Ile Tyr Leu Asp Lys
    1410                1415                1420
Val Ser His Ser Glu Asp Asp Cys Leu Ala Phe Lys Val His Gln Tyr
1425                1430                1435                1440
Phe Asn Val Glu Leu Ile Gln Pro Gly Ala Val Lys Val Tyr Ala Tyr
                1445                1450                1455
Tyr Asn Leu Glu Glu Ser Cys Thr Arg Phe Tyr His Pro Glu Lys Glu
            1460                1465                1470
```

```
Asp Gly Lys Leu Asn Lys Leu Cys Arg Asp Glu Leu Cys Arg Cys Ala
        1475                1480                1485
Glu Glu Asn Cys Phe Ile Gln Lys Ser Asp Asp Lys Val Thr Leu Glu
    1490                1495                1500
Glu Arg Leu Asp Lys Ala Cys Glu Pro Gly Val Asp Tyr Val Tyr Lys
1505                1510                1515                1520
Thr Arg Leu Val Lys Val Gln Leu Ser Asn Asp Phe Asp Glu Tyr Ile
                1525                1530                1535
Met Ala Ile Glu Gln Thr Ile Lys Ser Gly Ser Asp Glu Val Gln Val
            1540                1545                1550
Gly Gln Gln Arg Thr Phe Ile Ser Pro Ile Lys Cys Arg Glu Ala Leu
        1555                1560                1565
Lys Leu Glu Glu Lys Lys His Tyr Leu Met Trp Gly Leu Ser Ser Asp
    1570                1575                1580
Phe Trp Gly Glu Lys Pro Asn Leu Ser Tyr Ile Ile Gly Lys Asp Thr
1585                1590                1595                1600
Trp Val Glu His Trp Pro Glu Glu Asp Glu Cys Gln Asp Glu Glu Asn
                1605                1610                1615
Gln Lys Gln Cys Gln Asp Leu Gly Ala Phe Thr Glu Ser Met Val Val
            1620                1625                1630
Phe Gly Cys Pro Asn
        1635
```

<210> 17
<211> 4
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Vị trí phân cắt của C3 convertaza 748-749

<400> 17
Gly Leu Ala Arg
1

<210> 18
<211> 4
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Vị trí phân cắt của Yếu tố I 954-955

<400> 18
Arg Leu Gly Arg
1

<210> 19
<211> 4
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Vị trí phân cắt của Yếu tố I 1303-1304

<400> 19
Leu Pro Ser Arg
 1

<210> 20
<211> 4
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Vị trí phân cắt của Yếu tố I 1320-1321

<400> 20
Ser Leu Leu Arg
 1

<210> 21
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

I41R/F97T/Ins97aE/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192E

<400> 21
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
 1   5   10   15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Arg Cys Gly Ala Ser Leu Ile
            20   25   30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
        35   40   45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
    50   55   60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65   70   75   80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Thr Glu Gly Leu Asp
                85   90   95
Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
            100   105   110
Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
        115   120   125
Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
    130   135   140
Thr Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145   150   155   160

```
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met
                165                 170                 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Glu Gly Asp Ser
            180                 185                 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
        195                 200                 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
    210                 215                 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225                 230                 235                 240
Gly Val
```

<210> 22
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/F97T/ins97aE/T98G/F99L
/C122S/G151N/Q175L/Q192D

<400> 22

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

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240
Gly Val

<210> 23
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38H/I41A/D60bT/F60eK/Y60gW/F97T/ins97aE/T98G/F99L
/C122S/G151N/Q175L/Q192D

<400> 23
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ala Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Thr Arg
35 40 45
Gly Lys Arg Trp Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Thr Glu Gly Leu Asp
85 90 95
Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110
Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125
Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140
Thr Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Asp Gly Asp Ser
180 185 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
210 215 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240
Gly Val

<210> 24
<211> 242

<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/F97D/ins97aV/T98P/F99L
/C122S/G151H/Q175L/Q192E

<400> 24
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Thr Arg
35 40 45
Gly Ser Arg Trp Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Asp Val Pro Leu Asp
85 90 95
Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110
Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125
Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140
Thr His Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Glu Gly Asp Ser
180 185 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
210 215 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240
Gly Val

<210> 25
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/F97D/ins97aV/T98P/F99L
/C122S/G151H/Q175L/Q192D

<400> 25
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
 1   5   10   15
Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
            20   25   30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Thr Arg
        35   40   45
Gly Ser Arg Trp Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
    50   55   60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65   70   75   80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Asp Val Pro Leu Asp
                85   90   95
Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
            100   105   110
Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
        115   120   125
Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
    130   135   140
Thr His Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145   150   155   160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met
                165   170   175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Asp Gly Asp Ser
            180   185   190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
        195   200   205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
    210   215   220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225   230   235   240
Gly Val

<210> 26
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38H/I41A/D60bT/F60eK/Y60gW/F97T/ins97aE/T98G/F99L
/C122S/G151H/Q175L/Q192D

<400> 26
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
 1   5   10   15
Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ala Cys Gly Ala Ser Leu Ile
            20   25   30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Thr Arg
        35   40   45
Gly Lys Arg Trp Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

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

<210> 27
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/F97D/ins97aV/T98P/F99L
/C122S/G151N/Q175L/Q192D

<400> 27

```
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
 1               5                  10                  15
Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
            20                  25                  30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Thr Arg
        35                  40                  45
Gly Ser Arg Trp Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
    50                  55                  60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65                  70                  75                  80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Asp Val Pro Leu Asp
                85                  90                  95
Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
            100                 105                 110
Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
```

```
        115                 120                 125
Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
    130                 135                 140
Thr Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145                 150                 155                 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met
                165                 170                 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Asp Gly Asp Ser
            180                 185                 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
        195                 200                 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
    210                 215                 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225                 230                 235                 240
Gly Val
```

<210> 28
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/F97T/ins97aE/T98G/F99L
/C122S/G151H/Q175L/Q192D

<400> 28

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

```
            180                 185                 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
        195                 200                 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
    210                 215                 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225                 230                 235                 240
Gly Val
```

<210> 29
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96I/F97Y/ins97aN/T98G /F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D

<400> 29

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

<210> 30
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97D/ins97aA/T98P
/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D

<400> 30
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Thr Arg
35 40 45
Gly Ser Arg Trp Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Lys Asp Ala Pro Leu Asp
85 90 95
Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110
Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125
Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140
Thr His Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Asp Gly Asp Ser
180 185 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
210 215 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240
Gly Val

<210> 31
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96P/F97W/ins97aN/T98G
/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192E

<400> 31
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ala Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Val Arg
35 40 45
Gly Arg Arg Trp Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Pro Trp Asn Gly Leu Asp
85 90 95
Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110
Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125
Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140
Thr Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Glu Gly Asp Ser
180 185 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
210 215 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240
Gly Val

<210> 32
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96I/F97N/T98G/F99L/C1
22S/G151N/Q175L/Q192D

<400> 32
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

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

<210> 33
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96Y/F97E/ins97aV/T98G
/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D

<400> 33

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

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

<210> 34
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96L/F97D/ins97aG/T98N
/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192E

<400> 34
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Thr Arg
35 40 45
Gly Ser Arg Trp Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Leu Asp Gly Asn Leu Asp
85 90 95
Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110
Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125
Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly

```
    130                 135                 140
Thr His Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145                 150                 155                 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met
                165                 170                 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Glu Gly Asp Ser
            180                 185                 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
        195                 200                 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
    210                 215                 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225                 230                 235                 240
Gly Val
```

<210> 35
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P
/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D

<400> 35

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

```
        195                 200                 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
    210                 215                 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225                 230                 235                 240
Gly Val
```

<210> 36
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96V/F97G/ins97aV/T98P /F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D

<400> 36

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

<210> 37
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97D/ins97aA/T98P
/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D

<400> 37
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Thr Arg
35 40 45
Gly Ser Arg Trp Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Lys Asp Ala Pro Leu Asp
85 90 95
Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110
Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125
Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140
Thr Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Asp Gly Asp Ser
180 185 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
210 215 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240
Gly Val

<210> 38
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/F97G/ins97aV/T98P/F99L
/C122S/G151H/Q175L/Q192D

<400> 38
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Thr Arg
35 40 45
Gly Ser Arg Trp Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Gly Val Pro Leu Asp
85 90 95
Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110
Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125
Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140
Thr His Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Asp Gly Asp Ser
180 185 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
210 215 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240
Gly Val

<210> 39
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/ins97aV/T98P/F99L
/C122S/G151H/Q175L/Q192D

<400> 39
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile

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

<210> 40
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P
/F99L/C122S/G151H/Q175L

<400> 40

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

```
                85                  90                  95
Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
            100                 105                 110
Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
        115                 120                 125
Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
    130                 135                 140
Thr His Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145                 150                 155                 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met
                165                 170                 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser
            180                 185                 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
        195                 200                 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
    210                 215                 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225                 230                 235                 240
Gly Val
```

<210> 41
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
I41E/F99L/C122S/G151N/Q192T

<400> 41

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

```
                165                 170                 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Thr Gly Asp Ser Gly
            180                 185                 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
        195                 200                 205
Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
    210                 215                 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225                 230                 235                 240
Val
```

<210> 42
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza I41D/C122S/G151N/Q192T

<400> 42

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

<210> 43
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
I41S/F99L/C122S/G151N/Q192V

<400> 43
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Phe Thr Leu Asp Tyr
85 90 95
Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
100 105 110
Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
115 120 125
Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
130 135 140
Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145 150 155 160
Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
165 170 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Val Gly Asp Ser Gly
180 185 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
195 200 205
Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
210 215 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240
Val

<210> 44
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

I41E/F99L/C122S/G151N/Q192T

<400> 44
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Glu Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Phe Thr Leu Asp Tyr
85 90 95
Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
100 105 110
Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
115 120 125
Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
130 135 140
Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145 150 155 160
Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
165 170 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Thr Gly Asp Ser Gly
180 185 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
195 200 205
Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
210 215 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240
Val

<210> 45
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
I41D/Y59F/D96E/F99L/C122S/G151N/Q192T

<400> 45
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Asp Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Phe Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

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

<210> 46
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
I41D/Y59F/C122S/G151N/Q192T

<400> 46

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

```
    130                 135                 140
Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145                 150                 155                 160
Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
                165                 170                 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Thr Gly Asp Ser Gly
            180                 185                 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
        195                 200                 205
Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
    210                 215                 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225                 230                 235                 240
Val
```

<210> 47
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L
/C122S/G151H/Q175L/Q192D

<400> 47

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

```
        195                 200                 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
    210                 215                 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225                 230                 235                 240
Gly Val
```

<210> 48
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38H/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L
/C122S/G151H/Q175L/Q192D

<400> 48

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

<210> 49
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38H/I41S/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/
C122S/G151H/Q175L/Q192D

<400> 49
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Gly Ser Arg Trp Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Lys Gly Val Pro Leu Asp
85 90 95
Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110
Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125
Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140
Thr His Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Asp Gly Asp Ser
180 185 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
210 215 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240
Gly Val

<210> 50
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38H/I41S/D60bT/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/
C122S/G151H/Q175L/Q192D

<400> 50
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Thr Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Trp Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Lys Gly Val Pro Leu Asp
85 90 95
Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110
Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125
Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140
Thr His Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Asp Gly Asp Ser
180 185 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
210 215 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240
Gly Val

<210> 51
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38H/I41S/D60bT/F60eS/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/
C122S/G151H/Q175L/Q192D

<400> 51
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile

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

<210> 52
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D

<400> 52

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

```
                85                  90                  95
Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
            100                 105                 110
Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
        115                 120                 125
Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
    130                 135                 140
His Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145                 150                 155                 160
Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
                165                 170                 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Asp Gly Asp Ser Gly
            180                 185                 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
        195                 200                 205
Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
    210                 215                 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225                 230                 235                 240
Val
```

<210> 53
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/F99L /C122S/G151H/Q175L/Q192D

<400> 53

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

```
145                 150                 155                 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met
                165                 170                 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Asp Gly Asp Ser
            180                 185                 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
        195                 200                 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
    210                 215                 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225                 230                 235                 240
Gly Val
```

<210> 54
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P /C122S/G151H/Q175L/Q192D

<400> 54

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

```
    210                 215                 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225                 230                 235                 240
Gly Val
```

<210> 55
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P /F99L/C122S/Q175L/Q192D

<400> 55

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

<210> 56

<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P
/F99L/C122S/G151H/Q192D

<400> 56
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Thr Arg
35 40 45
Gly Ser Arg Trp Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Lys Gly Val Pro Leu Asp
85 90 95
Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110
Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125
Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140
Thr His Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Asp Gly Asp Ser
180 185 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
210 215 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240
Gly Val

<210> 57
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38H/I41S/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q192D

<400> 57
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Lys Gly Val Pro Leu Asp
85 90 95
Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110
Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125
Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140
Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Asp Gly Asp Ser
180 185 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
210 215 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240
Gly Val

<210> 58
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

I41S/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192D

<400> 58
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30

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

<210> 59
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38H/I41S/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/
Q192D

<400> 59

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

```
                85                  90                  95
Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
            100                 105                 110
Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
        115                 120                 125
Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
    130                 135                 140
Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145                 150                 155                 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met
                165                 170                 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Asp Gly Asp Ser
            180                 185                 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
        195                 200                 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
    210                 215                 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225                 230                 235                 240
Gly Val
```

<210> 60
<211> 855
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1)
pro-peptit 381S 674V

<400> 60

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

```
Ile Pro Gln His Leu Val Glu Glu Ala Glu Arg Val Met Ala Glu Glu
                165                 170                 175
Arg Val Val Met Leu Pro Pro Arg Ala Arg Ser Leu Lys Ser Phe Val
            180                 185                 190
Val Thr Ser Val Val Ala Phe Pro Thr Asp Ser Lys Thr Val Gln Arg
        195                 200                 205
Thr Gln Asp Asn Ser Cys Ser Phe Gly Leu His Ala Arg Gly Val Glu
    210                 215                 220
Leu Met Arg Phe Thr Thr Pro Gly Phe Pro Asp Ser Pro Tyr Pro Ala
225                 230                 235                 240
His Ala Arg Cys Gln Trp Ala Leu Arg Gly Asp Ala Asp Ser Val Leu
                245                 250                 255
Ser Leu Thr Phe Arg Ser Phe Asp Leu Ala Ser Cys Asp Glu Arg Gly
            260                 265                 270
Ser Asp Leu Val Thr Val Tyr Asn Thr Leu Ser Pro Met Glu Pro His
        275                 280                 285
Ala Leu Val Gln Leu Cys Gly Thr Tyr Pro Pro Ser Tyr Asn Leu Thr
    290                 295                 300
Phe His Ser Ser Gln Asn Val Leu Leu Ile Thr Leu Ile Thr Asn Thr
305                 310                 315                 320
Glu Arg Arg His Pro Gly Phe Glu Ala Thr Phe Phe Gln Leu Pro Arg
                325                 330                 335
Met Ser Ser Cys Gly Gly Arg Leu Arg Lys Ala Gln Gly Thr Phe Asn
            340                 345                 350
Ser Pro Tyr Tyr Pro Gly His Tyr Pro Pro Asn Ile Asp Cys Thr Trp
        355                 360                 365
Asn Ile Glu Val Pro Asn Asn Gln His Val Lys Val Arg Phe Lys Phe
    370                 375                 380
Phe Tyr Leu Leu Glu Pro Gly Val Pro Ala Gly Thr Cys Pro Lys Asp
385                 390                 395                 400
Tyr Val Glu Ile Asn Gly Glu Lys Tyr Cys Gly Glu Arg Ser Gln Phe
                405                 410                 415
Val Val Thr Ser Asn Ser Asn Lys Ile Thr Val Arg Phe His Ser Asp
            420                 425                 430
Gln Ser Tyr Thr Asp Thr Gly Phe Leu Ala Glu Tyr Leu Ser Tyr Asp
        435                 440                 445
Ser Ser Asp Pro Cys Pro Gly Gln Phe Thr Cys Arg Thr Gly Arg Cys
    450                 455                 460
Ile Arg Lys Glu Leu Arg Cys Asp Gly Trp Ala Asp Cys Thr Asp His
465                 470                 475                 480
Ser Asp Glu Leu Asn Cys Ser Cys Asp Ala Gly His Gln Phe Thr Cys
                485                 490                 495
Lys Asn Lys Phe Cys Lys Pro Leu Phe Trp Val Cys Asp Ser Val Asn
            500                 505                 510
Asp Cys Gly Asp Asn Ser Asp Glu Gln Gly Cys Ser Cys Pro Ala Gln
        515                 520                 525
Thr Phe Arg Cys Ser Asn Gly Lys Cys Leu Ser Lys Ser Gln Gln Cys
    530                 535                 540
Asn Gly Lys Asp Asp Cys Gly Asp Gly Ser Asp Glu Ala Ser Cys Pro
545                 550                 555                 560
Lys Val Asn Val Val Thr Cys Thr Lys His Thr Tyr Arg Cys Leu Asn
                565                 570                 575
Gly Leu Cys Leu Ser Lys Gly Asn Pro Glu Cys Asp Gly Lys Glu Asp
            580                 585                 590
```

```
Cys Ser Asp Gly Ser Asp Glu Lys Asp Cys Asp Cys Gly Leu Arg Ser
        595                 600                 605
Phe Thr Arg Gln Ala Arg Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly
    610                 615                 620
Glu Trp Pro Trp Gln Val Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ile
625                 630                 635                 640
Cys Gly Ala Ser Leu Ile Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His
                645                 650                 655
Cys Tyr Ile Asp Asp Arg Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp
            660                 665                 670
Thr Ala Phe Leu Gly Leu His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly
        675                 680                 685
Val Gln Glu Arg Arg Leu Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn
    690                 695                 700
Asp Phe Thr Phe Asp Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro
705                 710                 715                 720
Ala Glu Tyr Ser Ser Met Val Arg Pro Ile Cys Leu Pro Asp Ala Ser
                725                 730                 735
His Val Phe Pro Ala Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His
            740                 745                 750
Thr Gln Tyr Gly Gly Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile
        755                 760                 765
Arg Val Ile Asn Gln Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile
    770                 775                 780
Thr Pro Arg Met Met Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser
785                 790                 795                 800
Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly
                805                 810                 815
Arg Ile Phe Gln Ala Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln
            820                 825                 830
Arg Asn Lys Pro Gly Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp
        835                 840                 845
Ile Lys Glu Asn Thr Gly Val
    850                 855
```

<210> 61
<211> 330
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> IgG1; FC 99-330

<400> 61

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

```
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65                  70                  75                  80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
            100                 105                 110
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
        115                 120                 125
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
    130                 135                 140
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145                 150                 155                 160
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
            180                 185                 190
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        195                 200                 205
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
    210                 215                 220
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225                 230                 235                 240
Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
                245                 250                 255
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
            260                 265                 270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
        275                 280                 285
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
    290                 295                 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305                 310                 315                 320
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
                325                 330
```

<210> 62
<211> 231
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> hIgG1 Fc

<400> 62

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

```
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
65                  70                  75                  80
Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
                85                  90                  95
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
            100                 105                 110
Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
        115                 120                 125
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
    130                 135                 140
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
145                 150                 155                 160
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
                165                 170                 175
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
            180                 185                 190
Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
        195                 200                 205
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
    210                 215                 220
Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
225                 230
```

<210> 63
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

I41S/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q192D

<400> 63

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

145 150 155 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Asp Gly Asp Ser
180 185 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
210 215 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240
Gly Val

<210> 64
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38H/I41S/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/
Q192D

<400> 64
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Lys Gly Val Pro Leu Asp
85 90 95
Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110
Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125
Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140
Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Asp Gly Asp Ser
180 185 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly

```
    210                 215                 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225                 230                 235                 240
Gly Val
```

<210> 65
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38H/I41S/D60bY/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/
Q192D/D217V

<400> 65

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

<210> 66

<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

I41S/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q192G/D217V

<400> 66
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Lys Gly Val Pro Leu Asp
85 90 95
Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110
Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125
Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140
Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gly Gly Asp Ser
180 185 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Val Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
210 215 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240
Gly Val

<210> 67
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

I41S/D60bY/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q192D
/D217V

<400> 67
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
 1   5   10   15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
            20   25   30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Tyr Arg
        35   40   45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
    50   55   60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65   70   75   80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Lys Gly Val Pro Leu Asp
                85   90   95
Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
            100   105   110
Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
        115   120   125
Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
    130   135   140
Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145   150   155   160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met
                165   170   175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Asp Gly Asp Ser
            180   185   190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
        195   200   205
Gly Val Val Ser Trp Gly Val Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
    210   215   220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225   230   235   240
Gly Val

<210> 68
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

I41S/D96M/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q192G/D217V

<400> 68
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
 1   5   10   15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
            20   25   30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
        35   40   45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

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

<210> 69
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

I41S/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q192V/D217I

<400> 69

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

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140
Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Val Gly Asp Ser
180 185 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Ile Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
210 215 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240
Gly Val

<210> 70
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

I41S/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q192H

<400> 70
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Lys Gly Val Pro Leu Asp
85 90 95
Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110
Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125
Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140
Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys His Gly Asp Ser
180 185 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala

```
        195                 200                 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
    210                 215                 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225                 230                 235                 240
Gly Val
```

<210> 71
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

I41S/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q192N/D217V

<400> 71

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

<210> 72
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

I41S/D60bY/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L
/Q192D

<400> 72
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Tyr Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Lys Gly Val Pro Leu Asp
85 90 95
Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110
Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125
Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140
Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Asp Gly Asp Ser
180 185 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
210 215 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240
Gly Val

<210> 73
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38H/I41S/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q192G/
D217V

<400> 73
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Lys Gly Val Pro Leu Asp
85 90 95
Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110
Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125
Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140
Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gly Gly Asp Ser
180 185 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Val Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
210 215 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240
Gly Val

<210> 74
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

I41S/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192V

<400> 74
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30

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

<210> 75
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

I41S/P49S/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q192G/
D217V

<400> 75

```
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
 1               5                  10                  15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
            20                  25                  30
Ser Ser Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
        35                  40                  45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
    50                  55                  60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65                  70                  75                  80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Lys Gly Val Pro Leu Asp
                85                  90                  95
```

```
Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
            100                 105                 110
Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
        115                 120                 125
Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
    130                 135                 140
Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145                 150                 155                 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met
                165                 170                 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Ser Gly Asp Ser
            180                 185                 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
        195                 200                 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Val Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
    210                 215                 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225                 230                 235                 240
Gly Val
```

<210> 76
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

I41S/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192N /D217V

<400> 76

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

```
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met
                165                 170                 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Asn Gly Asp Ser
            180                 185                 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
        195                 200                 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Val Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
    210                 215                 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225                 230                 235                 240
Gly Val
```

<210> 77
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

I41T/F97W/F99L/C122S/G151N/Q175M/Q192G/D217L

<400> 77

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

225 230 235 240
Val

<210> 78
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

I41G/F97L/F99L/C122S/Q175A/Q192T/D217V

<400> 78
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Gly Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Leu Thr Leu Asp Tyr
85 90 95
Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
100 105 110
Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
115 120 125
Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
130 135 140
Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145 150 155 160
Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Ala Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
165 170 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Thr Gly Asp Ser Gly
180 185 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
195 200 205
Val Val Ser Trp Gly Val Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
210 215 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240
Val

<210> 79
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

I41G/F97V/F99L/C122S/G151Q/Q175M/Q192A/D217L

<400> 79
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Gly Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Val Thr Leu Asp Tyr
85 90 95
Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
100 105 110
Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
115 120 125
Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
130 135 140
Gln Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145 150 155 160
Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Met Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
165 170 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Ala Gly Asp Ser Gly
180 185 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
195 200 205
Val Val Ser Trp Gly Leu Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
210 215 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240
Val

<210> 80
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

I41G/F97I/F99L/C122S/G151L/Q175M/Q192S/D217V

<400> 80
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15

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

<210> 81
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

I41G/F97S/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192G/D217I

<400> 81

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

```
                85                  90                  95
Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
            100                 105                 110
Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
        115                 120                 125
Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
    130                 135                 140
Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145                 150                 155                 160
Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
                165                 170                 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gly Gly Asp Ser Gly
            180                 185                 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
        195                 200                 205
Val Val Ser Trp Gly Ile Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
    210                 215                 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225                 230                 235                 240
Val
```

<210> 82
<211> 21
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Buforin II

<400> 82

```
Thr Arg Ser Ser Arg Ala Gly Leu Gln Phe Pro Val Gly Arg Val His
 1               5                  10                  15
Arg Leu Leu Arg Lys
            20
```

<210> 83
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> DPV3

<400> 83

```
Arg Lys Lys Arg Arg Arg Glu Ser Arg Lys Lys Arg Arg Arg Glu Ser
 1               5                  10                  15
```

<210> 84
<211> 17
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> DPV6

<400> 84
Gly Arg Pro Arg Glu Ser Gly Lys Lys Arg Lys Arg Lys Arg Leu Lys
 1   5   10   15
Pro

<210> 85
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> DPV7

<400> 85
Gly Lys Arg Lys Lys Lys Gly Lys Leu Gly Lys Lys Arg Asp Pro
 1   5   10   15

<210> 86
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> DPV7b

<400> 86
Gly Lys Arg Lys Lys Lys Gly Lys Leu Gly Lys Lys Arg Pro Arg Ser
 1   5   10   15
Arg

<210> 87
<211> 18
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> DPV3/10

<400> 87
Arg Lys Lys Arg Arg Arg Glu Ser Arg Arg Ala Arg Arg Ser Pro Arg
 1   5   10   15
His Leu

<210> 88
<211> 19
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> DPV10/6

<400> 88
Ser Arg Arg Ala Arg Arg Ser Pro Arg Glu Ser Gly Lys Lys Arg Lys
 1   5   10   15
Arg Lys Arg

<210> 89
<211> 19
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> DPV1047

<400> 89
Val Lys Arg Gly Leu Lys Leu Arg His Val Arg Pro Arg Val Thr Arg
 1   5   10   15
Met Asp Val

<210> 90
<211> 18
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> DPV1048

<400> 90
Val Lys Arg Gly Leu Lys Leu Arg His Val Arg Pro Arg Val Thr Arg
 1   5   10   15
Asp Val

<210> 91
<211> 14
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> DPV10

<400> 91
Ser Arg Arg Ala Arg Arg Ser Pro Arg His Leu Gly Ser Gly
 1   5   10

<210> 92
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> DPV15

<400> 92
Leu Arg Arg Glu Arg Gln Ser Arg Leu Arg Arg Glu Arg Gln Ser Arg
 1   5   10   15

<210> 93
<211> 22
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> DPV15b

<400> 93
Gly Ala Tyr Asp Leu Arg Arg Arg Glu Arg Gln Ser Arg Leu Arg Arg
 1   5   10   15
Arg Glu Arg Gln Ser Arg
            20

<210> 94
<211> 30
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> GALA

<400> 94
Trp Glu Ala Ala Leu Ala Glu Ala Leu Ala Glu Ala Leu Ala Glu His
 1   5   10   15
Leu Ala Glu Ala Leu Ala Glu Ala Leu Glu Ala Leu Ala Ala
            20   25   30

<210> 95
<211> 21
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Fibrinogen beta chain

<400> 95
Lys Gly Ser Trp Tyr Ser Met Arg Lys Met Ser Met Lys Ile Arg Pro
1 5 10 15
Phe Phe Pro Gln Gln
20

<210> 96
<211> 20
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Fibrinogen gamma chain precursor

<400> 96
Lys Thr Arg Tyr Tyr Ser Met Lys Lys Thr Thr Met Lys Ile Ile Pro
1 5 10 15
Phe Asn Arg Leu
20

<210> 97
<211> 20
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Fibrinogen alpha chain

<400> 97
Arg Gly Ala Asp Tyr Ser Leu Arg Ala Val Arg Met Lys Ile Arg Pro
1 5 10 15
Leu Val Thr Gln
20

<210> 98
<211> 24
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> hCT(9-32)

<400> 98
Leu Gly Thr Tyr Thr Gln Asp Phe Asn Lys Phe His Thr Phe Pro Gln
1 5 10 15

Thr Ala Ile Gly Val Gly Ala Pro
20

<210> 99
<211> 12
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> HN-1

<400> 99
Thr Ser Pro Leu Asn Ile His Asn Gly Gln Lys Leu
1 5 10

<210> 100
<211> 12
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Influenza virus nucleoprotein (NLS)

<400> 100
Asn Ser Ala Ala Phe Glu Asp Leu Arg Val Leu Ser
1 5 10

<210> 101
<211> 30
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> KALA

<400> 101
Trp Glu Ala Lys Leu Ala Lys Ala Leu Ala Lys Ala Leu Ala Lys His
1 5 10 15
Leu Ala Lys Ala Leu Ala Lys Ala Leu Lys Ala Cys Glu Ala
20 25 30

<210> 102
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Ku70

<400> 102

Val Pro Met Leu Lys Pro Met Leu Lys Glu
1 5 10

<210> 103
<211> 18
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> MAP

<400> 103
Lys Leu Ala Leu Lys Leu Ala Leu Lys Ala Leu Lys Ala Ala Leu Lys
1 5 10 15
Leu Ala

<210> 104
<211> 27
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> MPG

<400> 104
Gly Ala Leu Phe Leu Gly Phe Leu Gly Ala Ala Gly Ser Thr Met Gly
1 5 10 15
Ala Trp Ser Gln Pro Lys Lys Lys Arg Lys Val
20 25

<210> 105
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Human Fibroblast growth factor 4 (Kaposi
Fibroblast growth
factor)

<400> 105
Ala Ala Val Ala Leu Leu Pro Ala Val Leu Leu Ala Leu Leu Ala Pro
1 5 10 15

<210> 106
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> N50 (NLS of NF-kB P50)

<400> 106
Val Gln Arg Lys Arg Gln Lys Leu Met
1 5

<210> 107
<211> 21
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Pep-1

<400> 107
Lys Glu Thr Trp Trp Glu Thr Trp Trp Thr Glu Trp Ser Gln Pro Lys
1 5 10 15
Lys Lys Arg Lys Val
20

<210> 108
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Pep-7

<400> 108
Ser Asp Leu Trp Glu Met Met Met Val Ser Leu Ala Cys Gln Tyr
1 5 10 15

<210> 109
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Penetratin

<400> 109
Arg Gln Ile Lys Ile Trp Phe Gln Asn Arg Arg Met Lys Trp Lys Lys
1 5 10 15

<210> 110
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Penetratin variant

<400> 110
Gly Arg Gln Ile Lys Ile Trp Phe Gln Asn Arg Arg Met Lys Trp Lys
 1   5   10   15
Lys

<210> 111
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Short Penetratin

<400> 111
Arg Arg Met Lys Trp Lys Lys
 1   5

<210> 112
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Penetratin 42-58

<400> 112
Glu Arg Gln Ile Lys Ile Trp Phe Gln Asn Arg Arg Met Lys Trp Lys
 1   5   10   15
Lys

<210> 113
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Poly Arginine - R7

<400> 113
Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg
 1   5

<210> 114
<211> 9

<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Poly Arginine - R9

<400> 114
Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg
 1   5

<210> 115
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> pISL

<400> 115
Arg Val Ile Arg Val Trp Phe Gln Asn Lys Arg Cys Lys Asp Lys Lys
 1   5   10   15

<210> 116
<211> 28
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Prion mouse PrPc1-28

<400> 116
Met Ala Asn Leu Gly Tyr Trp Leu Leu Ala Leu Phe Val Thr Met Trp
 1   5   10   15
Thr Asp Val Gly Leu Cys Lys Lys Arg Pro Lys Pro
            20   25

<210> 117
<211> 18
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> pVEC

<400> 117
Leu Leu Ile Ile Leu Arg Arg Arg Ile Arg Lys Gln Ala His Ala His
 1   5   10   15
Ser Lys

<210> 118
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> pVEC variant

<400> 118
Leu Leu Ile Ile Leu Arg Arg Arg Ile Arg Lys Gln Ala His Ala His
1 5 10 15

<210> 119
<211> 18
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SAP

<400> 119
Val Arg Leu Pro Pro Pro Val Arg Leu Pro Pro Pro Val Arg Leu Pro
1 5 10 15
Pro Pro

<210> 120
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SV-40 (NLS)

<400> 120
Pro Lys Lys Lys Arg Lys Val
1 5

<210> 121
<211> 18
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SynB1

<400> 121
Arg Gly Gly Arg Leu Ser Tyr Ser Arg Arg Arg Phe Ser Thr Ser Thr
1 5 10 15
Gly Arg

<210> 122
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SynB3

<400> 122
Arg Arg Leu Ser Tyr Ser Arg Arg Arg Phe
 1   5   10

<210> 123
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SynB4

<400> 123
Ala Trp Ser Phe Arg Val Ser Tyr Arg Gly Ile Ser Tyr Arg Arg Ser
 1   5   10   15
Arg

<210> 124
<211> 14
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tat 47-60

<400> 124
Tyr Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Pro Pro Gln
 1   5   10

<210> 125
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tat 47-57

<400> 125
Tyr Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg
 1   5   10

<210> 126
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tat 47-56

<400> 126
Tyr Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg
 1   5   10

<210> 127
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tat 48-56

<400> 127
Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg
 1   5

<210> 128
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tat 48-57

<400> 128
Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg
 1   5   10

<210> 129
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tat 49-57

<400> 129
Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg
 1   5

<210> 130
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tat 49-56

<400> 130
Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg
 1   5

<210> 131
<211> 13
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tat 48-60

<400> 131
Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Pro Pro Gln
 1   5   10

<210> 132
<211> 5
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tat 48-52

<400> 132
Gly Arg Lys Lys Arg
 1   5

<210> 133
<211> 36
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tat 37-72

<400> 133
Cys Phe Ile Thr Lys Ala Leu Gly Ile Ser Tyr Gly Arg Lys Lys Arg
 1   5   10   15
Arg Gln Arg Arg Arg Pro Pro Gln Phe Ser Gln Thr His Gln Val Ser

20 25 30
Leu Ser Lys Gln
35

<210> 134
<211> 34
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tat 38-72

<400> 134
Phe Ile Thr Lys Ala Leu Gly Ile Ser Tyr Gly Arg Lys Lys Arg Arg
1 5 10 15
Gln Arg Arg Arg Pro Gln Phe Ser Gln Thr His Gln Val Ser Leu Ser
20 25 30
Lys Gln

<210> 135
<211> 13
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tat 47-59

<400> 135
Tyr Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Pro Pro
1 5 10

<210> 136
<211> 27
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Transportan

<400> 136
Gly Trp Thr Leu Asn Ser Ala Gly Tyr Leu Leu Gly Lys Ile Asn Leu
1 5 10 15
Lys Ala Leu Ala Ala Leu Ala Lys Lys Ile Leu
20 25

<210> 137
<211> 21

<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Transportan 10

<400> 137
Ala Gly Tyr Leu Leu Gly Lys Ile Asn Leu Lys Ala Leu Ala Ala Leu
 1   5   10   15
Ala Lys Lys Ile Leu
            20

<210> 138
<211> 12
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Transportan derivative

<400> 138
Gly Trp Thr Leu Asn Ser Ala Gly Tyr Leu Leu Gly
 1   5   10

<210> 139
<211> 14
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Transportan derivative 2

<400> 139
Ile Asn Leu Lys Ala Leu Ala Ala Leu Ala Lys Lys Ile Leu
 1   5   10

<210> 140
<211> 34
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VP22

<400> 140
Asp Ala Ala Thr Ala Thr Arg Gly Arg Ser Ala Ala Ser Arg Pro Thr
 1   5   10   15
Glu Arg Pro Arg Ala Pro Ala Arg Ser Ala Ser Arg Pro Arg Arg Pro
            20   25   30
Val Asp

<210> 141
<211> 26
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VT5

<400> 141
Asp Pro Lys Gly Asp Pro Lys Gly Val Thr Val Thr Val Thr Val Thr
 1   5   10   15
Val Thr Gly Lys Gly Asp Pro Lys Pro Asp
            20   25

<210> 142
<211> 27
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Signal Sequence-based peptit

<400> 142
Gly Ala Leu Phe Leu Gly Trp Leu Gly Ala Ala Gly Ser Thr Met Gly
 1   5   10   15
Ala Trp Ser Gln Pro Lys Lys Lys Arg Lys Val
            20   25

<210> 143
<211> 18
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Amphiphilic model peptit

<400> 143
Lys Leu Ala Leu Lys Leu Ala Leu Lys Ala Leu Lys Ala Ala Leu Lys
 1   5   10   15
Leu Ala

<210> 144
<211> 10
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Bacterial cell wall permeating

<400> 144
Lys Phe Phe Lys Phe Phe Lys Phe Phe Lys
1 5 10

<210> 145
<211> 37
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> LL- 37

<400> 145
Leu Leu Gly Asp Phe Phe Arg Lys Ser Lys Glu Lys Ile Gly Lys Glu
1 5 10 15
Phe Lys Arg Ile Val Gln Arg Ile Lys Asp Phe Leu Arg Asn Leu Val
20 25 30
Pro Arg Thr Glu Ser
35

<210> 146
<211> 31
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Cecropin P1

<400> 146
Ser Trp Leu Ser Lys Thr Ala Lys Lys Leu Glu Asn Ser Ala Lys Lys
1 5 10 15
Arg Ile Ser Glu Gly Ile Ala Ile Ala Ile Gln Gly Gly Pro Arg
20 25 30

<210> 147
<211> 30
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> alpha defensin

<400> 147
Ala Cys Tyr Cys Arg Ile Pro Ala Cys Ile Ala Gly Glu Arg Arg Tyr
1 5 10 15

```
Gly Thr Cys Ile Tyr Gln Gly Arg Leu Trp Ala Phe Cys Cys
            20                  25                  30


<210> 148
<211> 36
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> beta defensin

<400> 148
Asp His Tyr Asn Cys Val Ser Ser Gly Gly Gln Cys Leu Tyr Ser Ala
 1               5                  10                  15
Cys Pro Ile Phe Thr Lys Ile Gln Gly Thr Cys Tyr Arg Gly Lys Ala
            20                  25                  30
Lys Cys Cys Lys
        35


<210> 149
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Bactenecin

<400> 149
Arg Lys Cys Arg Ile Trp Ile Arg Val Cys Arg
 1               5                  10


<210> 150
<211> 42
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> PR- 39

<400> 150
Arg Arg Arg Pro Arg Pro Pro Tyr Leu Pro Arg Pro Arg Pro Pro Pro
 1               5                  10                  15
Phe Phe Pro Pro Arg Leu Pro Pro Arg Ile Pro Pro Gly Phe Pro Pro
            20                  25                  30
Arg Phe Pro Pro Arg Phe Pro Gly Lys Arg
        35                  40


<210> 151
<211> 13
<212> PRT
```

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Indolicidin

<400> 151
Ile Leu Pro Trp Lys Trp Pro Trp Trp Pro Trp Arg Arg
 1   5   10

<210> 152
<211> 27
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> MPS

<400> 152
Gly Ala Leu Phe Leu Gly Trp Leu Gly Ala Ala Gly Ser Thr Met Gly
 1   5   10   15
Ala Trp Ser Gln Pro Lys Lys Lys Arg Lys Val
            20   25

<210> 153
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> pIs1

<400> 153
Pro Val Ile Arg Arg Val Trp Phe Gln Asn Lys Arg Cys Lys Asp Lys
 1   5   10   15
Lys

<210> 154
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
        F97E/F99L/C122S/D217I/K224N

<400> 154
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
 1   5   10   15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ile Cys Gly Ala Ser Leu Ile

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

<210> 155
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
C122S/G193A

<400> 155

```
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
 1               5                  10                  15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ile Cys Gly Ala Ser Leu Ile
            20                  25                  30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
        35                  40                  45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
    50                  55                  60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65                  70                  75                  80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Phe Thr Phe Asp Tyr
                85                  90                  95
```

Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
100 105 110
Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
115 120 125
Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
130 135 140
Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145 150 155 160
Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
165 170 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gln Ala Asp Ser Gly
180 185 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
195 200 205
Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
210 215 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240
Val

<210> 156
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
C122S/G193E

<400> 156
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ile Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Phe Thr Phe Asp Tyr
85 90 95
Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
100 105 110
Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
115 120 125
Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
130 135 140
Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145 150 155 160
Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
165 170 175

Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gln Glu Asp Ser Gly
180 185 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
195 200 205
Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
210 215 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240
Val

<210> 157
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
D96_F97delinsWYY/T98P/F99L/C122S

<400> 157
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ile Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Trp Tyr Tyr Pro Leu Asp
85 90 95
Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110
Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125
Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140
Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser
180 185 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
210 215 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240
Gly Val

<210> 158
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
F97D/F99L/C122S/Q192G

<400> 158
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ile Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Asp Thr Leu Asp Tyr
85 90 95
Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
100 105 110
Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
115 120 125
Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
130 135 140
Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145 150 155 160
Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
165 170 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gly Gly Asp Ser Gly
180 185 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
195 200 205
Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
210 215 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240
Val

<210> 159
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
H40R/I41H/F97D/F99L/C122S/Q192G

<400> 159
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
 1   5   10   15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly Arg His Cys Gly Ala Ser Leu Ile
            20   25   30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
        35   40   45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
    50   55   60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65   70   75   80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Asp Thr Leu Asp Tyr
                85   90   95
Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
            100   105   110
Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
        115   120   125
Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
    130   135   140
Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145   150   155   160
Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
                165   170   175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gly Gly Asp Ser Gly
            180   185   190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
        195   200   205
Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
    210   215   220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225   230   235   240
Val

<210> 160
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
        C122S/G151N/G193A

<400> 160
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
 1   5   10   15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ile Cys Gly Ala Ser Leu Ile
            20   25   30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
        35   40   45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
    50   55   60

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

<210> 161
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
H40R/I41H/C122S/G151N

<400> 161

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

```
Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145                 150                 155                 160
Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
                165                 170                 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly
            180                 185                 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
        195                 200                 205
Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
    210                 215                 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225                 230                 235                 240
Val
```

<210> 162
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
H40R/I41H/F97D/C122S/G151N

<400> 162

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

Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240
Val

<210> 163
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
H40R/I41H/F97E/C122S

<400> 163
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly Arg His Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Glu Thr Phe Asp Tyr
85 90 95
Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
100 105 110
Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
115 120 125
Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
130 135 140
Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145 150 155 160
Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
165 170 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly
180 185 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
195 200 205
Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
210 215 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240
Val

<210> 164
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192E

<400> 164
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ile Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Thr Glu Gly Leu Asp
85 90 95
Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110
Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125
Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140
Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Glu Gly Asp Ser
180 185 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
210 215 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240
Gly Val

<210> 165
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

H40R/I41H/Y60gL/F97D/F99L/C122S/G151N/Q175M/D217I/
K224S

<400> 165
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15

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

<210> 166
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
H40R/I41H/F97D/F99L/C122S/G151D/Q192G

<400> 166
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly Arg His Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Asp Thr Leu Asp Tyr
85 90 95

```
Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
            100                 105                 110
Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
        115                 120                 125
Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
    130                 135                 140
Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145                 150                 155                 160
Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
                165                 170                 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gly Gly Asp Ser Gly
            180                 185                 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
        195                 200                 205
Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
    210                 215                 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225                 230                 235                 240
Val
```

<210> 167
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
H40R/I41H/F97D/F99L/Q192G

<400> 167

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

```
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gly Gly Asp Ser Gly
            180                 185                 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
        195                 200                 205
Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
    210                 215                 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225                 230                 235                 240
Val
```

<210> 168
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

H40R/I41H/Y60gH/F97D/F99L/C122S/G151N/Q175A/Q192H/
D217I/K224R

<400> 168

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

Val

<210> 169
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

H40R/I41H/Y60gF/F97D/F99L/C122S/Q192G/D217M/K224R

<400> 169
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly Arg His Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Phe Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Asp Thr Leu Asp Tyr
85 90 95
Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
100 105 110
Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
115 120 125
Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
130 135 140
Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145 150 155 160
Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
165 170 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gly Gly Asp Ser Gly
180 185 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
195 200 205
Val Val Ser Trp Gly Met Gly Cys Ala Gln Arg Asn Arg Pro Gly Val
210 215 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240
Val

<210> 170
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

H40R/I41H/Y60gF/F97D/F99L/C122S/Q192G/D217R/K224A

<400> 170
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly Arg His Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Phe Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Asp Thr Leu Asp Tyr
85 90 95
Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
100 105 110
Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
115 120 125
Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
130 135 140
Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145 150 155 160
Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
165 170 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gly Gly Asp Ser Gly
180 185 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
195 200 205
Val Val Ser Trp Gly Arg Gly Cys Ala Gln Arg Asn Ala Pro Gly Val
210 215 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240
Val

<210> 171
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

H40R/I41H/F97D/F99L/C122S/Q175L/Q192G/D217K/K224A

<400> 171
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly Arg His Cys Gly Ala Ser Leu Ile

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

<210> 172
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

H40R/I41H/F97D/F99L/C122S/Q175M/Q192G/D217V/K224Y

<400> 172

```
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
 1               5                  10                  15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly Arg His Cys Gly Ala Ser Leu Ile
            20                  25                  30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
        35                  40                  45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
    50                  55                  60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65                  70                  75                  80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Asp Thr Leu Asp Tyr
                85                  90                  95
```

```
Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
            100                 105                 110
Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
        115                 120                 125
Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
    130                 135                 140
Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145                 150                 155                 160
Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Met Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
                165                 170                 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gly Gly Asp Ser Gly
            180                 185                 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
        195                 200                 205
Val Val Ser Trp Gly Val Gly Cys Ala Gln Arg Asn Tyr Pro Gly Val
    210                 215                 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225                 230                 235                 240
Val
```

<210> 173
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

H40R/I41H/F97D/F99L/C122S/Q175K/Q192G/D217I/K224H

<400> 173

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

```
                165                 170                 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gly Gly Asp Ser Gly
            180                 185                 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
        195                 200                 205
Val Val Ser Trp Gly Ile Gly Cys Ala Gln Arg Asn His Pro Gly Val
    210                 215                 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225                 230                 235                 240
Val
```

<210> 174
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
H40R/I41H/F97D/F99L/C122S/Q175M/Q192G/D217S

<400> 174

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

<210> 175
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

H40R/I41H/Y60gF/F97D/F99L/C122S/Q175M/Q192G/D217W/
K224R

<400> 175
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly Arg His Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Phe Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Asp Thr Leu Asp Tyr
85 90 95
Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
100 105 110
Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
115 120 125
Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
130 135 140
Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145 150 155 160
Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Met Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
165 170 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gly Gly Asp Ser Gly
180 185 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
195 200 205
Val Val Ser Trp Gly Trp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Arg Pro Gly Val
210 215 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240
Val

<210> 176
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

H40R/I41H/Y60gN/F97D/F99L/C122S/G151N/Q175K/Q192S/
D217S/K224L

<400> 176
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly Arg His Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Asn Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Asp Thr Leu Asp Tyr
85 90 95
Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
100 105 110
Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
115 120 125
Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
130 135 140
Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145 150 155 160
Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Lys Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
165 170 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Ser Gly Asp Ser Gly
180 185 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
195 200 205
Val Val Ser Trp Gly Ser Gly Cys Ala Gln Arg Asn Leu Pro Gly Val
210 215 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240
Val

<210> 177
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

H40R/I41H/Y60gH/F97D/F99L/C122S/Q175M/Q192G/D217I/
K224L

<400> 177
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

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

<210> 178
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
H40K/I41L/Y60gF/F97D/F99L/C122S/G151N/Q175R

<400> 178

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

```
                85                  90                  95
Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
            100                 105                 110
Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
        115                 120                 125
Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
    130                 135                 140
Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145                 150                 155                 160
Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Arg Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
                165                 170                 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly
            180                 185                 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
        195                 200                 205
Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
    210                 215                 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225                 230                 235                 240
Val
```

<210> 179
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
H40R/I41H/Y60gL/F97D/F99L/C122S/G151N

<400> 179

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

```
                165                 170                 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly
            180                 185                 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
        195                 200                 205
Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
    210                 215                 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225                 230                 235                 240
Val
```

<210> 180
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

H40K/I41M/Y60gG/F97D/F99L/C122S/G151N/Q175R/Q192R/
D217V/K224S

<400> 180

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

225 230 235 240
Val

<210> 181
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

H40K/I41M/Y60gF/F97D/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D

<400> 181
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly Lys Met Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Phe Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Asp Thr Leu Asp Tyr
85 90 95
Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
100 105 110
Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
115 120 125
Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
130 135 140
Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145 150 155 160
Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
165 170 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Asp Gly Asp Ser Gly
180 185 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
195 200 205
Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
210 215 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240
Val

<210> 182
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

H40R/I41H/F97D/C122S/G151N/Q175M/Q192A/D217S/K224R

<400> 182
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly Arg His Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Asp Thr Phe Asp Tyr
85 90 95
Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
100 105 110
Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
115 120 125
Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
130 135 140
Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145 150 155 160
Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Met Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
165 170 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Ala Gly Asp Ser Gly
180 185 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
195 200 205
Val Val Ser Trp Gly Ser Gly Cys Ala Gln Arg Asn Arg Pro Gly Val
210 215 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240
Val

<210> 183
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

H40R/I41H/Y60gH/F97D/F99L/C122S/Q175M/Q192G/D217I/
K224R

<400> 183
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

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

<210> 184
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

H40R/I41H/F97D/F99L/C122S/G151D/Q175M/Q192G/D217V

<400> 184

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

```
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Asp Thr Leu Asp Tyr
                85                  90                  95
Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
            100                 105                 110
Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
        115                 120                 125
Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
    130                 135                 140
Asp Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145                 150                 155                 160
Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Met Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
                165                 170                 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gly Gly Asp Ser Gly
            180                 185                 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
        195                 200                 205
Val Val Ser Trp Gly Val Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
    210                 215                 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225                 230                 235                 240
Val
```

<210> 185
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

H40R/I41H/F97D/F99L/C122S/G151N/Q175M/Q192A/D217N/
K224R

<400> 185

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

```
Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145                 150                 155                 160
Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Met Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
                165                 170                 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Ala Gly Asp Ser Gly
            180                 185                 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
        195                 200                 205
Val Val Ser Trp Gly Asn Gly Cys Ala Gln Arg Asn Arg Pro Gly Val
    210                 215                 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225                 230                 235                 240
Val
```

<210> 186
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

H40R/I41H/F97D/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192A/D217N/
K224R

<400> 186

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

Val Val Ser Trp Gly Asn Gly Cys Ala Gln Arg Asn Arg Pro Gly Val
210 215 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240
Val

<210> 187
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

H40K/I41M/F97D/F99L/C122S/G151N/Q175M/Q192D/D217N/
K224R

<400> 187
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly Lys Met Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Asp Thr Leu Asp Tyr
85 90 95
Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
100 105 110
Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
115 120 125
Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
130 135 140
Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145 150 155 160
Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Met Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
165 170 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Asp Gly Asp Ser Gly
180 185 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
195 200 205
Val Val Ser Trp Gly Asn Gly Cys Ala Gln Arg Asn Arg Pro Gly Val
210 215 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240
Val

<210> 188
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

H40K/I41M/F97D/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192A/D217N/
K224R

<400> 188
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly Lys Met Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Asp Thr Leu Asp Tyr
85 90 95
Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
100 105 110
Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
115 120 125
Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
130 135 140
Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145 150 155 160
Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
165 170 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Ala Gly Asp Ser Gly
180 185 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
195 200 205
Val Val Ser Trp Gly Asn Gly Cys Ala Gln Arg Asn Arg Pro Gly Val
210 215 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240
Val

<210> 189
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

H40R/I41H/F97D/F99L/C122S/Q175M/Q192D/D217N/K224R

<400> 189
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
 1   5   10   15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly Arg His Cys Gly Ala Ser Leu Ile
            20   25   30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
        35   40   45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
    50   55   60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65   70   75   80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Asp Thr Leu Asp Tyr
                85   90   95
Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
            100   105   110
Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
        115   120   125
Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
    130   135   140
Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145   150   155   160
Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Met Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
                165   170   175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Asp Gly Asp Ser Gly
            180   185   190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
        195   200   205
Val Val Ser Trp Gly Asn Gly Cys Ala Gln Arg Asn Arg Pro Gly Val
    210   215   220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225   230   235   240
Val

<210> 190
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
H40R/I41H/F97D/F99L/C122S/Q175M/D217N/K224R

<400> 190
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
 1   5   10   15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly Arg His Cys Gly Ala Ser Leu Ile
            20   25   30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
        35   40   45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

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

<210> 191
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

H40K/I41M/F97D/F99L/C122S/Q175M/Q192D/D217N/K224R

<400> 191

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

```
Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
    130                 135                 140
Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145                 150                 155                 160
Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Met Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
                165                 170                 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Asp Gly Asp Ser Gly
            180                 185                 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
        195                 200                 205
Val Val Ser Trp Gly Asn Gly Cys Ala Gln Arg Asn Arg Pro Gly Val
    210                 215                 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225                 230                 235                 240
Val
```

<210> 192
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

H40K/I41M/F97D/F99L/C122S/G151N/Q175M/Q192A/D217N/
K224R

<400> 192

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

```
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
        195                 200                 205
Val Val Ser Trp Gly Asn Gly Cys Ala Gln Arg Asn Arg Pro Gly Val
    210                 215                 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225                 230                 235                 240
Val
```

<210> 193
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
H40K/I41M/F97D/F99L/C122S/Q175M/D217N/K224R

<400> 193

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

<210> 194
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

H40R/I41H/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192E

<400> 194
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly Arg His Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Thr Glu Gly Leu Asp
85 90 95
Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110
Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125
Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140
Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Glu Gly Asp Ser
180 185 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
210 215 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240
Gly Val

<210> 195
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

H40R/I41H/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192G

<400> 195
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly Arg His Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Thr Glu Gly Leu Asp
85 90 95
Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110
Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125
Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140
Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gly Gly Asp Ser
180 185 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
210 215 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240
Gly Val

<210> 196
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

H40R/I41H/F97E/ins97aE/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192G

<400> 196
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly Arg His Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

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

<210> 197
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
H40R/I41H/F97D/F99L/C122S/G151N/Q192H

<400> 197

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

```
    130                 135                 140
Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145                 150                 155                 160
Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
                165                 170                 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys His Gly Asp Ser Gly
            180                 185                 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
        195                 200                 205
Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
    210                 215                 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225                 230                 235                 240
Val
```

<210> 198
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
H40R/I41H/F97D/F99L/C122S/G151N/L153R

<400> 198

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

```
    210                 215                 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225                 230                 235                 240
Val
```

<210> 199
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
H40R/I41H/F97D/C122S/G151N/L153R/V202M

<400> 199

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

<210> 200
<211> 241
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
H40R/I41H/F97D/F99L/C122S/G151N/Q192H/P232S

<400> 200
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly Arg His Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Asp Thr Leu Asp Tyr
85 90 95
Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
100 105 110
Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
115 120 125
Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
130 135 140
Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145 150 155 160
Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
165 170 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys His Gly Asp Ser Gly
180 185 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
195 200 205
Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
210 215 220
Tyr Thr Arg Leu Ser Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240
Val

<210> 201
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

H40R/I41H/F97D/ins97aE/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192G

<400> 201
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15

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

<210> 202
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
H40R/I41H/F97D/C122S/G151N/L153R

<400> 202
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly Arg His Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Asp Thr Phe Asp Tyr
85 90 95

```
Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
            100                 105                 110
Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
        115                 120                 125
Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
    130                 135                 140
Asn Ala Arg Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145                 150                 155                 160
Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
                165                 170                 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly
            180                 185                 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
        195                 200                 205
Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
    210                 215                 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225                 230                 235                 240
Val
```

<210> 203
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
H40K/I41M/F99L/C122S/T150A/G151R/Q192G

<400> 203

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

```
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gly Gly Asp Ser Gly
            180                 185                 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
        195                 200                 205
Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
    210                 215                 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225                 230                 235                 240
Val
```

<210> 204
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
H40R/I41H/F97D/C122S/G133D/G151N

<400> 204

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

<210> 205
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
I41R/F99L/C122S/Q192G

<400> 205
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Arg Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Phe Thr Leu Asp Tyr
85 90 95
Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
100 105 110
Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
115 120 125
Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
130 135 140
Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145 150 155 160
Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
165 170 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gly Gly Asp Ser Gly
180 185 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
195 200 205
Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
210 215 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240
Val

<210> 206
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
H40R/I41H/F99L/C122S/G151K/Q192G

<400> 206
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly Arg His Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Phe Thr Leu Asp Tyr
85 90 95
Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
100 105 110
Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
115 120 125
Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
130 135 140
Lys Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145 150 155 160
Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
165 170 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gly Gly Asp Ser Gly
180 185 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
195 200 205
Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
210 215 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240
Val

<210> 207
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

I41R/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/G151E/Q175L/Q192
E

<400> 207
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Arg Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45

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

<210> 208
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
K86R/K110R/C122S/K134R/K157R/K224R/K239R

```
<400> 208
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
 1               5                  10                  15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ile Cys Gly Ala Ser Leu Ile
            20                  25                  30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
        35                  40                  45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
    50                  55                  60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65                  70                  75                  80
Arg Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Phe Thr Phe Asp Tyr
                85                  90                  95
Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Arg Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
            100                 105                 110
Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
        115                 120                 125
```

```
Arg Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
    130                 135                 140
Gly Ala Leu Ile Leu Gln Arg Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145                 150                 155                 160
Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
                165                 170                 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly
            180                 185                 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
        195                 200                 205
Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Arg Pro Gly Val
    210                 215                 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Arg Glu Asn Thr Gly
225                 230                 235                 240
Val
```

<210> 209
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

H40R/I41H/K86R/F97D/K110R/C122S/K134R/G151N/K157R/
K224R/K239R

<400> 209

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

```
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
        195                 200                 205
Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Arg Pro Gly Val
    210                 215                 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Arg Glu Asn Thr Gly
225                 230                 235                 240
Val
```

<210> 210
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

K86R/F97T/ins97aE/T98G/F99L/K110R/C122S/K134R/K157R/Q175L/Q192E/K224R/K239R

<400> 210

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

<210> 211
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

H4OR/I41H/F97D/F99L/C122S/Q175R/Q192G/D217H/K224S

<400> 211
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly Arg His Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Asp Thr Leu Asp Tyr
85 90 95
Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
100 105 110
Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
115 120 125
Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
130 135 140
Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145 150 155 160
Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Arg Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
165 170 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gly Gly Asp Ser Gly
180 185 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
195 200 205
Val Val Ser Trp Gly His Gly Cys Ala Gln Arg Asn Ser Pro Gly Val
210 215 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240
Val

<210> 212
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

H40R/I41H/F97D/F99L/C122S/Q192G/D217I/K224S

<400> 212
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly Arg His Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Asp Thr Leu Asp Tyr
85 90 95
Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
100 105 110
Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
115 120 125
Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
130 135 140
Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145 150 155 160
Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
165 170 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gly Gly Asp Ser Gly
180 185 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
195 200 205
Val Val Ser Trp Gly Ile Gly Cys Ala Gln Arg Asn Ser Pro Gly Val
210 215 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240
Val

<210> 213
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
H40R/I41H/F97D/F99L/C122S/Q192G/D217K/K224A

<400> 213
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly Arg His Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

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

<210> 214
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

H40R/I41H/F97D/F99L/C122S/Q175R/Q192G/D217E/K224R

<400> 214

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

```
Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
    130                 135                 140
Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145                 150                 155                 160
Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Arg Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
                165                 170                 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gly Gly Asp Ser Gly
            180                 185                 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
        195                 200                 205
Val Val Ser Trp Gly Glu Gly Cys Ala Gln Arg Asn Arg Pro Gly Val
    210                 215                 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225                 230                 235                 240
Val
```

<210> 215
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

H40R/I41H/F97D/C122S/Q175R/Q192G/D217I/K224Q

<400> 215

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

```
        195                 200                 205
Val Val Ser Trp Gly Ile Gly Cys Ala Gln Arg Asn Gln Pro Gly Val
    210                 215                 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225                 230                 235                 240
Val
```

<210> 216
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
H40P/I41R/F99L/C122S/Q192G

<400> 216

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

<210> 217

<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
H40P/I41R/F99L/C122S/G151K/Q192G

<400> 217
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly Pro Arg Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Phe Thr Leu Asp Tyr
85 90 95
Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
100 105 110
Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
115 120 125
Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
130 135 140
Lys Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145 150 155 160
Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
165 170 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gly Gly Asp Ser Gly
180 185 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
195 200 205
Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
210 215 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240
Val

<210> 218
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
H40R/I41H/F99L/C122S/G151E/Q192G

<400> 218
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

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

<210> 219
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

I41R/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/G151D/Q175L/Q192E

<400> 219

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

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

<210> 220
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

I41R/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/G151D/Q175T/Q192E

<400> 220

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

```
    130                 135                 140
Thr Asp Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145                 150                 155                 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Thr Ile Thr Pro Arg Met Met
                165                 170                 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Glu Gly Asp Ser
            180                 185                 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
        195                 200                 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
    210                 215                 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225                 230                 235                 240
Gly Val
```

<210> 221
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

I41R/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/G151D/Q175T/Q192D

<400> 221

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

```
        195                 200                 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
    210                 215                 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225                 230                 235                 240
Gly Val
```

<210> 222
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

I41R/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/G151E/Q175T/Q192D

<400> 222

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

<210> 223
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

H4OP/I41R/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192E

<400> 223
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly Pro Arg Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Thr Glu Gly Leu Asp
85 90 95
Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110
Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125
Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140
Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Glu Gly Asp Ser
180 185 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
210 215 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240
Gly Val

<210> 224
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

H40P/I41R/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/G151D/Q175L
/Q192E

<400> 224
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly Pro Arg Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Thr Glu Gly Leu Asp
85 90 95
Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110
Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125
Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140
Thr Asp Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Glu Gly Asp Ser
180 185 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
210 215 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240
Gly Val

<210> 225
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

I41R/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192
E

<400> 225
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Arg Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30

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

<210> 226
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

I41R/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D

<400> 226

```
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
 1               5                  10                  15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Arg Cys Gly Ala Ser Leu Ile
            20                  25                  30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
        35                  40                  45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
    50                  55                  60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65                  70                  75                  80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Thr Glu Gly Leu Asp
                85                  90                  95
```

```
Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
            100                 105                 110
Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
        115                 120                 125
Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
    130                 135                 140
Thr Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145                 150                 155                 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met
                165                 170                 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Asp Gly Asp Ser
            180                 185                 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
        195                 200                 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
    210                 215                 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225                 230                 235                 240
Gly Val
```

<210> 227
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

I41R/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175T/Q192E

<400> 227

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

```
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Thr Ile Thr Pro Arg Met Met
                165                 170                 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Glu Gly Asp Ser
            180                 185                 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
        195                 200                 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
    210                 215                 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225                 230                 235                 240
Gly Val
```

<210> 228
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

I41R/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175T/Q192D

<400> 228

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

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240
Gly Val

<210> 229
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

I41R/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192E

<400> 229
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Arg Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Thr Glu Gly Leu Asp
85 90 95
Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110
Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125
Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140
Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Glu Gly Asp Ser
180 185 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
210 215 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240
Gly Val

<210> 230
<211> 241
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
H40P/I41R/F99L/C122S/G151E/Q192G

<400> 230
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly Pro Arg Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Phe Thr Leu Asp Tyr
85 90 95
Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
100 105 110
Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
115 120 125
Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
130 135 140
Glu Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145 150 155 160
Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
165 170 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gly Gly Asp Ser Gly
180 185 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
195 200 205
Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
210 215 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240
Val

<210> 231
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

I41R/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/G151E/Q175T/Q192
E

<400> 231
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

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

<210> 232
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

I41R/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175S/Q192E

<400> 232

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

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

<210> 233
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

I41R/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175I/Q192
E

<400> 233
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Arg Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Thr Glu Gly Leu Asp
85 90 95
Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110
Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125
Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly

```
    130                 135                 140
Thr Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145                 150                 155                 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Ile Ile Thr Pro Arg Met Met
                165                 170                 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Glu Gly Asp Ser
            180                 185                 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
        195                 200                 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
    210                 215                 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225                 230                 235                 240
Gly Val
```

<210> 234
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

H40R/I41H/Y60gF/F97D/F99L/C122S/Q175K/Q192G/D217R/
K224Q

<400> 234

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

```
        195                 200                 205
Val Val Ser Trp Gly Arg Gly Cys Ala Gln Arg Asn Gln Pro Gly Val
    210                 215                 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225                 230                 235                 240
Val
```

<210> 235
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

H40R/I41H/F97D/F99L/C122S/Q175L/Q192G/D217Q/K224R

<400> 235

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

<210> 236
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

H40R/I41H/F97D/F99L/C122S/G151N/Q192N/D217L/K224R

<400> 236
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly Arg His Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Asp Thr Leu Asp Tyr
85 90 95
Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
100 105 110
Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
115 120 125
Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
130 135 140
Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145 150 155 160
Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
165 170 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Asn Gly Asp Ser Gly
180 185 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
195 200 205
Val Val Ser Trp Gly Leu Gly Cys Ala Gln Arg Asn Arg Pro Gly Val
210 215 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240
Val

<210> 237
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

H40R/I41H/F97D/F99L/C122S/G151N/Q192H/D217K/K224A

<400> 237
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly Arg His Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Asp Thr Leu Asp Tyr
85 90 95
Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
100 105 110
Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
115 120 125
Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
130 135 140
Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145 150 155 160
Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
165 170 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys His Gly Asp Ser Gly
180 185 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
195 200 205
Val Val Ser Trp Gly Lys Gly Cys Ala Gln Arg Asn Ala Pro Gly Val
210 215 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240
Val

<210> 238
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/Q192G

<400> 238
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ile Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60

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

<210> 239
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
F97N/ins97aT/T98Y/F99N/C122S

<400> 239

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

```
Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145                 150                 155                 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met
                165                 170                 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser
            180                 185                 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
        195                 200                 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
    210                 215                 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225                 230                 235                 240
Gly Val
```

<210> 240
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
F97M/ins97aD/T98D/F99L/C122S/Q192T

<400> 240

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

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240
Gly Val

<210> 241
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
ins97aV/F97Q/T98P/F99L/C122S/Q175F/Q192D

<400> 241
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ile Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Gln Val Pro Leu Asp
85 90 95
Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110
Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125
Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140
Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Phe Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Asp Gly Asp Ser
180 185 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
210 215 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240
Gly Val

<210> 242
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

ins97aD/F97T/T98S/F99L/C122S/Q192E/D217Y/K224R

<400> 242
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ile Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Thr Asp Ser Leu Asp
85 90 95
Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110
Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125
Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140
Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Glu Gly Asp Ser
180 185 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Tyr Gly Cys Ala Gln Arg Asn Arg Pro Gly
210 215 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240
Gly Val

<210> 243
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

ins97aN/F97H/T98D/F99L/C122S/Q192E/D217Q/K224S

<400> 243
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15

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

<210> 244
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
F97Q/ins97aT/T98M/C122S/Q192E/D217R/K224L

<400> 244

```
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
 1               5                  10                  15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ile Cys Gly Ala Ser Leu Ile
            20                  25                  30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
        35                  40                  45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
    50                  55                  60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65                  70                  75                  80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Gln Thr Met Phe Asp
                85                  90                  95
```

```
Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
            100                 105                 110
Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
        115                 120                 125
Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
    130                 135                 140
Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145                 150                 155                 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met
                165                 170                 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Glu Gly Asp Ser
            180                 185                 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
        195                 200                 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Arg Gly Cys Ala Gln Arg Asn Leu Pro Gly
    210                 215                 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225                 230                 235                 240
Gly Val
```

<210> 245
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

ins97aD/F97Q/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192E/D217F/K224S

<400> 245

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

```
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met
                165                 170                 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Glu Gly Asp Ser
            180                 185                 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
        195                 200                 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Phe Gly Cys Ala Gln Arg Asn Ser Pro Gly
    210                 215                 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225                 230                 235                 240
Gly Val
```

<210> 246
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

ins97aD/F97G/T98N/F99L/C122S/Q192E/D217Y/K224R

<400> 246

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

225 230 235 240
Gly Val

<210> 247
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

ins97aE/F97Y/T98S/F99L/C122S/Q192T/D217Q/K224R

<400> 247
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ile Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Tyr Glu Ser Leu Asp
85 90 95
Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110
Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125
Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140
Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Thr Gly Asp Ser
180 185 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Gln Gly Cys Ala Gln Arg Asn Arg Pro Gly
210 215 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240
Gly Val

<210> 248
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

ins97aG/F97N/T98D/F99L/C122S/Q192E/D217H/K224A

<400> 248
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ile Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Asn Gly Asp Leu Asp
85 90 95
Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110
Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125
Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140
Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Glu Gly Asp Ser
180 185 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205
Gly Val Val Ser Trp Gly His Gly Cys Ala Gln Arg Asn Ala Pro Gly
210 215 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240
Gly Val

<210> 249
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

ins97aA/F97G/T98N/F99L/C122S/Q175M/Q192T/K224A

<400> 249
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15

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

<210> 250
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

I41R/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175S/Q192D

```
<400> 250
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
 1               5                  10                  15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Arg Cys Gly Ala Ser Leu Ile
            20                  25                  30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
        35                  40                  45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
    50                  55                  60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65                  70                  75                  80
```

```
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Thr Glu Gly Leu Asp
                85                  90                  95
Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
            100                 105                 110
Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
        115                 120                 125
Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
    130                 135                 140
Thr Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145                 150                 155                 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Ser Ile Thr Pro Arg Met Met
                165                 170                 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Asp Gly Asp Ser
            180                 185                 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
        195                 200                 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
    210                 215                 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225                 230                 235                 240
Gly Val
```

<210> 251
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

I41R/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175I/Q192D

<400> 251

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

Thr Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Ile Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Asp Gly Asp Ser
180 185 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
210 215 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240
Gly Val

<210> 252
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

I41R/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/G151D/Q175I/Q192
E

<400> 252
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Arg Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Thr Glu Gly Leu Asp
85 90 95
Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110
Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125
Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140
Thr Asp Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Ile Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Glu Gly Asp Ser
180 185 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205

```
Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
    210                 215                 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225                 230                 235                 240
Gly Val
```

<210> 253
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

I41R/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/G151D/Q175I/Q192D

<400> 253

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

<210> 254
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

S90T/D96A/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192D

<400> 254
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ile Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Thr His Pro Phe Phe Asn Ala Thr Glu Gly Leu Asp
85 90 95
Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110
Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125
Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140
Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Asp Gly Asp Ser
180 185 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
210 215 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240
Gly Val

<210> 255
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Y59F/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192E

<400> 255
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
 1   5   10   15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ile Cys Gly Ala Ser Leu Ile
            20   25   30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Phe Ile Asp Asp Arg
        35   40   45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
    50   55   60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65   70   75   80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Thr Glu Gly Leu Asp
                85   90   95
Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
            100   105   110
Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
        115   120   125
Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
    130   135   140
Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145   150   155   160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met
                165   170   175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Glu Gly Asp Ser
            180   185   190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
        195   200   205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
    210   215   220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225   230   235   240
Gly Val

<210> 256
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192E/Q209L

<400> 256
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
 1   5   10   15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ile Cys Gly Ala Ser Leu Ile
            20   25   30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
        35   40   45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

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

<210> 257
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Y59F/D96V/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192E

<400> 257

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

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140
Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Glu Gly Asp Ser
180 185 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
210 215 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240
Gly Val

<210> 258
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

D96V/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192D

<400> 258
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ile Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Val Thr Glu Gly Leu Asp
85 90 95
Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110
Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125
Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140
Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Asp Gly Asp Ser
180 185 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala

```
        195                 200                 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
    210                 215                 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225                 230                 235                 240
Gly Val
```

<210> 259
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

I41R/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/G151S/Q175L/Q192E

<400> 259

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

<210> 260
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

E24K/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/A152S/Q175L/Q192D

<400> 260
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Lys Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ile Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Thr Glu Gly Leu Asp
85 90 95
Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110
Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125
Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140
Thr Gly Ser Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Asp Gly Asp Ser
180 185 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
210 215 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240
Gly Val

<210> 261
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/L153Q/Q175L/Q192D

<400> 261
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ile Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Thr Glu Gly Leu Asp
85 90 95
Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110
Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125
Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140
Thr Gly Ala Gln Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Asp Gly Asp Ser
180 185 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
210 215 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240
Gly Val

<210> 262
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/I136M/L155M/N170D/Q175L/Q192E

<400> 262
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ile Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30

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

<210> 263
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

I41R/ins97aE/F97T/T98G/F99L/A112V/C122S/Q175L/Q192E

<400> 263

```
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
 1               5                  10                  15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Arg Cys Gly Ala Ser Leu Ile
            20                  25                  30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
        35                  40                  45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
    50                  55                  60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65                  70                  75                  80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Thr Glu Gly Leu Asp
                85                  90                  95
```

```
Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Val Glu Tyr Ser Ser
            100                 105                 110
Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
        115                 120                 125
Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
    130                 135                 140
Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145                 150                 155                 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met
                165                 170                 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Glu Gly Asp Ser
            180                 185                 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
        195                 200                 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
    210                 215                 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225                 230                 235                 240
Gly Val
```

<210> 264
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Y59F/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192D

<400> 264

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

```
                165                 170                 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Asp Gly Asp Ser
            180                 185                 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
        195                 200                 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
    210                 215                 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225                 230                 235                 240
Gly Val
```

<210> 265
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Y59F/G60dS/R84H/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/Q175L
/Q192E/V212I

<400> 265

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

225 230 235 240
Gly Val

<210> 266
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Y59F/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/L153Q/Q175L/Q192
E

<400> 266
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ile Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Phe Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Thr Glu Gly Leu Asp
85 90 95
Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110
Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125
Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140
Thr Gly Ala Gln Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Glu Gly Asp Ser
180 185 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
210 215 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240
Gly Val

<210> 267
<211> 242
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

I41R/Y59F/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192D

<400> 267
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Arg Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Phe Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Thr Glu Gly Leu Asp
85 90 95
Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110
Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125
Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140
Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Asp Gly Asp Ser
180 185 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
210 215 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240
Gly Val

<210> 268
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

I41R/Y59F/G60dS/R84H/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/
Q175L/Q192E/V212I

<400> 268

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

<210> 269
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

I41R/Y59F/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/L153Q/Q175L
/Q192E

<400> 269

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

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

<210> 270
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
I41R/F97W/F99L/C122S/G151N/Q192G

<400> 270

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

```
Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145                 150                 155                 160
Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
                165                 170                 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gly Gly Asp Ser Gly
            180                 185                 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
        195                 200                 205
Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
    210                 215                 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225                 230                 235                 240
Val
```

<210> 271
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
F97D/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151N/Q192G

<400> 271

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

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240
Gly Val

<210> 272
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

I41D/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192E

<400> 272
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Asp Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Thr Glu Gly Leu Asp
85 90 95
Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110
Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125
Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140
Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Glu Gly Asp Ser
180 185 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
210 215 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240
Gly Val

<210> 273
<211> 242
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

I41D/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192E

<400> 273
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Asp Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Thr Glu Gly Leu Asp
85 90 95
Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110
Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125
Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140
Thr Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Glu Gly Asp Ser
180 185 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
210 215 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240
Gly Val

<210> 274
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
Q38E/H40R/I41H/F97D/F99L/C122S/Q192G

<400> 274
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

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

<210> 275
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
H40R/I41H/F97D/F99L/Q175R/Q192G/D217E/K224R

<400> 275

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

```
                85                  90                  95
Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
            100                 105                 110
Val Arg Pro Ile Cys Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
        115                 120                 125
Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
    130                 135                 140
Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145                 150                 155                 160
Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Arg Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
                165                 170                 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gly Gly Asp Ser Gly
            180                 185                 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
        195                 200                 205
Val Val Ser Trp Gly Glu Gly Cys Ala Gln Arg Asn Arg Pro Gly Val
    210                 215                 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225                 230                 235                 240
Val
```

<210> 276
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

I41R/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/G151N/Q192G

<400> 276

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

```
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met
                165                 170                 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gly Gly Asp Ser
            180                 185                 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
        195                 200                 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
    210                 215                 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225                 230                 235                 240
Gly Val
```

<210> 277
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/Q175L/Q192E

<400> 277

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

Gly Val

<210> 278
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

I41R/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192
E

<400> 278
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Arg Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Asp Val Pro Leu Asp
85 90 95
Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110
Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125
Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140
Thr Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Glu Gly Asp Ser
180 185 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
210 215 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240
Gly Val

<210> 279
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
Q38E/H40R/I41H/D60bE/F97D/F99L/C122S/Q192G

<400> 279
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Glu Gly Arg His Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Glu Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Asp Thr Leu Asp Tyr
85 90 95
Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
100 105 110
Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
115 120 125
Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
130 135 140
Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145 150 155 160
Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
165 170 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gly Gly Asp Ser Gly
180 185 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
195 200 205
Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
210 215 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240
Val

<210> 280
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
Q38E/H40R/I41H/D60bN/F97D/F99L/C122S/Q192G

<400> 280
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Glu Gly Arg His Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30

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

<210> 281
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38E/H40R/I41H/D60bK/F97D/F99L/C122S/Q175L/Q192G

<400> 281

```
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
 1               5                  10                  15
Ser Leu His Ala Leu Gly Glu Gly Arg His Cys Gly Ala Ser Leu Ile
            20                  25                  30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Lys Arg
        35                  40                  45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
    50                  55                  60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65                  70                  75                  80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Asp Thr Leu Asp Tyr
                85                  90                  95
Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
```

```
            100                 105                 110
Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
        115                 120                 125
Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
    130                 135                 140
Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145                 150                 155                 160
Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
                165                 170                 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gly Gly Asp Ser Gly
            180                 185                 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
        195                 200                 205
Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
    210                 215                 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225                 230                 235                 240
Val
```

<210> 282
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38E/H40R/I41H/D60bN/F60eT/F97D/F99L/C122S/Q175L/Q
192G

<400> 282

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

```
                165                 170                 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gly Gly Asp Ser Gly
            180                 185                 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
        195                 200                 205
Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
    210                 215                 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225                 230                 235                 240
Val
```

<210> 283
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38R/I41S/D60bH/F60eV/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S /Q175L/Q192E

<400> 283

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

225 230 235 240
Gly Val

<210> 284
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38G/H40R/I41H/D60bK/F97D/F99L/C122S/Q175L/Q192G

<400> 284
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gly Gly Arg His Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Lys Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Asp Thr Leu Asp Tyr
85 90 95
Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
100 105 110
Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
115 120 125
Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
130 135 140
Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145 150 155 160
Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
165 170 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gly Gly Asp Ser Gly
180 185 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
195 200 205
Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
210 215 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240
Val

<210> 285
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

I41D/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192E/Q209L

<400> 285
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Asp Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Thr Glu Gly Leu Asp
85 90 95
Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110
Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125
Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140
Thr Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Glu Gly Asp Ser
180 185 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Leu Ala
195 200 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
210 215 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240
Gly Val

<210> 286
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38G/H40R/I41H/D60bN/F97D/F99L/C122S/Q175L/Q192G

<400> 286
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

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

<210> 287
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38R/I41S/D60bH/F60eV/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S
/G151N/Q175L/Q192E

<400> 287

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

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

<210> 288
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

H40R/I41H/F97D/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175R/Q192G
/D217E/K224R

<400> 288
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly Arg His Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Asp Val Pro Leu Asp
85 90 95
Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110
Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125
Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly

```
    130                 135                 140
Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145                 150                 155                 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Arg Ile Thr Pro Arg Met Met
                165                 170                 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gly Gly Asp Ser
            180                 185                 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
        195                 200                 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Glu Gly Cys Ala Gln Arg Asn Arg Pro Gly
    210                 215                 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225                 230                 235                 240
Gly Val
```

<210> 289
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38H/I41S/D60bA/F60eV/Y60gF/F97T/ins97aE/T98G/F99L
/C122S/Q175L/Q192T

<400> 289

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

```
        195                 200                 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
    210                 215                 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225                 230                 235                 240
Gly Val
```

<210> 290
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38E/I41S/D60bH/F60eI/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S /Q175L/Q192V

<400> 290

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

<210> 291
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38R/I41S/D60bH/F60eI/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S
/Q175L/Q192E

<400> 291
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Arg Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp His Arg
35 40 45
Gly Ile Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Thr Glu Gly Leu Asp
85 90 95
Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110
Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125
Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140
Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Glu Gly Asp Ser
180 185 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
210 215 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240
Gly Val

<210> 292
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38E/I41S/D60bV/F60eK/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S
/Q175L/Q192I

<400> 292
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Glu Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Val Arg
35 40 45
Gly Lys Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Thr Glu Gly Leu Asp
85 90 95
Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110
Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125
Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140
Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Ile Gly Asp Ser
180 185 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
210 215 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240
Gly Val

<210> 293
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38R/I41E/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192T

<400> 293
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Arg Gly His Glu Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30

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

<210> 294
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/ins97aE/F97T/T98G/F99L
/C122S/Q175L/Q192D

<400> 294

```
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
 1               5                  10                  15
Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ala Cys Gly Ala Ser Leu Ile
            20                  25                  30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Val Arg
        35                  40                  45
Gly Arg Arg Trp Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
    50                  55                  60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65                  70                  75                  80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Thr Glu Gly Leu Asp
                85                  90                  95
```

```
Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
            100                 105                 110
Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
        115                 120                 125
Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
    130                 135                 140
Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145                 150                 155                 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met
                165                 170                 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Asp Gly Asp Ser
            180                 185                 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
        195                 200                 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
    210                 215                 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225                 230                 235                 240
Gly Val
```

<210> 295
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38H/I41A/D60bA/F60eR/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S /Q175L/Q192E

<400> 295

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

```
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met
                165                 170                 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Glu Gly Asp Ser
            180                 185                 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
        195                 200                 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
    210                 215                 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225                 230                 235                 240
Gly Val
```

<210> 296
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

F97D/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192E

<400> 296

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

225 230 235 240
Gly Val

<210> 297
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192G

<400> 297
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ile Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Asp Val Pro Leu Asp
85 90 95
Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110
Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125
Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140
Thr Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gly Gly Asp Ser
180 185 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
210 215 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240
Gly Val

<210> 298
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38G/H40R/I41H/D60bN/F60eT/F97D/F99L/C122S/Q175L/Q
192G

<400> 298
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gly Gly Arg His Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asn Arg
35 40 45
Gly Thr Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Asp Thr Leu Asp Tyr
85 90 95
Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
100 105 110
Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
115 120 125
Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
130 135 140
Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145 150 155 160
Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
165 170 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gly Gly Asp Ser Gly
180 185 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
195 200 205
Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
210 215 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240
Val

<210> 299
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38G/H40R/I41H/D60bK/F60eT/F97D/F99L/C122S/Q175L/Q
192G

<400> 299

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

<210> 300
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38E/H40R/I41H/D60bK/F60eT/F97D/F99L/C122S/Q175L/Q192G

<400> 300

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

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

<210> 301
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38H/I41S/D60bA/F60eV/Y60gF/ins97aE/F97T/T98G/F99L
/C122S/G151N/Q175L/Q192T

<400> 301

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

```
Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
    130                 135                 140
Thr Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145                 150                 155                 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met
                165                 170                 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Thr Gly Asp Ser
            180                 185                 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
        195                 200                 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
    210                 215                 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225                 230                 235                 240
Gly Val
```

<210> 302
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38E/I41S/D60bH/F60eI/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S
/G151N/Q175L/Q192V

<400> 302

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

Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
210 215 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240
Gly Val

<210> 303
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38R/I41S/D60bH/F60eI/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S
/G151N/Q175L/Q192E

<400> 303
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Arg Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp His Arg
35 40 45
Gly Ile Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Thr Glu Gly Leu Asp
85 90 95
Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110
Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125
Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140
Thr Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Glu Gly Asp Ser
180 185 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
210 215 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240
Gly Val

<210> 304
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38E/I41S/D60bV/F60eK/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S
/G151N/Q175L/Q192I

<400> 304
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Glu Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Val Arg
35 40 45
Gly Lys Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Thr Glu Gly Leu Asp
85 90 95
Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110
Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125
Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140
Thr Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Ile Gly Asp Ser
180 185 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
210 215 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240
Gly Val

<210> 305
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38R/I41E/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L
/Q192T

<400> 305

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

<210> 306
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/ins97aE/F97T/T98G/F99L
/C122S/G151N/Q175L/Q192D

<400> 306

```
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
 1               5                  10                  15
```

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

<210> 307
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38H/I41A/D60bA/F60eR/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S
/G151N/Q175L/Q192E

<400> 307
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ala Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Ala Arg
35 40 45
Gly Arg Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80

```
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Thr Glu Gly Leu Asp
                85                  90                  95
Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
            100                 105                 110
Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
        115                 120                 125
Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
    130                 135                 140
Thr Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145                 150                 155                 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met
                165                 170                 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Glu Gly Asp Ser
            180                 185                 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
        195                 200                 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
    210                 215                 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225                 230                 235                 240
Gly Val
```

<210> 308
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38H/I41S/D60bT/F60eS/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S
/G151H/Q175L/Q192E

<400> 308

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

Thr His Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Glu Gly Asp Ser
180 185 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
210 215 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240
Gly Val

<210> 309
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38H/I41S/D60bV/F60eQ/Y60gF/ins97aE/F97T/T98G/F99L
/C122S/Q175L/Q192I

<400> 309
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Val Arg
35 40 45
Gly Gln Arg Phe Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Thr Glu Gly Leu Asp
85 90 95
Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110
Met Val Arg Pro Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
115 120 125
Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
130 135 140
Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145 150 155 160
Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
165 170 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Ile Gly Asp Ser Gly
180 185 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
195 200 205

Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
210 215 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240
Val

<210> 310
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38H/I41A/D60bV/F60eI/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S
/Q175L/Q192E

<400> 310
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ala Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Val Arg
35 40 45
Gly Ile Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Thr Glu Gly Leu Asp
85 90 95
Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110
Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125
Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140
Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Glu Gly Asp Ser
180 185 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
210 215 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240
Gly Val

<210> 311
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38H/I41A/D60bV/F60eT/Y60gW/ins97aE/F97T/T98G/F99L
/C122S/Q175L/Q192E

<400> 311
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ala Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Val Arg
35 40 45
Gly Thr Arg Trp Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Thr Glu Gly Leu Asp
85 90 95
Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110
Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125
Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140
Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Glu Gly Asp Ser
180 185 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
210 215 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240
Gly Val

<210> 312
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38H/I41A/F60eA/Y60gW/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S
/Q175L/Q192E

<400> 312
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ala Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Gly Ala Arg Trp Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Thr Glu Gly Leu Asp
85 90 95
Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110
Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125
Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140
Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Glu Gly Asp Ser
180 185 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
210 215 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240
Gly Val

<210> 313
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38H/I41A/D60bE/F60eH/Y60gW/ins97aE/F97T/T98G/F99L
/C122S/Q175L/Q192D

<400> 313
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ala Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30

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

<210> 314
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38H/I41A/D60bT/F60eK/Y60gW/ins97aE/F97T/T98G/F99L
/C122S/Q175L/Q192D

<400> 314

```
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
 1               5                  10                  15
Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ala Cys Gly Ala Ser Leu Ile
            20                  25                  30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Thr Arg
        35                  40                  45
Gly Lys Arg Trp Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
    50                  55                  60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65                  70                  75                  80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Thr Glu Gly Leu Asp
                85                  90                  95
```

```
Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
            100                 105                 110
Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
        115                 120                 125
Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
    130                 135                 140
Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145                 150                 155                 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met
                165                 170                 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Asp Gly Asp Ser
            180                 185                 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
        195                 200                 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
    210                 215                 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225                 230                 235                 240
Gly Val
```

<210> 315
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38H/I41A/D60bT/F60eH/Y60gW/ins97aE/F97T/T98G/F99L
/C122S/Q175L/Q192D

<400> 315

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

```
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met
                165                 170                 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Asp Gly Asp Ser
            180                 185                 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
        195                 200                 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
    210                 215                 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225                 230                 235                 240
Gly Val
```

<210> 316
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38H/I41S/D60bS/F60eR/Y60gW/F97T/ins97aE/T98G/F99L /C122S/Q175L/Q192E

<400> 316

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

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240
Gly Val

<210> 317
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38H/I41S/D60bT/F60eS/F97D/ins97aV/T98P/F99L/C122S
/G151H/Q175L/Q192D

<400> 317
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Thr Arg
35 40 45
Gly Ser Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Asp Val Pro Leu Asp
85 90 95
Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110
Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125
Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140
Thr His Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Asp Gly Asp Ser
180 185 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
210 215 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240
Gly Val

<210> 318
<211> 242

<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38R/I41T/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L
/Q192G

<400> 318
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Arg Gly His Thr Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Thr Glu Gly Leu Asp
85 90 95
Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110
Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125
Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140
Thr Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gly Gly Asp Ser
180 185 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
210 215 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240
Gly Val

<210> 319
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38S/I41S/F60eR/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/G151N
/Q175L/Q192S

<400> 319
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
 1   5   10   15
Ser Leu His Ala Leu Gly Ser Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
            20   25   30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
        35   40   45
Gly Arg Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
    50   55   60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65   70   75   80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Thr Glu Gly Leu Asp
                85   90   95
Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
            100   105   110
Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
        115   120   125
Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
    130   135   140
Thr Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145   150   155   160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met
                165   170   175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Ser Gly Asp Ser
            180   185   190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
        195   200   205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
    210   215   220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225   230   235   240
Gly Val

<210> 320
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38H/I41T/D60bV/F60eQ/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S
/Q175L/Q192G

<400> 320
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
 1   5   10   15
Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Thr Cys Gly Ala Ser Leu Ile
            20   25   30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Val Arg
        35   40   45

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

<210> 321
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38G/H40R/I41H/D60bH/F60eK/F97T/ins97aE/T98G/F99L/
C122S/Q175L/V183A/Q192G

<400> 321

```
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
 1               5                  10                  15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gly Gly Arg His Cys Gly Ala Ser Leu Ile
            20                  25                  30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp His Arg
        35                  40                  45
Gly Lys Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
    50                  55                  60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65                  70                  75                  80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Thr Glu Gly Leu Asp
                85                  90                  95
Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
            100                 105                 110
```

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125
Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140
Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175
Cys Ala Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gly Gly Asp Ser
180 185 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
210 215 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240
Gly Val

<210> 322
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38H/I41A/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192G

<400> 322
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ala Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Thr Glu Gly Leu Asp
85 90 95
Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110
Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125
Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140
Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gly Gly Asp Ser

```
            180                 185                 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
        195                 200                 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
    210                 215                 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225                 230                 235                 240
Gly Val
```

<210> 323
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38L/I41T/D60bR/F60eL/Y60gM/F97T/ins97aE/T98G/F99L
/C122S/G151N/Q175L/Q192G

<400> 323

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

<210> 324
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38F/I41S/D60bF/F60eR/Y60gF/F97T/ins97aE/T98G/F99L
/C122S/G151N/Q175L/Q192V

<400> 324
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Phe Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Phe Arg
35 40 45
Gly Arg Arg Phe Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Thr Glu Gly Leu Asp
85 90 95
Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110
Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125
Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140
Thr Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Val Gly Asp Ser
180 185 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
210 215 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240
Gly Val

<210> 325
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38V/I41S/D60bT/F60eT/F97D/ins97aV/T98P/F99L/C122S
/G151N/Q175H/Q192S

<400> 325
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Val Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Thr Arg
35 40 45
Gly Thr Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Asp Val Pro Leu Asp
85 90 95
Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110
Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125
Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140
Thr Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln His Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Ser Gly Asp Ser
180 185 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
210 215 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240
Gly Val

<210> 326
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38W/I41A/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/G151T/Q175S
/Q192D

<400> 326
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

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

<210> 327
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38T/I41S/D60bV/F60eR/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S
/G151N/Q175R/Q192V

<400> 327

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

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

<210> 328
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38H/I41S/D60bT/F60eS/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S
/G151H/Q175A/Q192D

<400> 328
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Thr Arg
35 40 45
Gly Ser Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Asp Val Pro Leu Asp
85 90 95
Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110
Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125
Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly

```
    130                 135                 140
Thr His Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145                 150                 155                 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Ala Ile Thr Pro Arg Met Met
                165                 170                 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Asp Gly Asp Ser
            180                 185                 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
        195                 200                 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
    210                 215                 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225                 230                 235                 240
Gly Val
```

<210> 329
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38H/I41S/D60bT/F60eT/F97D/ins97aV/T98P/F99L/C122S
/G151N/Q175L/Q192V

<400> 329

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

```
        195                 200                 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
    210                 215                 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225                 230                 235                 240
Gly Val
```

<210> 330
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38Y/I41A/D60bL/F60eQ/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S /G151N/Q175M/Q192A

<400> 330

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

<210> 331
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38L/I41T/D60bA/F60eL/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S
/G151H/Q175M/Q192T

<400> 331
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Leu Gly His Thr Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Ala Arg
35 40 45
Gly Leu Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Asp Val Pro Leu Asp
85 90 95
Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110
Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125
Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140
Thr His Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Met Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Thr Gly Asp Ser
180 185 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
210 215 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240
Gly Val

<210> 332
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38R/I41S/D60bY/F60eD/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S
/G151N/Q175M/Q192A

<400> 332
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Arg Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Tyr Arg
35 40 45
Gly Asp Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Asp Val Pro Leu Asp
85 90 95
Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110
Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125
Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140
Thr Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Met Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Ala Gly Asp Ser
180 185 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
210 215 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240
Gly Val

<210> 333
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38W/I41S/D60bG/F60eI/F97D/ins97aV/T98P/F99L/C122S
/G151N/Q175A/Q192D

<400> 333
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Trp Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile

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

<210> 334
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38T/I41S/D60bG/F60eM/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S
/G151N/Q175S/Q192S

<400> 334

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

```
                85                  90                  95
Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
            100                 105                 110
Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
        115                 120                 125
Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
    130                 135                 140
Thr Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145                 150                 155                 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Ser Ile Thr Pro Arg Met Met
                165                 170                 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Ser Gly Asp Ser
            180                 185                 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
        195                 200                 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
    210                 215                 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225                 230                 235                 240
Gly Val
```

<210> 335
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

I41T/D60bW/F60eH/F97D/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192G

<400> 335

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

```
145                 150                 155                 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met
                165                 170                 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gly Gly Asp Ser
            180                 185                 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
        195                 200                 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
    210                 215                 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225                 230                 235                 240
Gly Val
```

<210> 336
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38D/I41S/D60bT/F60eR/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S /G151K/Q175S/Q192V

<400> 336

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

```
    210                 215                 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225                 230                 235                 240
Gly Val
```

<210> 337
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38H/I41S/D60bF/F60eV/F97D/ins97aV/T98P/F99L/C122S /G151N/Q175L/Q192A

<400> 337

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

<210> 338

<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38L/I41A/D60bH/F60eT/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S
/G151Q/Q175A/Q192G

<400> 338
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Leu Gly His Ala Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp His Arg
35 40 45
Gly Thr Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Asp Val Pro Leu Asp
85 90 95
Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110
Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125
Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140
Thr Gln Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Ala Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gly Gly Asp Ser
180 185 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
210 215 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240
Gly Val

<210> 339
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38H/I41A/D60bE/F60eH/Y60gW/F97T/ins97aE/T98G/F99L

/C122S/G151N/Q175L/Q192D

<400> 339
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ala Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Glu Arg
35 40 45
Gly His Arg Trp Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Thr Glu Gly Leu Asp
85 90 95
Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110
Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125
Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140
Thr Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Asp Gly Asp Ser
180 185 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
210 215 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240
Gly Val

<210> 340
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38H/I41A/D60bV/F60eI/Y60gW/F97T/ins97aE/T98G/F99L
/C122S/G151N/Q175L/Q192D

<400> 340
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ala Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Val Arg

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

<210> 341
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38E/I41S/D60bV/F60eK/Y60gW/F97T/ins97aE/T98G/F99L
/C122S/G151N/Q175L/Q192D

<400> 341

```
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
 1               5                  10                  15
Ser Leu His Ala Leu Gly Glu Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
            20                  25                  30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Val Arg
        35                  40                  45
Gly Lys Arg Trp Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
    50                  55                  60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65                  70                  75                  80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Thr Glu Gly Leu Asp
                85                  90                  95
Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
```

```
            100                 105                 110
Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
        115                 120                 125
Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
    130                 135                 140
Thr Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145                 150                 155                 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met
                165                 170                 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Asp Gly Asp Ser
            180                 185                 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
        195                 200                 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
    210                 215                 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225                 230                 235                 240
Gly Val
```

<210> 342
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/ins97aV/F97D/T98P/F99L
/C122S/G151H/Q175L/Q192D

<400> 342

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

```
                165                 170                 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Asp Gly Asp Ser
            180                 185                 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
        195                 200                 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
    210                 215                 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225                 230                 235                 240
Gly Val
```

<210> 343
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/F97D/ins97aV/T98P/F99L
/C122S/G151H/Q175A/Q192D

<400> 343

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

225 230 235 240
Gly Val

<210> 344
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38H/I41A/D60bV/F60eR/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S
/G151N/Q175L/Q192D

<400> 344
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ala Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Val Arg
35 40 45
Gly Arg Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Thr Glu Gly Leu Asp
85 90 95
Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110
Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125
Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140
Thr Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Asp Gly Asp Ser
180 185 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
210 215 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240
Gly Val

<210> 345
<211> 242
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38H/I41A/D60bT/F60eH/Y60gW/F97T/ins97aE/T98G/F99L
/C122S/G151N/Q175L/Q192D

<400> 345

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

<210> 346
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

D60bY/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192G

<400> 346

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

<210> 347
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

I41T/D60bY/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192G

<400> 347

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

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

<210> 348
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38E/I41S/D60bT/F60eR/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S
/Q175L/Q192V

<400> 348

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

```
Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
    130                 135                 140
Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145                 150                 155                 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met
                165                 170                 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Val Gly Asp Ser
            180                 185                 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
        195                 200                 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
    210                 215                 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225                 230                 235                 240
Gly Val
```

<210> 349
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38H/I41A/D60bK/F60eK/Y60gW/F97T/ins97aE/T98G/F99L /C122S/Q175L/Q192D

<400> 349

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

```
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
        195                 200                 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
    210                 215                 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225                 230                 235                 240
Gly Val
```

<210> 350
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38H/I41S/D60bA/F60eV/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S /Q175L/Q192E/Q209L

<400> 350

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

<210> 351
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38H/I41A/D60bT/F60eR/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S
/Q175L/Q192V

<400> 351
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ala Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Thr Arg
35 40 45
Gly Arg Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Thr Glu Gly Leu Asp
85 90 95
Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110
Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125
Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140
Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Val Gly Asp Ser
180 185 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
210 215 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240
Gly Val

<210> 352
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38K/I41S/F97T/ins97aE/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192V

<400> 352
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Lys Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Thr Glu Gly Leu Asp
85 90 95
Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110
Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125
Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140
Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Val Gly Asp Ser
180 185 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
210 215 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240
Gly Val

<210> 353
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38F/I41A/D60bT/F60eG/Y60gW/ins97aE/F97T/T98G/F99L
/C122S/Q175L/Q192E

<400> 353
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Phe Gly His Ala Cys Gly Ala Ser Leu Ile

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

<210> 354
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38H/I41A/F60eH/Y60gW/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S /Q175L/Q192A

<400> 354

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

```
                85                  90                  95
Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
            100                 105                 110
Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
        115                 120                 125
Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
    130                 135                 140
Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145                 150                 155                 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met
                165                 170                 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Ala Gly Asp Ser
            180                 185                 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
        195                 200                 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
    210                 215                 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225                 230                 235                 240
Gly Val
```

<210> 355
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38H/I41A/D60bT/F60eK/Y60gW/F97T/ins97aE/T98G/F99L
/C122S/Q175L/Q192A

<400> 355

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

```
145                 150                 155                 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met
                165                 170                 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Ala Gly Asp Ser
            180                 185                 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
        195                 200                 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
    210                 215                 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225                 230                 235                 240
Gly Val
```

<210> 356
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38H/I41A/D60bV/F60eA/Y60gW/F97T/ins97aE/T98G/F99L
/C122S/Q175L/Q192V

<400> 356

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

```
    210                 215                 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225                 230                 235                 240
Gly Val
```

<210> 357
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38E/I41V/D60bF/F60eK/Y60gF/F97T/ins97aE/T98G/F99L /C122S/Q175L/Q192G

<400> 357

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

<210> 358

<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38H/H40P/I41A/F60eQ/Y60gW/F97T/ins97aE/T98G/F99L/
C122S/Q175L/Q192D

<400> 358
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly Pro Ala Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Gly Gln Arg Trp Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Thr Glu Gly Leu Asp
85 90 95
Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110
Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125
Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140
Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Asp Gly Asp Ser
180 185 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
210 215 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240
Gly Val

<210> 359
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38R/I41V/D60bV/F60eV/Y60gF/ins97aE/F97T/T98G/F99L

/C122S/Q175L/Q192G

<400> 359
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Arg Gly His Val Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Val Arg
35 40 45
Gly Val Arg Phe Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Thr Glu Gly Leu Asp
85 90 95
Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110
Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125
Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140
Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gly Gly Asp Ser
180 185 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
210 215 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240
Gly Val

<210> 360
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38L/H40P/I41T/D60bV/F60eH/Y60gL/ins97aE/F97T/T98G
/F99L/C122S/Q175L/Q192A

<400> 360
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Leu Gly Pro Thr Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Val Arg

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

<210> 361
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38H/I41A/D60bV/F60eH/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S
/Q175L/Q192D

<400> 361

```
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
 1               5                  10                  15
Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ala Cys Gly Ala Ser Leu Ile
            20                  25                  30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Val Arg
        35                  40                  45
Gly His Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
    50                  55                  60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65                  70                  75                  80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Thr Glu Gly Leu Asp
                85                  90                  95
Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
```

```
            100                 105                 110
Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
        115                 120                 125
Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
    130                 135                 140
Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145                 150                 155                 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met
                165                 170                 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Asp Gly Asp Ser
            180                 185                 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
        195                 200                 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
    210                 215                 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225                 230                 235                 240
Gly Val
```

<210> 362
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38H/I41S/D60bA/F60eV/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S /Q175L/Q192V

<400> 362

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

```
                165                 170                 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Val Gly Asp Ser
            180                 185                 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
        195                 200                 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
    210                 215                 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225                 230                 235                 240
Gly Val
```

<210> 363
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38R/I41T/D60bH/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/Q175L /Q192G

<400> 363

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

225 230 235 240
Gly Val

<210> 364
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38H/I41S/D60bT/F60eR/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S
/Q175L/Q192E

<400> 364
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Thr Arg
35 40 45
Gly Arg Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Thr Glu Gly Leu Asp
85 90 95
Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110
Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125
Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140
Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Glu Gly Asp Ser
180 185 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
210 215 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240
Gly Val

<210> 365
<211> 242
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38K/I41T/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192A

<400> 365
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Lys Gly His Thr Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Thr Glu Gly Leu Asp
85 90 95
Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110
Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125
Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140
Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Ala Gly Asp Ser
180 185 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
210 215 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240
Gly Val

<210> 366
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38H/I41A/D60bT/F60eK/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S
/Q175L/Q192E

<400> 366

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

<210> 367
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38L/I41T/D60bV/F60eH/Y60gL/ins97aE/F97T/T98G/F99L
/C122S/Q175L/Q192S

<400> 367

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

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

<210> 368
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

ins97aA/F97G/T98L/C122S/Q175M/Q192A/D217I/K224R

<400> 368

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

```
    130                 135                 140
Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145                 150                 155                 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Met Ile Thr Pro Arg Met Met
                165                 170                 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Ala Gly Asp Ser
            180                 185                 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
        195                 200                 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Ile Gly Cys Ala Gln Arg Asn Arg Pro Gly
    210                 215                 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225                 230                 235                 240
Gly Val
```

<210> 369
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38H/I41A/D60bY/F60eT/ins97aE/F97T/T98G/F99L/C122S
/Q175L/Q192D

<400> 369

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

```
        195                 200                 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
    210                 215                 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225                 230                 235                 240
Gly Val
```

<210> 370
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
ins97aY/F97H/F99L/C122S/Q175M/Q192A/D217V

<400> 370

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

<210> 371

<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

ins97aL/F97Q/T98G/F99L/C122S/Q175M/Q192S/D217I

<400> 371

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

<210> 372
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
ins97aY/F97G/T98V/C122S/Q175M/Q192S/D217V

<400> 372

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

<210> 373
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38Y/I41S/D60bR/F60eE/Y60gF/ins97aE/F97T/T98G/F99L
/C122S/Q175L/Q192V

<400> 373

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

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

<210> 374
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38H/I41S/D60bT/F60eS/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S
/G151H/Q175L/Q192V

<400> 374

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

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140
Thr His Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Val Gly Asp Ser
180 185 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
210 215 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240
Gly Val

<210> 375
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/ins97aV/F97D/T98P/F99L
/C122S/G151H/Q175L/Q192V

<400> 375
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Thr Arg
35 40 45
Gly Ser Arg Trp Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Asp Val Pro Leu Asp
85 90 95
Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110
Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125
Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140
Thr His Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Val Gly Asp Ser
180 185 190

Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
210 215 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240
Gly Val

<210> 376
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/ins97aV/F97D/T98P/F99L
/C122S/G151N/Q175A/Q192D

<400> 376
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Thr Arg
35 40 45
Gly Ser Arg Trp Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Asp Val Pro Leu Asp
85 90 95
Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110
Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125
Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140
Thr Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Ala Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Asp Gly Asp Ser
180 185 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
210 215 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240
Gly Val

<210> 377
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/ins97aV/F97D/T98P/F99L
/C122S/G151N/Q175L/Q192E

<400> 377
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Thr Arg
35 40 45
Gly Ser Arg Trp Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Asp Val Pro Leu Asp
85 90 95
Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110
Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125
Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140
Thr Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Glu Gly Asp Ser
180 185 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
210 215 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240
Gly Val

<210> 378
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38H/I41A/D60bE/F60eH/Y60gW/ins97aE/F97T/T98G/F99L
/C122S/G151H/Q175L/Q192D

<400> 378

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

<210> 379
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38H/I41A/D60bT/F60eK/Y60gW/ins97aE/F97T/T98G/F99L
/C122S/G151H/Q175L/Q192D

<400> 379

```
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
 1               5                  10                  15
```

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

<210> 380
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38H/I41A/D60bV/F60eI/Y60gW/ins97aE/F97T/T98G/F99L
/C122S/G151H/Q175L/Q192D

<400> 380

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

```
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Thr Glu Gly Leu Asp
                85                  90                  95
Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
            100                 105                 110
Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
        115                 120                 125
Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
    130                 135                 140
Thr His Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145                 150                 155                 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met
                165                 170                 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Asp Gly Asp Ser
            180                 185                 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
        195                 200                 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
    210                 215                 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225                 230                 235                 240
Gly Val
```

<210> 381
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38E/I41S/D60bV/F60eK/Y60gW/ins97aE/F97T/T98G/F99L
/C122S/G151H/Q175L/Q192D

<400> 381

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

```
Thr His Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145                 150                 155                 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met
                165                 170                 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Asp Gly Asp Ser
            180                 185                 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
        195                 200                 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
    210                 215                 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225                 230                 235                 240
Gly Val
```

<210> 382
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38H/I41S/L52M/D60bG/ins97aV/F97D/T98P/F99L/M117K/
C122S/I136L/Q192G/D217A

<400> 382

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

Gly Val Val Ser Trp Gly Ala Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
210 215 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240
Gly Val

<210> 383
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38E/I41A/D60bH/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/Q192G
/Q209L/D217H

<400> 383
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Glu Gly His Ala Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp His Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Asp Val Pro Leu Asp
85 90 95
Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110
Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125
Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140
Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gly Gly Asp Ser
180 185 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Leu Ala
195 200 205
Gly Val Val Ser Trp Gly His Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
210 215 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240
Gly Val

<210> 384
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

I41S/D60bT/F93L/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/Q192G
/D217H

<400> 384
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Thr Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Leu Phe Asn Asp Asp Val Pro Leu Asp
85 90 95
Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110
Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125
Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140
Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gly Gly Asp Ser
180 185 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205
Gly Val Val Ser Trp Gly His Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
210 215 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240
Gly Val

<210> 385
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

I41T/D60bH/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/Q192G/D217I

<400> 385
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Thr Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp His Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Asp Val Pro Leu Asp
85 90 95
Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110
Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125
Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140
Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gly Gly Asp Ser
180 185 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Ile Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
210 215 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240
Gly Val

<210> 386
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38H/I41S/D60bS/ins97aV/F97D/T98P/F99L/M117L/C122S/I136T/Q192G/D217I

<400> 386
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30

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

<210> 387
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38R/I41T/D60bT/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/I136V
/Q192G/D217N/L233Q

<400> 387

```
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
 1               5                  10                  15
Ser Leu His Ala Leu Gly Arg Gly His Thr Cys Gly Ala Ser Leu Ile
            20                  25                  30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Thr Arg
        35                  40                  45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
    50                  55                  60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65                  70                  75                  80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Asp Val Pro Leu Asp
                85                  90                  95
```

```
Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
            100                 105                 110
Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
        115                 120                 125
Gly Lys Ala Val Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
    130                 135                 140
Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145                 150                 155                 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met
                165                 170                 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gly Gly Asp Ser
            180                 185                 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
        195                 200                 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asn Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
    210                 215                 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Gln Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225                 230                 235                 240
Gly Val
```

<210> 388
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38H/I41A/D60bW/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/I136M
/Q192G/D217N

<400> 388

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

```
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met
                165                 170                 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gly Gly Asp Ser
            180                 185                 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
        195                 200                 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asn Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
    210                 215                 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225                 230                 235                 240
Gly Val
```

<210> 389
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38H/I41S/P49Q/D60bS/F93L/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/Q192G/D217Q

<400> 389

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

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240
Gly Val

<210> 390
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38H/I41S/D60bT/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/I136V
/Q192G/D217S

<400> 390
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Thr Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Asp Val Pro Leu Asp
85 90 95
Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110
Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125
Gly Lys Ala Val Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140
Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gly Gly Asp Ser
180 185 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Ser Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
210 215 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240
Gly Val

<210> 391
<211> 242

<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38H/I41S/D60bS/F93L/D96Y/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/I136F/Q192G/D217V

<400> 391
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Ser Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Leu Phe Asn Tyr Asp Val Pro Leu Asp
85 90 95
Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110
Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125
Gly Lys Ala Phe Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140
Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gly Gly Asp Ser
180 185 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Val Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
210 215 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240
Gly Val

<210> 392
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38H/I41T/D60bH/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/I136F/L153P/Q192G/D217Y

<400> 392
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
 1   5   10   15
Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Thr Cys Gly Ala Ser Leu Ile
            20   25   30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp His Arg
        35   40   45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
    50   55   60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65   70   75   80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Asp Val Pro Leu Asp
                85   90   95
Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
            100   105   110
Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
        115   120   125
Gly Lys Ala Phe Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
    130   135   140
Thr Gly Ala Pro Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145   150   155   160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met
                165   170   175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gly Gly Asp Ser
            180   185   190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
        195   200   205
Gly Val Val Ser Trp Gly Tyr Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
    210   215   220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225   230   235   240
Gly Val

<210> 393
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38H/I41S/D60bT/F93L/ins97aV/F97D/T98P/F99L/S115N/
C122S/Q192V/F208L/D217Q

<400> 393
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
 1   5   10   15
Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
            20   25   30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Thr Arg
        35   40   45

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

<210> 394
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38K/I41T/D60bY/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/I136T
/Q192G/F208V/D217R

<400> 394

```
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
 1               5                  10                  15
Ser Leu His Ala Leu Gly Lys Gly His Thr Cys Gly Ala Ser Leu Ile
            20                  25                  30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Tyr Arg
        35                  40                  45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
    50                  55                  60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65                  70                  75                  80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Asp Val Pro Leu Asp
                85                  90                  95
Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
            100                 105                 110
```

```
Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
        115                 120                 125
Gly Lys Ala Thr Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
    130                 135                 140
Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145                 150                 155                 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met
                165                 170                 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gly Gly Asp Ser
            180                 185                 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Val Gln Ala
        195                 200                 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Arg Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
    210                 215                 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225                 230                 235                 240
Gly Val
```

<210> 395
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38H/I41S/D60bS/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/I136V /Q192G/D217V

<400> 395

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

Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gly Gly Asp Ser
180 185 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Val Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
210 215 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240
Gly Val

<210> 396
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38H/I41S/D60bG/ins97aV/F97D/T98P/F99L/M117T/C122S
/N164D/Q192G/D217E

<400> 396
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Gly Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Asp Val Pro Leu Asp
85 90 95
Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110
Thr Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125
Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140
Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asp Gln
145 150 155 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gly Gly Asp Ser
180 185 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Glu Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
210 215 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240

Gly Val

<210> 397
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38K/I41S/D60bV/ins97aV/F97D/T98P/F99L/M117T/C122S
/Q145E/Q175L/Q192G

<400> 397
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Lys Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Val Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Asp Val Pro Leu Asp
85 90 95
Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110
Thr Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125
Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Glu Tyr Gly Gly
130 135 140
Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gly Gly Asp Ser
180 185 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
210 215 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240
Gly Val

<210> 398
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38H/I41S/D60bT/F60eT/Y60gW/ins97aV/F97D/T98P/F99L
/C122S/G151H/Q175L/Q192V

<400> 398

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

<210> 399
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/ins97aV/F97D/T98P/F99L
/C122S/G151N/Q175L/Q192D

<400> 399

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

<210> 400
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/ins97aE/F97T/T98G/F99L
/C122S/G151H/Q175L/Q192D

<400> 400

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

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

<210> 401
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38H/I41S/L52M/D60bH/D96V/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C
122S/T150A/Q192G/Q209L/D217T

<400> 401

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

```
Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
    130                 135                 140
Ala Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145                 150                 155                 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met
                165                 170                 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gly Gly Asp Ser
            180                 185                 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Leu Ala
        195                 200                 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Thr Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
    210                 215                 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225                 230                 235                 240
Gly Val
```

<210> 402
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

I41S/D60bS/D96V/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/Q192G /F208L/D217N

<400> 402

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

Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Leu Gln Ala
195 200 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asn Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
210 215 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240
Gly Val

<210> 403
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38H/I41S/D60bT/S90T/F97D/ins97aV/T98P/F99L/C122S/
S127N/I136F/Q192G/D217Q

<400> 403
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Thr Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Thr His Pro Phe Phe Asn Asp Asp Val Pro Leu Asp
85 90 95
Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110
Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Asn His Val Phe Pro Ala
115 120 125
Gly Lys Ala Phe Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140
Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gly Gly Asp Ser
180 185 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Gln Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
210 215 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240
Gly Val

<210> 404
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38H/I41S/D60bT/F93S/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/
I136L/Q192G/D217A

<400> 404
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Thr Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Ser Phe Asn Asp Asp Val Pro Leu Asp
85 90 95
Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110
Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125
Gly Lys Ala Leu Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140
Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gly Gly Asp Ser
180 185 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Ala Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
210 215 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240
Gly Val

<210> 405
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

I41S/D60bH/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/I136V/Q192G/D217N

<400> 405

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

<210> 406
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

L33M/Q38H/I41A/D60bA/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/Q192G/D217N

<400> 406

```
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
 1               5                  10                  15
```

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

<210> 407
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38H/I41S/D60bY/D96Y/ins97aV/F97D/T98P/F99L/L106M/
C122S/I136M/Q192G/Q209L/D217T

<400> 407

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

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Tyr Asp Val Pro Leu Asp
85 90 95
Tyr Asp Ile Ala Leu Met Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110
Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125
Gly Lys Ala Met Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140
Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gly Gly Asp Ser
180 185 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Leu Ala
195 200 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Thr Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
210 215 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240
Gly Val

<210> 408
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96I/ins97aN/F97Y/T98G
/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D

<400> 408
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ala Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Val Arg
35 40 45
Gly Arg Arg Trp Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Ile Tyr Asn Gly Leu Asp
85 90 95
Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110
Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125
Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140

Thr Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Asp Gly Asp Ser
180 185 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
210 215 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240
Gly Val

<210> 409
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/ins97aA/F97D/T98P
/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D

<400> 409
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Thr Arg
35 40 45
Gly Ser Arg Trp Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Lys Asp Ala Pro Leu Asp
85 90 95
Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110
Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125
Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140
Thr His Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Asp Gly Asp Ser
180 185 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205

Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
210 215 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240
Gly Val

<210> 410
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38H/I41T/D60bV/F60eR/Y60gW/D96I/ins97aN/F97Y/T98G
/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D

<400> 410
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Thr Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Val Arg
35 40 45
Gly Arg Arg Trp Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Ile Tyr Asn Gly Leu Asp
85 90 95
Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110
Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125
Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140
Thr Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Asp Gly Asp Ser
180 185 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
210 215 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240
Gly Val

<210> 411
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96Y/ins97aI/F97E/T98N
/F99M/C122S/G151N/Q175L/Q192V

<400> 411
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ala Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Val Arg
35 40 45
Gly Arg Arg Trp Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Tyr Glu Ile Asn Met Asp
85 90 95
Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110
Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125
Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140
Thr Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Val Gly Asp Ser
180 185 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
210 215 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240
Gly Val

<210> 412
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96S/ins97aR/F97A/T98S
/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192T

<400> 412
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ala Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Val Arg
35 40 45
Gly Arg Arg Trp Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Ser Ala Arg Ser Leu Asp
85 90 95
Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110
Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125
Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140
Thr Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Thr Gly Asp Ser
180 185 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
210 215 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240
Gly Val

<210> 413
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96P/ins97aN/F97W/T98G
/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192E

<400> 413
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ala Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30

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

<210> 414
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/F97D/F99L/C122S/G151H/
Q175L/Q192D

<400> 414

```
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
 1               5                  10                  15
Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
            20                  25                  30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Thr Arg
        35                  40                  45
Gly Ser Arg Trp Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
    50                  55                  60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65                  70                  75                  80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Asp Thr Leu Asp Tyr
                85                  90                  95
```

```
Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
            100                 105                 110
Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
        115                 120                 125
Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
    130                 135                 140
His Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145                 150                 155                 160
Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
                165                 170                 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Asp Gly Asp Ser Gly
            180                 185                 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
        195                 200                 205
Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
    210                 215                 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225                 230                 235                 240
Val
```

<210> 415
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96Y/ins97aV/F97E/T98G /F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D

<400> 415

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

```
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met
                165                 170                 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Asp Gly Asp Ser
            180                 185                 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
        195                 200                 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
    210                 215                 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225                 230                 235                 240
Gly Val
```

<210> 416
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38H/I41S/D60bA/Y60gG/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S
/H143T/G151N/Q175L/Q192A

<400> 416

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

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240
Gly Val

<210> 417
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38H/I41S/D60bT/F60eH/Y60gF/ins97aV/F97D/T98P/F99L
/C122S/H143R/G151N/Q175L/Q192S

<400> 417
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Thr Arg
35 40 45
Gly His Arg Phe Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Asp Val Pro Leu Asp
85 90 95
Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110
Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125
Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly Arg Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140
Thr Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Ser Gly Asp Ser
180 185 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
210 215 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240
Gly Val

<210> 418
<211> 242

<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38H/I41S/D60bS/F60eQ/Y60gF/ins97aV/F97D/T98P/F99L
/C122S/H143R/G151N/Q175L/Q192T

<400> 418
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Ser Arg
35 40 45
Gly Gln Arg Phe Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Asp Val Pro Leu Asp
85 90 95
Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110
Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125
Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly Arg Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140
Thr Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Thr Gly Asp Ser
180 185 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
210 215 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240
Gly Val

<210> 419
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38H/I41S/D60bF/F60eT/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S
/H143Q/G151N/Q175L/Q192G

<400> 419
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Phe Arg
35 40 45
Gly Thr Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Asp Val Pro Leu Asp
85 90 95
Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110
Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125
Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly Gln Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140
Thr Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gly Gly Asp Ser
180 185 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
210 215 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240
Gly Val

<210> 420
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38H/I41S/D60bF/F60eQ/Y60gF/ins97aV/F97D/T98P/F99L
/C122S/H143A/G151N/Q175L/Q192A

<400> 420
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Phe Arg
35 40 45

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

<210> 421
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38H/I41S/D60bT/F60eT/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S
/H143Q/G151Q/Q175L/Q192G

<400> 421
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Thr Arg
35 40 45
Gly Thr Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Asp Val Pro Leu Asp
85 90 95
Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110

```
Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
        115                 120                 125
Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly Gln Thr Gln Tyr Gly Gly
    130                 135                 140
Thr Gln Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145                 150                 155                 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met
                165                 170                 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gly Gly Asp Ser
            180                 185                 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
        195                 200                 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
    210                 215                 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225                 230                 235                 240
Gly Val
```

<210> 422
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38H/I41S/D60bQ/F60eQ/F97D/ins97aV/T98P/F99L/C122S
/H143Q/G151Q/Q175L/Q192G

<400> 422

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

```
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gly Gly Asp Ser
            180                 185                 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
        195                 200                 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
    210                 215                 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225                 230                 235                 240
Gly Val
```

<210> 423
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38H/I41S/D60bS/F60eQ/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S /H143A/G151N/Q175L/Q192G

<400> 423

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

Gly Val

<210> 424
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96Q/F97E/ins97aD/T98S
/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192R

<400> 424
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ala Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Val Arg
35 40 45
Gly Arg Arg Trp Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Gln Glu Asp Ser Leu Asp
85 90 95
Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110
Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125
Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140
Thr Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Arg Gly Asp Ser
180 185 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
210 215 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240
Gly Val

<210> 425
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96F/F97D/ins97aE/T98S
/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192A

<400> 425
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Thr Arg
35 40 45
Gly Ser Arg Trp Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Phe Asp Glu Ser Leu Asp
85 90 95
Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110
Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125
Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140
Thr His Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Ala Gly Asp Ser
180 185 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
210 215 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240
Gly Val

<210> 426
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96L/ins97aG/F97D/T98N
/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192E

<400> 426

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

<210> 427
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/ins97aV/F97G/T98P
/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D

<400> 427

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

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

<210> 428
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96I/ins97aN/F97Y/T98G
/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D

<400> 428

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

```
Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
    130                 135                 140
Thr His Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145                 150                 155                 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met
                165                 170                 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Asp Gly Asp Ser
            180                 185                 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
        195                 200                 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
    210                 215                 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225                 230                 235                 240
Gly Val
```

<210> 429
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96I/F97N/T98G/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D

<400> 429

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

Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
195 200 205
Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
210 215 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240
Val

<210> 430
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/F97D/F99L/C122S/G151N/
Q175L/Q192D

<400> 430
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Thr Arg
35 40 45
Gly Ser Arg Trp Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Asp Thr Leu Asp Tyr
85 90 95
Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
100 105 110
Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
115 120 125
Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
130 135 140
Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145 150 155 160
Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
165 170 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Asp Gly Asp Ser Gly
180 185 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
195 200 205
Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
210 215 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240
Val

<210> 431
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96Y/ins97aV/F97E/T98G
/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D

<400> 431
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Thr Arg
35 40 45
Gly Ser Arg Trp Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Tyr Glu Val Gly Leu Asp
85 90 95
Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110
Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125
Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140
Thr Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Asp Gly Asp Ser
180 185 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
210 215 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240
Gly Val

<210> 432
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96P/ins97aN/F97W/T98G
/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192E

<400> 432

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

<210> 433
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96P/ins97aN/F97W/T98G
/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D

<400> 433

Val	Val	Gly	Gly	Thr	Asp	Ala	Asp	Glu	Gly	Glu	Trp	Pro	Trp	Gln	Val
1				5				10						15	

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

<210> 434
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96P/ins97aN/F97W/T98G
/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D

<400> 434

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

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Pro Trp Asn Gly Leu Asp
85 90 95
Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110
Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125
Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140
Thr His Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Asp Gly Asp Ser
180 185 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
210 215 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240
Gly Val

<210> 435
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/F97D/F99L/C122S/G151H/
Q175L/Q192D

<400> 435
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ala Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Val Arg
35 40 45
Gly Arg Arg Trp Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Asp Thr Leu Asp Tyr
85 90 95
Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
100 105 110
Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
115 120 125
Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
130 135 140

```
His Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145                 150                 155                 160
Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
                165                 170                 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Asp Gly Asp Ser Gly
            180                 185                 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
        195                 200                 205
Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
    210                 215                 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225                 230                 235                 240
Val
```

<210> 436
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96I/F97N/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D

<400> 436

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

Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
210 215 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240
Val

<210> 437
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/F97D/F99L/C122S/G151N/
Q175L/Q192D

<400> 437
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ala Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Val Arg
35 40 45
Gly Arg Arg Trp Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Asp Thr Leu Asp Tyr
85 90 95
Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
100 105 110
Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
115 120 125
Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
130 135 140
Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145 150 155 160
Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
165 170 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Asp Gly Asp Ser Gly
180 185 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
195 200 205
Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
210 215 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240
Val

<210> 438
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192E

<400> 438
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Thr Arg
35 40 45
Gly Ser Arg Trp Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Asp Val Pro Leu Asp
85 90 95
Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110
Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125
Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140
Thr His Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Glu Gly Asp Ser
180 185 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
210 215 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240
Gly Val

<210> 439
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38H/D60bT/F60eS/Y60gW/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192E

<400> 439

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

<210> 440
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38H/I41S/F60eS/Y60gW/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192E

<400> 440

```
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
 1               5                  10                  15
Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
            20                  25                  30
```

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

<210> 441
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/ins97aV/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192E

<400> 441

```
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
 1               5                  10                  15
Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
            20                  25                  30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Thr Arg
        35                  40                  45
Gly Ser Arg Trp Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
    50                  55                  60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65                  70                  75                  80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Phe Val Pro Leu Asp
                85                  90                  95
```

```
Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
            100                 105                 110
Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
        115                 120                 125
Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
    130                 135                 140
Thr His Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145                 150                 155                 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met
                165                 170                 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Glu Gly Asp Ser
            180                 185                 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
        195                 200                 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
    210                 215                 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225                 230                 235                 240
Gly Val
```

<210> 442
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/F97D/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192E

<400> 442

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

```
Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
                165                 170                 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Glu Gly Asp Ser Gly
            180                 185                 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
        195                 200                 205
Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
    210                 215                 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225                 230                 235                 240
Val
```

<210> 443
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/ins97aV/F97D/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192E

<400> 443

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

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240
Gly Val

<210> 444
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/ins97aV/F97D/T98P/C122
S/G151H/Q175L/Q192E

<400> 444
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Thr Arg
35 40 45
Gly Ser Arg Trp Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Asp Val Pro Phe Asp
85 90 95
Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110
Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125
Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140
Thr His Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Glu Gly Asp Ser
180 185 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
210 215 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240
Gly Val

<210> 445
<211> 242

<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/ins97aV/F97D/T98P/F99L
/C122S/Q175L/Q192E

<400> 445
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Thr Arg
35 40 45
Gly Ser Arg Trp Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Asp Val Pro Leu Asp
85 90 95
Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110
Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125
Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140
Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Glu Gly Asp Ser
180 185 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
210 215 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240
Gly Val

<210> 446
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/F97D/ins97aV/T98P/F99L
/C122S/G151H/Q192E

<400> 446
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
 1   5   10   15
Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
            20   25   30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Thr Arg
        35   40   45
Gly Ser Arg Trp Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
    50   55   60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65   70   75   80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Asp Val Pro Leu Asp
                85   90   95
Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
            100   105   110
Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
        115   120   125
Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
    130   135   140
Thr His Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145   150   155   160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met
                165   170   175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Glu Gly Asp Ser
            180   185   190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
        195   200   205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
    210   215   220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225   230   235   240
Gly Val

<210> 447
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/ins97aV/F97D/T98P/F99L
/C122S/G151H/Q175L

<400> 447
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
 1   5   10   15
Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
            20   25   30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Thr Arg
        35   40   45

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

<210> 448
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/F97D/ins97aA/T98P/F99L
/C122S/G151H/Q175L/Q192E

<400> 448
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Thr Arg
35 40 45
Gly Ser Arg Trp Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Asp Ala Pro Leu Asp
85 90 95
Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110

```
Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
        115                 120                 125
Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
    130                 135                 140
Thr His Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145                 150                 155                 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met
                165                 170                 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Glu Gly Asp Ser
            180                 185                 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
        195                 200                 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
    210                 215                 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225                 230                 235                 240
Gly Val
```

<210> 449
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38H/I41S/D60bT/Y60gW/ins97aV/F97D/T98P/F99L/C122S /G151H/Q175L/Q192E

<400> 449

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

```
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Glu Gly Asp Ser
            180                 185                 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
        195                 200                 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
    210                 215                 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225                 230                 235                 240
Gly Val
```

<210> 450
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38H/I41S/D60bT/F60eG/Y60gW/D96V/F97N/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D

<400> 450

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

Val

<210> 451
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38K/I41G/F60eG/Y60gW/D96P/F97N/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D

<400> 451
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Lys Gly His Gly Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Gly Gly Arg Trp Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Pro Asn Gly Leu Asp Tyr
85 90 95
Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
100 105 110
Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
115 120 125
Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
130 135 140
Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145 150 155 160
Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
165 170 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Asp Gly Asp Ser Gly
180 185 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
195 200 205
Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
210 215 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240
Val

<210> 452
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38Y/I41E/D60bS/F60eV/Y60gF/D96W/F97N/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D

<400> 452
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Tyr Gly His Glu Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Ser Arg
35 40 45
Gly Val Arg Phe Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Trp Asn Gly Leu Asp Tyr
85 90 95
Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
100 105 110
Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
115 120 125
Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
130 135 140
Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145 150 155 160
Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
165 170 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Asp Gly Asp Ser Gly
180 185 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
195 200 205
Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
210 215 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240
Val

<210> 453
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38H/I41S/D60bT/F60eG/D96Y/F97N/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D

<400> 453

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

<210> 454
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38V/I41G/F60eG/Y60gW/D96P/F97N/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D

<400> 454

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

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

<210> 455
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38Y/I41A/D60bT/F60eG/Y60gW/D96V/F97N/T98G/F99L/C1
22S/G151H/Q175L/Q192D

<400> 455
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Tyr Gly His Ala Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Thr Arg
35 40 45
Gly Gly Arg Trp Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Val Asn Gly Leu Asp Tyr
85 90 95
Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
100 105 110
Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
115 120 125

```
Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
    130                 135                 140
His Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145                 150                 155                 160
Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
                165                 170                 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Asp Gly Asp Ser Gly
            180                 185                 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
        195                 200                 205
Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
    210                 215                 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225                 230                 235                 240
Val
```

<210> 456
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38H/I41S/D60bT/F60eG/D96P/F97N/T98G/F99L/C122S/G151Q/Q175L/Q192D

<400> 456

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

```
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
        195                 200                 205
Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
    210                 215                 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225                 230                 235                 240
Val
```

<210> 457
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38K/I41G/D60bT/F60eG/Y60gW/D96P/F97N/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D

<400> 457

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

<210> 458
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38K/I41G/D60bT/F60eG/Y60gW/D96L/F97N/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D

<400> 458
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Lys Gly His Gly Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Thr Arg
35 40 45
Gly Gly Arg Trp Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Leu Asn Gly Leu Asp Tyr
85 90 95
Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
100 105 110
Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
115 120 125
Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
130 135 140
Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145 150 155 160
Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
165 170 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Asp Gly Asp Ser Gly
180 185 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
195 200 205
Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
210 215 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240
Val

<210> 459
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38E/I41S/D60bV/F60eK/Y60gW/D96P/F97N/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D

<400> 459

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

<210> 460
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38E/I41S/D60bW/F60eG/D96M/F97N/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D

<400> 460

```
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
 1               5                  10                  15
```

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

<210> 461
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38M/I41S/F60eH/Y60gW/D96Y/F97N/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D

<400> 461
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Met Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Gly His Arg Trp Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Tyr Asn Gly Leu Asp Tyr
85 90 95
Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
100 105 110
Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
115 120 125
Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
130 135 140
Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145 150 155 160
Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
165 170 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Asp Gly Asp Ser Gly
180 185 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
195 200 205
Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
210 215 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240
Val

<210> 462
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96F/F97D/ins97aE/T98G
/F99M/C122S/G151N/Q175L/Q192R

<400> 462
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ala Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Val Arg
35 40 45
Gly Arg Arg Trp Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Phe Asp Glu Gly Met Asp
85 90 95
Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110
Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125
Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140

Thr Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Arg Gly Asp Ser
180 185 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
210 215 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240
Gly Val

<210> 463
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96F/F97E/ins97aT/T98G
/F99M/C122S/G151N/Q175L/Q192G

<400> 463
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ala Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Val Arg
35 40 45
Gly Arg Arg Trp Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Phe Glu Thr Gly Met Asp
85 90 95
Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110
Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125
Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140
Thr Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gly Gly Asp Ser
180 185 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205

Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
210 215 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240
Gly Val

<210> 464
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96F/F97E/ins97aS/T98G
/F99M/C122S/G151N/Q175L/Q192G

<400> 464
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ala Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Val Arg
35 40 45
Gly Arg Arg Trp Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Phe Glu Ser Gly Met Asp
85 90 95
Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110
Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125
Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140
Thr Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gly Gly Asp Ser
180 185 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
210 215 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240
Gly Val

<210> 465
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96W/F97D/ins97aD/T98G
/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192G

<400> 465
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ala Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Val Arg
35 40 45
Gly Arg Arg Trp Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Trp Asp Asp Gly Leu Asp
85 90 95
Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110
Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125
Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140
Thr Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gly Gly Asp Ser
180 185 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
210 215 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240
Gly Val

<210> 466
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96F/F97Y/ins97aE/T98G
/F99M/C122S/G151N/Q175L/Q192R

<400> 466
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ala Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Val Arg
35 40 45
Gly Arg Arg Trp Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Phe Tyr Glu Gly Met Asp
85 90 95
Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110
Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125
Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140
Thr Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Arg Gly Asp Ser
180 185 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
210 215 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240
Gly Val

<210> 467
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96W/F97D/ins97aT/T98G
/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192G

<400> 467
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ala Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30

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

<210> 468
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38H/I41S/D60bT/F60eK/Y60gF/D96M/F97N/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D

<400> 468

```
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
 1               5                  10                  15
Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
            20                  25                  30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Thr Arg
        35                  40                  45
Gly Lys Arg Phe Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
    50                  55                  60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65                  70                  75                  80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Met Asn Gly Leu Asp Tyr
                85                  90                  95
```

```
Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
            100                 105                 110
Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
        115                 120                 125
Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
    130                 135                 140
Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145                 150                 155                 160
Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
                165                 170                 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Asp Gly Asp Ser Gly
            180                 185                 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
        195                 200                 205
Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
    210                 215                 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225                 230                 235                 240
Val
```

<210> 469
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96F/F97S/ins97aH/T98G
/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192G

<400> 469

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

```
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met
                165                 170                 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gly Gly Asp Ser
            180                 185                 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
        195                 200                 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
    210                 215                 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225                 230                 235                 240
Gly Val
```

<210> 470
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38H/I41A/D60bV/F60eR/Y60gW/D96F/F97Y/ins97aN/T98G /F99M/C122S/G151N/Q175L/Q192G

<400> 470

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

Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240
Gly Val

<210> 471
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96F/F97S/ins97aD/T98G
/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D

<400> 471
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Thr Arg
35 40 45
Gly Ser Arg Trp Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Phe Ser Asp Gly Leu Asp
85 90 95
Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110
Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125
Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140
Thr His Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Asp Gly Asp Ser
180 185 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
210 215 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240
Gly Val

<210> 472
<211> 242

<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96F/F97Y/ins97aD/T98G
/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D

<400> 472
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Thr Arg
35 40 45
Gly Ser Arg Trp Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Phe Tyr Asp Gly Leu Asp
85 90 95
Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110
Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125
Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140
Thr His Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Asp Gly Asp Ser
180 185 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
210 215 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240
Gly Val

<210> 473
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96Y/F97N/ins97aE/T98S
/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D

<400> 473
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Thr Arg
35 40 45
Gly Ser Arg Trp Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Tyr Asn Glu Ser Leu Asp
85 90 95
Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110
Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125
Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140
Thr His Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Asp Gly Asp Ser
180 185 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
210 215 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240
Gly Val

<210> 474
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96Y/F97R/ins97aD/T98G
/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D

<400> 474
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Thr Arg
35 40 45

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

<210> 475
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38H/I41A/D60bT/F60eK/Y60gF/F97T/ins97aE/T98G/F99L
/C122S/H143R/G151N/Q175L/Q192V

<400> 475

```
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
 1               5                  10                  15
Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ala Cys Gly Ala Ser Leu Ile
            20                  25                  30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Thr Arg
        35                  40                  45
Gly Lys Arg Phe Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
    50                  55                  60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65                  70                  75                  80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Thr Glu Gly Leu Asp
                85                  90                  95
Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
            100                 105                 110
```

```
Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
        115                 120                 125
Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly Arg Thr Gln Tyr Gly Gly
    130                 135                 140
Thr Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145                 150                 155                 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met
                165                 170                 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Val Gly Asp Ser
            180                 185                 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
        195                 200                 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
    210                 215                 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225                 230                 235                 240
Gly Val
```

<210> 476
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38Y/I41S/D60bV/F60eR/Y60gF/D96M/F97N/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D

<400> 476

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

Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Asp Gly Asp Ser Gly
180 185 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
195 200 205
Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
210 215 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240
Val

<210> 477
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38E/I41S/D60bV/F60eK/Y60gW/D96M/F97N/T98G/F99L/C1
22S/G151N/Q175L/Q192D

<400> 477
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Glu Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Val Arg
35 40 45
Gly Lys Arg Trp Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Met Asn Gly Leu Asp Tyr
85 90 95
Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
100 105 110
Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
115 120 125
Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
130 135 140
Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145 150 155 160
Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
165 170 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Asp Gly Asp Ser Gly
180 185 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
195 200 205
Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
210 215 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240

Val

<210> 478
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38Y/I41S/D60bT/F60eR/Y60gW/D96M/F97N/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D

<400> 478
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Tyr Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Thr Arg
35 40 45
Gly Arg Arg Trp Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Met Asn Gly Leu Asp Tyr
85 90 95
Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
100 105 110
Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
115 120 125
Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
130 135 140
Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145 150 155 160
Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
165 170 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Asp Gly Asp Ser Gly
180 185 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
195 200 205
Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
210 215 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240
Val

<210> 479
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38H/I41S/F60eT/Y60gW/D96M/F97N/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D

<400> 479
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Gly Thr Arg Trp Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Met Asn Gly Leu Asp Tyr
85 90 95
Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
100 105 110
Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
115 120 125
Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
130 135 140
Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145 150 155 160
Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
165 170 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Asp Gly Asp Ser Gly
180 185 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
195 200 205
Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
210 215 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240
Val

<210> 480
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38H/I41S/D60bT/F60eK/D96V/F97N/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D

<400> 480

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

<210> 481
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

I41S/D60bT/F60eR/Y60gW/D96M/F97N/T98G/F99L/C122S/G
151N/Q175L/Q192D

<400> 481
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Thr Arg
35 40 45
Gly Arg Arg Trp Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60

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

<210> 482
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38Y/D60bT/F60eR/Y60gW/D96M/F97N/T98G/F99L/C122S/G
151N/Q175L/Q192D

<400> 482

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

```
Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
    130                 135                 140
Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145                 150                 155                 160
Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
                165                 170                 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Asp Gly Asp Ser Gly
            180                 185                 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
        195                 200                 205
Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
    210                 215                 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225                 230                 235                 240
Val
```

<210> 483
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38Y/I41S/F60eR/Y60gW/D96M/F97N/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D

<400> 483

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

```
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
        195                 200                 205
Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
    210                 215                 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225                 230                 235                 240
Val
```

<210> 484
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38Y/I41S/D60bT/Y60gW/D96M/F97N/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D

<400> 484

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

<210> 485
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38Y/I41S/D60bT/F60eR/D96M/F97N/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D

<400> 485
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Tyr Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Thr Arg
35 40 45
Gly Arg Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Met Asn Gly Leu Asp Tyr
85 90 95
Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
100 105 110
Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
115 120 125
Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
130 135 140
Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145 150 155 160
Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
165 170 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Asp Gly Asp Ser Gly
180 185 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
195 200 205
Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
210 215 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240
Val

<210> 486
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38Y/I41S/D60bT/F60eR/Y60gW/F97N/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D

<400> 486

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

<210> 487
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38Y/I41S/D60bT/F60eR/Y60gW/D96M/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192D

<400> 487

```
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
 1               5                  10                  15
```

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

<210> 488
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38Y/I41S/D60bT/F60eR/Y60gW/D96M/F97N/F99L/C122S/G
151N/Q175L/Q192D

<400> 488

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

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Met Asn Thr Leu Asp Tyr
85 90 95
Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
100 105 110
Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
115 120 125
Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
130 135 140
Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145 150 155 160
Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
165 170 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Asp Gly Asp Ser Gly
180 185 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
195 200 205
Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
210 215 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240
Val

<210> 489
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38Y/I41S/D60bT/F60eR/Y60gW/D96M/F97N/T98G/C122S/G
151N/Q175L/Q192D

<400> 489
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Tyr Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Thr Arg
35 40 45
Gly Arg Arg Trp Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Met Asn Gly Phe Asp Tyr
85 90 95
Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
100 105 110
Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
115 120 125
Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
130 135 140

```
Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145                 150                 155                 160
Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
                165                 170                 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Asp Gly Asp Ser Gly
            180                 185                 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
        195                 200                 205
Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
    210                 215                 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225                 230                 235                 240
Val
```

<210> 490
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38Y/I41S/D60bT/F60eR/Y60gW/D96M/F97N/T98G/F99L/C122S/G151N/Q192D

<400> 490

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

Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
210 215 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240
Val

<210> 491
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38Y/I41S/D60bT/F60eR/Y60gW/D96M/F97N/T98G/F99L/C122S/G151N/Q175L

<400> 491
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Tyr Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Thr Arg
35 40 45
Gly Arg Arg Trp Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Met Asn Gly Leu Asp Tyr
85 90 95
Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
100 105 110
Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
115 120 125
Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
130 135 140
Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145 150 155 160
Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
165 170 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly
180 185 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
195 200 205
Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
210 215 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240
Val

<210> 492
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38Y/I41S/D60bT/F60eR/Y60gW/D96M/F97N/T98G/F99L/C122S/Q175L/Q192D

<400> 492
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ile Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Phe Thr Phe Asp Tyr
85 90 95
Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
100 105 110
Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
115 120 125
Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
130 135 140
Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145 150 155 160
Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
165 170 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly
180 185 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
195 200 205
Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
210 215 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240
Val

<210> 493
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P
/F99L/M117K/C122S/G151H/Q175L/Q192D

<400> 493
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Thr Arg
35 40 45
Gly Ser Arg Trp Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Lys Gly Val Pro Leu Asp
85 90 95
Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110
Lys Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125
Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140
Thr His Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Asp Gly Asp Ser
180 185 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
210 215 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240
Gly Val

<210> 494
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

L36Q/Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV
/T98P/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D

<400> 494
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Gln Gly His Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30

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

<210> 495
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aV/T98P /F99L/C122S/T150S/G151H/Q175L/Q192D/Q209L

<400> 495

```
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
 1               5                  10                  15
Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
            20                  25                  30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Thr Arg
        35                  40                  45
Gly Ser Arg Trp Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
    50                  55                  60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65                  70                  75                  80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Lys Gly Val Pro Leu Asp
                85                  90                  95
```

```
Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
            100                 105                 110
Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
        115                 120                 125
Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
    130                 135                 140
Ser His Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145                 150                 155                 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met
                165                 170                 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Asp Gly Asp Ser
            180                 185                 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Leu Ala
        195                 200                 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
    210                 215                 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225                 230                 235                 240
Gly Val
```

<210> 496
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/ins97aA/T98P
/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192D

<400> 496

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

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Asp Gly Asp Ser
180 185 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
210 215 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240
Gly Val

<210> 497
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

I41G/F97A/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192G/D217L

<400> 497
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Gly Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Ala Thr Leu Asp Tyr
85 90 95
Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
100 105 110
Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
115 120 125
Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
130 135 140
His Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145 150 155 160
Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
165 170 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gly Gly Asp Ser Gly
180 185 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
195 200 205
Val Val Ser Trp Gly Leu Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
210 215 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly

225 230 235 240
Val

<210> 498
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

I41G/F97S/F99L/C122S/G151N/Q175I/Q192T/D217T

<400> 498
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Gly Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Ser Thr Leu Asp Tyr
85 90 95
Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
100 105 110
Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
115 120 125
Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
130 135 140
Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145 150 155 160
Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Ile Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
165 170 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Thr Gly Asp Ser Gly
180 185 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
195 200 205
Val Val Ser Trp Gly Thr Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
210 215 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240
Val

<210> 499
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

I41R/F97A/F99L/C122S/G151N/Q175R/Q192G/D217Q

<400> 499
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Arg Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Ala Thr Leu Asp Tyr
85 90 95
Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
100 105 110
Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
115 120 125
Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
130 135 140
Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145 150 155 160
Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Arg Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
165 170 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gly Gly Asp Ser Gly
180 185 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
195 200 205
Val Val Ser Trp Gly Gln Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
210 215 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240
Val

<210> 500
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

I41S/F97E/F99L/C122S/G151N/Q175G/Q192R/D217A

<400> 500
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15

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

<210> 501
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

I41G/F97S/F99L/C122S/G151T/Q175R/Q192A/D217Y

<400> 501

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

```
                85                  90                  95
Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
            100                 105                 110
Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
        115                 120                 125
Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
    130                 135                 140
Thr Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145                 150                 155                 160
Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Arg Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
                165                 170                 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Ala Gly Asp Ser Gly
            180                 185                 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
        195                 200                 205
Val Val Ser Trp Gly Tyr Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
    210                 215                 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225                 230                 235                 240
Val
```

<210> 502
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

I41G/F97L/F99L/C122S/G151N/Q175A/Q192V/D217R

<400> 502

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

```
Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Ala Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
                165                 170                 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Val Gly Asp Ser Gly
            180                 185                 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
        195                 200                 205
Val Val Ser Trp Gly Arg Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
    210                 215                 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225                 230                 235                 240
Val
```

<210> 503
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

I41G/F97T/F99M/C122S/G151D/Q175T/Q192T/D217V

<400> 503

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

225 230 235 240
Val

<210> 504
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

I41G/F97L/F99L/C122S/G151T/Q175M/Q192D/D217M

<400> 504
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Gly Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Leu Thr Leu Asp Tyr
85 90 95
Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
100 105 110
Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
115 120 125
Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
130 135 140
Thr Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145 150 155 160
Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Met Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
165 170 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Asp Gly Asp Ser Gly
180 185 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
195 200 205
Val Val Ser Trp Gly Met Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
210 215 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240
Val

<210> 505
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
F97S/F99L/C122S/G151N/Q175I/Q192T/D217T

<400> 505
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ile Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Ser Thr Leu Asp Tyr
85 90 95
Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
100 105 110
Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
115 120 125
Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
130 135 140
Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145 150 155 160
Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Ile Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
165 170 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Thr Gly Asp Ser Gly
180 185 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
195 200 205
Val Val Ser Trp Gly Thr Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
210 215 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240
Val

<210> 506
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
I41G/F99L/C122S/G151N/Q175I/Q192T/D217T

<400> 506
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Gly Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30

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

<210> 507
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
I41G/F97S/C122S/G151N/Q175I/Q192T/D217T

<400> 507

```
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
 1               5                  10                  15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Gly Cys Gly Ala Ser Leu Ile
            20                  25                  30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
        35                  40                  45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
    50                  55                  60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65                  70                  75                  80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Ser Thr Phe Asp Tyr
                85                  90                  95
Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
            100                 105                 110
```

```
Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
        115                 120                 125
Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
    130                 135                 140
Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145                 150                 155                 160
Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Ile Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
                165                 170                 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Thr Gly Asp Ser Gly
            180                 185                 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
        195                 200                 205
Val Val Ser Trp Gly Thr Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
    210                 215                 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225                 230                 235                 240
Val
```

<210> 508
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
I41G/F97S/F99L/C122S/Q175I/Q192T/D217T

<400> 508

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

Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
195 200 205
Val Val Ser Trp Gly Thr Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
210 215 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240
Val

<210> 509
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
I41G/F97S/F99L/C122S/G151N/Q192T/D217T

<400> 509
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Gly Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Ser Thr Leu Asp Tyr
85 90 95
Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
100 105 110
Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
115 120 125
Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
130 135 140
Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145 150 155 160
Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
165 170 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Thr Gly Asp Ser Gly
180 185 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
195 200 205
Val Val Ser Trp Gly Thr Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
210 215 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240
Val

<210> 510
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
I41G/F97S/F99L/C122S/G151N/Q175I/D217T

<400> 510
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Gly Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Ser Thr Leu Asp Tyr
85 90 95
Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
100 105 110
Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
115 120 125
Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
130 135 140
Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145 150 155 160
Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Ile Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
165 170 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly
180 185 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
195 200 205
Val Val Ser Trp Gly Thr Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
210 215 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240
Val

<210> 511
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
I41G/F97S/F99L/C122S/G151N/Q175I/Q192T

<400> 511

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

<210> 512
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
F97R/ins97aT/T98V/C122S/Q175M/Q192T/D217S

<400> 512

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

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Arg Thr Val Phe Asp
85 90 95
Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110
Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125
Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140
Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Met Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Thr Gly Asp Ser
180 185 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Ser Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
210 215 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240
Gly Val

<210> 513
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

F97V/ins97aH/T98R/F99L/C122S/Q175R/Q192G/D217S

<400> 513
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ile Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Val His Arg Leu Asp
85 90 95
Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110
Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125
Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140
Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln

```
145                 150                 155                 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Arg Ile Thr Pro Arg Met Met
                165                 170                 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gly Gly Asp Ser
            180                 185                 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
        195                 200                 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Ser Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
    210                 215                 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225                 230                 235                 240
Gly Val
```

<210> 514
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
F97Q/F99L/C122S/Q175N/Q192V/D217G

<400> 514

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

225 230 235 240
Val

<210> 515
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

F97L/ins97aM/T98N/F99L/C122S/Q175T/Q192T/D217S

<400> 515
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ile Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Leu Met Asn Leu Asp
85 90 95
Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110
Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125
Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140
Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Thr Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Thr Gly Asp Ser
180 185 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Ser Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
210 215 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240
Gly Val

<210> 516
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

F97S/ins97aN/T98G/F99M/C122S/Q175T/Q192T/D217S

<400> 516
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ile Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Ser Asn Gly Met Asp
85 90 95
Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110
Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125
Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140
Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Thr Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Thr Gly Asp Ser
180 185 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Ser Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
210 215 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240
Gly Val

<210> 517
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

I41T/F97H/F99L/C122S/G151N/Q175H/Q192V/D217L

<400> 517
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15

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

<210> 518
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

I41R/F97T/F99L/C122S/G151N/Q175T/Q192T/D217I

<400> 518
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Arg Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Thr Thr Leu Asp Tyr

```
                85                  90                  95
Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
            100                 105                 110
Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
        115                 120                 125
Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
    130                 135                 140
Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145                 150                 155                 160
Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Thr Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
                165                 170                 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Thr Gly Asp Ser Gly
            180                 185                 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
        195                 200                 205
Val Val Ser Trp Gly Ile Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
    210                 215                 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225                 230                 235                 240
Val
```

<210> 519
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

I41E/F97V/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192S/D217H

<400> 519

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

```
Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
                165                 170                 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Ser Gly Asp Ser Gly
            180                 185                 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
        195                 200                 205
Val Val Ser Trp Gly His Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
    210                 215                 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225                 230                 235                 240
Val
```

<210> 520
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

I41D/F97R/F99L/C122S/G151Q/Q175R/Q192V/D217L

<400> 520

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

225 230 235 240
Val

<210> 521
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

I41E/F97R/F99L/C122S/G151Q/Q175G/Q192T/D217V

<400> 521
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Glu Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Arg Thr Leu Asp Tyr
85 90 95
Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
100 105 110
Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
115 120 125
Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
130 135 140
Gln Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145 150 155 160
Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gly Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
165 170 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Thr Gly Asp Ser Gly
180 185 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
195 200 205
Val Val Ser Trp Gly Val Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
210 215 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240
Val

<210> 522
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

I41D/F97T/F99L/C122S/G151N/Q175S/Q192T/D217A

<400> 522
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Asp Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Thr Thr Leu Asp Tyr
85 90 95
Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
100 105 110
Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
115 120 125
Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
130 135 140
Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145 150 155 160
Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Ser Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
165 170 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Thr Gly Asp Ser Gly
180 185 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
195 200 205
Val Val Ser Trp Gly Ala Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
210 215 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240
Val

<210> 523
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

I41E/F97A/F99M/C122S/G151N/Q175R/Q192S/D217E

<400> 523
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15

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

<210> 524
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
I41G/F99L/C122S/Q175I/Q192T/D217T

```
<400> 524
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
 1               5                  10                  15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Gly Cys Gly Ala Ser Leu Ile
            20                  25                  30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
        35                  40                  45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
    50                  55                  60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65                  70                  75                  80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Phe Thr Leu Asp Tyr
                85                  90                  95
```

```
Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
            100                 105                 110
Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
        115                 120                 125
Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
    130                 135                 140
Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145                 150                 155                 160
Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Ile Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
                165                 170                 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Thr Gly Asp Ser Gly
            180                 185                 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
        195                 200                 205
Val Val Ser Trp Gly Thr Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
    210                 215                 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225                 230                 235                 240
Val
```

<210> 525
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
I41G/F99L/C122S/G151N/Q192T/D217T

<400> 525

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

Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Thr Gly Asp Ser Gly
180 185 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
195 200 205
Val Val Ser Trp Gly Thr Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
210 215 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240
Val

<210> 526
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
I41G/F99L/C122S/G151N/Q175I/Q192T

<400> 526
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Gly Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Phe Thr Leu Asp Tyr
85 90 95
Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
100 105 110
Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
115 120 125
Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
130 135 140
Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145 150 155 160
Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Ile Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
165 170 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Thr Gly Asp Ser Gly
180 185 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
195 200 205
Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
210 215 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240
Val

<210> 527
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
F97V/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192S/D217H

<400> 527
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ile Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Val Thr Leu Asp Tyr
85 90 95
Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
100 105 110
Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
115 120 125
Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
130 135 140
Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145 150 155 160
Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
165 170 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Ser Gly Asp Ser Gly
180 185 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
195 200 205
Val Val Ser Trp Gly His Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
210 215 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240
Val

<210> 528
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
I41E/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192S/D217H

<400> 528
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
 1   5   10   15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Glu Cys Gly Ala Ser Leu Ile
            20   25   30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
        35   40   45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
    50   55   60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65   70   75   80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Phe Thr Leu Asp Tyr
                85   90   95
Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
            100   105   110
Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
        115   120   125
Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
    130   135   140
Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145   150   155   160
Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
                165   170   175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Ser Gly Asp Ser Gly
            180   185   190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
        195   200   205
Val Val Ser Trp Gly His Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
    210   215   220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225   230   235   240
Val

<210> 529
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
        I41E/F97V/F99L/C122S/Q175L/Q192S/D217H

<400> 529
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
 1   5   10   15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Glu Cys Gly Ala Ser Leu Ile
            20   25   30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
        35   40   45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
    50   55   60

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

<210> 530
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
I41E/F97V/F99L/C122S/G151N/Q192S/D217H

<400> 530

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

Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145 150 155 160
Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
165 170 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Ser Gly Asp Ser Gly
180 185 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
195 200 205
Val Val Ser Trp Gly His Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
210 215 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240
Val

<210> 531
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
I41E/F97V/F99L/C122S/G151N/Q175L/D217H

<400> 531
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Glu Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Val Thr Leu Asp Tyr
85 90 95
Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
100 105 110
Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
115 120 125
Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
130 135 140
Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145 150 155 160
Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
165 170 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly
180 185 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
195 200 205
Val Val Ser Trp Gly His Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
210 215 220

Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240
Val

<210> 532
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
I41E/F97V/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192S

<400> 532
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Glu Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Val Thr Leu Asp Tyr
85 90 95
Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
100 105 110
Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
115 120 125
Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
130 135 140
Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145 150 155 160
Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
165 170 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Ser Gly Asp Ser Gly
180 185 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
195 200 205
Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
210 215 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240
Val

<210> 533
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
F97R/F99L/C122S/G151Q/Q175R/Q192V/D217L

<400> 533
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ile Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Arg Thr Leu Asp Tyr
85 90 95
Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
100 105 110
Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
115 120 125
Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
130 135 140
Gln Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145 150 155 160
Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Arg Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
165 170 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Val Gly Asp Ser Gly
180 185 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
195 200 205
Val Val Ser Trp Gly Leu Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
210 215 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240
Val

<210> 534
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
I41D/F99L/C122S/G151Q/Q175R/Q192V/D217L

<400> 534
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Asp Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30

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

<210> 535
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
I41D/F97R/F99L/C122S/Q175R/Q192V/D217L

<400> 535

```
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
 1               5                  10                  15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Asp Cys Gly Ala Ser Leu Ile
            20                  25                  30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
        35                  40                  45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
    50                  55                  60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65                  70                  75                  80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Arg Thr Leu Asp Tyr
                85                  90                  95
Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
            100                 105                 110
```

```
Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
        115                 120                 125
Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
    130                 135                 140
Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145                 150                 155                 160
Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Arg Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
                165                 170                 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Val Gly Asp Ser Gly
            180                 185                 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
        195                 200                 205
Val Val Ser Trp Gly Leu Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
    210                 215                 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225                 230                 235                 240
Val
```

<210> 536
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
I41D/F97R/F99L/C122S/G151Q/Q192V/D217L

<400> 536

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

Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
195 200 205
Val Val Ser Trp Gly Leu Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
210 215 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240
Val

<210> 537
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
I41D/F97R/F99L/C122S/G151Q/Q175R/D217L

<400> 537
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Asp Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Arg Thr Leu Asp Tyr
85 90 95
Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
100 105 110
Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
115 120 125
Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
130 135 140
Gln Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145 150 155 160
Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Arg Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
165 170 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly
180 185 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
195 200 205
Val Val Ser Trp Gly Leu Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
210 215 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240
Val

<210> 538
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
I41D/F97R/F99L/C122S/G151Q/Q175R/Q192V

<400> 538
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Asp Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Arg Thr Leu Asp Tyr
85 90 95
Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
100 105 110
Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
115 120 125
Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
130 135 140
Gln Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145 150 155 160
Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Arg Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
165 170 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Val Gly Asp Ser Gly
180 185 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
195 200 205
Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
210 215 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240
Val

<210> 539
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
I41E/F97R/F99L/C122S/G151Q/Q175G/Q192T

<400> 539

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

<210> 540
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
I41D/F99L/C122S/G151N/Q175S/Q192T/D217A

<400> 540

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

```
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Phe Thr Leu Asp Tyr
                85                  90                  95
Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
            100                 105                 110
Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
        115                 120                 125
Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
    130                 135                 140
Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145                 150                 155                 160
Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Ser Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
                165                 170                 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Thr Gly Asp Ser Gly
            180                 185                 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
        195                 200                 205
Val Val Ser Trp Gly Ala Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
    210                 215                 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225                 230                 235                 240
Val
```

<210> 541
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
I41D/F97T/F99L/C122S/Q175S/Q192T/D217A

<400> 541

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

```
Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Ser Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
                165                 170                 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Thr Gly Asp Ser Gly
            180                 185                 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
        195                 200                 205
Val Val Ser Trp Gly Ala Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
    210                 215                 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225                 230                 235                 240
Val
```

<210> 542
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
I41D/F97T/F99L/C122S/G151N/Q192T/D217A

<400> 542

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

Val

<210> 543
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
I41D/F97T/F99L/C122S/G151N/Q175S/D217A

<400> 543
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Asp Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Thr Thr Leu Asp Tyr
85 90 95
Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
100 105 110
Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
115 120 125
Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
130 135 140
Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145 150 155 160
Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Ser Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
165 170 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly
180 185 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
195 200 205
Val Val Ser Trp Gly Ala Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
210 215 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240
Val

<210> 544
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
I41D/F97T/F99L/C122S/G151N/Q175S/Q192T

<400> 544

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

<210> 545
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
F97T/F99L/C122S/G151N/Q175S/Q192T/D217A

<400> 545

Val	Val	Gly	Gly	Thr	Asp	Ala	Asp	Glu	Gly	Glu	Trp	Pro	Trp	Gln	Val
1			5					10						15	
Ser	Leu	His	Ala	Leu	Gly	Gln	Gly	His	Ile	Cys	Gly	Ala	Ser	Leu	Ile
		20					25					30			
Ser	Pro	Asn	Trp	Leu	Val	Ser	Ala	Ala	His	Cys	Tyr	Ile	Asp	Asp	Arg
	35					40					45				

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

<210> 546
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
I41S/F97Q/F99L/C122S/Q175W/Q192V/D217R

<400> 546

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

```
Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
    130                 135                 140
Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145                 150                 155                 160
Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Trp Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
                165                 170                 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Val Gly Asp Ser Gly
            180                 185                 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
        195                 200                 205
Val Val Ser Trp Gly Arg Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
    210                 215                 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225                 230                 235                 240
Val
```

<210> 547
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
I41G/F97L/F99L/C122S/G151N/Q192V/D217L

<400> 547

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

Val Val Ser Trp Gly Leu Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
210 215 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240
Val

<210> 548
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
I41G/F97A/F99L/C122S/G151N/Q175M/Q192S

<400> 548
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Gly Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Ala Thr Leu Asp Tyr
85 90 95
Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
100 105 110
Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
115 120 125
Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
130 135 140
Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145 150 155 160
Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Met Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
165 170 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Ser Gly Asp Ser Gly
180 185 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
195 200 205
Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
210 215 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240
Val

<210> 549
<211> 241

<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
I41G/F97V/F99L/C122S/G151N/Q192T/D217V

<400> 549
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Gly Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Val Thr Leu Asp Tyr
85 90 95
Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
100 105 110
Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
115 120 125
Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
130 135 140
Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145 150 155 160
Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
165 170 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Thr Gly Asp Ser Gly
180 185 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
195 200 205
Val Val Ser Trp Gly Val Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
210 215 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240
Val

<210> 550
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
I41D/F97R/F99L/C122S/Q175L/Q192T/D217I

<400> 550
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15

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

<210> 551
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
I41E/F97S/F99L/C122S/Q175L/Q192V/D217A

<400> 551

```
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
 1               5                  10                  15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Glu Cys Gly Ala Ser Leu Ile
            20                  25                  30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
        35                  40                  45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
    50                  55                  60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65                  70                  75                  80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Ser Thr Leu Asp Tyr
                85                  90                  95
```

```
Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
            100                 105                 110
Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
        115                 120                 125
Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
    130                 135                 140
Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145                 150                 155                 160
Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
                165                 170                 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Val Gly Asp Ser Gly
            180                 185                 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
        195                 200                 205
Val Val Ser Trp Gly Ala Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
    210                 215                 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225                 230                 235                 240
Val
```

<210> 552
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
F97L/F99L/C122S/Q175K/Q192V/D217M

<400> 552

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

```
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Val Gly Asp Ser Gly
            180                 185                 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
        195                 200                 205
Val Val Ser Trp Gly Met Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
    210                 215                 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225                 230                 235                 240
Val
```

<210> 553
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
F97E/F99L/C122S/G151A/Q192V

<400> 553

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

<210> 554
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
F97E/F99L/C122S/Q175H/Q192V/D217P

<400> 554
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ile Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Glu Thr Leu Asp Tyr
85 90 95
Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
100 105 110
Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
115 120 125
Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
130 135 140
Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145 150 155 160
Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln His Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
165 170 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Val Gly Asp Ser Gly
180 185 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
195 200 205
Val Val Ser Trp Gly Pro Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
210 215 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240
Val

<210> 555
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
F97R/ins97aI/T98P/C122S/Q175M/Q192V/D217I

<400> 555
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
 1   5   10   15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ile Cys Gly Ala Ser Leu Ile
            20   25   30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
        35   40   45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
    50   55   60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65   70   75   80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Arg Ile Pro Phe Asp
                85   90   95
Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
            100   105   110
Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
        115   120   125
Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
    130   135   140
Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145   150   155   160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Met Ile Thr Pro Arg Met Met
                165   170   175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Val Gly Asp Ser
            180   185   190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
        195   200   205
Gly Val Val Ser Trp Gly Ile Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
    210   215   220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225   230   235   240
Gly Val

<210> 556
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
        I41D/F99L/C122S/G151N/Q192T/D217A

<400> 556
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
 1   5   10   15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Asp Cys Gly Ala Ser Leu Ile
            20   25   30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
        35   40   45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
    50   55   60

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

<210> 557
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
I41D/F99L/C122S/G151N/Q175S/Q192T

<400> 557

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

```
Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145                 150                 155                 160
Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Ser Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
                165                 170                 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Thr Gly Asp Ser Gly
            180                 185                 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
        195                 200                 205
Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
    210                 215                 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225                 230                 235                 240
Val
```

<210> 558
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
I41D/F97T/F99L/C122S/G151N/Q192T

<400> 558

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

Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240
Val

<210> 559
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
I41D/F99L/C122S/G151N/Q192T

<400> 559
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Asp Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Phe Thr Leu Asp Tyr
85 90 95
Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
100 105 110
Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
115 120 125
Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
130 135 140
Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145 150 155 160
Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
165 170 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Thr Gly Asp Ser Gly
180 185 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
195 200 205
Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
210 215 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240
Val

<210> 560
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
I41D/F99L/C122S/Q175S/Q192T

<400> 560
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Asp Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Phe Thr Leu Asp Tyr
85 90 95
Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
100 105 110
Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
115 120 125
Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
130 135 140
Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145 150 155 160
Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Ser Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
165 170 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Thr Gly Asp Ser Gly
180 185 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
195 200 205
Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
210 215 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240
Val

<210> 561
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
I41D/F99L/C122S/Q192T

<400> 561
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Asp Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30

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

<210> 562
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
Q38R/I41G/Y60gG/F99M/C122S/G151N/Q192R

```
<400> 562
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
 1               5                  10                  15
Ser Leu His Ala Leu Gly Arg Gly His Gly Cys Gly Ala Ser Leu Ile
            20                  25                  30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
        35                  40                  45
Gly Phe Arg Gly Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
    50                  55                  60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65                  70                  75                  80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Phe Thr Met Asp Tyr
                85                  90                  95
Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
            100                 105                 110
```

```
Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
        115                 120                 125
Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
    130                 135                 140
Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145                 150                 155                 160
Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
                165                 170                 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Arg Gly Asp Ser Gly
            180                 185                 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
        195                 200                 205
Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
    210                 215                 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225                 230                 235                 240
Val
```

<210> 563
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
Q38K/I41G/Y60gG/F99L/C122S/G151N/Q192H

<400> 563

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

Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
195 200 205
Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
210 215 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240
Val

<210> 564
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
Q38L/I41R/Y60gF/F99L/C122S/G151N/Q192A

<400> 564
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Leu Gly His Arg Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Phe Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Phe Thr Leu Asp Tyr
85 90 95
Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
100 105 110
Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
115 120 125
Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
130 135 140
Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145 150 155 160
Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
165 170 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Ala Gly Asp Ser Gly
180 185 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
195 200 205
Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
210 215 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240
Val

<210> 565
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
Q38K/I41D/Y60gG/F99L/C122S/G151N

<400> 565
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Lys Gly His Asp Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Gly Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Phe Thr Leu Asp Tyr
85 90 95
Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
100 105 110
Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
115 120 125
Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
130 135 140
Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145 150 155 160
Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
165 170 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly
180 185 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
195 200 205
Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
210 215 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240
Val

<210> 566
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
Q38R/I41R/Y60gF/F99L/C122S/G151N/Q192G

<400> 566

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

<210> 567
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
Q38S/I41S/Y60gW/F99L/C122S/G151D/Q192T

<400> 567

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

```
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Phe Thr Leu Asp Tyr
                85                  90                  95
Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
            100                 105                 110
Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
        115                 120                 125
Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
    130                 135                 140
Asp Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145                 150                 155                 160
Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
                165                 170                 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Thr Gly Asp Ser Gly
            180                 185                 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
        195                 200                 205
Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
    210                 215                 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225                 230                 235                 240
Val
```

<210> 568
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
Q38K/I41G/Y60gW/F99L/C122S/G151N/Q192A

<400> 568

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

```
Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
                165                 170                 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Ala Gly Asp Ser Gly
            180                 185                 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
        195                 200                 205
Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
    210                 215                 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225                 230                 235                 240
Val
```

<210> 569
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
Q38H/I41S/Y60gW/C122S/G151H/Q192A

<400> 569

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

Val

<210> 570
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
Q38K/I41S/Y60gW/F99L/C122S/G151N/Q192G

<400> 570
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Lys Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Trp Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Phe Thr Leu Asp Tyr
85 90 95
Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
100 105 110
Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
115 120 125
Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
130 135 140
Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145 150 155 160
Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
165 170 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gly Gly Asp Ser Gly
180 185 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
195 200 205
Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
210 215 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240
Val

<210> 571
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
Q38F/I41S/Y60gA/C122S/G151N/Q192R

<400> 571
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Phe Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Ala Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Phe Thr Phe Asp Tyr
85 90 95
Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
100 105 110
Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
115 120 125
Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
130 135 140
Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145 150 155 160
Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
165 170 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Arg Gly Asp Ser Gly
180 185 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
195 200 205
Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
210 215 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240
Val

<210> 572
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
Q38R/I41S/Y60gW/F99L/C122S/G151N/Q192E

<400> 572
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Arg Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45

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

<210> 573
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
Q38K/I41R/Y60gG/F99L/C122S/G151N/Q192G

```
<400> 573
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
 1               5                  10                  15
Ser Leu His Ala Leu Gly Lys Gly His Arg Cys Gly Ala Ser Leu Ile
            20                  25                  30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
        35                  40                  45
Gly Phe Arg Gly Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
    50                  55                  60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65                  70                  75                  80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Phe Thr Leu Asp Tyr
                85                  90                  95
Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
            100                 105                 110
Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
        115                 120                 125
```

```
Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
    130                 135                 140
Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145                 150                 155                 160
Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
                165                 170                 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gly Gly Asp Ser Gly
            180                 185                 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
        195                 200                 205
Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
    210                 215                 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225                 230                 235                 240
Val
```

<210> 574
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
Q38R/I41R/F99L/C122S/G151N/Q192G

<400> 574

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

Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
210 215 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240
Val

<210> 575
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
Q38R/I41R/Y60gL/F99L/C122S/G151N/Q192G

<400> 575
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Arg Gly His Arg Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Leu Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Phe Thr Leu Asp Tyr
85 90 95
Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
100 105 110
Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
115 120 125
Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
130 135 140
Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145 150 155 160
Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
165 170 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gly Gly Asp Ser Gly
180 185 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
195 200 205
Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
210 215 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240
Val

<210> 576
<211> 241

<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
I41E/C122S/G151N/Q175L/Q192A

<400> 576
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Glu Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Phe Thr Phe Asp Tyr
85 90 95
Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
100 105 110
Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
115 120 125
Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
130 135 140
Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145 150 155 160
Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
165 170 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Ala Gly Asp Ser Gly
180 185 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
195 200 205
Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
210 215 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240
Val

<210> 577
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
I41S/F99M/C122S/G151N/Q175L/Q192G

<400> 577
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15

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

<210> 578
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
I41E/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192A

```
<400> 578
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
 1               5                  10                  15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Glu Cys Gly Ala Ser Leu Ile
            20                  25                  30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
        35                  40                  45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
    50                  55                  60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65                  70                  75                  80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Phe Thr Leu Asp Tyr
                85                  90                  95
```

```
Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
            100                 105                 110
Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
        115                 120                 125
Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
    130                 135                 140
Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145                 150                 155                 160
Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
                165                 170                 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Ala Gly Asp Ser Gly
            180                 185                 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
        195                 200                 205
Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
    210                 215                 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225                 230                 235                 240
Val
```

<210> 579
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
I41S/F99L/C122S/G151H/Q175L/Q192V

<400> 579

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

Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Val Gly Asp Ser Gly
180 185 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
195 200 205
Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
210 215 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240
Val

<210> 580
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
I41G/F99L/C122S/G151N/Q192A

<400> 580
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Gly Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Phe Thr Leu Asp Tyr
85 90 95
Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
100 105 110
Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
115 120 125
Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
130 135 140
Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145 150 155 160
Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
165 170 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Ala Gly Asp Ser Gly
180 185 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
195 200 205
Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
210 215 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240
Val

<210> 581
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
I41S/F99M/C122S/G151N/Q175G/Q192R

<400> 581
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Phe Thr Met Asp Tyr
85 90 95
Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
100 105 110
Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
115 120 125
Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
130 135 140
Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145 150 155 160
Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gly Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
165 170 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Arg Gly Asp Ser Gly
180 185 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
195 200 205
Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
210 215 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240
Val

<210> 582
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
I41E/F99L/C122S/G151N/Q175R/Q192H

<400> 582
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Glu Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Phe Thr Leu Asp Tyr
85 90 95
Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
100 105 110
Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
115 120 125
Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
130 135 140
Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145 150 155 160
Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Arg Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
165 170 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys His Gly Asp Ser Gly
180 185 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
195 200 205
Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
210 215 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240
Val

<210> 583
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
I41S/F99M/C122S/G151N/Q175E/Q192R

<400> 583
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60

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

<210> 584
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
I41E/F99L/C122S/G151N/Q192V

<400> 584

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

```
Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145                 150                 155                 160
Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
                165                 170                 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Val Gly Asp Ser Gly
            180                 185                 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
        195                 200                 205
Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
    210                 215                 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225                 230                 235                 240
Val
```

<210> 585
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
I41E/F99L/C122S/G151N/Q192S

<400> 585

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

Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240
Val

<210> 586
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
I41S/F99L/C122S/G151N/Q175P/Q192V

<400> 586
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Phe Thr Leu Asp Tyr
85 90 95
Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
100 105 110
Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
115 120 125
Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
130 135 140
Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145 150 155 160
Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Pro Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
165 170 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Val Gly Asp Ser Gly
180 185 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
195 200 205
Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
210 215 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240
Val

<210> 587
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
I41E/F99L/C122S/G151N/Q175G/Q192T

<400> 587
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Glu Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Phe Thr Leu Asp Tyr
85 90 95
Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
100 105 110
Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
115 120 125
Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
130 135 140
Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145 150 155 160
Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gly Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
165 170 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Thr Gly Asp Ser Gly
180 185 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
195 200 205
Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
210 215 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240
Val

<210> 588
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
I41S/C122S/G151N/Q175R/Q192R

<400> 588
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30

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

<210> 589
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
I41S/F99M/C122S/G151N/Q175P/Q192S

<400> 589

```
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
 1               5                  10                  15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
            20                  25                  30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
        35                  40                  45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
    50                  55                  60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65                  70                  75                  80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Phe Thr Met Asp Tyr
                85                  90                  95
Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
            100                 105                 110
```

```
Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
        115                 120                 125
Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
    130                 135                 140
Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145                 150                 155                 160
Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Pro Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
                165                 170                 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Ser Gly Asp Ser Gly
            180                 185                 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
        195                 200                 205
Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
    210                 215                 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225                 230                 235                 240
Val
```

<210> 590
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
I41S/C122S/G151N/Q175D/Q192R

<400> 590

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

```
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
        195                 200                 205
Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
    210                 215                 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225                 230                 235                 240
Val
```

<210> 591
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
I41E/F99L/C122S/G151N/Q175R/Q192T

<400> 591

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

<210> 592
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
I41G/F99L/C122S/G151N/Q175R/Q192A

<400> 592
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Gly Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Phe Thr Leu Asp Tyr
85 90 95
Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
100 105 110
Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
115 120 125
Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
130 135 140
Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145 150 155 160
Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Arg Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
165 170 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Ala Gly Asp Ser Gly
180 185 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
195 200 205
Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
210 215 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240
Val

<210> 593
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
F99L/C122S/G151N/Q192T

<400> 593

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

<210> 594
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
I41D/F99L/C122S/G151N

<400> 594

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

Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Phe Thr Leu Asp Tyr
85 90 95
Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
100 105 110
Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
115 120 125
Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
130 135 140
Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145 150 155 160
Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
165 170 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly
180 185 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
195 200 205
Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
210 215 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240
Val

<210> 595
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
I41S/F99L/C122S/Q175P/Q192V

<400> 595
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Phe Thr Leu Asp Tyr
85 90 95
Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
100 105 110
Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
115 120 125
Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
130 135 140
Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145 150 155 160

```
Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Pro Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
                165                 170                 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Val Gly Asp Ser Gly
            180                 185                 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
        195                 200                 205
Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
    210                 215                 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225                 230                 235                 240
Val
```

<210> 596
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
I41S/F99L/C122S/G151N/Q175P

<400> 596

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

Val

<210> 597
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
I41E/F99L/C122S/Q175G/Q192T

<400> 597
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Glu Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Phe Thr Leu Asp Tyr
85 90 95
Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
100 105 110
Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
115 120 125
Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
130 135 140
Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145 150 155 160
Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gly Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
165 170 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Thr Gly Asp Ser Gly
180 185 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
195 200 205
Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
210 215 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240
Val

<210> 598
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
I41E/F99L/C122S/G151N/Q175G

<400> 598
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Glu Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Phe Thr Leu Asp Tyr
85 90 95
Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
100 105 110
Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
115 120 125
Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
130 135 140
Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145 150 155 160
Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gly Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
165 170 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly
180 185 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
195 200 205
Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
210 215 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240
Val

<210> 599
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
I41D/Y59F/F99L/C122S/G151N/Q192T/V213A

<400> 599
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Asp Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Phe Ile Asp Asp Arg
35 40 45

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

<210> 600
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

I41D/G43A/F99L/C122S/G151N/Q192T/P232S/K239R

<400> 600
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Asp Cys Ala Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Phe Thr Leu Asp Tyr
85 90 95
Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
100 105 110
Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly

```
        115                 120                 125
Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
    130                 135                 140
Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145                 150                 155                 160
Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
                165                 170                 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Thr Gly Asp Ser Gly
            180                 185                 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
        195                 200                 205
Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
    210                 215                 220
Tyr Thr Arg Leu Ser Leu Phe Arg Asp Trp Ile Arg Glu Asn Thr Gly
225                 230                 235                 240
Val
```

<210> 601
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
I41D/G43A/D96E/F99L/C122S/G151N/Q192T

<400> 601

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

```
        195                 200                 205
Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
    210                 215                 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225                 230                 235                 240
Val
```

<210> 602
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
I41D/D96E/F99L/C122S/G151N/Q192T

<400> 602

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

<210> 603

<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
I41D/D96E/C122S/G151N/Q192T

<400> 603
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Asp Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Glu Phe Thr Phe Asp Tyr
85 90 95
Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
100 105 110
Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
115 120 125
Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
130 135 140
Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145 150 155 160
Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
165 170 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Thr Gly Asp Ser Gly
180 185 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
195 200 205
Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
210 215 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240
Val

<210> 604
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
I41D/D96E/F99L/C122S/G151N/Q192T/D217E

<400> 604
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

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

<210> 605
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

I41D/F99L/M117T/C122S/G151N/Q192T/A204D/D217E

<400> 605

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

```
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Phe Thr Leu Asp Tyr
                85                  90                  95
Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Thr
            100                 105                 110
Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
        115                 120                 125
Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
    130                 135                 140
Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145                 150                 155                 160
Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
                165                 170                 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Thr Gly Asp Ser Gly
            180                 185                 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Asp Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
        195                 200                 205
Val Val Ser Trp Gly Glu Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
    210                 215                 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225                 230                 235                 240
Val
```

<210> 606
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
I41D/F99L/C122S/G151N/Q192T/D217E

<400> 606

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

```
Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
                165                 170                 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Thr Gly Asp Ser Gly
            180                 185                 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
        195                 200                 205
Val Val Ser Trp Gly Glu Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
    210                 215                 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225                 230                 235                 240
Val
```

<210> 607
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

I41D/F99L/C122S/I136M/G151N/Q192T/D217L/K224R

<400> 607

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

225 230 235 240
Val

<210> 608
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
I41D/F60eI/D96E/F99L/C122S/G151N/Q192T

<400> 608
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Asp Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Gly Ile Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Glu Phe Thr Leu Asp Tyr
85 90 95
Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
100 105 110
Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
115 120 125
Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
130 135 140
Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145 150 155 160
Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
165 170 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Thr Gly Asp Ser Gly
180 185 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
195 200 205
Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
210 215 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240
Val

<210> 609
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
I41D/C122S/G151N/Q192T/D217E

<400> 609
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Asp Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Phe Thr Phe Asp Tyr
85 90 95
Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
100 105 110
Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
115 120 125
Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
130 135 140
Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145 150 155 160
Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
165 170 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Thr Gly Asp Ser Gly
180 185 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
195 200 205
Val Val Ser Trp Gly Glu Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
210 215 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240
Val

<210> 610
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
D96E/C122S/G151N/Q192T

<400> 610
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ile Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg

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

<210> 611
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
Y59F/C122S/G151N/Q192T

<400> 611

```
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
 1               5                  10                  15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ile Cys Gly Ala Ser Leu Ile
            20                  25                  30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Phe Ile Asp Asp Arg
        35                  40                  45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
    50                  55                  60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65                  70                  75                  80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Phe Thr Phe Asp Tyr
                85                  90                  95
Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
            100                 105                 110
Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
```

```
        115                 120                 125
Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
    130                 135                 140
Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145                 150                 155                 160
Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
                165                 170                 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Thr Gly Asp Ser Gly
            180                 185                 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
        195                 200                 205
Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
    210                 215                 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225                 230                 235                 240
Val
```

<210> 612
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

Q38H/I41S/D60bT/F60eS/Y60gW/D96K/F97G/F99L/C122S/G
151H/Q175L/Q192D

<400> 612

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

```
            180                 185                 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
        195                 200                 205
Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
    210                 215                 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225                 230                 235                 240
Val
```

<210> 613
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
I41S/ins97aV/C122S/Q192D

```
<400> 613
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
 1               5                  10                  15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
            20                  25                  30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
        35                  40                  45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
    50                  55                  60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65                  70                  75                  80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Phe Val Thr Phe Asp
                85                  90                  95
Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
            100                 105                 110
Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
        115                 120                 125
Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
    130                 135                 140
Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145                 150                 155                 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met
                165                 170                 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Asp Gly Asp Ser
            180                 185                 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
        195                 200                 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
    210                 215                 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225                 230                 235                 240
Gly Val
```

<210> 614
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
I41S/F97L/F99L/C122S/Q192S

<400> 614
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Leu Thr Leu Asp Tyr
85 90 95
Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
100 105 110
Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
115 120 125
Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
130 135 140
Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145 150 155 160
Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
165 170 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Ser Gly Asp Ser Gly
180 185 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
195 200 205
Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
210 215 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240
Val

<210> 615
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
I41T/F97R/ins97aV/T98L/C122S/Q192S

<400> 615
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
 1   5   10   15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Thr Cys Gly Ala Ser Leu Ile
            20   25   30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
        35   40   45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
    50   55   60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65   70   75   80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Arg Val Leu Phe Asp
                85   90   95
Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
            100   105   110
Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
        115   120   125
Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
    130   135   140
Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145   150   155   160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met
                165   170   175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Ser Gly Asp Ser
            180   185   190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
        195   200   205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
    210   215   220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225   230   235   240
Gly Val

<210> 616
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
        I41S/F97V/T98N/F99L/C122S/Q192S

<400> 616
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
 1   5   10   15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
            20   25   30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
        35   40   45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
    50   55   60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

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

<210> 617
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
I41S/F97G/ins97aA/T98L/C122S/Q192A

<400> 617
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Gly Ala Leu Phe Asp
85 90 95
Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110
Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125
Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140
Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln

```
145                 150                 155                 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met
                165                 170                 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Ala Gly Asp Ser
            180                 185                 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
        195                 200                 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
    210                 215                 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225                 230                 235                 240
Gly Val
```

<210> 618
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
I41S/F97D/F99L/C122S/Q192V

<400> 618

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

225 230 235 240
Val

<210> 619
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
I41E/F97L/F99L/C122S/Q192A

<400> 619
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Glu Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Leu Thr Leu Asp Tyr
85 90 95
Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
100 105 110
Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
115 120 125
Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
130 135 140
Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145 150 155 160
Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
165 170 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Ala Gly Asp Ser Gly
180 185 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
195 200 205
Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
210 215 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240
Val

<210> 620
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
I41S/F97A/ins97aV/T98L/C122S/Q192A

<400> 620
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Ala Val Leu Phe Asp
85 90 95
Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110
Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125
Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140
Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Ala Gly Asp Ser
180 185 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
210 215 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240
Gly Val

<210> 621
<211> 240
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
I41S/F97del/T98S/F99L/C122S/Q192S

<400> 621
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg

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


<210> 622
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
        I41A/Y60gW/D96F/F97G/F99M/C122S/Q175W/Q192A

<400> 622
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
 1               5                  10                  15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ala Cys Gly Ala Ser Leu Ile
            20                  25                  30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
        35                  40                  45
Gly Phe Arg Trp Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
    50                  55                  60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65                  70                  75                  80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Phe Gly Thr Met Asp Tyr
                85                  90                  95
Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
            100                 105                 110
Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
        115                 120                 125
Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
```

```
    130                 135                 140
Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145                 150                 155                 160
Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Trp Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
                165                 170                 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Ala Gly Asp Ser Gly
            180                 185                 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
        195                 200                 205
Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
    210                 215                 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225                 230                 235                 240
Val
```

<210> 623
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
I41G/Y60gW/F99L/C122S/Q175R/Q192S

<400> 623

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

```
    210                 215                 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225                 230                 235                 240
Val
```

<210> 624
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
I41A/Y60gW/ins97aE/F99L/C122S/Q175M/Q192T

<400> 624

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

<210> 625
<211> 242
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
I41T/ins97aA/F99Y/C122S/Q175L/Q192A

<400> 625
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Thr Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Phe Ala Thr Tyr Asp
85 90 95
Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110
Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125
Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140
Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Ala Gly Asp Ser
180 185 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
210 215 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240
Gly Val

<210> 626
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
I41A/ins97aY/F99L/C122S/Q175R/Q192H

<400> 626
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ala Cys Gly Ala Ser Leu Ile

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

<210> 627
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
I41S/ins97aT/F99L/C122S/Q175R/Q192H

<400> 627

```
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
 1               5                  10                  15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
            20                  25                  30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
        35                  40                  45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
    50                  55                  60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65                  70                  75                  80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Phe Thr Thr Leu Asp
                85                  90                  95
Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
```

```
            100                 105                 110
Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
        115                 120                 125
Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
    130                 135                 140
Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145                 150                 155                 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Arg Ile Thr Pro Arg Met Met
                165                 170                 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys His Gly Asp Ser
            180                 185                 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
        195                 200                 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
    210                 215                 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225                 230                 235                 240
Gly Val
```

<210> 628
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
I41S/Y60gW/ins97aN/F99L/C122S/Q175R/Q192T

<400> 628

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

```
            180                 185                 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
        195                 200                 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
    210                 215                 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225                 230                 235                 240
Gly Val
```

<210> 629
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
Q38H/I41S/D96S/ins97aK/C122S/G151N/Q192A

<400> 629

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

<210> 630
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
Q38H/I41A/D96A/ins97aA/C122S/G151D/Q192T

<400> 630
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ala Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Ala Phe Ala Thr Phe Asp
85 90 95
Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110
Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125
Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140
Thr Asp Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Thr Gly Asp Ser
180 185 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
210 215 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240
Gly Val

<210> 631
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
Q38H/I41S/D96Q/ins97aT/C122S/G151N/Q192A

<400> 631
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
 1   5   10   15
Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
            20   25   30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
        35   40   45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
    50   55   60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65   70   75   80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Gln Phe Thr Thr Phe Asp
                85   90   95
Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
            100   105   110
Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
        115   120   125
Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
    130   135   140
Thr Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145   150   155   160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met
                165   170   175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Ala Gly Asp Ser
            180   185   190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
        195   200   205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
    210   215   220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225   230   235   240
Gly Val

<210> 632
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
        Q38H/I41T/D96M/ins97aA/C122S/G151D

<400> 632
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
 1   5   10   15
Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Thr Cys Gly Ala Ser Leu Ile
            20   25   30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
        35   40   45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
    50   55   60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

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

<210> 633
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
Q38Y/I41A/D96I/ins97aQ/C122S

<400> 633
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Tyr Gly His Ala Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Ile Phe Gln Thr Phe Asp
85 90 95
Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110
Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125
Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140
Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln

145 150 155 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser
180 185 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
210 215 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240
Gly Val

<210> 634
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
Q38H/I41S/D96K/ins97aT/C122S/G151K/Q192A

<400> 634
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Lys Phe Thr Thr Phe Asp
85 90 95
Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110
Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125
Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140
Thr Lys Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Ala Gly Asp Ser
180 185 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
210 215 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr

225 230 235 240
Gly Val

<210> 635
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza Q38W/I41S/D96R/ins97aA/C122S/G151N/Q192A

<400> 635
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Trp Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Arg Phe Ala Thr Phe Asp
85 90 95
Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110
Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125
Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140
Thr Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Ala Gly Asp Ser
180 185 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
210 215 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240
Gly Val

<210> 636
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
Q38H/I41A/D96R/ins97aQ/C122S

<400> 636
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ala Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Arg Phe Gln Thr Phe Asp
85 90 95
Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110
Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125
Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140
Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser
180 185 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
210 215 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240
Gly Val

<210> 637
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
Q38F/I41V/D96Q/ins97aT/C122S/G151D

<400> 637
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Phe Gly His Val Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg

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

<210> 638
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

L33M/Q38F/I41S/D96A/ins97aW/C122S/G151N/Q192S

<400> 638

```
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
 1               5                  10                  15
Ser Met His Ala Leu Gly Phe Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
            20                  25                  30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
        35                  40                  45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
    50                  55                  60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65                  70                  75                  80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Ala Phe Trp Thr Phe Asp
                85                  90                  95
Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
            100                 105                 110
```

Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125
Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140
Thr Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Ser Gly Asp Ser
180 185 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
210 215 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240
Gly Val

<210> 639
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
Q38H/I41S/D96V/ins97aA/C122S/G151N/Q192A

<400> 639
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Val Phe Ala Thr Phe Asp
85 90 95
Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110
Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125
Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140
Thr Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Ala Gly Asp Ser
180 185 190

```
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
        195                 200                 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
    210                 215                 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225                 230                 235                 240
Gly Val
```

<210> 640
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
Q38H/I41T/D96K/ins97aL/C122S/G151N/Q192A

<400> 640

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

<210> 641
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
Q38H/I41S/D96Q/ins97aA/C122S/Q192T

<400> 641
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Gln Phe Ala Thr Phe Asp
85 90 95
Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110
Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125
Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140
Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Thr Gly Asp Ser
180 185 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
210 215 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240
Gly Val

<210> 642
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
Q38W/I41V/D96R/ins97aA/C122S/G151N

<400> 642

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

<210> 643
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
Q38Y/I41T/D96M/ins97aS/C122S/G151N

<400> 643

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

```
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Met Phe Ser Thr Phe Asp
                85                  90                  95
Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
            100                 105                 110
Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
        115                 120                 125
Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
    130                 135                 140
Thr Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145                 150                 155                 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met
                165                 170                 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser
            180                 185                 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
        195                 200                 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
    210                 215                 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225                 230                 235                 240
Gly Val
```

<210> 644
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
Q38H/I41S/D96K/ins97aS/C122S/G151P/Q192S

<400> 644

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

Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Ser Gly Asp Ser
180 185 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
210 215 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240
Gly Val

<210> 645
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
Q38H/I41S/D96G/ins97aG/C122S/G151N/Q192A

<400> 645
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Gly Phe Gly Thr Phe Asp
85 90 95
Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110
Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125
Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140
Thr Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Ala Gly Asp Ser
180 185 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
210 215 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240

Gly Val

<210> 646
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
Q38H/I41S/D96K/ins97aD/C122S/G151N/Q192S

<400> 646
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Lys Phe Asp Thr Phe Asp
85 90 95
Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110
Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125
Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140
Thr Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Ser Gly Asp Ser
180 185 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
210 215 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240
Gly Val

<210> 647
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
I41S/D96E/ins97aG/C122S/G151Q/Q192A

<400> 647
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Glu Phe Gly Thr Phe Asp
85 90 95
Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110
Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125
Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140
Thr Gln Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Ala Gly Asp Ser
180 185 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
210 215 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240
Gly Val

<210> 648
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
I41S/Y59F/ins97aV/C122S/G187D/Q192V/D217V

<400> 648
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Phe Ile Asp Asp Arg
35 40 45

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

<210> 649
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
A35V/I41S/Y59F/C122S/Q192D/D217V

<400> 649
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Val Leu Gly Gln Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Phe Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Phe Thr Phe Asp Tyr
85 90 95
Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
100 105 110
Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
115 120 125

Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
130 135 140
Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145 150 155 160
Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
165 170 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Asp Gly Asp Ser Gly
180 185 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
195 200 205
Val Val Ser Trp Gly Val Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
210 215 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240
Val

<210> 650
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
I41S/F93L/ins97aV/C122S/Q192V/D217V

<400> 650
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Leu Phe Asn Asp Phe Val Thr Phe Asp
85 90 95
Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110
Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125
Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140
Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Val Gly Asp Ser
180 185 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205

```
Gly Val Val Ser Trp Gly Val Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
    210                 215                 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225                 230                 235                 240
Gly Val
```

<210> 651
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
I41S/S90P/ins97aV/C122S/Y146E/Q192N/D217V

<400> 651

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

<210> 652
<211> 242

<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
I41S/S90T/ins97aV/C122S/Q192N/D217V

<400> 652
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Thr His Pro Phe Phe Asn Asp Phe Val Thr Phe Asp
85 90 95
Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110
Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125
Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140
Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Asn Gly Asp Ser
180 185 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Val Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
210 215 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240
Gly Val

<210> 653
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
I41S/S90T/ins97aV/C122S/Q192V/D217V

<400> 653
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15

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

<210> 654
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
I41S/Y59F/ins97aV/C122S/Q192G

```
<400> 654
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
 1               5                  10                  15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
            20                  25                  30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Phe Ile Asp Asp Arg
        35                  40                  45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
    50                  55                  60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65                  70                  75                  80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Phe Val Thr Phe Asp
                85                  90                  95
```

Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110
Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125
Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140
Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gly Gly Asp Ser
180 185 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
210 215 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240
Gly Val

<210> 655
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

I41S/Y59F/F97S/ins97aV/S116Y/C122S/Q192G/D217V

<400> 655
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Phe Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Ser Val Thr Phe Asp
85 90 95
Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Tyr
100 105 110
Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125
Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140
Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met

```
                165                 170                 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gly Gly Asp Ser
            180                 185                 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
        195                 200                 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Val Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
    210                 215                 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225                 230                 235                 240
Gly Val
```

<210> 656
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
I41S/ins97aV/C122S/Q192G/Q209L

<400> 656

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

<210> 657
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
Q38H/I41S/ins97aV/A112V/C122S/Q192A/Q209L

<400> 657
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Phe Val Thr Phe Asp
85 90 95
Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Val Glu Tyr Ser Ser
100 105 110
Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125
Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140
Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Ala Gly Asp Ser
180 185 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Leu Ala
195 200 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
210 215 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240
Gly Val

<210> 658
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

I41S/ins97aV/C122S/Q192V/D217V

<400> 658
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Phe Val Thr Phe Asp
85 90 95
Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110
Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125
Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140
Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Val Gly Asp Ser
180 185 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Val Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
210 215 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240
Gly Val

<210> 659
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
I41S/Y59F/ins97aV/C122S/Q192A

<400> 659
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Phe Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu

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

<210> 660
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
I41A/F97G/ins97aM/T98L/C122S

<400> 660

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

```
    130                 135                 140
Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145                 150                 155                 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met
                165                 170                 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser
            180                 185                 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
        195                 200                 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
    210                 215                 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225                 230                 235                 240
Gly Val
```

<210> 661
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
I41G/F97E/F99L/C122S/Q192A

<400> 661

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

```
    210                 215                 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225                 230                 235                 240
Val
```

<210> 662
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
I41S/F97V/ins97aV/T98P/C122S

<400> 662

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

<210> 663
<211> 241
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
I41S/T98S/F99L/C122S/Q192A

<400> 663
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Phe Ser Leu Asp Tyr
85 90 95
Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
100 105 110
Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
115 120 125
Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
130 135 140
Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145 150 155 160
Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
165 170 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Ala Gly Asp Ser Gly
180 185 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
195 200 205
Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
210 215 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240
Val

<210> 664
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
I41S/F97Q/F99L/C122S/Q192S

<400> 664
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile

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

<210> 665
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
I41G/F97L/F99L/C122S/Q192S

<400> 665

```
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
 1               5                  10                  15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Gly Cys Gly Ala Ser Leu Ile
            20                  25                  30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
        35                  40                  45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
    50                  55                  60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65                  70                  75                  80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Leu Thr Leu Asp Tyr
                85                  90                  95
Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
```

```
            100                 105                 110
Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
        115                 120                 125
Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
    130                 135                 140
Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145                 150                 155                 160
Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
                165                 170                 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Ser Gly Asp Ser Gly
            180                 185                 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
        195                 200                 205
Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
    210                 215                 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225                 230                 235                 240
Val
```

<210> 666
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
I41S/F97G/ins97aA/T98P/C122S/Q192A

```
<400> 666
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
 1               5                  10                  15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
            20                  25                  30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
        35                  40                  45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
    50                  55                  60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65                  70                  75                  80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Gly Ala Pro Phe Asp
                85                  90                  95
Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
            100                 105                 110
Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
        115                 120                 125
Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
    130                 135                 140
Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145                 150                 155                 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met
                165                 170                 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Ala Gly Asp Ser
```

```
            180                 185                 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
        195                 200                 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
    210                 215                 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225                 230                 235                 240
Gly Val
```

<210> 667
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
I41A/F97G/ins97aV/T98E/C122S

<400> 667

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

<210> 668
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
I41A/F97S/ins97aA/C122S

<400> 668
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ala Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Ser Ala Thr Phe Asp
85 90 95
Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110
Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125
Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140
Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser
180 185 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
210 215 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240
Gly Val

<210> 669
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
I41A/F97W/T98S/F99L/C122S/Q192A

<400> 669
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
 1   5   10   15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ala Cys Gly Ala Ser Leu Ile
            20   25   30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
        35   40   45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
    50   55   60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65   70   75   80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Trp Ser Leu Asp Tyr
                85   90   95
Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
            100   105   110
Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
        115   120   125
Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
    130   135   140
Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145   150   155   160
Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
                165   170   175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Ala Gly Asp Ser Gly
            180   185   190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
        195   200   205
Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
    210   215   220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225   230   235   240
Val

<210> 670
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
        I41L/N95D/D96T/F97W/F99L/C122S/Q192A

<400> 670
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
 1   5   10   15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Leu Cys Gly Ala Ser Leu Ile
            20   25   30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
        35   40   45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
    50   55   60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu

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

<210> 671
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

I41T/Y60gL/N95D/D96F/F97S/F99L/C122S/Q175S/Q192A

<400> 671

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

Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145 150 155 160
Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Ser Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
165 170 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Ala Gly Asp Ser Gly
180 185 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
195 200 205
Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
210 215 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240
Val

<210> 672
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

I41A/Y60gW/N95D/D96F/F97G/F99L/C122S/Q175H/Q192A

<400> 672
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ala Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Trp Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asp Phe Gly Thr Leu Asp Tyr
85 90 95
Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
100 105 110
Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
115 120 125
Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
130 135 140
Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145 150 155 160
Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln His Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
165 170 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Ala Gly Asp Ser Gly
180 185 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
195 200 205
Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val

```
    210                 215                 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225                 230                 235                 240
Val
```

<210> 673
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
I41A/Y60gW/F99L/C122S/Q175T/Q192A

<400> 673

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

<210> 674
<211> 242
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
Q38M/I41T/D96M/ins97aH/C122S/G151E

<400> 674
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Met Gly His Thr Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Met Phe His Thr Phe Asp
85 90 95
Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110
Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125
Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140
Thr Glu Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser
180 185 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
210 215 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240
Gly Val

<210> 675
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
Q38H/I41T/D96R/ins97aG/C122S/G151S

<400> 675
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly His Gly His Thr Cys Gly Ala Ser Leu Ile

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

<210> 676
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
I41S/D60bY/ins97aV/T98N/C122S/Q192H

<400> 676

```
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
 1               5                  10                  15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
            20                  25                  30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Tyr Arg
        35                  40                  45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
    50                  55                  60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65                  70                  75                  80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Phe Val Asn Phe Asp
                85                  90                  95
Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
```

```
            100                 105                 110
Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
        115                 120                 125
Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
    130                 135                 140
Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145                 150                 155                 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met
                165                 170                 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys His Gly Asp Ser
            180                 185                 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
        195                 200                 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
    210                 215                 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225                 230                 235                 240
Gly Val
```

<210> 677
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
I41S/Y59F/D60bY/ins97aV/C122S/Q192G

<400> 677

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

```
            180                 185                 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
        195                 200                 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
    210                 215                 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225                 230                 235                 240
Gly Val
```

<210> 678
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
I41S/D60bY/ins97aV/A112V/C122S/Q192G/Q209L

<400> 678

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

<210> 679
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

A35T/I41S/Y59F/ins97aV/C122S/Y146F/V183A/Q192G/R23
5H

<400> 679
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Thr Leu Gly Gln Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Phe Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Phe Val Thr Phe Asp
85 90 95
Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110
Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125
Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Phe Gly Gly
130 135 140
Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175
Cys Ala Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gly Gly Asp Ser
180 185 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
210 215 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe His Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240
Gly Val

<210> 680
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

I41S/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q175H/Q192D

<400> 680
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
 1   5   10   15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
            20   25   30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
        35   40   45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
    50   55   60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65   70   75   80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Lys Gly Val Pro Leu Asp
                85   90   95
Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
            100   105   110
Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
        115   120   125
Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
    130   135   140
Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145   150   155   160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln His Ile Thr Pro Arg Met Met
                165   170   175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Asp Gly Asp Ser
            180   185   190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
        195   200   205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
    210   215   220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225   230   235   240
Gly Val

<210> 681
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
        I41S/ins97aV/C122S/N164D/Q192G/R235H

<400> 681
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
 1   5   10   15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
            20   25   30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
        35   40   45

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

<210> 682
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
I41S/Y59F/ins97aV/C122S/Q192G/N223D

```
<400> 682
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
 1               5                  10                  15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
            20                  25                  30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Phe Ile Asp Asp Arg
        35                  40                  45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
    50                  55                  60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65                  70                  75                  80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Phe Val Thr Phe Asp
                85                  90                  95
Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
            100                 105                 110
Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
        115                 120                 125
```

Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140
Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gly Gly Asp Ser
180 185 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asp Lys Pro Gly
210 215 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240
Gly Val

<210> 683
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
I41S/ins97aV/C122S/N164D/Q192G/R235L

<400> 683
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Phe Val Thr Phe Asp
85 90 95
Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110
Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125
Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140
Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asp Gln
145 150 155 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gly Gly Asp Ser
180 185 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205

Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
210 215 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Leu Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240
Gly Val

<210> 684
<211> 242
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
I41S/Y59F/F97Y/ins97aV/C122S/Q192G

<400> 684
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Phe Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Tyr Val Thr Phe Asp
85 90 95
Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110
Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125
Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140
Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gly Gly Asp Ser
180 185 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
210 215 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240
Gly Val

<210> 685
<211> 242

<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

I41S/D96K/F97G/ins97aV/T98P/F99L/C122S/Q192V

<400> 685
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Ser Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Lys Gly Val Pro Leu Asp
85 90 95
Tyr Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser
100 105 110
Met Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala
115 120 125
Gly Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly
130 135 140
Thr Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln
145 150 155 160
Thr Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met
165 170 175
Cys Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Val Gly Asp Ser
180 185 190
Gly Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala
195 200 205
Gly Val Val Ser Trp Gly Asp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly
210 215 220
Val Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr
225 230 235 240
Gly Val

<210> 686
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
I41S/F99L/C122S/G151N/Q175M/Q192G/D217V

<400> 686
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val

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

<210> 687
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
I41S/F97L/F99L/C122S/G151N/Q192G/D217V

<400> 687

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

```
                85                  90                  95
Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
            100                 105                 110
Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
        115                 120                 125
Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
    130                 135                 140
Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145                 150                 155                 160
Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
                165                 170                 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Gly Gly Asp Ser Gly
            180                 185                 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
        195                 200                 205
Val Val Ser Trp Gly Val Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
    210                 215                 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225                 230                 235                 240
Val
```

<210> 688
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

I41S/F97S/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192A/D217L

<400> 688

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

```
Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Leu Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
                165                 170                 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Ala Gly Asp Ser Gly
            180                 185                 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
        195                 200                 205
Val Val Ser Trp Gly Leu Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
    210                 215                 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225                 230                 235                 240
Val
```

<210> 689
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

I41G/F97R/F99L/C122S/G151N/Q175L/Q192S/D217V

<400> 689

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

225 230 235 240
Val

<210> 690
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza

I41T/F97L/F99L/C122S/G151N/Q175S/Q192S/D217W

<400> 690
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Thr Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Leu Thr Leu Asp Tyr
85 90 95
Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
100 105 110
Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
115 120 125
Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
130 135 140
Asn Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145 150 155 160
Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Ser Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
165 170 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Ser Gly Asp Ser Gly
180 185 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
195 200 205
Val Val Ser Trp Gly Trp Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
210 215 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240
Val

<210> 691
<211> 241
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SERIN PROTEAZA KIỂU MÀNG 1 (MT-SP1) vùng proteaza
I41D/F97T/F99M/C122S/Q192V/D217M

<400> 691
Val Val Gly Gly Thr Asp Ala Asp Glu Gly Glu Trp Pro Trp Gln Val
1 5 10 15
Ser Leu His Ala Leu Gly Gln Gly His Asp Cys Gly Ala Ser Leu Ile
20 25 30
Ser Pro Asn Trp Leu Val Ser Ala Ala His Cys Tyr Ile Asp Asp Arg
35 40 45
Gly Phe Arg Tyr Ser Asp Pro Thr Gln Trp Thr Ala Phe Leu Gly Leu
50 55 60
His Asp Gln Ser Gln Arg Ser Ala Pro Gly Val Gln Glu Arg Arg Leu
65 70 75 80
Lys Arg Ile Ile Ser His Pro Phe Phe Asn Asp Thr Thr Met Asp Tyr
85 90 95
Asp Ile Ala Leu Leu Glu Leu Glu Lys Pro Ala Glu Tyr Ser Ser Met
100 105 110
Val Arg Pro Ile Ser Leu Pro Asp Ala Ser His Val Phe Pro Ala Gly
115 120 125
Lys Ala Ile Trp Val Thr Gly Trp Gly His Thr Gln Tyr Gly Gly Thr
130 135 140
Gly Ala Leu Ile Leu Gln Lys Gly Glu Ile Arg Val Ile Asn Gln Thr
145 150 155 160
Thr Cys Glu Asn Leu Leu Pro Gln Gln Ile Thr Pro Arg Met Met Cys
165 170 175
Val Gly Phe Leu Ser Gly Gly Val Asp Ser Cys Val Gly Asp Ser Gly
180 185 190
Gly Pro Leu Ser Ser Val Glu Ala Asp Gly Arg Ile Phe Gln Ala Gly
195 200 205
Val Val Ser Trp Gly Met Gly Cys Ala Gln Arg Asn Lys Pro Gly Val
210 215 220
Tyr Thr Arg Leu Pro Leu Phe Arg Asp Trp Ile Lys Glu Asn Thr Gly
225 230 235 240
Val

<210> 692
<211> 444
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> ATIII Bait (ATIII được cải biến bằng cách cài
QHARASHLG vào vòng RSL)

<400> 692
His Gly Ser Pro Val Asp Ile Cys Thr Ala Lys Pro Arg Asp Ile Pro
1 5 10 15
Met Asn Pro Met Cys Ile Tyr Arg Ser Pro Glu Lys Lys Ala Thr Glu
20 25 30
Asp Glu Gly Ser Glu Gln Lys Ile Pro Glu Ala Thr Asn Arg Arg Val

```
        35                  40                  45
Trp Glu Leu Ser Lys Ala Asn Ser Arg Phe Ala Thr Thr Phe Tyr Gln
    50                  55                  60
His Leu Ala Asp Ser Lys Asn Asp Asn Asp Asn Ile Phe Leu Ser Pro
65                  70                  75                  80
Leu Ser Ile Ser Thr Ala Phe Ala Met Thr Lys Leu Gly Ala Cys Asn
                85                  90                  95
Asp Thr Leu Gln Gln Leu Met Glu Val Phe Lys Phe Asp Thr Ile Ser
            100                 105                 110
Glu Lys Thr Ser Asp Gln Ile His Phe Phe Phe Ala Lys Leu Asn Cys
        115                 120                 125
Arg Leu Tyr Arg Lys Ala Asn Lys Ser Ser Lys Leu Val Ser Ala Asn
    130                 135                 140
Arg Leu Phe Gly Asp Lys Ser Leu Thr Phe Asn Glu Thr Tyr Gln Asp
145                 150                 155                 160
Ile Ser Glu Leu Val Tyr Gly Ala Lys Leu Gln Pro Leu Asp Phe Lys
                165                 170                 175
Glu Asn Ala Glu Gln Ser Arg Ala Ala Ile Asn Lys Trp Val Ser Asn
            180                 185                 190
Lys Thr Glu Gly Arg Ile Thr Asp Val Ile Pro Ser Glu Ala Ile Asn
        195                 200                 205
Glu Leu Thr Val Leu Val Leu Val Asn Thr Ile Tyr Phe Lys Gly Leu
    210                 215                 220
Trp Lys Ser Lys Phe Ser Pro Glu Asn Thr Arg Lys Glu Leu Phe Tyr
225                 230                 235                 240
Lys Ala Asp Gly Glu Ser Cys Ser Ala Ser Met Met Tyr Gln Glu Gly
                245                 250                 255
Lys Phe Arg Tyr Arg Arg Val Ala Glu Gly Thr Gln Val Leu Glu Leu
            260                 265                 270
Pro Phe Lys Gly Asp Asp Ile Thr Met Val Leu Ile Leu Pro Lys Pro
        275                 280                 285
Glu Lys Ser Leu Ala Lys Val Glu Lys Glu Leu Thr Pro Glu Val Leu
    290                 295                 300
Gln Glu Trp Leu Asp Glu Leu Glu Glu Met Met Leu Val Val His Met
305                 310                 315                 320
Pro Arg Phe Arg Ile Glu Asp Gly Phe Ser Leu Lys Glu Gln Leu Gln
                325                 330                 335
Asp Met Gly Leu Val Asp Leu Phe Ser Pro Glu Lys Ser Lys Leu Pro
            340                 345                 350
Gly Ile Val Ala Glu Gly Arg Asp Asp Leu Tyr Val Ser Asp Ala Phe
        355                 360                 365
His Lys Ala Phe Leu Glu Val Asn Glu Glu Gly Ser Glu Ala Ala Ala
    370                 375                 380
Ser Thr Ala Val Val Gln His Ala Arg Ala Ser His Leu Gly Arg Val
385                 390                 395                 400
Thr Phe Lys Ala Asn Arg Pro Phe Leu Val Phe Ile Arg Glu Val Pro
                405                 410                 415
Leu Asn Thr Ile Ile Phe Met Gly Arg Val Ala Asn Pro Cys Val Lys
            420                 425                 430
Gly Gly Gly Ser Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys
        435                 440
```