



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁶ : A61K 39/385	A2	(11) Numéro de publication internationale: WO 99/49892 (43) Date de publication internationale: 7 octobre 1999 (07.10.99)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR99/00703 (22) Date de dépôt international: 26 mars 1999 (26.03.99) (30) Données relatives à la priorité: 98/03814 27 mars 1998 (27.03.98) FR (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): PIERRE FABRE MEDICAMENT [FR/FR]; 45, place Abel Gance, F-92100 Boulogne (FR). (72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): ANDREONI, Christine [FR/FR]; 6, rue des Fusains, F-38280 Villette d'Anthon (FR). RAULY, Isabelle [FR/FR]; 9 bis, allée Boussac, F-81710 Saix (FR). N'GUYEN, Thien [FR/FR]; 7 Les Petits Hutins, Lathoy, F-74160 Saint-Julien-en-Genevois (FR). HAEUW, Jean-François [FR/FR]; Les Jardins de l'Atrium, 8, avenue de Ternier, F-74160 Saint-Julien-en-Genevois (FR). BAUSSANT, Thierry [FR/FR]; 35, rue Jean Jaurès, F-01200 Bellegarde (FR). (74) Mandataires: MARTIN, Jean-Jacques etc.; Cabinet Regimbeau, 26, avenue Kléber, F-75116 Paris (FR).		(81) Etats désignés: AU, BR, CA, CN, JP, MX, US, brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Publiée <i>Sans rapport de recherche internationale, sera republiée dès réception de ce rapport.</i>
(54) Title: USE OF ACTIVE P40 CONJUGATES FOR NASAL DELIVERY (54) Titre: UTILISATION DE CONJUGUES P40 ACTIFS PAR VOIE NASALE (57) Abstract The invention concerns the use of at least an enterobacteria outer membrane protein A fragment or a Klebsiella membrane protein fragment for preparing a pharmaceutical composition for nasal delivery, to improve a mammal's immunity to an antigen or a hapten. (57) Abrégé L'invention concerne l'utilisation d'au moins un fragment d'une protéine de membrane OmpA d'entérobactérie ou de protéine de membrane de Klebsiella pour la préparation d'une composition pharmaceutique destinée à être administrée par voie nasale, pour améliorer l'immunité d'un mammifère vis-à-vis d'un antigène ou d'un haptène.		

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce			TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	ML	Mali	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MN	Mongolie	UA	Ukraine
BR	Brésil	IL	Israël	MR	Mauritanie	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MW	Malawi	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	MX	Mexique	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NE	Niger	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NL	Pays-Bas	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NO	Norvège	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	NZ	Nouvelle-Zélande		
CM	Cameroun			PL	Pologne		
CN	Chine	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CU	Cuba	KZ	Kazakstan	RO	Roumanie		
CZ	République tchèque	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
DE	Allemagne	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DK	Danemark	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
EE	Estonie	LR	Libéria	SG	Singapour		

UTILISATION DE CONJUGUES P40 ACTIFS PAR VOIE NASALE

La présente invention concerne l'obtention de préparations immunisantes qui soient efficaces lors d'une administration par voie nasale. Elle se rapporte donc à
5 l'utilisation de protéines porteuses susceptibles d'améliorer la réponse immunitaire à un haptène, lorsque le conjugué haptène-protéine porteuse est administré par voie nasale.

L'utilisation de vaccin par voie orale ou par voie nasale aurait une grande influence sur l'éradication de germes pathogènes. En effet, toute modification d'un vaccin lui permettant d'être utilisé avec une plus grande flexibilité (thermostabilité,
10 distribution sans seringue, ...) aurait pour conséquence une vaccination plus efficace et plus étendue. D'autre part, l'immunisation par les voies muqueuses permet d'induire une immunité locale constituant la première barrière à l'invasion par un micro-organisme.

Actuellement, les vaccins oraux sur le marché ne concernent que des vecteurs
15 vivants atténués ou recombinés :

- vaccin oral tétravalent contre la polio,
- vaccin oral contre la fièvre typhoïde.

Des approches de vaccination par voie nasale ou orale sont déjà décrites dans la littérature.

20 Des essais ont ainsi été effectués sur des administrations mucosales de la PspA qui correspond à la protéine de surface A de Pneumocoque (Briles D.E., brevet EP 0 682 950), sur les filaments d'hémagglutinine (Capron A., brevet FR 2 718 750 ; Kimura A., brevet EP 0 471 177 ; Shahin R.D., brevet US 7532327), sur un fragment de la toxine tétanique (Dogan G., brevet WO 93/21950), sur la choléra toxin B (CTB).

25 Une protéine de la membrane externe de *Neisseria meningitidis* est utilisée mélangée à l'haptène en tant qu'adjuvant pour une immunisation par voie nasale (Van de Verg L.L., Infection and immunity, 1996, 64 : 5263-5268).

De manière inattendue, la Demanderesse a maintenant trouvé qu'une protéine de membrane provenant d'une autre bactérie permet, lorsqu'elle est administrée
30 conjointement avec un antigène par la voie nasale, d'induire une réponse immunitaire d'intensité et de qualité satisfaisante pour l'obtention d'un vaccin.

C'est pourquoi la présente invention a pour objet l'utilisation d'au moins un fragment d'une protéine de membrane OmpA d'entérobactérie pour la préparation d'une composition pharmaceutique destinée à être administrée par voie nasale, pour améliorer l'immunité d'un mammifère vis-à-vis d'un antigène ou d'un haptène.

5 Dans la présente description, on entend désigner par OmpA les protéines de la membrane externe de type A (OmpA pour "Outer membrane protein A").

L'invention a également pour objet l'utilisation d'au moins un fragment d'une protéine de membrane de *Klebsiella* pour la préparation d'une composition pharmaceutique destinée à être administrée par voie nasale, pour améliorer l'immunité
10 d'un mammifère vis-à-vis d'un antigène ou d'un haptène.

De préférence, la protéine de membrane est une protéine OmpA de *Klebsiella pneumoniae*.

Avantageusement, ledit fragment de la protéine de membrane OmpA d'entérobactérie ou de la protéine de membrane *Klebsiella* selon l'invention est obtenu
15 par voie recombinante.

De manière très avantageuse, ladite protéine de membrane ou son fragment obtenu par voie recombinante est, après extraction, renaturée en présence de détergent choisi parmi le Zwittergent 3-14, le Zwittergent 3-12 et l'octylglycopyranoside, de préférence en présence de Zwittergent 3-14 à une concentration comprise entre 0,05 %
20 et 2 % (p/v), de manière très préférée à une concentration voisine de 0,1 %.

La demande WO 96/14415 a montré que la protéine membranaire majeure de *Klebsiella pneumoniae*, OmpA baptisée P40, couplée à des antigènes sous unitaires peptidiques est très immunogénique par voie systémique. La protéine P40 recombinante, exprimée chez *E. Coli* sous forme de corps d'inclusion, est baptisée rP40.

25 Dans le cadre de la présente invention, une protéine particulièrement adaptée comporte la séquence SEQ ID N° 1.

La Demanderesse a démontré qu'une réponse anticorps anti-P40 est retrouvée chez tous les adultes, l'entérobactérie *Klebsiella pneumoniae* étant un pathogène très répandu. Cette sensibilisation est favorable à une augmentation de la réponse anticorps
30 dirigée contre un antigène ou un haptène qui est administré couplé à la protéine porteuse P40. L'administration s'effectue par voie nasale en absence d'adjuvant.

Ledit antigène ou haptène selon l'invention peut être choisi dans le groupe comprenant les protéines, les peptides, les polysaccharides, les oligosaccharides et les acides nucléiques. Avantageusement, il est d'origine bactérienne ou virale.

La présente invention est ainsi appropriée pour la préparation de vaccin dirigé
5 contre tout micro-organisme responsable de pathologies des voies aériennes tel que par exemple les micro-organismes choisis parmi le VRS, le para influenzae virus (PIV), l'influenza virus, l'hantavirus, les streptocoques, les pneumocoques et les méningocoques.

L'antigène ou l'haptène selon l'invention comprendra au moins un fragment dudit
10 micro-organisme, tel qu'un fragment protéique, que l'homme de l'art saura déterminer pour sa capacité à conférer l'immunité recherchée par des techniques standards telles que celles décrites dans les exemples ci-après.

En particulier, la présente invention est appropriée pour la préparation de vaccin dirigé contre le VRS (ou virus respiratoire syncytial), notamment humain ou bovin.
15 Dans ce cas, l'antigène ou l'haptène selon l'invention comprend au moins un fragment protéique du virus VRS, et notamment au moins un fragment de la protéine G du VRS.

Les séquences de tels fragments ont été notamment décrites dans la demande WO 95/27787.

De préférence, lesdits fragments protéiques du virus VRS sont choisis parmi les
20 fragments ayant pour séquences d'acides aminés les séquences SEQ ID N° 2 à SEQ ID N° 74.

Des séquences convenant à la préparation d'un vaccin selon l'invention sont les séquences SEQ ID N° 2 à SEQ ID N° 74.

Les conjugués chimiques issus d'un couplage de peptides à au moins un
25 fragment d'une protéine membranaire de Klebsiella, telle que la rP40, donnent de bons résultats, et une évaluation de la réponse immunitaire montre des réponses anticorps contre ces peptides très fortes après pré-sensibilisation à *Klebsiella pneumoniae*.

Avantageusement, le fragment protéique provenant de protéine de membrane OmpA d'entérobactéries ou de protéine de membrane de Klebsiella est couplé de façon
30 covalente avec l'antigène ou l'haptène, tel qu'un fragment protéique du VRS.

L'invention comprend également l'utilisation d'au moins un fragment d'une protéine de membrane OmpA d'entéro-bactéries ou d'une protéine de membrane de

Klebsiella selon l'invention, caractérisée en ce que ledit fragment est couplé de façon covalente avec ledit antigène ou haptène.

Selon l'invention, il est possible d'introduire un ou plusieurs éléments de liaison, notamment des acides aminés pour faciliter les réactions de couplage entre le fragment
5 de protéine de membrane et l'antigène ou l'haptène.

Le couplage covalent de l'antigène ou l'haptène selon l'invention peut être réalisé à l'extrémité N- ou C-terminale du fragment de la protéine de membrane selon l'invention. Les réactifs bifonctionnels permettant ce couplage seront déterminés en fonction de l'extrémité du fragment de la protéine de membrane choisie pour effectuer le
10 couplage et de la nature de l'antigène ou l'haptène à coupler. Ces techniques de couplage sont bien connues de l'homme de l'art.

Les conjugués issus d'un couplage de peptides à au moins un fragment d'une protéine membranaire OmpA d'entérobactéries ou d'une protéine membranaire de Klebsiella, peuvent être préparés par recombinaison génétique. La protéine hybride
15 (conjugué) peut en effet être produite par des techniques d'ADN recombinant par insertion ou addition à la séquence d'ADN codant pour le fragment de protéine de membrane, d'une séquence codant pour le ou les peptides antigènes ou haptènes. Ces techniques de préparation de protéine hybride par recombinaison génétique sont bien connues de l'homme de l'art (cf. par exemple S.C. MAKRIDES, 1996, Microbiological
20 Reviews, 60, 3, 512-538) et ne seront pas développées dans la présente description.

Ainsi, l'invention comprend également l'utilisation, selon l'invention, caractérisée en ce que la protéine hybride, obtenue après couplage entre le fragment d'une protéine de membrane et l'antigène ou l'haptène, de type protéique, est préparée par recombinaison génétique.

25 La Demanderesse a également montré qu'en absence de sensibilisation à Klebsiella *pneumoniae*, l'administration d'un haptène couplé à au moins un fragment d'une protéine membranaire, telle que la protéine rP40, par voie nasale en absence d'adjuvant induisait une réponse anticorps anti-haptène.

L'invention concerne l'utilisation, selon l'invention, caractérisée en ce que la
30 composition pharmaceutique contient un fragment d'une protéine de membrane couplé avec un antigène ou un haptène selon l'invention, ou une cellule hôte transformée capable d'exprimer une protéine recombinante hybride contenant un fragment de

protéine de membrane couplé avec l'antigène ou l'haptène selon l'invention, notamment en absence d'adjuvant. Parmi les cellules hôtes transformées capables d'exprimer ladite protéine hybride, on préfère les bactéries à gram négatifs telles que *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* type K12 couramment utilisée dans la fermentation ou *E. coli* transformée par un plasmide vecteur d'expression renfermant un promoteur fort tel que l'opéron du promoteur tryptophane (*trp*). Sont également préférées, les bactéries à gram positifs telles que les staphylocoques non pathogènes, *S. carnosus* et *S. xylosus*, dans la mesure où ces bactéries ne produisent pas de LPS (lipopolysaccharides) à la surface membranaire. Ces staphylocoques peuvent être transfectés par des vecteurs d'expression renfermant des promoteurs tels que le *trp*, ou le signal de sécrétion de Lipase ou encore le signal de sécrétion de la protéine A ou encore le signal du promoteur de l'OmpA de *Klebsiella pneumoniae*.

Enfin, l'invention concerne un procédé de préparation d'une protéine ou un de ses fragments par voie recombinante, caractérisé en ce que la protéine ou son fragment est, après extraction, renaturée en présence d'une solution contenant un détergent choisi parmi le Zwittergent 3-14, le Zwittergent 3-12 et l'octylglucopyranoside, et en ce que ladite protéine recombinante n'est pas l'interféron β .

De préférence, ladite protéine est une protéine de membrane d'entérobactérie, notamment de type OmpA. De manière très préférée, ladite protéine est une OmpA de *Klebsiella pneumoniae*.

Dans le procédé selon l'invention, le Zwittergent 3-14 sera de préférence à une concentration comprise entre 0,05 % et 2 % de manière plus préférée voisine de 0,1 %.

Les exemples qui suivent sont destinés à illustrer l'invention sans aucunement en limiter la portée.

Dans ces exemples, on se référera aux figures suivantes :

Figures 1A et 1B : Analyse par électrophorèse SDS-PAGE de la protéine rP40 après purification.

Figure 1A : révélation au bleu de Coomassie

- piste 1 : lot 1, 2 μ g
- piste 2 : lot 1, 10 μ g
- piste 3 : lot 2, 2 μ g
- piste 4 : lot 2, 10 μ g

- piste 5 : lot 3, 2 µg
- piste 6 : lot 3, 10 µg

Figure 1B : immunoblot et révélation à l'aide d'un sérum polyclonal de lapin anti-P40

- std : standard de masse moléculaire
- 5 - piste 1 : rP40 dénaturée, 100 ng
- piste 2 : rP40 native, 100 ng.

Figure 2 : Répartition des patients selon la D.O. (Densité Optique) correspondant aux anticorps anti-P40, mesurés par ELISA.

Figure 3 : Réponse anticorps anti-G1'.

10 **Figure 4** : Réponse anticorps anti-rP40.

Figure 5 : Réponse anticorps anti-G1' de type IgA.

Figure 6 : Isotypage des immunoglobulines anti-G1' obtenues en réponse secondaire.

Figure 7 : Isotypage des immunoglobulines anti-G1' obtenues en réponse tertiaire.

Figure 8 : Réponse anticorps sériques anti-G1' de type IgG totales.

15 **Figure 9** : Isotypage des immunoglobulines anti-G1' sériques après trois immunisations.

Figure 10 : Isotypage des immunoglobulines anti-G1' des lavages broncho-alvéolaires après trois immunisations.

20 **Exemple 1 : clonage de rP40**

Clonage du gène rP40 :

Le gène codant pour rP40 a été obtenu par amplification par PCR (Réaction en Chaîne à la Polymérase) à partir de l'ADN chromosomal de la souche *Klebsiella pneumoniae* IP 1145 (décrit dans le brevet WO 96/14415). Après identification par
25 séquençage ADN, le fragment correspondant à rP40 est cloné dans divers vecteurs d'expression, en particulier celui sous le contrôle du promoteur de l'opéron trp, en amont de 9 acides aminés du peptide leader (MKAIFVLNA). La séquence peptidique de rP40 est représentée dans la liste des séquences par la séquence SEQ ID N° 1. Dans différentes souches *E.coli* K12, la protéine rP40 est produite sous forme de corps
30 d'inclusion avec un rendement important (> 10 %, g protéines / g de biomasse sèche).

Fermentation de protéines de fusion rP40 :

Dans un erlenmeyer contenant 250 ml de milieu TSB (Tryptic Soy Broth, Difco) avec de l'Ampicilline (100 µg/ml, Sigma) et de la Tétracycline (8 µg/ml, Sigma), on inocule avec E. coli K12 transformé avec le plasmide pvaLP40. On incube pendant 16 heures à $T^{\circ} = 37^{\circ}\text{C}$ sous agitation. 200 ml de cette culture sont inoculés dans un fermenteur (CHEMAP CF3000, ALFA LAVAL) contenant 2 litres de milieu de culture. Le milieu contient (g/l) : glycérol, 5 ; sulfate d'ammonium, 2,6 ; dihydro-génophosphate de potassium, 3 ; hydrogénophosphate dipotassium, 2 ; citrate de sodium 0,5 ; extrait de levure, 1 ; Ampicilline, 0,1 ; Tétracycline 0,008 ; Thiamine, 0,07 ; sulfate de magnésium, 1 et 1 ml/l de solution de traces éléments et 0,65 ml/l de solution de vitamines. Les paramètres contrôlés durant la fermentation sont : le pH, l'agitation, la température, le taux d'oxygénation, l'alimentation de sources combinées (glycérol ou glucose). Le pH est régulé à 7,0. La température est fixée à 37°C . La croissance est contrôlée en alimentant en glycérol (87 %) à un débit constant (12 ml/h) pour maintenir le signal de tension de l'oxygène dissous à 30 %. Lorsque la turbidité de la culture (mesurée à 580 nm) atteint la valeur de 80 (après environ 24 heures de culture), la production des protéines est induite par addition de l'acide indole acrylique (IAA) à la concentration finale de 25 mg/l. Environ 4 heures après induction, les cellules sont récoltées par centrifugation. La quantité de biomasse obtenue est d'environ 200 g, exprimée en biomasse humide.

Exemple 2 : extraction et purification de rP40**Matériel et méthodes****Extraction de la rP40**

Après centrifugation du bouillon de culture (4000 rpm, 10 min, 4°C), les cellules sont remises en suspension dans un tampon Tris-HCl 25 mM pH 8,5. Un traitement par le lysozyme (0,5 g/l, 1 heure / température ambiante / agitation douce) permet la libération des corps d'inclusion.

Le culot de corps d'inclusion obtenu par centrifugation (25 min à 10 000 g à 4°C) est repris dans un tampon Tris-HCl 25 mM pH 8,5 contenant 5 mM MgCl_2 , puis centrifugé (15 min à 10 000 g).

La dénaturation de la protéine est obtenue par incubation des corps d'inclusion à 37°C pendant 2 heures dans un tampon Tris-HCl 25 mM pH 8,5 contenant 7 M urée

(agent dénaturant) et 10 mM dithiothréitol (réduction des ponts disulfure). Une centrifugation (15 min à 10 000 g) permet d'éliminer la partie insoluble des corps d'inclusion.

Après dilution par 13 volumes d'un tampon Tris-HCl 25 mM pH 8,5 contenant
5 du NaCl (8,76 g/l) et du Zwittergent 3-14 (0,1 %, p/v), le mélange est laissé pendant une nuit à température ambiante sous agitation au contact de l'air (renaturation de la protéine par dilution et réoxydation des ponts disulfure).

Purification de la protéine rP40

Etape de chromatographie d'échange d'anions.

10 Après une nouvelle centrifugation, l'échantillon est dialysé contre un tampon Tris-HCl 25 mM pH 8,5 contenant 0,1 % Zwittergent 3-14 (100 volumes de tampon) pendant une nuit à 4°C.

Le dialysat est déposé sur une colonne contenant un support de type échangeur d'anions forts (gel Biorad Macro Prep High Q) équilibrée dans le tampon décrit ci-
15 dessus à un débit linéaire de 15 cm/h. Les protéines sont détectées à 280 nm. La protéine rP40 est éluée, avec un débit linéaire de 60 cm/h, pour une concentration de 0,6 M en NaCl dans le tampon Tris/HCl 25 mM pH 8,5 ; 0,1 % Zwittergent 3-14.

Etape de chromatographie d'échange de cations.

Les fractions contenant la protéine rP40 sont rassemblées et concentrées par
20 ultrafiltration à l'aide d'un système de cellule à agitation Amicon utilisé avec une membrane Diaflo de type YM10 (seuil de coupure 10 kDa) pour des volumes de l'ordre de 100 ml, ou à l'aide d'un système de filtration à flux tangentiel Minitan Millipore utilisé avec des plaques de membranes possédant un seuil de coupure 10 kDa pour des volumes supérieurs. La fraction ainsi concentrée est dialysée pendant une nuit à 4°C
25 contre un tampon citrate 20 mM pH 3,0, à 0,1 % de Zwittergent 3-14.

Le dialysat est déposé sur une colonne contenant un support de type échangeur de cations forts (gel Biorad Macro Prep High S) équilibrée dans le tampon citrate 20 mM pH 3,0, à 0,1 % de Zwittergent 3-14. La protéine rP40 est éluée (vitesse 61 cm/h) pour une concentration 0,7 M en NaCl. Les fractions contenant la rP40 sont
30 rassemblées et concentrées comme décrit précédemment.

Résultats

A partir d'une culture de 1 litre, un cycle de dénaturation-renaturation permet d'obtenir 300 mg de protéine (estimation par dosage selon la méthode de Lowry). 75 mg de rP40 sont purifiés après les deux étapes chromatographiques.

5 Comme précédemment, la protéine rP40 est concentrée après purification afin d'atteindre une concentration finale comprise entre 5 et 10 mg/ml. Les profils électrophorétiques montrent un degré de pureté de l'ordre de 95 % (figure 1A). Après immunoblot la protéine est spécifiquement reconnue par un anticorps monoclonal anti-P40 naturelle obtenu chez la souris (figure 1B).

10 L'état de la protéine est suivi par SDS-PAGE. Selon sa forme, dénaturée ou native, la protéine P40 extraite de la membrane de *Klebsiella pneumoniae* possède un comportement électrophorétique (migration) caractéristique. La forme native (structure en feuillets β) présente en effet une masse moléculaire plus faible que la forme dénaturée (structure en hélices α) sous l'action d'un agent dénaturant, tel que l'urée ou le
15 chlorhydrate de guanidine, ou par chauffage à 100°C en présence de SDS (figure 1B). La protéine rP40 n'est pas correctement renaturée en fin de renaturation, que celle-ci soit réalisée en absence ou en présence de 0,1 % (p/v) Zwittergent 3-14. Par contre une renaturation totale est obtenue après dialyse contre un tampon Tris/HCl 25 mM pH 8,5 contenant 0,1 % (p/v) Zwittergent 3-14. Toutefois, il faut noter que cette renaturation
20 n'est obtenue que lorsque l'étape de dilution et le traitement à température ambiante sont réalisés eux-mêmes en présence de Zwittergent 3-14 (résultats négatifs en absence de détergent).

Exemple 3 : couplage du peptide G1' sur rP40

Matériel et méthodes

25 Le peptide G1' est un peptide synthétique de 15 acides aminés, dont la séquence est la suivante (SEQ ID N° 74) :

N-₁SIDSNNPTOWAISKC₁₅-C

Sans le résidu Cys (Cystéine) ajouté en position C-terminale, ce peptide (partie 1-14) correspond à la partie 174-187 de la protéine G du virus respiratoire syncytial et
30 présente, par rapport au peptide natif, deux modifications majeures qui sont :

- le remplacement en position 13 du résidu Cys par un résidu Ser (Sérine),

- le remplacement en positions 3 et 9 des résidus Cys, formant un pont disulfure, par respectivement des résidus Asp (acide aspartique) et Orn (Ornithine) formant un pont de type lactame.

Ces modifications sont introduites dans le but d'éliminer les résidus Cys du peptide natif afin de pouvoir réaliser un couplage univoque de ce dernier sur la protéine grâce au résidu Cys introduit en position C-terminale, tout en maintenant la structure du peptide à l'aide de l'introduction d'un pont lactame.

Le couplage du peptide sur la protéine est réalisé à l'aide du réactif BHA ou bromo-N-hydroxysuccinimide acétate (Svenson et al., 1990, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87, 1347, Bernatowicz and Matsueda, 1986, Anal. Biochem. 155, 95). Ce réactif hétérobifonctionnel permet une activation des résidus Lys (Lysine) de la protéine par bromoacétylation, puis un couplage du peptide par le groupement thiol libre porté par le résidu Cys.

Dans un premier temps, la protéine rP40 est activée par le BHA. La rP40 est dialysée contre un tampon phosphate 0,1 M pH 7 contenant 0,1 % Zwittergent 3-14 pendant 24 heures à + 4°C. Après dialyse, la concentration est ajustée à 5 mg/ml à l'aide du même tampon avant addition du BHA à raison de 1,2 mg (50 µl) / mg de rP40.

L'ensemble est placé à l'obscurité pendant une heure sous agitation et à température ambiante.

La rP40 activée est ensuite dessalée par chromatographie de gel-filtration (élution par le tampon précédemment cité). Les fractions contenant la protéine bromoacétylée sont rassemblées.

Pour le couplage, le peptide (10 mg/ml en tampon phosphate 0,1 M pH 7 contenant 0,1 % Zwittergent 3-14) est additionné à la protéine activée à raison de 0,4 mg / mg de protéine. Après saturation sous courant d'azote, le tube est placé à nouveau à l'obscurité pendant 2 heures sous agitation et à température ambiante.

Le peptide non fixé peut être éliminé à l'aide d'une étape de dialyse ou de chromatographie de tamisage moléculaire.

Résultats

Le conjugué obtenu est caractérisé par dosage de protéine (méthode BCA ou LOWRY) et par électrophorèse SDS-PAGE. Le taux de couplage du peptide sur la protéine est estimé par dosage du résidu carboxyméthylcystéine : le dosage des acides

aminés libérés par hydrolyse (HCl 6N) est réalisé par HPLC après dérivation à l'aide du PITC (méthode Pico-Tag, Waters).

Le taux de couplage déterminé par cette méthode est d'environ 10 peptides G1'/mole de rP40.

5 **Exemple 4 : Immunité naturelle chez l'adulte**

Des sérums humains issus d'une étude clinique sont analysés par dosage ELISA pour déterminer la présence d'anticorps anti-P40.

Les résultats sont représentés sur la figure 2.

10 Parmi 113 sérums testés après dilution au 1/400, 110 sérums donnent un signal colorimétrique révélant les IgG anti-P40. Il existe chez tous les patients des anticorps anti-P40 circulant avec des taux plus ou moins élevés selon le patient considéré.

Exemple 5 : Réponse anticorps anti-G1' après des sensibilisations et des immunisations rapprochées

15 Des souris BALB/c ont été ou non sensibilisées 2 fois avec une souche de *Klebsiella pneumoniae* I145 afin de reproduire la séropositivité retrouvée chez l'homme. Les souris sont par la suite immunisées par voie nasale en l'absence d'adjuvant 7 jours après la sensibilisation. Cette immunisation est effectuée avec un faible taux d'antigène, les souris recevant 10 µg d'équivalent G1' couplé à rP40. Les souris reçoivent un rappel 10 et 20 jours après la première immunisation. Une ponction est pratiquée au sinus 20 rétro-orbital des souris 9 jours après la première immunisation et 10 jours après chaque rappel (réponses secondaire et tertiaire). Les anticorps anti-G1' (figure 3) et antiporteur (figure 4) sériques sont dosés par méthode ELISA.

5.1 Dosage des IgG sériques anti-G1'

Les résultats sont représentés sur la figure 3.

25 En réponse primaire, les souris présensibilisées avec *Klebsiella pneumoniae* et immunisées avec rP40-G1' sont les seules à produire des anticorps anti-G1'.

Le taux d'anticorps anti-G1' retrouvé chez les souris présensibilisées avec *Klebsiella pneumoniae* et immunisées avec rP40-G1' est augmenté après une seconde immunisation. En absence de présensibilisation, une seconde immunisation en présence 30 des conjugués rP40-G1' induit une réponse anticorps anti-G1'.

Après trois immunisations, la réponse anticorps anti-G1' est augmentée chez les souris présensibilisées ou non.

5.2 Dosage des IgG sériques anti-rP40

Les résultats sont représentés sur la figure 4.

La réponse anticorps anti-P40 montre que les souris ont été sensibilisées à *Klebsiella pneumoniae* de façon identique quel que soit le lot considéré.

- 5 L'immunisation en présence de conjugués rP40-G1' augmente faiblement la réponse anticorps anti-rP40.

5.3 Dosage des IgA sériques anti-G1'

- 10 Dans un second temps nous avons dosé la réponse anticorps anti-G1' de type IgA sérique : immunoglobuline caractéristique d'immunisations effectuées par les voies muqueuses (nasales ou orales).

Les résultats sont représentés sur la figure 5.

- 15 Après une seule immunisation les IgA ne sont pas détectées. Après deux immunisations, des IgA anti-G1' sont détectées essentiellement chez des souris présensibilisées à *Klebsiella pneumoniae* et immunisées avec rP40-G1'. Cette réponse est augmentée par la troisième immunisation. En absence de sensibilisation des IgA anti-G1' sont détectées chez des souris après deux immunisations avec des conjugués rP40-G1'. Ce taux d'IgA est augmenté par la troisième immunisation.

5.4 Isotypage des immunoglobulines sériques anti-G1'

- 20 Deux types de réponses peuvent être observées, Th1 et Th2. Ces réponses diffèrent par le profil de cytokines produites et par leurs fonctions dans la réponse immunitaire. Les IgG1 sont caractéristiques d'une réponse de type Th2 et les IgG2a d'une réponse Th1.

- 25 Un profil mixte de réponse Th1 et Th2 est retrouvé uniquement chez les souris immunisées avec les conjugués rP40-G1' qu'elles soient ou non présensibilisées avec *Klebsiella pneumoniae* (figure 6).

Après trois immunisations (figure 7), le profil reste mixte chez les souris immunisées avec les conjugués rP40-G1'.

Exemple 6 : Réponse anticorps anti-G1' après des sensibilisations et des immunisations éloignées.

- 30 Par rapport au protocole précédent, la première immunisation est séparée de la dernière sensibilisation par une période de 3 semaines au lieu d'une semaine. Les

anticorps anti-G1' sont dosés dans les sérums et en réponse tertiaire dans les lavages broncho-alvéolaires par méthode ELISA.

6.1 Dosage des IgG sériques anti-G1'

Comme on le voit sur la figure 8, 7 jours après la première immunisation des anticorps sériques anti-G1' de type IgG totales sont détectés chez les souris présensibilisées à *Klebsiella pneumoniae* et immunisées en présence des conjugués rP40-G1'. Cette réponse anticorps est augmentée par les deux autres immunisations.

6.2 Isotypage des immunoglobulines sériques

Les résultats sont représentés sur la figure 9.

Dans ce cas nous observons également une réponse mixte, nous obtenons en effet le même titre en IgG1 qu'en IgG2a (Figure 9). De plus, un taux élevé d'IgA est retrouvé chez les souris présensibilisées à *Klebsiella pneumoniae* et immunisées trois semaines après en présence des conjugués rP40-G1'.

6.3 Isotypage des immunoglobulines des lavages broncho-alvéolaires

Dans les lavages broncho-alvéolaires, on retrouve les 4 types d'immunoglobulines uniquement chez les souris sensibilisées à *Klebsiella pneumoniae* et immunisées 3 fois en présence des conjugués rP40-G1' (figure 10).

REVENDICATIONS

1. Utilisation d'au moins un fragment d'une protéine de membrane OmpA d'entérobactérie pour la préparation d'une composition pharmaceutique destinée à être
5 administrée par voie nasale pour améliorer l'immunité d'un mammifère vis-à-vis d'un antigène ou d'un haptène.

2. Utilisation d'au moins un fragment d'une protéine de membrane de Klebsiella pour la préparation d'une composition pharmaceutique destinée à être
10 administrée par voie nasale, pour améliorer l'immunité d'un mammifère vis-à-vis d'un antigène ou d'un haptène.

3. Utilisation d'au moins un fragment d'une protéine de membrane selon la revendication 2, caractérisée en ce que la protéine de membrane est une OmpA de Klebsiella *pneumoniae*.

4. Utilisation d'au moins un fragment d'une protéine de membrane selon
15 l'une des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que ladite protéine de membrane ou son fragment est obtenue par voie recombinante.

5. Utilisation d'au moins un fragment d'une protéine de membrane selon la revendication 4, caractérisée en ce que ladite protéine de membrane recombinante ou son fragment est renaturée en présence de détergent choisi parmi le Zwittergent 3-14, le
20 Zwittergent 3-12 et l'octylglucopyranoside.

6. Utilisation d'au moins un fragment d'une protéine de membrane selon l'une des revendications 1 à 5, caractérisée en ce qu'au moins un fragment présente la séquence SEQ ID N° 1.

7. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 6, caractérisée en ce que
25 l'antigène ou l'haptène sont choisis dans le groupe comprenant les protéines, les peptides, les polysaccharides, les oligosaccharides et les acides nucléiques.

8. Utilisation d'au moins un fragment d'une protéine de membrane selon l'une des revendications 1 à 7, caractérisée en ce que l'antigène ou l'haptène provient d'un virus ou d'une bactérie.

9. Utilisation d'au moins un fragment d'une protéine de membrane selon l'une
30 des revendications 1 à 8, caractérisée en ce que l'antigène ou l'haptène comprend au

moins un fragment protéique de micro-organisme responsable de pathologies des voies aériennes.

10. Utilisation selon la revendication 9, caractérisée en ce que ledit micro-organisme responsable de pathologies des voies aériennes est choisi parmi le VRS, le
5 para influenza virus (PIV), l'influenza virus, l'hantavirus, les streptocoques, les pneumocoques et les méningocoques.

11. Utilisation d'au moins un fragment d'une protéine de membrane selon l'une des revendications 1 à 10, caractérisée en ce que l'antigène ou l'haptène comprend au moins un fragment protéique du virus respiratoire syncytial (VRS) humain ou bovin.

10 12. Utilisation selon la revendication 11, caractérisée en ce que l'antigène ou l'haptène comprend au moins un fragment de la protéine G du VRS.

13. Utilisation selon l'une des revendications 11 et 12, caractérisée en ce que l'antigène ou l'haptène comprend au moins l'une des séquences SEQ ID N° 2 à SEQ ID N° 74.

15 14. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 13, caractérisée en ce que ledit fragment d'une protéine de membrane est couplé de façon covalente avec ledit antigène ou haptène.

15. Utilisation selon la revendication 14, caractérisée en ce qu'il est introduit un ou plusieurs éléments de liaison dans le fragment de protéine membranaire et/ou de
20 l'antigène ou de l'haptène pour faciliter le couplage.

16. Utilisation selon la revendication 15, caractérisée en ce que l'élément de liaison introduit est un acide aminé.

17. Utilisation selon la revendication 14, caractérisée en ce que la protéine hybride, obtenue après couplage entre le fragment d'une protéine de membrane et
25 l'antigène ou l'haptène, lorsque ledit antigène ou haptène est de type protéique, est préparée par recombinaison génétique.

18. Utilisation selon l'une des revendications 14 à 17, caractérisée en ce que la composition pharmaceutique contient un fragment d'une protéine de membrane couplé avec un antigène ou un haptène.

30 19. Utilisation selon la revendication 17, caractérisée en ce que la composition pharmaceutique contient une cellule hôte transformée capable d'exprimer une protéine

hybride contenant ledit fragment de protéine de membrane couplé avec ledit antigène ou haptène.

20. Utilisation selon l'une des revendications 18 et 19, caractérisée en ce que la composition pharmaceutique ne contient pas d'adjuvant.

- 5 21. Procédé de préparation d'une protéine ou un de ses fragments par voie recombinante, caractérisé en ce que ladite protéine ou un de ses fragments est, après extraction, renaturée en présence d'une solution comprenant un détergent choisi parmi le Zwittergent 3-14, le Zwittergent 3-12 et l'octylglucopyrannoside, et en ce que ladite protéine recombinante n'est pas l'interféron β .

1/6

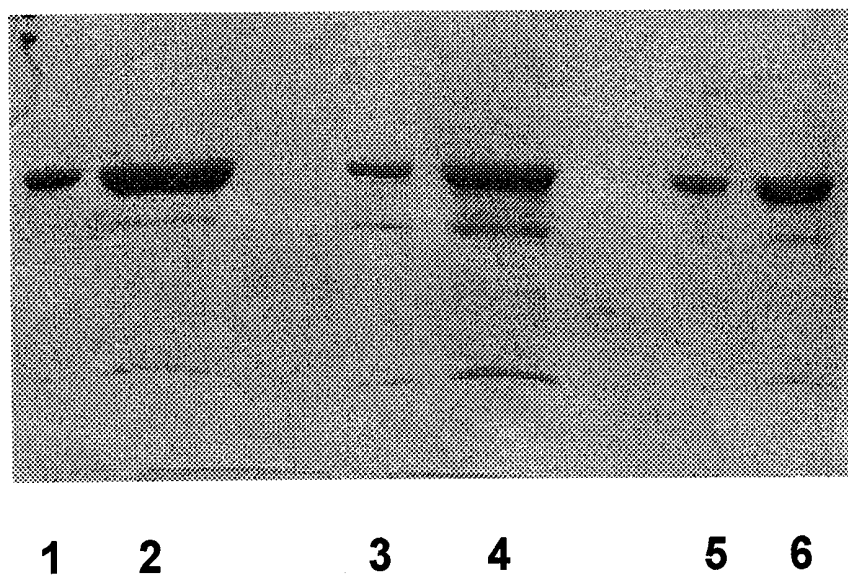
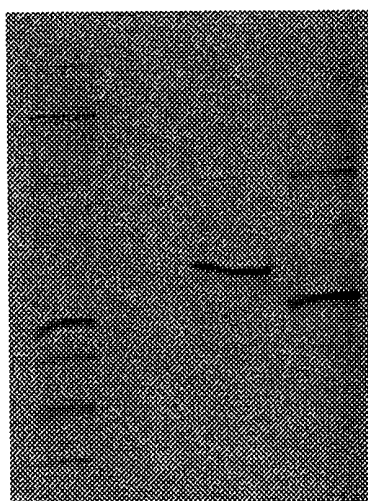


FIGURE 1A



Std 1 2

FIGURE 1B

2/6

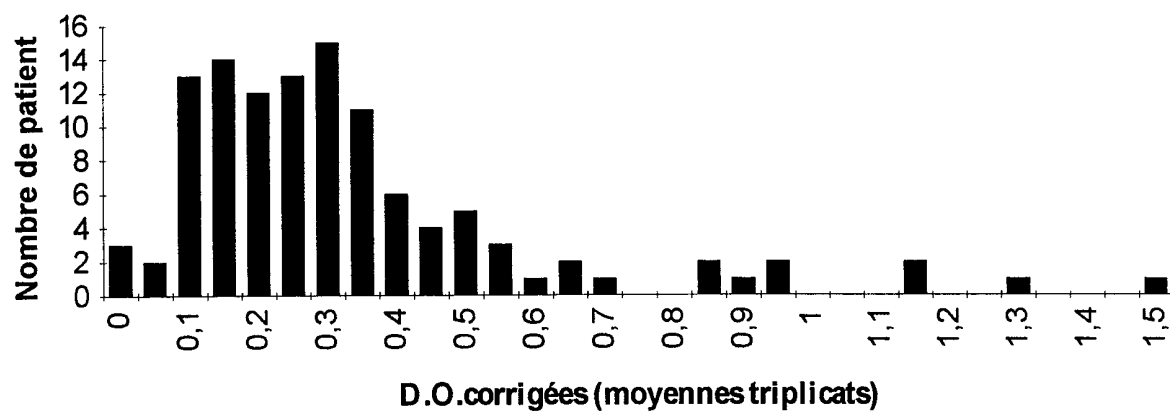


FIGURE 2

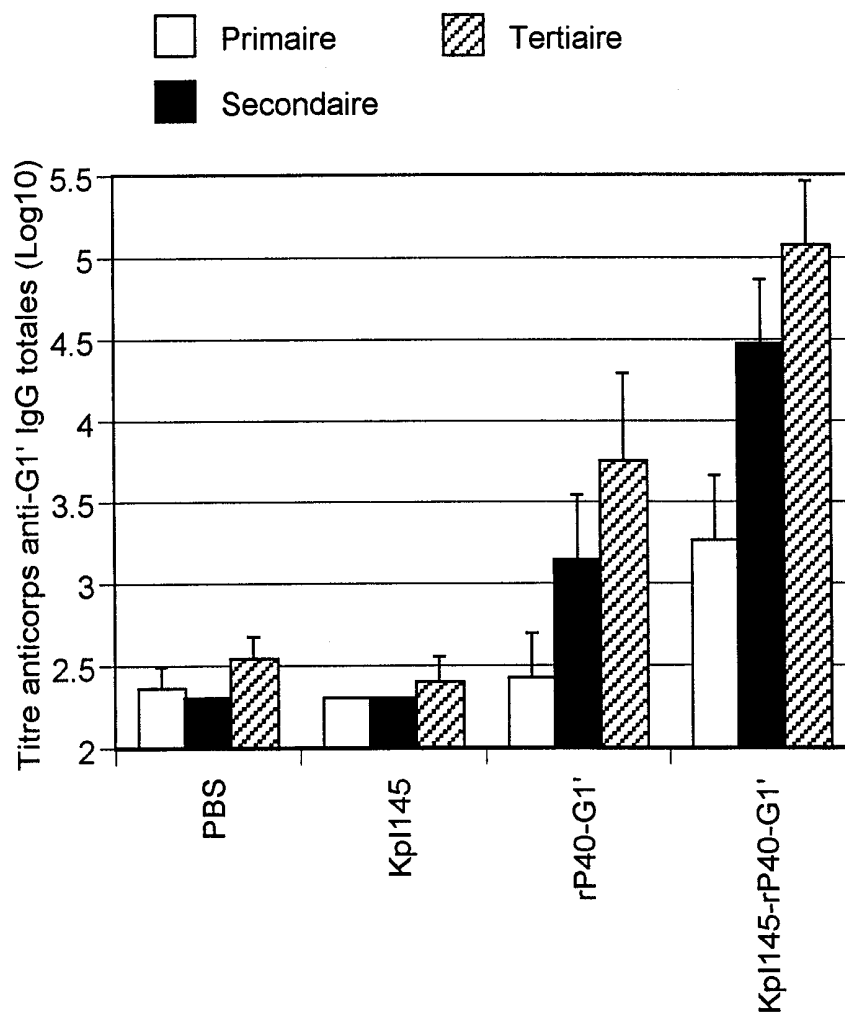


FIGURE 3

3/6

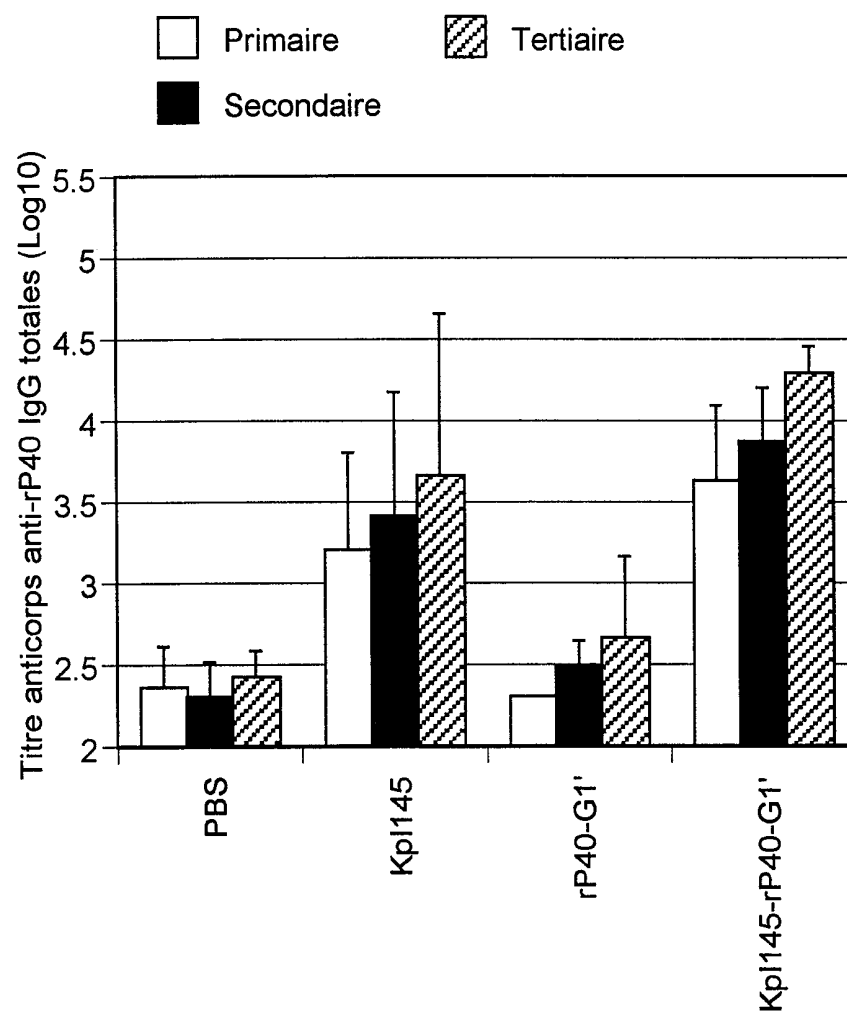


FIGURE 4

4/6

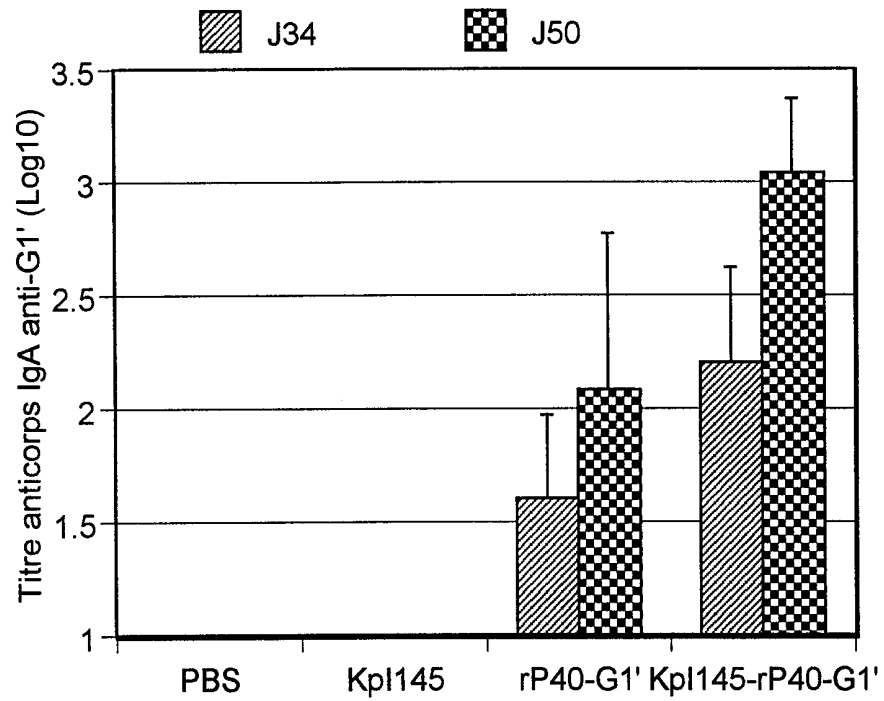


FIGURE 5

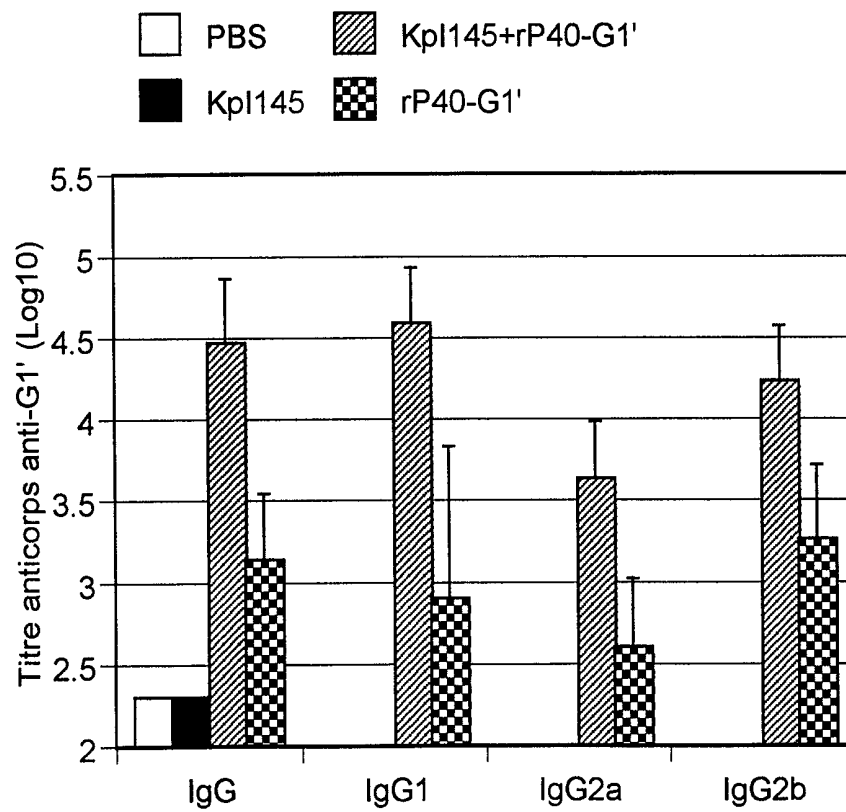


FIGURE 6

5/6

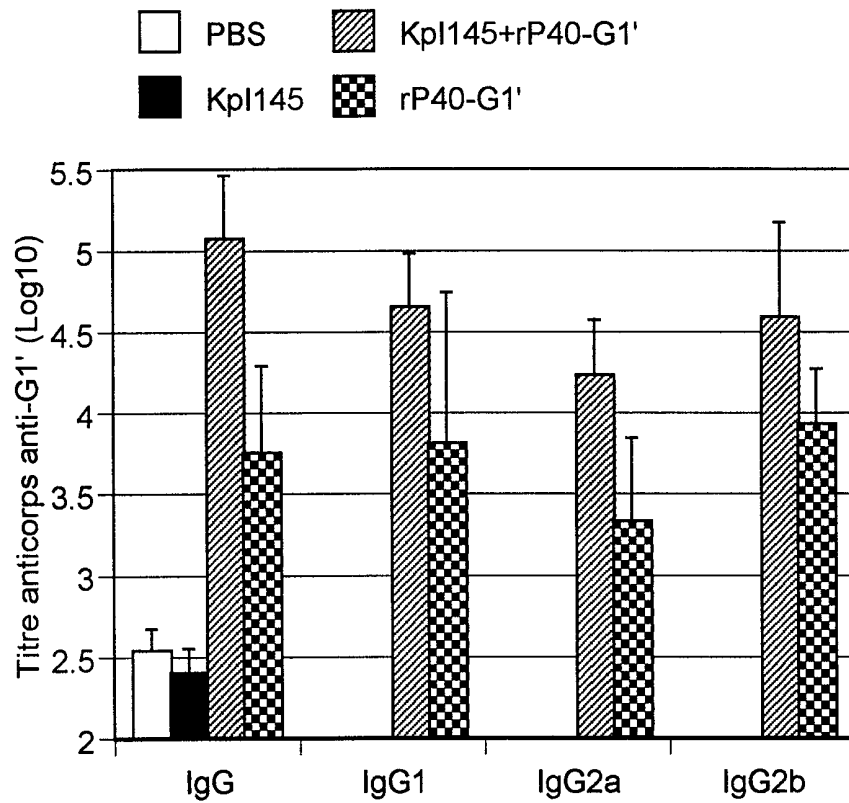


FIGURE 7

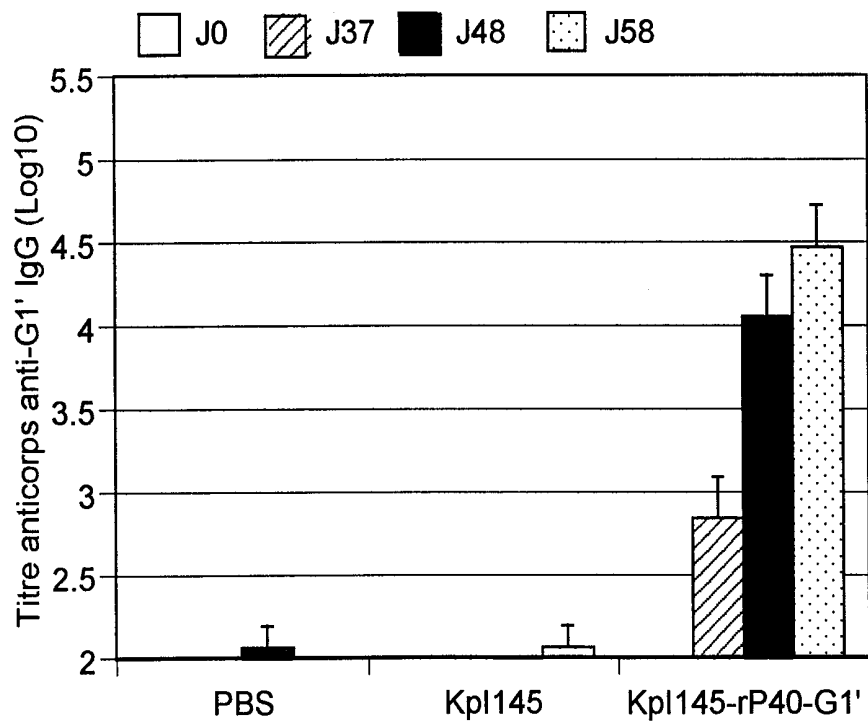
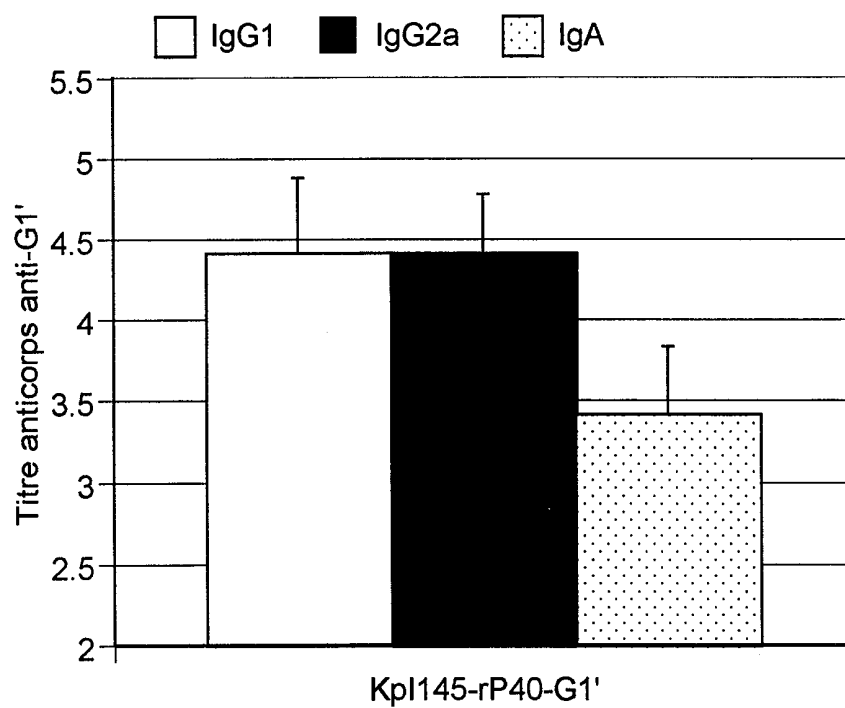
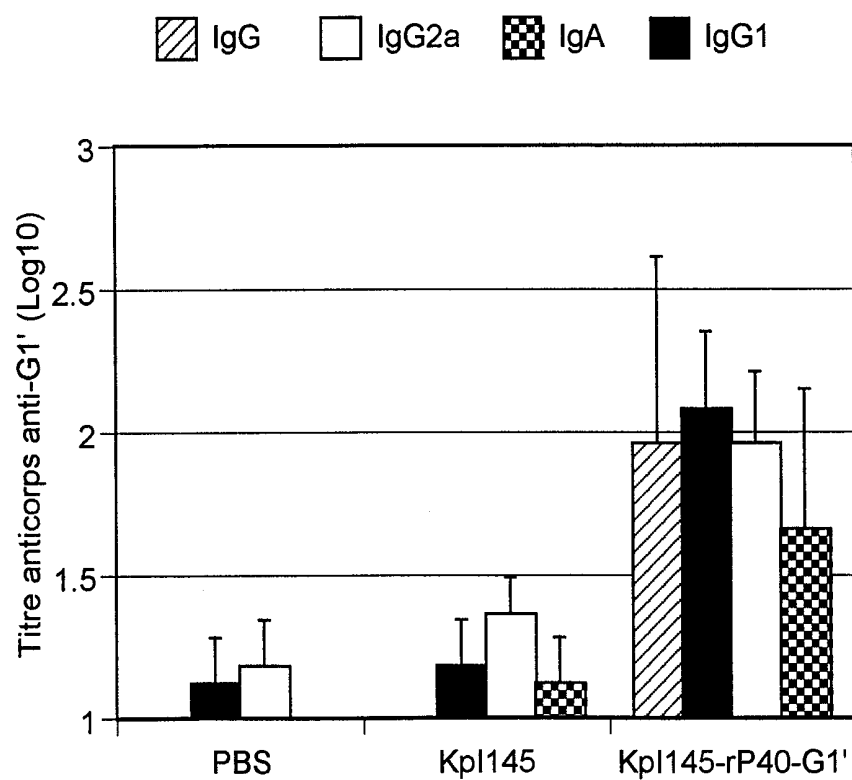


FIGURE 8

6/6

**FIGURE 9****FIGURE 10**

LISTE DE SÉQUENCES

Information pour la SEQ ID NO : 1 rP40

TYPE DE SEQUENCE : acides aminés et nucléotides
 LONGUEUR DE LA SEQUENCE : 344 acides aminés, 1032 nucléotides
 NOMBRE DE BRINS : simple
 CONFIGURATION : linéaire
 TYPE DE MOLECULE : protéine

```

      1
N - Met Lys Ala Ile Phe Val Leu Asn Ala Ala Pro Lys
5'- ATG AAA GCA ATT TTC GTA CTG AAT GCG GCT CCG AAA
      30
Asp Asn Thr Trp Tyr Ala Gly Gly Lys Leu Gly Trp Ser Gln Tyr His Asp Thr
GAT AAC ACC TGG TAT GCA GGT GGT AAA CTG GGT TGG TCC CAG TAT CAC GAC ACC
      48
Gly Phe Tyr Gly Asn Gly Phe Gln Asn Asn Asn Gly Pro Thr Arg Asn Asp Gln
GGT TTC TAC GGT AAC GGT TTC CAG AAC AAC AAC GGT CCG ACC CGT AAC GAT CAG
      66
Leu Gly Ala Gly Ala Phe Gly Gly Tyr Gln Val Asn Pro Tyr Leu Gly Phe Glu
CTT GGT GCT GGT GCG TTC GGT GGT TAC CAG GTT AAC CCG TAC CTC GGT TTC GAA
      84
Met Gly Tyr Asp Trp Leu Gly Arg Met Ala Tyr Lys Gly Ser Val Asp Asn Gly
ATG GGT TAT GAC TGG CTG GGC CGT ATG GCA TAT AAA GGC AGC GTT GAC AAC CGT
      102
Ala Phe Lys Ala Gln Gly Val Gln Leu Thr Ala Lys Leu Gly Tyr Pro Ile Thr
GCT TTC AAA GCT CAG GGC GTT CAG CTG ACC GCT AAA CTG GGT TAC CCG ATC ACT
      120
Asp Asp Leu Asp Ile Tyr Thr Arg Leu Gly Gly Met Val Trp Arg Ala Asp Ser
GAC GAT CTG GAC ATC TAC ACC CGT CTG GGC GGC ATG GTT TGG CCG GCT GAC TCC
      138
Lys Gly Asn Tyr Ala Ser Thr Gly Val Ser Arg Ser Glu His Asp Thr Gly Val
AAA GGC AAC TAC GCT TCT ACC GGC GTT TCC CGT AGC GAA CAC GAC ACT GGC GTT
      156
Ser Pro Val Phe Ala Gly Gly Val Glu Trp Ala Val Thr Arg Asp Ile Ala Thr
TCC CCA GTA TTT GCT GGC GGC GTA GAG TGG GCT GTT ACT CGT GAC ATC GCT ACC
      174
Arg Leu Glu Tyr Gln Trp Val Asn Asn Ile Gly Asp Ala Gly Thr Val Gly Thr
CGT CTG GAA TAC CAG TGG GTT AAC AAC ATC GGC GAC CCG GGC ACT GTG GGT ACC
      192
Arg Pro Asp Asn Gly Met Leu Ser Leu Gly Val Ser Tyr Arg Phe Gly Gln Glu
CGT CCT GAT AAC GGC ATG CTG AGC CTG GGC GTT TCC TAC CCG TTC GGT CAG GAA
      210
Asp Ala Ala Pro Val Val Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Glu Val Ala Thr
GAT GCT GCA CCG GTT GTT GCT CCG GCT CCG GCT CCG GCT CCG GAA GTG GCT ACC
      228
Lys His Phe Thr Leu Lys Ser Asp Val Leu Phe Asn Phe Asn Lys Ala Thr Leu
AAG CAC TTC ACC CTG AAG TCT GAC GTT CTG TTC AAC TTC AAC AAA GCT ACC CTG
      246
Lys Pro Glu Gly Gln Gln Ala Leu Asp Gln Leu Tyr Thr Gln Leu Ser Asn Met
AAA CCG GAA GGT CAG CAG GCT CTG GAT CAG CTG TAC ACT CAG CTG AGC AAC ATG
      264
Asp Pro Lys Asp Gly Ser Ala Val Val Leu Gly Tyr Thr Asp Arg Ile Gly Ser
GAT CCG AAA GAC GGT TCC GCT GTT GTT CTG GGC TAC ACC GAC CCG ATC GGT TCC

```

282

Glu Ala Tyr Asn Gln Gln Leu Ser Glu Lys Arg Ala Gln Ser Val Val Asp Tyr
 GAA GCT TAC AAC CAG CAG CTG TCT GAG AAA CGT GCT CAG TCC GTC GTT GAC TAC

300

Leu Val Ala Lys Gly Ile Pro Ala Gly Lys Ile Ser Ala Arg Gly Met Gly Glu
 CTG GTT GCT AAA GGC ATC CCG GCT GGC AAA ATC TCC GCT CGC GGC ATG GGT GAA

318

Ser Asn Pro Val Thr Gly Asn Thr Cys Asp Asn Val Lys Ala Arg Ala Ala Leu
 TCC AAC CCG GTT ACT GGC AAC ACC TGT GAC AAC GTG AAA GCT CGC GCT GCC CTG

336

Ile Asp Cys Leu Ala Pro Asp Arg Arg Val Glu Ile Glu Val Lys Gly Tyr Lys
 ATC GAT TGC CTG GCT CCG GAT CGT CGT GTA GAG ATC GAA GTT AAA GGC TAC AAA

344

Glu Val Val Thr Gln Pro Gln Ala
 GAA GTT GTA ACT CAG CCT CAG GCT

Information pour la SEQ ID NO : 2 G2A

TYPE DE SEQUENCE : acides aminés et nucléotides
 LONGUEUR DE LA SEQUENCE : 101 acides aminés, 303 nucléotides
 NOMBRE DE BRINS : simple
 CONFIGURATION : linéaire
 TYPE DE MOLECULE : protéine

130

N - Thr Val Lys Thr Lys Asn Thr Thr Thr Thr Gln Thr Gln Pro Ser Lys Pro Thr Thr Lys
 5'- ACC GTG AAA ACC AAA AAC ACC ACG ACC ACC CAG ACC CAG CCG AGC AAA CCG ACC ACC AAA

150

Gln Arg Gln Asn Lys Pro Pro Asn Lys Pro Asn Asn Asp Phe His Phe Glu Val Phe Asn Phe
 CAG CGT CAG AAC AAA CCG CCG AAC AAA CCG AAC AAC GAT TTC CAT TTC GAA GTG TTC AAC TTC

171 173 176 182 186

Val Pro Cys Ser Ile Cys Ser Asn Asn Pro Thr Cys Trp Ala Ile Cys Lys Arg Ile Pro Asn
 GTG CCG TGC AGC ATC TGC AGC AAC AAC CCG ACC TGC TGG GCG ATC TGC AAA CGT ATC CCG AAC

192

Lys Lys Pro Gly Lys Lys Thr Thr Thr Lys Pro Thr Lys Lys Pro Thr Phe Lys Thr Thr Lys
 AAA AAA CCG GGC AAA AAA ACC ACG ACC AAA CCG ACC AAA AAA CCG ACC TTC AAA ACC ACC AAA

213 230

Lys Asp His Lys Pro Gln Thr Thr Lys Pro Lys Glu Val Pro Thr Thr Lys Pro - C
 AAA GAT CAT AAA CCG CAG ACC ACC AAA CCG AAA GAA GTG CCG ACC ACC AAA CCG - 3'

Information pour la SEQ ID NO : 3 G2B

TYPE DE SEQUENCE : acides aminés et nucléotides
 LONGUEUR DE LA SEQUENCE : 101 acides aminés, 303 nucléotides
 NOMBRE DE BRINS : simple
 CONFIGURATION : linéaire
 TYPE DE MOLECULE : protéine

130

N - Thr Ala Gln Thr Lys Gly Arg Ile Thr Thr Ser Thr Gln Thr Asn Lys Pro Ser Thr Lys
 5'- ACC GCG CAG ACC AAA GGC CGT ATC ACC ACC AGC ACC CAG ACC AAC AAA CCG AGC ACC AAA

150

Ser Arg Ser Lys Asn Pro Pro Lys Lys Pro Lys Asp Asp Tyr His Phe Glu Val Phe Asn Phe
 AGC CGT AGC AAA AAC CCG CCG AAA AAA CCG AAA GAT GAT TAC CAC TTC GAA GTG TTC AAC TTC

[illegible]

Information pour la SEQ ID NO : 4 G2AδCys

TYPE DE SEQUENCE : acides aminés et nucléotides
LONGUEUR DE LA SEQUENCE : 101 acides aminés, 303 nucléotides
NOMBRE DE BRINS : simple
CONFIGURATION : linéaire
TYPE DE MOLECULE : protéine

130																				
N -	Thr	Val	Lys	Thr	Lys	Asn	Thr	Thr	Thr	Thr	Gln	Thr	Gln	Pro	Ser	Lys	Pro	Thr	Thr	Lys
5'-	ACC	GTG	AAA	ACC	AAA	AAC	ACC	ACG	ACC	ACC	CAG	ACC	CAG	CCG	AGC	AAA	CCG	ACC	ACC	AAA
150																				
Gln	Arg	Gln	Asn	Lys	Pro	Pro	Asn	Lys	Pro	Asn	Asn	Asp	Phe	His	Phe	Glu	Val	Phe	Asn	Phe
CAG	CGT	CAG	AAC	AAA	CCG	CCG	AAC	AAA	CCG	AAC	AAC	GAT	TTC	CAT	TTC	GAA	GTG	TTC	AAC	TTC
171		173		176			182							186						
Val	Pro	Ser	Ser	Ile	Cys	Ser	Asn	Asn	Pro	Thr	Cys	Trp	Ala	Ile	Ser	Lys	Arg	Ile	Pro	Asn
GTG	CCG	AGC	AGC	ATC	TGC	AGC	AAC	AAC	CCG	ACC	TGC	TGG	GCG	ATC	AGC	AAA	CGT	ATC	CCG	AAC
192																				
Lys	Lys	Pro	Gly	Lys	Lys	Thr	Thr	Thr	Lys	Pro	Thr	Lys	Lys	Pro	Thr	Phe	Lys	Thr	Thr	Lys
AAA	AAA	CCG	GGC	AAA	AAA	ACC	ACG	ACC	AAA	CCG	ACC	AAA	AAA	CCG	ACC	TTC	AAA	ACC	ACC	AAA
213																	230			
Lys	Asp	His	Lys	Pro	Gln	Thr	Thr	Lys	Pro	Lys	Glu	Val	Pro	Thr	Thr	Lys	Pro	- C		
AAA	GAT	CAT	AAA	CCG	CAG	ACC	ACC	AAA	CCG	AAA	GAA	GTG	CCG	ACC	ACC	AAA	CCG	- 3'		

Information pour la SEQ ID NO : 5 G2BδCys

TYPE DE SEQUENCE : acides aminés et nucléotides
LONGUEUR DE LA SEQUENCE : 101 acides aminés, 303 nucléotides
NOMBRE DE BRINS : simple
CONFIGURATION : linéaire
TYPE DE MOLECULE : protéine

130
N - Thr Ala Gln Thr Lys Gly Arg Ile Thr Thr Ser Thr Gln Thr Asn Lys Pro Ser Thr Lys
5'- ACC GCG CAG ACC AAA GGC CGT ATC ACC ACC AGC ACC CAG ACC AAC AAA CCG AGC ACC AAA
150
Ser Arg Ser Lys Asn Pro Pro Lys Lys Pro Lys Asp Asp Tyr His Phe Glu Val Phe Asn Phe
AGC CGT AGC AAA AAC CCG CCG AAA AAA CCG AAA GAT GAT TAC CAC TTC GAA GTG TTC AAC TTC
171 173 176 182 186
Val Pro Ser Ser Ile Cys Gly Asn Asn Gln Leu Cys Lys Ser Ile Ser Lys Thr Ile Pro Ser
GTG CCG AGC AGC ATC TGC GGC AAC AAC CAG CTG TGC AAA AGC ATC AGC AAA ACC ATC CCG AGC

192

Asn Lys Pro Lys Lys Lys Pro Thr Ile Lys Pro Thr Asn Lys Pro Thr Thr Lys Thr Thr Asn
 AAC AAA CCG AAA AAG AAA CCG ACC ATC AAA CCG ACC AAC AAA CCG ACC ACC AAA ACC ACC AAC
 213 230

Lys Arg Asp Pro Lys Thr Pro Ala Lys Met Pro Lys Lys Glu Ile Ile Thr Asn - C
 AAA CGT GAT CCG AAA ACC CCG GCG AAA ATG CCG AAG AAG GAA ATC ATC ACC AAC - 3'

Information pour la SEQ ID NO : 6 G1ACys

TYPE DE SEQUENCE : acides aminés et nucléotides
 LONGUEUR DE LA SEQUENCE : 14 acides aminés, 42 nucléotides
 NOMBRE DE BRINS : simple
 CONFIGURATION : linéaire
 TYPE DE MOLECULE : peptide

174 176 182 186 187
 N - Ser Ile Cys Ser Asn Asn Pro Thr Cys Trp Ala Ile Cys Lys - C
 5'- AGC ATC TGC AGC AAC AAC CCG ACC TGC TGG GCG ATC TGC AAA - 3'

Information pour la SEQ ID NO : 7 G1BCys

TYPE DE SEQUENCE : acides aminés et nucléotides
 LONGUEUR DE LA SEQUENCE : 14 acides aminés, 42 nucléotides
 NOMBRE DE BRINS : simple
 CONFIGURATION : linéaire
 TYPE DE MOLECULE : peptide

174 176 182 186 187
 N - Ser Ile Cys Gly Asn Asn Gln Leu Cys Lys Ser Ile Cys Lys - C
 5'- AGC ATC TGC GCG AAC AAC CAG CTG TGC AAA AGC ATC TGC AAA - 3'

Information pour la SEQ ID NO : 8 G1A

TYPE DE SEQUENCE : acides aminés et nucléotides
 LONGUEUR DE LA SEQUENCE : 14 acides aminés, 42 nucléotides
 NOMBRE DE BRINS : simple
 CONFIGURATION : linéaire
 TYPE DE MOLECULE : peptide

174 176 182 186 187
 N - Ser Ile Cys Ser Asn Asn Pro Thr Cys Trp Ala Ile Ser Lys - C
 5'- AGC ATC TGC AGC AAC AAC CCG ACC TGC TGG GCG ATC AGC AAA - 3'

Information pour la SEQ ID NO : 9 G1B

TYPE DE SEQUENCE : acides aminés et nucléotides
 LONGUEUR DE LA SEQUENCE : 14 acides aminés, 42 nucléotides
 NOMBRE DE BRINS : simple
 CONFIGURATION : linéaire
 TYPE DE MOLECULE : peptide

174 176 182 186 187
 N - Ser Ile Cys Gly Asn Asn Gln Leu Cys Lys Ser Ile Ser Lys - C
 5'- AGC ATC TGC GCG AAC AAC CAG CTG TGC AAA AGC ATC AGC AAA - 3'

Information pour la SEQ ID N0 : 10 G1'A

TYPE DE SEQUENCE : acides aminés
 LONGUEUR DE LA SEQUENCE : 14 acides aminés
 NOMBRE DE BRINS : simple
 CONFIGURATION : linéaire
 TYPE DE MOLECULE : peptide

174 176 182 186 187
 N - Ser Ile Asp Ser Asn Asn Pro Thr Orn Trp Ala Ile Cys Lys - C

Information pour la SEQ ID N0 : 11 G1'B

TYPE DE SEQUENCE : acides aminés
 LONGUEUR DE LA SEQUENCE : 14 acides aminés
 NOMBRE DE BRINS : simple
 CONFIGURATION : linéaire
 TYPE DE MOLECULE : peptide

174 176 182 186 187
 N - Ser Ile Asp Gly Asn Asn Gln Leu Orn Lys Ser Ile Cys Lys - C

Information pour la SEQ ID N0 : 12 G1'AδC

TYPE DE SEQUENCE : acides aminés
 LONGUEUR DE LA SEQUENCE : 14 acides aminés
 NOMBRE DE BRINS : simple
 CONFIGURATION : linéaire
 TYPE DE MOLECULE : peptide

174 176 182 186 187
 N - Ser Ile Asp Ser Asn Asn Pro Thr Orn Trp Ala Ile Ser Lys - C

Information pour la SEQ ID N0 : 13 G1'BδC

TYPE DE SEQUENCE : acides aminés
 LONGUEUR DE LA SEQUENCE : 14 acides aminés
 NOMBRE DE BRINS : simple
 CONFIGURATION : linéaire
 TYPE DE MOLECULE : peptide

174 176 182 186 187
 N - Ser Ile Asp Gly Asn Asn Gln Leu Orn Lys Ser Ile Ser Lys - C

Information pour la SEQ ID N0 : 14 G2AδCF

TYPE DE SEQUENCE : acides aminés et nucléotides
 LONGUEUR DE LA SEQUENCE : 101 acides aminés, 303 nucléotides
 NOMBRE DE BRINS : simple
 CONFIGURATION : linéaire
 TYPE DE MOLECULE : protéine

130

N - Thr Val Lys Thr Lys Asn Thr Thr Thr Thr Gln Thr Gln Pro Ser Lys Pro Thr Thr Lys
 5'- ACC GTG AAA ACC AAA AAC ACC ACG ACC ACC CAG ACC CAG CCG AGC AAA CCG ACC ACC AAA

150 163 165 168 170
 Gln Arg Gln Asn Lys Pro Pro Asn Lys Pro Asn Asn Asp Ser His Ser Glu Val Ser Asn Ser
 CAG CGT CAG AAC AAA CCG CCG AAC AAA CCG AAC AAC GAT TCC CAT TCC GAA GTG TCC AAC TCC
 171 173 176 182 186
 Val Pro Ser Ser Ile Cys Ser Asn Asn Pro Thr Cys Trp Ala Ile Ser Lys Arg Ile Pro Asn
 GTG CCG AGC AGC ATC TGC AGC AAC AAC CCG ACC TGC TGG GCG ATC ACC AAA CGT ATC CCG AAC
 192
 Lys Lys Pro Gly Lys Lys Thr Thr Thr Lys Pro Thr Lys Lys Pro Thr Phe Lys Thr Thr Lys
 AAA AAA CCG GGC AAA AAA ACC ACG ACC AAA CCG ACC AAA AAA CCG ACC TTC AAA ACC ACC AAA
 213 230
 Lys Asp His Lys Pro Gln Thr Thr Lys Pro Lys Glu Val Pro Thr Thr Lys Pro - C
 AAA GAT CAT AAA CCG CAG ACC ACC AAA CCG AAA GAA GTG CCG ACC ACC AAA CCG - 3'

Information pour la SEQ ID N0 : 15 G4A

TYPE DE SEQUENCE : acides aminés et nucléotides
 LONGUEUR DE LA SEQUENCE : 17 acides aminés, 51 nucléotides
 NOMBRE DE BRINS : simple
 CONFIGURATION : linéaire
 TYPE DE MOLECULE : peptide

171 173 176 182 186 187
 N - Val Pro Cys Ser Ile Cys Ser Asn Asn Pro Thr Cys Trp Ala Ile Cys Lys - C
 5'- GTG CCG TGC AGC ATC TGC AGC AAC AAC CCG ACC TGC TGG GCG ATC TGC AAA - 3'

Information pour la SEQ ID N0 : 16 G4AδC

TYPE DE SEQUENCE : acides aminés et nucléotides
 LONGUEUR DE LA SEQUENCE : 17 acides aminés 51 nucléotides
 NOMBRE DE BRINS : simple
 CONFIGURATION : linéaire
 TYPE DE MOLECULE : peptide

171 173 176 182 186 187
 N - Val Pro Ser Ser Ile Cys Ser Asn Asn Pro Thr Cys Trp Ala Ile Ser Lys - C
 5'- GTG CCG AGC AGC ATC TGC AGC AAC AAC CCG ACC TGC TGG GCG ATC AGC AAA - 3'

Information pour la SEQ ID N0 : 17 G4B

TYPE DE SEQUENCE : acides aminés et nucléotides
 LONGUEUR DE LA SEQUENCE : 17 acides aminés, 51 nucléotides
 NOMBRE DE BRINS : simple
 CONFIGURATION : linéaire
 TYPE DE MOLECULE : peptide

171 173 176 182 186 187
 N - Val Pro Cys Ser Ile Cys Gly Asn Asn Gln Leu Cys Lys Ser Ile Cys Lys - C
 5' -GTG CCC TGC AGC ATC TGC GGC AAC AAC CAG CTG TGC AAA AGC ATC TGC AAA - 3'

Information pour la SEQ ID N0 : 18 G4BδC

TYPE DE SEQUENCE : acides aminés et nucléotides
 LONGUEUR DE LA SEQUENCE : 17 acides aminés, 51 nucléotides
 NOMBRE DE BRINS : simple

CONFIGURATION : linéaire
TYPE DE MOLECULE : peptide

171	173	176	182	186 187
N - Val	Pro Ser Ser	Ile Cys Gly Asn Asn Gln Leu	Cys Lys Ser Ile	Ser Lys - C
5' -GTG	CCC AGC AGC ATC	TGC GGC AAC AAC CAG CTG	TGC AAA AGC ATC AGC	AAA - 3'

Information pour la SEQ ID NO : 19 G4'A

TYPE DE SEQUENCE : acides aminés
LONGUEUR DE LA SEQUENCE : 17 acides aminés
NOMBRE DE BRINS : simple
CONFIGURATION : linéaire
TYPE DE MOLECULE : peptide

171	173	176	182	186 187
N - Val	Pro Asp Ser	Ile Asp Ser Asn Asn Pro Thr Orn	Trp Ala Ile Orn	Lys - C

Information pour la SEQ ID NO : 20 G4'AδC

TYPE DE SEQUENCE : acides aminés
LONGUEUR DE LA SEQUENCE : 17 acides aminés
NOMBRE DE BRINS : simple
CONFIGURATION : linéaire
TYPE DE MOLECULE : peptide

171	173	176	182	186 187
N - Val	Pro Ser Ser	Ile Asp Ser Asn Asn Pro Thr Orn	Trp Ala Ile Ser	Lys - C

Information pour la SEQ ID NO : 21 G4'B

TYPE DE SEQUENCE : acides aminés
LONGUEUR DE LA SEQUENCE : 17 acides aminés
NOMBRE DE BRINS : simple
CONFIGURATION : linéaire
TYPE DE MOLECULE : peptide

171	173	176	182	186 187
N - Val	Pro Asp Ser	Ile Asp Gly Asn Asn Gln Leu Orn	Lys Ser Ile Orn	Lys - C

Information pour la SEQ ID NO : 22 G4'BδC

TYPE DE SEQUENCE : acides aminés
LONGUEUR DE LA SEQUENCE : 17 acides aminés
NOMBRE DE BRINS : simple
CONFIGURATION : linéaire
TYPE DE MOLECULE : peptide

171	173	176	182	186 187
N - Val	Pro Ser Ser	Ile Asp Gly Asn Asn Gln Leu Orn	Lys Ser Ile Ser	Lys - C

Information pour la SEQ ID NO : 23 G200A

TYPE DE SEQUENCE : acides aminés et nucléotides
LONGUEUR DE LA SEQUENCE : 61 acides aminés, 183 nucléotides
NOMBRE DE BRINS : simple

CONFIGURATION : linéaire
 TYPE DE MOLECULE : protéine

140
 N - Gln Thr Gln Pro Ser Lys Pro Thr Thr Lys Gln Arg Gln Asn Lys Pro Pro Asn
 5'- CAG ACC CAG CCG AGC AAA CCG ACC ACC AAA CAG CGT CAG AAC AAA CCG CCG AAC
 158 173 176
 Lys Pro Asn Asn Asp Phe His Phe Glu Val Phe Asn Phe Val Pro Cys Ser Ile Cys
 AAA CCG AAC AAC GAT TTC CAT TTC GAA GTG TTC AAC TTC GTG CCG TGC AGC ATC TGC
 177 182 186
 Ser Asn Asn Pro Thr Cys Trp Ala Ile Cys Lys Arg Ile Pro Asn Lys Lys Pro Gly
 AGC AAC AAC CCG ACC TGC TGG GCG ATC TGC AAA CGT ATC CCG AAC AAA AAA CCG GGC
 196 200
 Lys Lys Thr Thr Thr - C
 AAA AAA ACC ACG ACC - 3'

Information pour la SEQ ID NO : 24 G198A

TYPE DE SEQUENCE : acides aminés et nucléotides
 LONGUEUR DE LA SEQUENCE : 59 acides aminés, 177 nucléotides
 NOMBRE DE BRINS : simple
 CONFIGURATION : linéaire
 TYPE DE MOLECULE : protéine

140
 N - Gln Thr Gln Pro Ser Lys Pro Thr Thr Lys Gln Arg Gln Asn Lys Pro Pro Asn
 5'- CAG ACC CAG CCG AGC AAA CCG ACC ACC AAA CAG CGT CAG AAC AAA CCG CCG AAC
 158 173 176
 Lys Pro Asn Asn Asp Phe His Phe Glu Val Phe Asn Phe Val Pro Cys Ser Ile Cys
 AAA CCG AAC AAC GAT TTC CAT TTC GAA GTG TTC AAC TTC GTG CCG TGC AGC ATC TGC
 177 182 186
 Ser Asn Asn Pro Thr Cys Trp Ala Ile Cys Lys Arg Ile Pro Asn Lys Lys Pro Gly
 AGC AAC AAC CCG ACC TGC TGG GCG ATC TGC AAA CGT ATC CCG AAC AAA AAA CCG GGC
 196 198
 Lys Lys Thr - C
 AAA AAA ACC - 3'

Information pour la SEQ ID NO : 25 G196A

TYPE DE SEQUENCE : acides aminés et nucléotides
 LONGUEUR DE LA SEQUENCE : 57 acides aminés, 171 nucléotides
 NOMBRE DE BRINS : simple
 CONFIGURATION : linéaire
 TYPE DE MOLECULE : protéine

140
 N - Gln Thr Gln Pro Ser Lys Pro Thr Thr Lys Gln Arg Gln Asn Lys Pro Pro Asn
 5'- CAG ACC CAG CCG AGC AAA CCG ACC ACC AAA CAG CGT CAG AAC AAA CCG CCG AAC
 158 173 176
 Lys Pro Asn Asn Asp Phe His Phe Glu Val Phe Asn Phe Val Pro Cys Ser Ile Cys
 AAA CCG AAC AAC GAT TTC CAT TTC GAA GTG TTC AAC TTC GTG CCG TGC AGC ATC TGC
 177 182 186
 Ser Asn Asn Pro Thr Cys Trp Ala Ile Cys Lys Arg Ile Pro Asn Lys Lys Pro Gly
 AGC AAC AAC CCG ACC TGC TGG GCG ATC TGC AAA CGT ATC CCG AAC AAA AAA CCG GGC

196
Lys - C
AAA - 3'

Information pour la SEQ ID NO : 26 G194A

TYPE DE SEQUENCE : acides aminés et nucléotides
LONGUEUR DE LA SEQUENCE : 55 acides aminés, 165 nucléotides
NOMBRE DE BRINS : simple
CONFIGURATION : linéaire
TYPE DE MOLECULE : protéine

140
N - Gln Thr Gln Pro Ser Lys Pro Thr Thr Lys Gln Arg Gln Asn Lys Pro Pro Asn
5'- CAG ACC CAG CCG AGC AAA CCG ACC ACC AAA CAG CGT CAG AAC AAA CCG CCG AAC
158 173 176
Lys Pro Asn Asn Asp Phe His Phe Glu Val Phe Asn Phe Val Pro Cys Ser Ile Cys
AAA CCG AAC AAC GAT TTC CAT TTC GAA GTG TTC AAC TTC GTG CCG TGC AGC ATC TGC
177 182 186 194
Ser Asn Asn Pro Thr Cys Trp Ala Ile Cys Lys Arg Ile Pro Asn Lys Lys Pro - C
AGC AAC AAC CCG ACC TGC TGG GCG ATC TGC AAA CGT ATC CCG AAC AAA AAA CCG - 3'

Information pour la SEQ ID NO : 27 G192A

TYPE DE SEQUENCE : acides aminés et nucléotides
LONGUEUR DE LA SEQUENCE : 52 acides aminés, 159 nucléotides
NOMBRE DE BRINS : simple
CONFIGURATION : linéaire
TYPE DE MOLECULE : protéine

140
N - Gln Thr Gln Pro Ser Lys Pro Thr Thr Lys Gln Arg Gln Asn Lys Pro Pro Asn
5'- CAG ACC CAG CCG AGC AAA CCG ACC ACC AAA CAG CGT CAG AAC AAA CCG CCG AAC
158 173 176
Lys Pro Asn Asn Asp Phe His Phe Glu Val Phe Asn Phe Val Pro Cys Ser Ile Cys
AAA CCG AAC AAC GAT TTC CAT TTC GAA GTG TTC AAC TTC GTG CCG TGC AGC ATC TGC
177 182 186 192
Ser Asn Asn Pro Thr Cys Trp Ala Ile Cys Lys Arg Ile Pro Asn Lys - C
AGC AAC AAC CCG ACC TGC TGG GCG ATC TGC AAA CGT ATC CCG AAC AAA - 3'

Information pour la SEQ ID NO : 28 G6A

TYPE DE SEQUENCE : acides aminés et nucléotides
LONGUEUR DE LA SEQUENCE : 51 acides aminés, 153 nucléotides
NOMBRE DE BRINS : simple
CONFIGURATION : linéaire
TYPE DE MOLECULE : protéine

140
N - Gln Thr Gln Pro Ser Lys Pro Thr Thr Lys Gln Arg Gln Asn Lys Pro Pro Asn
5'- CAG ACC CAG CCG AGC AAA CCG ACC ACC AAA CAG CGT CAG AAC AAA CCG CCG AAC
158 173 176
Lys Pro Asn Asn Asp Phe His Phe Glu Val Phe Asn Phe Val Pro Cys Ser Ile Cys
AAA CCG AAC AAC GAT TTC CAT TTC GAA GTG TTC AAC TTC GTG CCG TGC AGC ATC TGC

177 182 186 190
Ser Asn Asn Pro Thr Cys Trp Ala Ile Cys Lys Arg Ile Pro - C
AGC AAC AAC CCG ACC TGC TGG GCG ATC TGC AAA CGT ATC CCG - 3'

Information pour la SEQ ID NO : 29 G7A

TYPE DE SEQUENCE : acides aminés et nucléotides
LONGUEUR DE LA SEQUENCE : 33 acides aminés, 99 nucléotides
NOMBRE DE BRINS : simple
CONFIGURATION : linéaire
TYPE DE MOLECULE : protéine

158																173				
N -	Lys	Pro	Asn	Asn	Asp	Phe	His	Phe	Glu	Val	Phe	Asn	Phe	Val	Pro	Cys	Ser	Ile		
5' -	AAA	CCG	AAC	AAC	GAT	TTC	CAT	TTC	GAA	GIG	TTC	AAC	TTC	GIG	CCG	TGC	AGC	ATC		
176											182					186				190
Cys	Ser	Asn	Asn	Pro	Thr	Cys	Trp	Ala	Ile	Cys	Lys	Arg	Ile	Pro	-	C				
TGC	AGC	AAC	AAC	CCG	ACC	TGC	TGG	GCG	ATC	TGC	AAA	CGT	ATC	CCG	-	3'				

Information pour la SEQ ID NO : 30 G200AΔC

TYPE DE SEQUENCE : acides aminés et nucléotides
LONGUEUR DE LA SEQUENCE : 61 acides aminés, 183 nucléotides
NOMBRE DE BRINS : simple
CONFIGURATION : linéaire
TYPE DE MOLECULE : protéine

[illegible]

Information pour la SEQ ID NO : 31 G198AΔC

TYPE DE SEQUENCE : acides aminés et nucléotides
LONGUEUR DE LA SEQUENCE : 59 acides aminés, 177 nucléotides
NOMBRE DE BRINS : simple
CONFIGURATION : linéaire
TYPE DE MOLECULE : protéine

140
N - Gln Thr Gln Pro Ser Lys Pro Thr Thr Lys Gln Arg Gln Asn Lys Pro Pro Asn
5' - CAG ACC CAG CCG AGC AAA CCG ACC ACC AAA CAG CGT CAG AAC AAA CCG CCG AAC
158
173 176
Lys Pro Asn Asn Asp Phe His Phe Glu Val Phe Asn Phe Val Pro Ser Ser Ile Cys
AAA CCG AAC AAC GAT TTC CAT TTC GAA GIG TTC AAC TTC GTG CCG AGC AGC ATC TGC

```

177          182          186
Ser Asn Asn Pro Thr Cys Trp Ala Ile Ser Lys Arg Ile Pro Asn Lys Lys Pro Gly
AGC AAC AAC CCG ACC TGC TGG GCG ATC AGC AAA CGT ATC CCG AAC AAA AAA CCG GGC
196          198
Lys Lys Thr - C
AAA AAA ACC - 3'

```

Information pour la SEQ ID NO : 32 G196AΔC

TYPE DE SEQUENCE : acides aminés et nucléotides
LONGUEUR DE LA SEQUENCE : 57 acides aminés, 171 nucléotides
NOMBRE DE BRINS : simple
CONFIGURATION : linéaire
TYPE DE MOLECULE : protéine

[illegible]

Information pour la SEQ ID NO : 33 G194AΔC

TYPE DE SEQUENCE : acides aminés et nucléotides
LONGUEUR DE LA SEQUENCE : 55 acides aminés, 165 nucléotides
NOMBRE DE BRINS : simple
CONFIGURATION : linéaire
TYPE DE MOLECULE : protéine

	140																			
N -	Gln	Thr	Gln	Pro	Ser	Lys	Pro	Thr	Thr	Lys	Gln	Arg	Gln	Asn	Lys	Pro	Pro	Asn		
5' -	CAG	ACC	CAG	CCG	AGC	AAA	CCG	ACC	ACC	AAA	CAG	CGT	CAG	AAC	AAA	CCG	CCG	AAC		
158															173					176
Lys	Pro	Asn	Asn	Asp	Phe	His	Phe	Glu	Val	Phe	Asn	Phe	Val	Pro	Ser	Ser	Ile	Cys		
AAA	CCG	AAC	AAC	GAT	TTC	CAT	TTC	GAA	GIG	TTC	AAC	TTC	GIG	CCG	AGC	AGC	ATC	TGC		
177						182						186						194		
Ser	Asn	Asn	Pro	Thr	Cys	Trp	Ala	Ile	Ser	Lys	Arg	Ile	Pro	Asn	Lys	Lys	Pro	-	C	
AGC	AAC	AAC	CCG	ACC	TGC	TGG	GCG	ATC	AGC	AAA	CGT	ATC	CCG	AAC	AAA	AAA	CCG	-	3'	

Information pour la SEQ ID NO : 34 G192AΔC

TYPE DE SEQUENCE : acides aminés et nucléotides
LONGUEUR DE LA SEQUENCE : 53 acides aminés, 159 nucléotides
NOMBRE DE BRINS : simple
CONFIGURATION : linéaire
TYPE DE MOLECULE : protéine

140
 N - Gln Thr Gln Pro Ser Lys Pro Thr Thr Lys Gln Arg Gln Asn Lys Pro Pro Asn
 5'- CAG ACC CAG CCG AGC AAA CCG ACC ACC AAA CAG CGT CAG AAC AAA CCG CCG AAC
 158 173 176
 Lys Pro Asn Asn Asp Phe His Phe Glu Val Phe Asn Phe Val Pro Ser Ser Ile Cys
 AAA CCG AAC AAC GAT TTC CAT TTC GAA GTG TTC AAC TTC GTG CCG AGC AGC ATC TGC
 177 182 186 192
 Ser Asn Asn Pro Thr Cys Trp Ala Ile Ser Lys Arg Ile Pro Asn Lys - C
 AGC AAC AAC CCG ACC TGC TGG GCG ATC AGC AAA CGT ATC CCG AAC AAA - 3'

Information pour la SEQ ID N0 : 35 G6AδC

TYPE DE SEQUENCE : acides aminés et nucléotides
 LONGUEUR DE LA SEQUENCE : 51 acides aminés, 153 nucléotides
 NOMBRE DE BRINS : simple
 CONFIGURATION : linéaire
 TYPE DE MOLECULE : protéine

140
 N - Gln Thr Gln Pro Ser Lys Pro Thr Thr Lys Gln Arg Gln Asn Lys Pro Pro Asn
 5'- CAG ACC CAG CCG AGC AAA CCG ACC ACC AAA CAG CGT CAG AAC AAA CCG CCG AAC
 158 173 176
 Lys Pro Asn Asn Asp Phe His Phe Glu Val Phe Asn Phe Val Pro Ser Ser Ile Cys
 AAA CCG AAC AAC GAT TTC CAT TTC GAA GTG TTC AAC TTC GTG CCG AGC AGC ATC TGC
 177 182 186 190
 Ser Asn Asn Pro Thr Cys Trp Ala Ile Ser Lys Arg Ile Pro - C
 AGC AAC AAC CCG ACC TGC TGG GCG ATC AGC AAA CGT ATC CCG - 3'

Information pour la SEQ ID N0 : 36 G7AδC

TYPE DE SEQUENCE : acides aminés et nucléotides
 LONGUEUR DE LA SEQUENCE : 33 acides aminés, 99 nucléotides
 NOMBRE DE BRINS : simple
 CONFIGURATION : linéaire
 TYPE DE MOLECULE : protéine

158 173
 N - Lys Pro Asn Asn Asp Phe His Phe Glu Val Phe Asn Phe Val Pro Ser Ser Ile
 5'- AAA CCG AAC AAC GAT TTC CAT TTC GAA GTG TTC AAC TTC GTG CCG AGC AGC ATC
 176 182 186 190
 Cys Ser Asn Asn Pro Thr Cys Trp Ala Ile Ser Lys Arg Ile Pro - C
 TGC AGC AAC AAC CCG ACC TGC TGG GCG ATC AGC AAA CGT ATC CCG - 3'

Information pour la SEQ ID N0 : 37 G200B

TYPE DE SEQUENCE : acides aminés et nucléotides
 LONGUEUR DE LA SEQUENCE : 61 acides aminés, 183 nucléotides
 NOMBRE DE BRINS : simple
 CONFIGURATION : linéaire
 TYPE DE MOLECULE : protéine

140
 N - Ser Thr Gln Thr Asn Lys Pro Ser Thr Lys Ser Arg Ser Lys Asn Pro Pro Lys Lys Pro
 5'- AGC ACC CAG ACC AAC AAA CCG AGC ACC AAA AGC CGT AGC AAA AAC CCG CCG AAA AAA CCG

160 173 176
 Lys Asp Asp Tyr His Phe Glu Val Phe Asn Phe Val Pro Cys Ser Ile Cys Gly Asn Asn Gln
 AAA GAT GAT TAC CAC TTC GAA GTG TTC AAC TTC GTG CCC TGC AGC ATC TGC GGC AAC AAC CAG
 182 186 200
 Leu Cys Lys Ser Ile Cys Lys Thr Ile Pro Ser Asn Lys Pro Lys Lys Lys Pro Thr Ile- C
 CTG TGC AAA AGC ATC TGC AAA ACC ATC CCG AGC AAC AAA CCG AAA AAG AAA CCG ACC ATC- 3'

Information pour la SEQ ID NO : 38 G198B

TYPE DE SEQUENCE : acides aminés et nucléotides
 LONGUEUR DE LA SEQUENCE : 59 acides aminés, 177 nucléotides
 NOMBRE DE BRINS : simple
 CONFIGURATION : linéaire
 TYPE DE MOLECULE : protéine

140
 N - Ser Thr Gln Thr Asn Lys Pro Ser Thr Lys Ser Arg Ser Lys Asn Pro Pro Lys Lys Pro
 5'- AGC ACC CAG ACC AAC AAA CCG AGC ACC AAA AGC CGT AGC AAA AAC CCG CCG AAA AAA CCG
 160 173 176
 Lys Asp Asp Tyr His Phe Glu Val Phe Asn Phe Val Pro Cys Ser Ile Cys Gly Asn Asn Gln
 AAA GAT GAT TAC CAC TTC GAA GTG TTC AAC TTC GTG CCC TGC AGC ATC TGC GGC AAC AAC CAG
 182 186 198
 Leu Cys Lys Ser Ile Cys Lys Thr Ile Pro Ser Asn Lys Pro Lys Lys Lys Pro - C
 CTG TGC AAA AGC ATC TGC AAA ACC ATC CCG AGC AAC AAA CCG AAA AAG AAA CCG - 3'

Information pour la SEQ ID NO : 39 G196B

TYPE DE SEQUENCE : acides aminés et nucléotides
 LONGUEUR DE LA SEQUENCE : 57 acides aminés, 171 nucléotides
 NOMBRE DE BRINS : simple
 CONFIGURATION : linéaire
 TYPE DE MOLECULE : protéine

140
 N - Ser Thr Gln Thr Asn Lys Pro Ser Thr Lys Ser Arg Ser Lys Asn Pro Pro Lys Lys Pro
 5'- AGC ACC CAG ACC AAC AAA CCG AGC ACC AAA AGC CGT AGC AAA AAC CCG CCG AAA AAA CCG
 160 173 176
 Lys Asp Asp Tyr His Phe Glu Val Phe Asn Phe Val Pro Cys Ser Ile Cys Gly Asn Asn Gln
 AAA GAT GAT TAC CAC TTC GAA GTG TTC AAC TTC GTG CCC TGC AGC ATC TGC GGC AAC AAC CAG
 182 186 196
 Leu Cys Lys Ser Ile Cys Lys Thr Ile Pro Ser Asn Lys Pro Lys Lys - C
 CTG TGC AAA AGC ATC TGC AAA ACC ATC CCG AGC AAC AAA CCG AAA AAG - 3'

Information pour la SEQ ID NO : 40 G194B

TYPE DE SEQUENCE : acides aminés et nucléotides
 LONGUEUR DE LA SEQUENCE : 55 acides aminés, 165 nucléotides
 NOMBRE DE BRINS : simple
 CONFIGURATION : linéaire
 TYPE DE MOLECULE : protéine

140
 N - Ser Thr Gln Thr Asn Lys Pro Ser Thr Lys Ser Arg Ser Lys Asn Pro Pro Lys Lys Pro
 5'- AGC ACC CAG ACC AAC AAA CCG AGC ACC AAA AGC CGT AGC AAA AAC CCG CCG AAA AAA CCG

160 173 176
 Lys Asp Asp Tyr His Phe Glu Val Phe Asn Phe Val Pro Cys Ser Ile Cys Gly Asn Asn Gln
 AAA GAT GAT TAC CAC TTC GAA GTG TTC AAC TTC GTG CCC TGC AGC ATC TGC GGC AAC AAC CAG
 182 186 194
 Leu Cys Lys Ser Ile Cys Lys Thr Ile Pro Ser Asn Lys Pro - C
 CTG TGC AAA AGC ATC TGC AAA ACC ATC CCG AGC AAC AAA CCG - 3'

Information pour la SEQ ID N0 : 41 G192B

TYPE DE SEQUENCE : acides aminés et nucléotides
 LONGUEUR DE LA SEQUENCE : 53 acides aminés, 159 nucléotides
 NOMBRE DE BRINS : simple
 CONFIGURATION : linéaire
 TYPE DE MOLECULE : protéine

140
 N - Ser Thr Gln Thr Asn Lys Pro Ser Thr Lys Ser Arg Ser Lys Asn Pro Pro Lys Lys Pro
 5'- AGC ACC CAG ACC AAC AAA CCG AGC ACC AAA AGC CGT AGC AAA AAC CCG CCG AAA AAA CCG
 160 173 176
 Lys Asp Asp Tyr His Phe Glu Val Phe Asn Phe Val Pro Cys Ser Ile Cys Gly Asn Asn Gln
 AAA GAT GAT TAC CAC TTC GAA GTG TTC AAC TTC GTG CCC TGC AGC ATC TGC GGC AAC AAC CAG
 182 186 192
 Leu Cys Lys Ser Ile Cys Lys Thr Ile Pro Ser Asn - C
 CTG TGC AAA AGC ATC TGC AAA ACC ATC CCG AGC AAC - 3'

Information pour la SEQ ID N0 : 42 G6B

TYPE DE SEQUENCE : acides aminés et nucléotides
 LONGUEUR DE LA SEQUENCE : 51 acides aminés, 153 nucléotides
 NOMBRE DE BRINS : simple
 CONFIGURATION : linéaire
 TYPE DE MOLECULE : protéine

140
 N - Ser Thr Gln Thr Asn Lys Pro Ser Thr Lys Ser Arg Ser Lys Asn Pro Pro Lys Lys Pro
 5'- AGC ACC CAG ACC AAC AAA CCG AGC ACC AAA AGC CGT AGC AAA AAC CCG CCG AAA AAA CCG
 160 173 176
 Lys Asp Asp Tyr His Phe Glu Val Phe Asn Phe Val Pro Cys Ser Ile Cys Gly Asn Asn Gln
 AAA GAT GAT TAC CAC TTC GAA GTG TTC AAC TTC GTG CCC TGC AGC ATC TGC GGC AAC AAC CAG
 182 186 190
 Leu Cys Lys Ser Ile Cys Lys Thr Ile Pro - C
 CTG TGC AAA AGC ATC TGC AAA ACC ATC CCG - 3'

Information pour la SEQ ID N0 : 43 G7B

TYPE DE SEQUENCE : acides aminés et nucléotides
 LONGUEUR DE LA SEQUENCE : 33 acides aminés, 99 nucléotides
 NOMBRE DE BRINS : simple
 CONFIGURATION : linéaire
 TYPE DE MOLECULE : protéine

158 173 176
 N - Lys Pro Lys Asp Asp Tyr His Phe Glu Val Phe Asn Phe Val Pro Cys Ser Ile Cys Gly
 5'- AAA CCG AAA GAT GAT TAC CAC TTC GAA GTG TTC AAC TTC GTG CCC TGC AGC ATC TGC GGC

182 186 190
 Asn Asn Gln Leu Cys Lys Ser Ile Cys Lys Thr Ile Pro - C
 AAC AAC CAG CTG TGC AAA AGC ATC TGC AAA ACC ATC CCG - 3'

Information pour la SEQ ID NO : 44 G200BdC

TYPE DE SEQUENCE : acides aminés et nucléotides
 LONGUEUR DE LA SEQUENCE : 61 acides aminés, 183 nucléotides
 NOMBRE DE BRINS : simple
 CONFIGURATION : linéaire
 TYPE DE MOLECULE : protéine

140
 N - Ser Thr Gln Thr Asn Lys Pro Ser Thr Lys Ser Arg Ser Lys Asn Pro Pro Lys Lys Pro
 5'- AGC ACC CAG ACC AAC AAA CCG AGC ACC AAA AGC CGT AGC AAA AAC CCG CCG AAA AAA CCG
 160 173 176
 Lys Asp Asp Tyr His Phe Glu Val Phe Asn Phe Val Pro Ser Ser Ile Cys Gly Asn Asn Gln
 AAA GAT GAT TAC CAC TTC GAA GTG TTC AAC TTC GTG CCC AGC AGC ATC TGC GGC AAC AAC CAG
 182 186 200
 Leu Cys Lys Ser Ile Ser Lys Thr Ile Pro Ser Asn Lys Pro Lys Lys Lys Pro Thr Ile- C
 CTG TGC AAA AGC ATC AGC AAA ACC ATC CCG AGC AAC AAA CCG AAA AAG AAA CCG ACC ATC- 3'

Information pour la SEQ ID NO : 45 G198BδC

TYPE DE SEQUENCE : acides aminés et nucléotides
 LONGUEUR DE LA SEQUENCE : 59 acides aminés, 177 nucléotides
 NOMBRE DE BRINS : simple
 CONFIGURATION : linéaire
 TYPE DE MOLECULE : protéine

140
 N - Ser Thr Gln Thr Asn Lys Pro Ser Thr Lys Ser Arg Ser Lys Asn Pro Pro Lys Lys Pro
 5'- AGC ACC CAG ACC AAC AAA CCG AGC ACC AAA AGC CGT AGC AAA AAC CCG CCG AAA AAA CCG
 160 173 176
 Lys Asp Asp Tyr His Phe Glu Val Phe Asn Phe Val Pro Ser Ser Ile Cys Gly Asn Asn Gln
 AAA GAT GAT TAC CAC TTC GAA GTG TTC AAC TTC GTG CCC AGC AGC ATC TGC GGC AAC AAC CAG
 182 186 198
 Leu Cys Lys Ser Ile Ser Lys Thr Ile Pro Ser Asn Lys Pro Lys Lys Lys Pro - C
 CTG TGC AAA AGC ATC AGC AAA ACC ATC CCG AGC AAC AAA CCG AAA AAG AAA CCG - 3'

Information pour la SEQ ID NO : 46 G196BδC

TYPE DE SEQUENCE : acides aminés et nucléotides
 LONGUEUR DE LA SEQUENCE : 57 acides aminés, 171 nucléotides
 NOMBRE DE BRINS : simple
 CONFIGURATION : linéaire
 TYPE DE MOLECULE : protéine

140
 N - Ser Thr Gln Thr Asn Lys Pro Ser Thr Lys Ser Arg Ser Lys Asn Pro Pro Lys Lys Pro
 5'- AGC ACC CAG ACC AAC AAA CCG AGC ACC AAA AGC CGT AGC AAA AAC CCG CCG AAA AAA CCG
 160 173 176
 Lys Asp Asp Tyr His Phe Glu Val Phe Asn Phe Val Pro Ser Ser Ile Cys Gly Asn Asn Gln
 AAA GAT GAT TAC CAC TTC GAA GTG TTC AAC TTC GTG CCC AGC AGC ATC TGC GGC AAC AAC CAG

182 186 196
 Leu Cys Lys Ser Ile Ser Lys Thr Ile Pro Ser Asn Lys Pro Lys Lys - C
 CTG TGC AAA AGC ATC AGC AAA ACC ATC CCG AGC AAC AAA CCG AAA AAG - 3'

Information pour la SEQ ID NO : 47 G194BδC

TYPE DE SEQUENCE : acides aminés et nucléotides
 LONGUEUR DE LA SEQUENCE : 55 acides aminés, 165 nucléotides
 NOMBRE DE BRINS : simple
 CONFIGURATION : linéaire
 TYPE DE MOLECULE : protéine

140
 N - Ser Thr Gln Thr Asn Lys Pro Ser Thr Lys Ser Arg Ser Lys Asn Pro Pro Lys Lys Pro
 5'- AGC ACC CAG ACC AAC AAA CCG AGC ACC AAA AGC CGT AGC AAA AAC CCG CCG AAA AAA CCG
 160 173 176
 Lys Asp Asp Tyr His Phe Glu Val Phe Asn Phe Val Pro Ser Ser Ile Cys Gly Asn Asn Gln
 AAA GAT GAT TAC CAC TTC GAA GTG TTC AAC TTC GTG CCC AGC AGC ATC TGC GGC AAC AAC CAG
 182 186 194
 Leu Cys Lys Ser Ile Ser Lys Thr Ile Pro Ser Asn Lys Pro - C
 CTG TGC AAA AGC ATC AGC AAA ACC ATC CCG AGC AAC AAA CCG - 3'

Information pour la SEQ ID NO : 48 G192BδC

TYPE DE SEQUENCE : acides aminés et nucléotides
 LONGUEUR DE LA SEQUENCE : 53 acides aminés, 159 nucléotides
 NOMBRE DE BRINS : simple
 CONFIGURATION : linéaire
 TYPE DE MOLECULE : protéine

140
 N - Ser Thr Gln Thr Asn Lys Pro Ser Thr Lys Ser Arg Ser Lys Asn Pro Pro Lys Lys Pro
 5'- AGC ACC CAG ACC AAC AAA CCG AGC ACC AAA AGC CGT AGC AAA AAC CCG CCG AAA AAA CCG
 160 173 176
 Lys Asp Asp Tyr His Phe Glu Val Phe Asn Phe Val Pro Ser Ser Ile Cys Gly Asn Asn Gln
 AAA GAT GAT TAC CAC TTC GAA GTG TTC AAC TTC GTG CCC AGC AGC ATC TGC GGC AAC AAC CAG
 182 186 192
 Leu Cys Lys Ser Ile Ser Lys Thr Ile Pro Ser Asn - C
 CTG TGC AAA AGC ATC AGC AAA ACC ATC CCG AGC AAC - 3'

Information pour la SEQ ID NO : 49 G6BδC

TYPE DE SEQUENCE : acides aminés et nucléotides
 LONGUEUR DE LA SEQUENCE : 51 acides aminés, 153 nucléotides
 NOMBRE DE BRINS : simple
 CONFIGURATION : linéaire
 TYPE DE MOLECULE : protéine

140
 N - Ser Thr Gln Thr Asn Lys Pro Ser Thr Lys Ser Arg Ser Lys Asn Pro Pro Lys Lys Pro
 5'- AGC ACC CAG ACC AAC AAA CCG AGC ACC AAA AGC CGT AGC AAA AAC CCG CCG AAA AAA CCG
 160 173 176
 Lys Asp Asp Tyr His Phe Glu Val Phe Asn Phe Val Pro Ser Ser Ile Cys Gly Asn Asn Gln
 AAA GAT GAT TAC CAC TTC GAA GTG TTC AAC TTC GTG CCC AGC AGC ATC TGC GGC AAC AAC CAG

182 186 190
Leu Cys Lys Ser Ile Ser Lys Thr Ile Pro - C
CTG TGC AAA AGC ATC AGC AAA ACC ATC CCG - 3'

Information pour la SEQ ID NO : 50 G7BδC

TYPE DE SEQUENCE : acides aminés et nucléotides
LONGUEUR DE LA SEQUENCE : 33 acides aminés, 99 nucléotides
NOMBRE DE BRINS : simple
CONFIGURATION : linéaire
TYPE DE MOLECULE : protéine

158173176
 N - Lys Pro Lys Asp Asp Tyr His Phe Glu Val Phe Asn Phe Val Pro Ser Ser Ile Cys Gly
 5'- AAA CCG AAA GAT GAT TAC CAC TTC GAA GTG TTC AAC TTC GTG CCC AGC AGC ATC TGC GCC
182186190
 Asn Asn Gln Leu Cys Lys Ser Ile Ser Lys Thr Ile Pro - C
 AAC AAC CAG CTG TGC AAA AGC ATC AGC AAA ACC ATC CCG - 3'

Information pour la SEQ ID NO : 51 G2V

TYPE DE SEQUENCE : acides aminés et nucléotides
LONGUEUR DE LA SEQUENCE : 101 acides aminés, 303 nucléotides
NOMBRE DE BRINS : simple
CONFIGURATION : linéaire
TYPE DE MOLECULE : protéine

130

N - Gln Asn Arg Lys Ile Lys Gly Gln Ser Thr Leu Pro Ala Thr Arg Lys Pro Pro Ile Asn
5'- CAA AAC AGA AAA ATC AAA GGT CAA TCA ACA CTA CCA GGC ACA AGA AAA CCA CCA ATT AAT

150

Pro Ser Gly Ser Ile Pro Pro Glu Asn His Gln Asp His Asn Asn Phe Gln Thr Leu Pro Tyr
CCA TCA GGA AGC ATC CCA CCA GAA AAC CAT CAA GAC CAC AAC AAC TTC CAA ACA CTC CCC TAT

171 173 176 182 186

Val Pro Cys Ser Thr Cys Glu Gly Asn Leu Ala Cys Leu Ser Leu Cys His Ile Glu Thr Glu
GTT CCC TGC AGT ACA TGT GAA GGT AAT CTT GCA TGC TTA TCA CTC TGC CAT ATT GAG ACG GAA

192

Arg Ala Pro Ser Arg Ala Pro Thr Ile Thr Leu Lys Lys Thr Pro Lys Pro Lys Thr Thr Lys
AGA GCA CCA AGC AGA GCA CCA ACA ATC ACC CTC AAA AAG ACA CCA AAA CCA AAA ACC ACA AAA

213 230

Lys Pro Thr Lys Thr Thr Ile His His Arg Thr Ser Pro Glu Thr Lys Leu Gln - C
AAG CCA ACC AAG ACA ACA ATC CAT CAC AGA ACC AGC CCA GAA ACC AAA CTG CAA - 3'

Information pour la SEQ ID NO : 52 G2VδC

TYPE DE SEQUENCE : acides aminés et nucléotides
LONGUEUR DE LA SEQUENCE : 101 acides aminés, 303 nucléotides
NOMBRE DE BRINS : simple
CONFIGURATION : linéaire
TYPE DE MOLECULE : protéine

130
N - Gln Asn Arg Lys Ile Lys Gly Gln Ser Thr Leu Pro Ala Thr Arg Lys Pro Pro Ile Asn
5'- CAA AAC AGA AAA ATC AAA GGT CAA TCA ACA CTA CCA GGC ACA AGA AAA CCA CCA ATT AAT

150

Pro Ser Gly Ser Ile Pro Pro Glu Asn His Gln Asp His Asn Asn Phe Gln Thr Leu Pro Tyr
 CCA TCA GGA AGC ATC CCA CCA GAA AAC CAT CAA GAC CAC AAC AAC TTC CAA ACA CTC CCC TAT
 171 173 176 182 186
 Val Pro Ser Ser Thr Cys Glu Gly Asn Leu Ala Cys Leu Ser Leu Ser His Ile Glu Thr Glu
 GTT CCC AGC AGT ACA TGT GAA GGT AAT CTT GCA TGC TTA TCA CTC AGC CAT ATT GAG ACG GAA
 192
 Arg Ala Pro Ser Arg Ala Pro Thr Ile Thr Leu Lys Lys Thr Pro Lys Pro Lys Thr Thr Lys
 AGA GCA CCA AGC AGA GCA CCA ACA ATC ACC CTC AAA AAG ACA CCA AAA CCA AAA ACC ACA AAA
 213 230
 Lys Pro Thr Lys Thr Thr Ile His His Arg Thr Ser Pro Glu Thr Lys Leu Gln - C
 AAG CCA ACC AAG ACA ACA ATC CAT CAC AGA ACC AGC CCA GAA ACC AAA CTG CAA - 3'

Information pour la SEQ ID NO : 53 G200V

TYPE DE SEQUENCE : acides aminés et nucléotides
 LONGUEUR DE LA SEQUENCE : 61 acides aminés, 183 nucléotides
 NOMBRE DE BRINS : simple
 CONFIGURATION : linéaire
 TYPE DE MOLECULE : protéine

140

N - Leu Pro Ala Thr Arg Lys Pro Pro Ile Asn Pro Ser Gly Ser Ile Pro Pro Glu Asn His
 5'- CTA CCA GCC ACA AGA AAA CCA CCA ATT AAT CCA TCA GGA AGC ATC CCA CCA GAA AAC CAT
 160 173 176
 Gln Asp His Asn Asn Phe Gln Thr Leu Pro Tyr Val Pro Cys Ser Thr Cys Glu Gly Asn Leu
 CAA GAC CAC AAC AAC TTC CAA ACA CTC CCC TAT GTT CCC TGC AGT ACA TGT GAA GGT AAT CTT
 182 186 200
 Ala Cys Leu Ser Leu Cys His Ile Glu Thr Glu Arg Ala Pro Ser Arg Ala Pro Thr Ile - C
 GCA TGC TTA TCA CTC TGC CAT ATT GAG ACG GAA AGA GCA CCA AGC AGA GCA CCA ACA ATC - 3'

Information pour la SEQ ID NO : 54 G198V

TYPE DE SEQUENCE : acides aminés et nucléotides
 LONGUEUR DE LA SEQUENCE : 59 acides aminés, 177 nucléotides
 NOMBRE DE BRINS : simple
 CONFIGURATION : linéaire
 TYPE DE MOLECULE : protéine

140

N - Leu Pro Ala Thr Arg Lys Pro Pro Ile Asn Pro Ser Gly Ser Ile Pro Pro Glu Asn His
 5'- CTA CCA GCC ACA AGA AAA CCA CCA ATT AAT CCA TCA GGA AGC ATC CCA CCA GAA AAC CAT
 160 173 176
 Gln Asp His Asn Asn Phe Gln Thr Leu Pro Tyr Val Pro Cys Ser Thr Cys Glu Gly Asn Leu
 CAA GAC CAC AAC AAC TTC CAA ACA CTC CCC TAT GTT CCC TGC AGT ACA TGT GAA GGT AAT CTT
 182 186 198
 Ala Cys Leu Ser Leu Cys His Ile Glu Thr Glu Arg Ala Pro Ser Arg Ala Pro - C
 GCA TGC TTA TCA CTC TGC CAT ATT GAG ACG GAA AGA GCA CCA AGC AGA GCA CCA - 3'

Information pour la SEQ ID NO : 55 G196V

TYPE DE SEQUENCE : acides aminés et nucléotides
 LONGUEUR DE LA SEQUENCE : 57 acides aminés, 171 nucléotides
 NOMBRE DE BRINS : simple

CONFIGURATION : linéaire
 TYPE DE MOLECULE : protéine

140
 N - Leu Pro Ala Thr Arg Lys Pro Pro Ile Asn Pro Ser Gly Ser Ile Pro Pro Glu Asn His
 5'- CTA CCA GCC ACA AGA AAA CCA CCA ATT AAT CCA TCA GGA AGC ATC CCA CCA GAA AAC CAT
 160 173 176
 Gln Asp His Asn Asn Phe Gln Thr Leu Pro Tyr Val Pro Cys Ser Thr Cys Glu Gly Asn Leu
 CAA GAC CAC AAC AAC TTC CAA ACA CTC CCC TAT GTT CCC TGC AGT ACA TGT GAA GGT AAT CTT
 182 186 196
 Ala Cys Leu Ser Leu Cys His Ile Glu Thr Glu Arg Ala Pro Ser Arg - C
 GCA TGC TTA TCA CTC TGC CAT ATT GAG ACG GAA AGA GCA CCA AGC AGA - 3'

Information pour la SEQ ID NO : 56 G194V

TYPE DE SEQUENCE : acides aminés et nucléotides
 LONGUEUR DE LA SEQUENCE : 55 acides aminés, 165 nucléotides
 NOMBRE DE BRINS : simple
 CONFIGURATION : linéaire
 TYPE DE MOLECULE : protéine

140
 N - Leu Pro Ala Thr Arg Lys Pro Pro Ile Asn Pro Ser Gly Ser Ile Pro Pro Glu Asn His
 5'- CTA CCA GCC ACA AGA AAA CCA CCA ATT AAT CCA TCA GGA AGC ATC CCA CCA GAA AAC CAT
 160 173 176
 Gln Asp His Asn Asn Phe Gln Thr Leu Pro Tyr Val Pro Cys Ser Thr Cys Glu Gly Asn Leu
 CAA GAC CAC AAC AAC TTC CAA ACA CTC CCC TAT GTT CCC TGC AGT ACA TGT GAA GGT AAT CTT
 182 186 194
 Ala Cys Leu Ser Leu Cys His Ile Glu Thr Glu Arg Ala Pro - C
 GCA TGC TTA TCA CTC TGC CAT ATT GAG ACG GAA AGA GCA CCA - 3'

Information pour la SEQ ID NO : 57 G192V

TYPE DE SEQUENCE : acides aminés et nucléotides
 LONGUEUR DE LA SEQUENCE : 53 acides aminés, 159 nucléotides
 NOMBRE DE BRINS : simple
 CONFIGURATION : linéaire
 TYPE DE MOLECULE : protéine

140
 N - Leu Pro Ala Thr Arg Lys Pro Pro Ile Asn Pro Ser Gly Ser Ile Pro Pro Glu Asn His
 5'- CTA CCA GCC ACA AGA AAA CCA CCA ATT AAT CCA TCA GGA AGC ATC CCA CCA GAA AAC CAT
 160 173 176
 Gln Asp His Asn Asn Phe Gln Thr Leu Pro Tyr Val Pro Cys Ser Thr Cys Glu Gly Asn Leu
 CAA GAC CAC AAC AAC TTC CAA ACA CTC CCC TAT GTT CCC TGC AGT ACA TGT GAA GGT AAT CTT
 182 186 192
 Ala Cys Leu Ser Leu Cys His Ile Glu Thr Glu Arg - C
 GCA TGC TTA TCA CTC TGC CAT ATT GAG ACG GAA AGA - 3'

Information pour la SEQ ID NO : 58 G6V

LONGUEUR DE LA SEQUENCE : 51 acides aminés, 153 nucléotides
 NOMBRE DE BRINS : simple
 CONFIGURATION : linéaire

TYPE DE MOLECULE : protéine

140
 N - Leu Pro Ala Thr Arg Lys Pro Pro Ile Asn Pro Ser Gly Ser Ile Pro Pro Glu Asn His
 5'- CTA CCA GCC ACA AGA AAA CCA CCA ATT AAT CCA TCA GGA AGC ATC CCA CCA GAA AAC CAT
 160 173 176
 Gln Asp His Asn Asn Phe Gln Thr Leu Pro Tyr Val Pro Cys Ser Thr Cys Glu Gly Asn Leu
 CAA GAC CAC AAC AAC TTC CAA ACA CTC CCC TAT GTT CCC TGC AGT ACA TGT GAA GGT AAT CTT
 182 186 190
 Ala Cys Leu Ser Leu Cys His Ile Glu Thr - C
 GCA TGC TTA TCA CTC TGC CAT ATT GAG ACG - 3'

Information pour la SEQ ID NO : 59 G7V

TYPE DE SEQUENCE : acides aminés et nucléotides
 LONGUEUR DE LA SEQUENCE : 33 acides aminés, 99 nucléotides
 NOMBRE DE BRINS : simple
 CONFIGURATION : linéaire
 TYPE DE MOLECULE : protéine

158 173 176
 N - Asn His Gln Asp His Asn Asn Phe Gln Thr Leu Pro Tyr Val Pro Cys Ser Thr Cys
 5'- AAC CAT CAA GAC CAC AAC AAC TTC CAA ACA CTC CCC TAT GTT CCC TGC AGT ACA TGT
 182 186 190
 Glu Gly Asn Leu Ala Cys Leu Ser Leu Cys His Ile Glu Thr - C
 GAA GGT AAT CTT GCA TGC TTA TCA CTC TGC CAT ATT GAG ACG - 3'

Information pour la SEQ ID NO : 60 G200VδC

TYPE DE SEQUENCE : acides aminés et nucléotides
 LONGUEUR DE LA SEQUENCE : 61 acides aminés, 183 nucléotides
 NOMBRE DE BRINS : simple
 CONFIGURATION : linéaire
 TYPE DE MOLECULE : protéine

140
 N - Leu Pro Ala Thr Arg Lys Pro Pro Ile Asn Pro Ser Gly Ser Ile Pro Pro Glu Asn His
 5'- CTA CCA GCC ACA AGA AAA CCA CCA ATT AAT CCA TCA GGA AGC ATC CCA CCA GAA AAC CAT
 160 173 176
 Gln Asp His Asn Asn Phe Gln Thr Leu Pro Tyr Val Pro Ser Ser Thr Cys Glu Gly Asn Leu
 CAA GAC CAC AAC AAC TTC CAA ACA CTC CCC TAT GTT CCC AGC AGT ACA TGT GAA GGT AAT CTT
 182 186 200
 Ala Cys Leu Ser Leu Ser His Ile Glu Thr Glu Arg Ala Pro Ser Arg Ala Pro Thr Ile - C
 GCA TGC TTA TCA CTC AGC CAT ATT GAG ACG GAA AGA GCA CCA AGC AGA GCA CCA ACA ATC - 3'

Information pour la SEQ ID NO : 61 G198VδC

TYPE DE SEQUENCE : acides aminés et nucléotides
 LONGUEUR DE LA SEQUENCE : 59 acides aminés, 177 nucléotides
 NOMBRE DE BRINS : simple
 CONFIGURATION : linéaire
 TYPE DE MOLECULE : protéine

140
 N - Leu Pro Ala Thr Arg Lys Pro Pro Ile Asn Pro Ser Gly Ser Ile Pro Pro Glu Asn His
 5'- CTA CCA GGC ACA AGA AAA CCA CCA ATT AAT CCA TCA GGA AGC ATC CCA CCA GAA AAC CAT
 160 173 176
 Gln Asp His Asn Asn Phe Gln Thr Leu Pro Tyr Val Pro Ser Ser Thr Cys Glu Gly Asn Leu
 CAA GAC CAC AAC AAC TTC CAA ACA CTC CCC TAT GTT CCC AGC AGT ACA TGT GAA GGT AAT CTT
 182 186 198
 Ala Cys Leu Ser Leu Ser His Ile Glu Thr Glu Arg Ala Pro Ser Arg Ala Pro - C
 GCA TGC TTA TCA CTC AGC CAT ATT GAG ACG GAA AGA GCA CCA AGC AGA GCA CCA - 3'

Information pour la SEQ ID NO : 62 G196VδC

TYPE DE SEQUENCE : acides aminés et nucléotides
 LONGUEUR DE LA SEQUENCE : 57 acides aminés, 171 nucléotides
 NOMBRE DE BRINS : simple
 CONFIGURATION : linéaire
 TYPE DE MOLECULE : protéine

140
 N - Leu Pro Ala Thr Arg Lys Pro Pro Ile Asn Pro Ser Gly Ser Ile Pro Pro Glu Asn His
 5'- CTA CCA GGC ACA AGA AAA CCA CCA ATT AAT CCA TCA GGA AGC ATC CCA CCA GAA AAC CAT
 160 173 176
 Gln Asp His Asn Asn Phe Gln Thr Leu Pro Tyr Val Pro Ser Ser Thr Cys Glu Gly Asn Leu
 CAA GAC CAC AAC AAC TTC CAA ACA CTC CCC TAT GTT CCC AGC AGT ACA TGT GAA GGT AAT CTT
 182 186 196
 Ala Cys Leu Ser Leu Ser His Ile Glu Thr Glu Arg Ala Pro Ser Arg - C
 GCA TGC TTA TCA CTC AGC CAT ATT GAG ACG GAA AGA GCA CCA AGC AGA - 3'

Information pour la SEQ ID NO : 63 G194VδC

TYPE DE SEQUENCE : acides aminés et nucléotides
 LONGUEUR DE LA SEQUENCE : 55 acides aminés, 165 nucléotides
 NOMBRE DE BRINS : simple
 CONFIGURATION : linéaire
 TYPE DE MOLECULE : protéine

140
 N - Leu Pro Ala Thr Arg Lys Pro Pro Ile Asn Pro Ser Gly Ser Ile Pro Pro Glu Asn His
 5'- CTA CCA GGC ACA AGA AAA CCA CCA ATT AAT CCA TCA GGA AGC ATC CCA CCA GAA AAC CAT
 160 173 176
 Gln Asp His Asn Asn Phe Gln Thr Leu Pro Tyr Val Pro Ser Ser Thr Cys Glu Gly Asn Leu
 CAA GAC CAC AAC AAC TTC CAA ACA CTC CCC TAT GTT CCC AGC AGT ACA TGT GAA GGT AAT CTT
 182 186 194
 Ala Cys Leu Ser Leu Ser His Ile Glu Thr Glu Arg Ala Pro - C
 GCA TGC TTA TCA CTC AGC CAT ATT GAG ACG GAA AGA GCA CCA - 3'

Information pour la SEQ ID NO : 64 G192VδC

TYPE DE SEQUENCE : acides aminés et nucléotides
 LONGUEUR DE LA SEQUENCE : 53 acides aminés, 159 nucléotides
 NOMBRE DE BRINS : simple
 CONFIGURATION : linéaire
 TYPE DE MOLECULE : protéine

140
 N - Leu Pro Ala Thr Arg Lys Pro Pro Ile Asn Pro Ser Gly Ser Ile Pro Pro Glu Asn His
 5'- CTA CCA GGC ACA AGA AAA CCA CCA ATT AAT CCA TCA GGA AGC ATC CCA CCA GAA AAC CAT
 160 173 176
 Gln Asp His Asn Asn Phe Gln Thr Leu Pro Tyr Val Pro Ser Ser Thr Cys Glu Gly Asn Leu
 CAA GAC CAC AAC AAC TTC CAA ACA CTC CCC TAT GTT CCC AGC AGT ACA TGT GAA GGT AAT CTT
 182 186 192
 Ala Cys Leu Ser Leu Ser His Ile Glu Thr Glu Arg - C
 GCA TGC TTA TCA CTC AGC CAT ATT GAG ACG GAA AGA - 3'

Information pour la SEQ ID NO : 65 G6VδC

LONGUEUR DE LA SEQUENCE : 51 acides aminés, 153 nucléotides
 NOMBRE DE BRINS : simple
 CONFIGURATION : linéaire
 TYPE DE MOLECULE : protéine

140
 N - Leu Pro Ala Thr Arg Lys Pro Pro Ile Asn Pro Ser Gly Ser Ile Pro Pro Glu Asn His
 5'- CTA CCA GGC ACA AGA AAA CCA CCA ATT AAT CCA TCA GGA AGC ATC CCA CCA GAA AAC CAT
 160 173 176
 Gln Asp His Asn Asn Phe Gln Thr Leu Pro Tyr Val Pro Ser Ser Thr Cys Glu Gly Asn Leu
 CAA GAC CAC AAC AAC TTC CAA ACA CTC CCC TAT GTT CCC AGC AGT ACA TGT GAA GGT AAT CTT
 182 186 190
 Ala Cys Leu Ser Leu Ser His Ile Glu Thr - C
 GCA TGC TTA TCA CTC AGC CAT ATT GAG ACG - 3'

Information pour la SEQ ID NO : 66 G7VδC

TYPE DE SEQUENCE : acides aminés et nucléotides
 LONGUEUR DE LA SEQUENCE : 33 acides aminés, 99 nucléotides
 NOMBRE DE BRINS : simple
 CONFIGURATION : linéaire
 TYPE DE MOLECULE : protéine

158 173 176
 N - Asn His Gln Asp His Asn Asn Phe Gln Thr Leu Pro Tyr Val Pro Ser Ser Thr Cys
 5'- AAC CAT CAA GAC CAC AAC AAC TTC CAA ACA CTC CCC TAT GTT CCC AGC AGT ACA TGT
 182 186 190
 Glu Gly Asn Leu Ala Cys Leu Ser Leu Ser His Ile Glu Thr - C
 GAA GGT AAT CTT GCA TGC TTA TCA CTC AGC CAT ATT GAG ACG - 3'

Information pour la SEQ ID NO : 67 G4V

TYPE DE SEQUENCE : acides aminés et nucléotides
 LONGUEUR DE LA SEQUENCE : 17 acides aminés, 51 nucléotides
 NOMBRE DE BRINS : simple
 CONFIGURATION : linéaire
 TYPE DE MOLECULE : peptide

171 173 176 182 186 187
 N - Val Pro Cys Ser Thr Cys Glu Gly Asn Leu Ala Cys Leu Ser Leu Cys His - C
 5'- GTT CCC TGC AGT ACA TGT GAA GGT AAT CTT GCA TGC TTA TCA CTC TGC CAT - 3'

Information pour la SEQ ID NO : 68 G4VδC

TYPE DE SEQUENCE : acides aminés et nucléotides
LONGUEUR DE LA SEQUENCE : 17 acides aminés, 51 nucléotides
NOMBRE DE BRINS : simple
CONFIGURATION : linéaire
TYPE DE MOLECULE : peptide

171 173 176 182 186 187
N - Val Pro Ser Ser Thr Cys Glu Gly Asn Leu Ala Cys Leu Ser Leu Ser His - C
5'- GTT CCC AGC AGT ACA TGT GAA GGT AAT CTT GCA TGC TTA TCA CTC AGC CAT - 3'

Information pour la SEQ ID NO : 69 G4'V

TYPE DE SEQUENCE : acides aminés
LONGUEUR DE LA SEQUENCE : 17 acides aminés
NOMBRE DE BRINS : simple
CONFIGURATION : linéaire
TYPE DE MOLECULE : peptide

171 173 176 182 186 187
N - Val Pro Asp Ser Thr Asp Glu Gly Asn Leu Ala Orn Leu Ser Leu Orn His - C

Information pour la SEQ ID NO : 70 G4'VδC

TYPE DE SEQUENCE : acides aminés
LONGUEUR DE LA SEQUENCE : 17 acides aminés
NOMBRE DE BRINS : simple
CONFIGURATION : linéaire
TYPE DE MOLECULE : peptide

171 173 176 182 186 187
N - Val Pro Ser Ser Thr Asp Glu Gly Asn Leu Ala Orn Leu Ser Leu Ser His - C

Information pour la SEQ ID NO : 71 G1V

TYPE DE SEQUENCE : acides aminés et nucléotides
LONGUEUR DE LA SEQUENCE : 14 acides aminés, 42 nucléotides
NOMBRE DE BRINS : simple
CONFIGURATION : linéaire
TYPE DE MOLECULE : peptide

174 176 182 186 187
N - Ser Thr Cys Glu Gly Asn Leu Ala Cys Leu Ser Leu Cys His - C
5'- AGT ACA TGT GAA GGT AAT CTT GCA TGC TTA TCA CTC TGC CAT - 3'

Information pour la SEQ ID NO : 72 G1VδC

TYPE DE SEQUENCE : acides aminés et nucléotides
LONGUEUR DE LA SEQUENCE : 14 acides aminés, 42 nucléotides
NOMBRE DE BRINS : simple
CONFIGURATION : linéaire
TYPE DE MOLECULE : peptide

174 176 182 186 187
N - Ser Thr Cys Glu Gly Asn Leu Ala Cys Leu Ser Leu Ser His - C
5' - AGT ACA TGT GAA GGT AAT CTT GCA TGC TTA TCA CTC AGC CAT - 3'

Information pour la SEQ ID N0 : 73 G1'VÖC

TYPE DE SEQUENCE : acides aminés
LONGUEUR DE LA SEQUENCE : 14 acides aminés
NOMBRE DE BRINS : simple
CONFIGURATION : linéaire
TYPE DE MOLECULE : peptide

174 176 182 186 187
N - Ser Thr Asp Glu Gly Asn Leu Ala Orn Leu Ser Leu Ser His - C

Information pour la SEQ ID N0 : 74 G1'

TYPE DE SEQUENCE : acides aminés
LONGUEUR DE LA SEQUENCE : 15 acides aminés
NOMBRE DE BRINS : simple
CONFIGURATION : linéaire
TYPE DE MOLECULE : peptide

174 176 182 186 187
N - Ser Ile Asp Ser Asn Asn Pro Thr Orn Trp Ala Ile Ser Lys Cys - C