

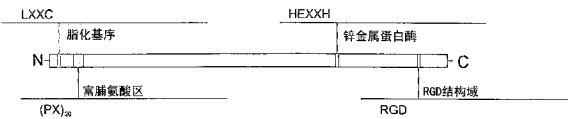
(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102770443 A
(43) 申请公布日 2012. 11. 07

(21) 申请号	201080040618. 0	A61K 39/02 (2006. 01)
(22) 申请日	2010. 07. 16	C12N 15/31 (2006. 01)
(30) 优先权数据	61/226, 219 2009. 07. 16 US 61/290, 654 2009. 12. 29 US	
(85) PCT申请进入国家阶段日	2012. 03. 07	
(86) PCT申请的申请数据	PCT/IB2010/002043 2010. 07. 16	
(87) PCT申请的公布数据	W02011/007257 EN 2011. 01. 20	
(71) 申请人	诺华有限公司	
地址	瑞士巴塞尔	
(72) 发明人	L · 塞里诺 M · R · 丰塔纳 D · G · 莫里尔	
(74) 专利代理机构	上海专利商标事务所有限公 司 31100	
代理人	余颖	
(51) Int. Cl.	C07K 14/245 (2006. 01)	权利要求书 7 页 说明书 44 页 序列表 27 页 附图 16 页

(54) 发明名称
脱毒大肠杆菌免疫原

(57) 摘要
已鉴定出致病性大肠杆菌‘AcfD 前体’ (orf3526) 的脱毒变体, 其在对象中引发与天然 AcfD (orf3526) 蛋白基本相似的免疫应答。所述脱毒变体可进一步修饰以使溶解度比天然 AcfD (orf3526) 蛋白有提高。



1. 含大肠杆菌 AcfD(orf3526) 多肽的免疫原性多肽, 所述多肽相对大肠杆菌 AcfD(orf3526) 蛋白具有突变, 该突变使所述免疫原性多肽的毒性相对大肠杆菌 AcfD(orf3526) 蛋白有减弱, 且所述免疫原性多肽在对象中引起与大肠杆菌 AcfD(orf3526) 蛋白基本相似的免疫应答。

2. 如权利要求 1 所述的免疫原性多肽, 其特征在于, 所述大肠杆菌 AcfD(orf3526) 蛋白具有选自 SEQ ID NO:1-19 的氨基酸序列。

3. 如权利要求 1 或权利要求 2 所述的免疫原性多肽, 其特征在于, 所述突变选自锌素金属蛋白酶结构域的全部或部分缺失和锌素金属蛋白酶结构域内降低蛋白酶活性的点突变。

4. 如权利要求 1-3 中任一项所述的免疫原性多肽, 其特征在于, 所述点突变是锌结合残基的突变或催化残基的突变。

5. 如权利要求 1-4 中任一项所述的免疫原性多肽, 其特征在于, 所述锌结合残基是基于与 SEQ ID NO:1 比对的 1305 号氨基酸。

6. 如权利要求 1-5 中任一项所述的免疫原性多肽, 其特征在于, 所述免疫原性多肽不含有: 大肠杆菌 AcfD(orf3526) 蛋白的至少 100 个 C-末端氨基酸, 大肠杆菌 AcfD(orf3526) 蛋白的至少 200 个 C-末端氨基酸, 大肠杆菌 AcfD(orf3526) 蛋白的至少 300 个 C-末端氨基酸, 大肠杆菌 AcfD(orf3526) 蛋白的至少 400 个 C-末端氨基酸, 大肠杆菌 AcfD(orf3526) 蛋白的至少 500 个 C-末端氨基酸, 大肠杆菌 AcfD(orf3526) 蛋白的至少 600 个 C-末端氨基酸, 大肠杆菌 AcfD(orf3526) 蛋白的至少 700 个 C-末端氨基酸, 大肠杆菌 AcfD(orf3526) 蛋白的至少 750 个 C-末端氨基酸或大肠杆菌 AcfD(orf3526) 蛋白的至少 758 个 C-末端氨基酸; 或不含有: 大肠杆菌 AcfD(orf3526) 蛋白最 N-末端的至少 100 个氨基酸, 大肠杆菌 AcfD(orf3526) 蛋白最 N-末端的至少 200 个氨基酸, 大肠杆菌 AcfD(orf3526) 蛋白最 N-末端的至少 300 个氨基酸, 大肠杆菌 AcfD(orf3526) 蛋白最 N-末端的至少 400 个氨基酸, 大肠杆菌 AcfD(orf3526) 蛋白最 N-末端的至少 500 个氨基酸, 大肠杆菌 AcfD(orf3526) 蛋白最 N-末端的至少 600 个氨基酸, 大肠杆菌 AcfD(orf3526) 蛋白最 N-末端的至少 700 个氨基酸, 大肠杆菌 AcfD(orf3526) 蛋白最 N-末端的至少 750 个氨基酸或大肠杆菌 AcfD(orf3526) 蛋白最 N-末端的至少 760 个氨基酸。

7. 如权利要求 1-6 中任一项所述的免疫原性多肽, 其特征在于, 所述免疫原性多肽片段包含的某氨基酸序列含有:

(a) 选自 SEQ ID NO:20-76 的氨基酸序列;

(b) 与 SEQ ID NO:20-76 相比有 1-10 个单氨基酸改变;

(c) 与 SEQ ID NO:20-76 中任一项的序列相同性为至少 85%; 或

(d) 采用逐对比对算法与 SEQ ID NO:20-76 中任一项比对时, 从 N 末端向 C 末端移动的各 x 个氨基酸的窗口中具有至少 $x \cdot y$ 个相同的比对氨基酸, 其中 x 为 30 而 y 为 0.75,

其中所述免疫原性多肽在对象中引起与大肠杆菌 AcfD(orf3526) 蛋白基本相似的免疫应答。

8. 如权利要求 1-7 中任一项所述的免疫原性多肽, 其特征在于, 所述免疫原性多肽相对大肠杆菌 AcfD(orf3526) 蛋白还含有缺失, 该缺失使所述免疫原性多肽的溶解度相对大肠杆菌 AcfD(orf3526) 蛋白有提高。

9. 如权利要求 8 所述的免疫原性多肽, 其特征在于, 所述缺失是去除 N-末端氨基酸至

gly-ser 区的几乎全部,去除 N-末端富脯氨酸重复的全部或部分,或两者都去除。

10. 如权利要求 8 所述的免疫原性多肽,其中所述缺失是去除:与大肠杆菌 AcfD(orf3526) 蛋白相比最 N-末端的至少 20 个氨基酸,与大肠杆菌 AcfD(orf3526) 蛋白相比最 N-末端的至少 20 个氨基酸,与大肠杆菌 AcfD(orf3526) 蛋白相比最 N-末端的至少 30 个氨基酸,与大肠杆菌 AcfD(orf3526) 蛋白相比最 N-末端的至少 38 个氨基酸,与大肠杆菌 AcfD(orf3526) 蛋白相比最 N-末端的至少 40 个氨基酸,与大肠杆菌 AcfD(orf3526) 蛋白相比最 N-末端的至少 50 个氨基酸,与大肠杆菌 AcfD(orf3526) 蛋白相比最 N-末端的至少 60 个氨基酸,与大肠杆菌 AcfD(orf3526) 蛋白相比最 N-末端的至少 70 个氨基酸,与大肠杆菌 AcfD(orf3526) 蛋白相比最 N-末端的至少 80 个氨基酸,与大肠杆菌 AcfD(orf3526) 蛋白相比最 N-末端的至少 90 个氨基酸或与大肠杆菌 AcfD(orf3526) 蛋白相比最 N-末端的至少 94 个氨基酸。

11. 如权利要求 1-10 中任一项所述的免疫原性多肽,其特征在于,所述免疫原性多肽片段是分离、纯化或重组的。

12. 如权利要求 1-11 中任一项所述的免疫原性多肽,其特征在于,还包括佐剂。

13. 编码权利要求 1-9 中任一项所述免疫原性多肽的多核苷酸。

14. 一种大肠杆菌细胞,其含有编码权利要求 1-9 中任一项所述免疫原性多肽的质粒。

15. 一种疫苗组分,其含有权利要求 11 所述的免疫原性多肽。

16. 一种含有权利要求 15 所述疫苗组分的疫苗。

17. 如权利要求 16 所述的疫苗,所述疫苗还包含佐剂。

18. 如权利要求 16 或权利要求 17 所述的疫苗,其还包含选自下述的额外疫苗组分:脑膜炎奈瑟球菌 (*Neisseria meningitidis*) 抗原,肺炎链球菌 (*Streptococcus pneumoniae*) 抗原,酿脓链球菌 (*Streptococcus pyogenes*) 抗原,粘膜炎莫拉菌 (*Moraxella catarrhalis*) 抗原,百日咳博德特菌 (*Bordetella pertussis*) 抗原,金黄色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*) 抗原,表皮葡萄球菌 (*Staphylococcus epidermidis*) 抗原,破伤风梭菌 (*Clostridium tetani*) 抗原,白喉棒状杆菌 (*Corynebacterium diphtheriae*) 抗原,B 型流感嗜血杆菌 (*Haemophilus influenzae* type B(Hib)) 抗原,绿脓假单胞菌 (*Pseudomonas aeruginosa*) 抗原,嗜肺军团菌 (*Legionella pneumophila*) 抗原,无乳链球菌 (*Streptococcus agalactiae*) 抗原,淋病奈瑟球菌 (*Neisseria gonorrhoeae*) 抗原,沙眼衣原体 (*Chlamydia trachomatis*) 抗原,苍白密螺旋体 (*Treponema pallidum*) 抗原,杜氏嗜血菌 (*Haemophilus ducreyi*) 抗原,粪肠球菌 (*Enterococcus faecalis*) 抗原,屎肠球菌 (*Enterococcus faecium*) 抗原,幽门螺杆菌 (*Helicobacter pylori*) 抗原,腐生性葡萄球菌 (*Staphylococcus saprophyticus*) 抗原,小肠结肠炎耶尔森菌 (*Yersinia enterocolitica*) 抗原,其他大肠杆菌抗原,炭疽杆菌 (*Bacillus anthracis*) 抗原,鼠疫耶尔森菌 (*Yersinia pestis*) 抗原,结核分枝杆菌 (*Mycobacterium tuberculosis*) 抗原,立克次体 (*Rickettsia*) 抗原,单核细胞增生利斯特菌 (*Listeria monocytogenes*) 抗原,肺炎衣原体 (*Chlamydia pneumoniae*) 抗原,霍乱弧菌 (*Vibrio cholerae*) 抗原,鼠伤寒沙门菌 (*Salmonella typhi*) 抗原,布氏疏螺旋体 (*Borrelia burgdorferi*) 抗原,牙龈卟啉单胞菌 (*Porphyromonas gingivalis*) 抗原和克雷伯菌 (*Klebsiella*) 抗原。

19. 一种免疫原性多肽片段,其特征在于,所述免疫原性多肽片段包含的某氨基酸序列

含有：

- (a) 选自 SEQ ID NO 77-95 的氨基酸序列；
- (b) 与 SEQ ID NO :77-95 相比有 1-10 个单氨基酸改变；
- (c) 与 SEQ ID NO :77-95 中任一项的序列相同性至少 85% ;或

(d) 采用逐对比对算法与 SEQ ID NO :77-95 中任一项比对时,从 N 末端向 C 末端移动的各 x 个氨基酸的窗口中具有至少 $x \cdot y$ 个相同的比对氨基酸,其中 x 为 30 而 y 为 0.75,

其中所述免疫原性多肽的毒性低于大肠杆菌 AcfD(orf3526) 蛋白,且其中所述免疫原性多肽在对象中引起与大肠杆菌 AcfD(orf3526) 蛋白基本相似的免疫应答。

20. 如权利要求 19 所述的免疫原性多肽片段,其特征在于,所述免疫原性多肽片段不含大肠杆菌 AcfD(orf3526) 蛋白最 N-末端的至少 10 个氨基酸,大肠杆菌 AcfD(orf3526) 蛋白最 N-末端的至少 20 个氨基酸,大肠杆菌 AcfD(orf3526) 蛋白最 N-末端的至少 25 个氨基酸,大肠杆菌 AcfD(orf3526) 蛋白最 N-末端的至少 30 个氨基酸,大肠杆菌 AcfD(orf3526) 蛋白最 N-末端的至少 33 个氨基酸。

21. 如权利要求 19 或 20 所述的免疫原性多肽片段,其特征在于,所述免疫原性多肽片段不含大肠杆菌 AcfD(orf3526) 蛋白最 C-末端的至少 125 个氨基酸,不含大肠杆菌 AcfD(orf3526) 蛋白最 C-末端的至少 150 个氨基酸,不含大肠杆菌 AcfD(orf3526) 蛋白最 C-末端的至少 175 个氨基酸,不含大肠杆菌 AcfD(orf3526) 蛋白最 C-末端的至少 200 个氨基酸,不含大肠杆菌 AcfD(orf3526) 蛋白最 C-末端的至少 210 个氨基酸或不含大肠杆菌 AcfD(orf3526) 蛋白最 C-末端的至少 217 个氨基酸。

22. 如权利要求 19-21 中任一项所述的免疫原性多肽片段,其特征在于,所述大肠杆菌 AcfD(orf3526) 蛋白具有选自 SEQ ID NO :1-19 的氨基酸序列。

23. 如权利要求 19-22 中任一项所述的免疫原性多肽片段,其特征在于,所述免疫原性多肽片段是分离、纯化或重组的。

24. 如权利要求 19-23 中任一项所述的免疫原性多肽片段,其特征在于,还包括佐剂。

25. 编码权利要求 19-22 中任一项所述免疫原性多肽片段的多核苷酸。

26. 一种大肠杆菌细胞,其含有编码权利要求 19-22 中任一项所述免疫原性多肽片段的质粒。

27. 一种疫苗组分,其含有权利要求 19-23 中任一项所述的免疫原性多肽片段。

28. 一种含有权利要求 27 所述疫苗组分的疫苗。

29. 如权利要求 28 所述的疫苗,所述疫苗还包含佐剂。

30. 如权利要求 28 或权利要求 29 所述的疫苗,其还包含选自下述的额外疫苗组分:脑膜炎奈瑟球菌 (*Neisseria meningitides*) 抗原,肺炎链球菌 (*Streptococcus pneumoniae*) 抗原,酿脓链球菌 (*Streptococcus pyogenes*) 抗原,粘膜炎莫拉菌 (*Moraxella catarrhalis*) 抗原,百日咳博德特菌 (*Bordetella pertussis*) 抗原,金黄色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*) 抗原,表皮葡萄球菌 (*Staphylococcus epidermis*) 抗原,破伤风梭菌 (*Clostridium tetani*) 抗原,白喉棒状杆菌 (*Corynebacterium diphtheriae*) 抗原,B 型流感嗜血杆菌 (*Haemophilus influenzae* type B(Hib)) 抗原,绿脓假单胞菌 (*Pseudomonas aeruginosa*) 抗原,嗜肺军团菌 (*Legionella pneumophila*) 抗原,无乳链球菌 (*Streptococcus agalactiae*) 抗原,淋病奈瑟球菌 (*Neisseria gonorrhoeae*) 抗原,

沙眼衣原体 (*Chlamydia trachomatis*) 抗原, 苍白密螺旋体 (*Treponemapallidum*) 抗原, 杜氏嗜血菌 (*Haemophilus ducreyi*) 抗原, 粪肠球菌 (*Enterococcus faecalis*) 抗原, 尿肠球菌 (*Enterococcus faecium*) 抗原, 幽门螺杆菌 (*Helicobacter pylori*) 抗原, 腐生性葡萄球菌 (*Staphylococcus saprophyticus*) 抗原, 小肠结肠炎耶尔森菌 (*Yersinia enterocolitica*) 抗原, 其他大肠杆菌抗原, 炭疽杆菌 (*Bacillus anthracis*) 抗原, 鼠疫耶尔森菌 (*Yersinia pestis*) 抗原, 结核分枝杆菌 (*Mycobacterium tuberculosis*) 抗原, 立克次体 (*Rickettsia*) 抗原, 单核细胞增生利斯特菌 (*Listeria monocytogenes*) 抗原, 肺炎衣原体 (*Chlamydia pneumoniae*) 抗原, 霍乱弧菌 (*Vibrio cholerae*) 抗原, 鼠伤寒沙门菌 (*Salmonella typhi*) 抗原, 布氏疏螺旋体 (*Borrelia burgdorferi*) 抗原, 牙龈卟啉单胞菌 (*Porphyromonas gingivalis*) 抗原和克雷伯菌 (*Klebsiella*) 抗原。

31. 一种免疫原性多肽片段, 其含有的某氨基酸序列包含:

- (a) 选自 SEQ ID NO 20-57 的氨基酸序列;
- (b) 与 SEQ ID NO :20-57 相比有 1-10 个单氨基酸改变;
- (c) 与 SEQ ID NO :20-57 中任一项的序列相同性至少 85%; 或

(d) 采用逐对比对算法与 SEQ ID NO :20-57 中任一项比对时, 从 N 末端向 C 末端移动的各 x 个氨基酸的窗口中具有至少 $x \cdot y$ 个相同的比对氨基酸, 其中 x 为 30 而 y 为 0.75,

其中所述免疫原性多肽在对象中引起与大肠杆菌 AcfD(orf3526) 蛋白基本相似的免疫应答。

32. 如权利要求 31 所述的免疫原性多肽片段, 其特征在于, 所述免疫原性多肽不含有: 大肠杆菌 AcfD(orf3526) 蛋白最 C-末端的至少 100 个氨基酸, 大肠杆菌 AcfD(orf3526) 蛋白最 C-末端的至少 200 个氨基酸, 大肠杆菌 AcfD(orf3526) 蛋白最 C-末端的至少 300 个氨基酸, 大肠杆菌 AcfD(orf3526) 蛋白最 C-末端的至少 400 个氨基酸, 大肠杆菌 AcfD(orf3526) 蛋白最 C-末端的至少 500 个氨基酸, 大肠杆菌 AcfD(orf3526) 蛋白最 C-末端的至少 600 个氨基酸, 大肠杆菌 AcfD(orf3526) 蛋白最 C-末端的至少 700 个氨基酸, 大肠杆菌 AcfD(orf3526) 蛋白最 C-末端的至少 750 个氨基酸或大肠杆菌 AcfD(orf3526) 蛋白最 C-末端的至少 758 个氨基酸; 或不含有: 大肠杆菌 AcfD(orf3526) 蛋白最 N-末端的至少 100 个氨基酸, 大肠杆菌 AcfD(orf3526) 蛋白最 N-末端的至少 200 个氨基酸, 大肠杆菌 AcfD(orf3526) 蛋白最 N-末端的至少 300 个氨基酸, 大肠杆菌 AcfD(orf3526) 蛋白最 N-末端的至少 400 个氨基酸, 大肠杆菌 AcfD(orf3526) 蛋白最 N-末端的至少 500 个氨基酸, 大肠杆菌 AcfD(orf3526) 蛋白最 N-末端的至少 600 个氨基酸, 大肠杆菌 AcfD(orf3526) 蛋白最 N-末端的至少 700 个氨基酸, 大肠杆菌 AcfD(orf3526) 蛋白最 N-末端的至少 750 个氨基酸或大肠杆菌 AcfD(orf3526) 蛋白最 N-末端的至少 760 个氨基酸。

33. 如权利要求 31 或权利要求 32 所述的免疫原性多肽片段, 其特征在于, 所述大肠杆菌 AcfD(orf3526) 蛋白具有选自 SEQ ID NO :1-19 的氨基酸序列。

34. 如权利要求 31-33 中任一项所述的免疫原性多肽片段, 其特征在于, 所述免疫原性多肽相对大肠杆菌 AcfD(orf3526) 蛋白还含有缺失, 该缺失使所述免疫原性多肽的溶解度相对大肠杆菌 AcfD(orf3526) 蛋白有提高。

35. 如权利要求 34 所述的免疫原性多肽片段, 其特征在于, 所述缺失是去除 N-末端氨基酸至 gly-ser 区的几乎全部, 去除 N-末端富脯氨酸重复的全部或部分, 或两者都去除。

36. 如权利要求 34 所述的免疫原性多肽片段,其中所述缺失是去除:与大肠杆菌 AcfD(orf3526) 蛋白相比最 N-末端的至少 10 个氨基酸,与大肠杆菌 AcfD(orf3526) 蛋白相比最 N-末端的至少 20 个氨基酸,与大肠杆菌 AcfD(orf3526) 蛋白相比最 N-末端的至少 30 个氨基酸,与大肠杆菌 AcfD(orf3526) 蛋白相比最 N-末端的至少 38 个氨基酸,与大肠杆菌 AcfD(orf3526) 蛋白相比最 N-末端的至少 40 个氨基酸,与大肠杆菌 AcfD(orf3526) 蛋白相比最 N-末端的至少 50 个氨基酸,与大肠杆菌 AcfD(orf3526) 蛋白相比最 N-末端的至少 60 个氨基酸,与大肠杆菌 AcfD(orf3526) 蛋白相比最 N-末端的至少 70 个氨基酸,与大肠杆菌 AcfD(orf3526) 蛋白相比最 N-末端的至少 80 个氨基酸,与大肠杆菌 AcfD(orf3526) 蛋白相比最 N-末端的至少 90 个氨基酸或与大肠杆菌 AcfD(orf3526) 蛋白相比最 N-末端的至少 94 个氨基酸。

37. 如权利要求 31-36 中任一项所述的免疫原性多肽片段,其特征在于,所述免疫原性多肽片段是分离、纯化或重组的。

38. 如权利要求 31-37 中任一项所述的免疫原性多肽片段,其特征在于,还包括佐剂。

39. 编码权利要求 31-36 中任一项所述免疫原性多肽片段的多核苷酸。

40. 一种大肠杆菌细胞,其含有编码权利要求 31-36 中任一项所述免疫原性多肽片段的质粒。

41. 一种疫苗组分,其含有权利要求 37 的免疫原性多肽。

42. 一种含有权利要求 42 所述疫苗组分的疫苗。

43. 如权利要求 42 所述的疫苗,所述疫苗还包含佐剂。

44. 如权利要求 42 或权利要求 43 所述的疫苗,其还包含选自下述的额外疫苗组分:脑膜炎奈瑟球菌 (*Neisseria meningitidis*) 抗原,肺炎链球菌 (*Streptococcus pneumoniae*) 抗原,酿脓链球菌 (*Streptococcus pyogenes*) 抗原,粘膜炎莫拉菌 (*Moraxella catarrhalis*) 抗原,百日咳博德特菌 (*Bordetella pertussis*) 抗原,金黄色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*) 抗原,表皮葡萄球菌 (*Staphylococcus epidermidis*) 抗原,破伤风梭菌 (*Clostridium tetani*) 抗原,白喉棒状杆菌 (*Corynebacterium diphtheriae*) 抗原,B 型流感嗜血杆菌 (*Haemophilus influenzae* type B(Hib)) 抗原,绿脓假单胞菌 (*Pseudomonas aeruginosa*) 抗原,嗜肺军团菌 (*Legionella pneumophila*) 抗原,无乳链球菌 (*Streptococcus agalactiae*) 抗原,淋病奈瑟球菌 (*Neisseria gonorrhoeae*) 抗原,沙眼衣原体 (*Chlamydia trachomatis*) 抗原,苍白密螺旋体 (*Treponema pallidum*) 抗原,杜氏嗜血菌 (*Haemophilus ducreyi*) 抗原,粪肠球菌 (*Enterococcus faecalis*) 抗原,屎肠球菌 (*Enterococcus faecium*) 抗原,幽门螺杆菌 (*Helicobacter pylori*) 抗原,腐生性葡萄球菌 (*Staphylococcus saprophyticus*) 抗原,小肠结肠炎耶尔森菌 (*Yersinia enterocolitica*) 抗原,其他大肠杆菌抗原,炭疽杆菌 (*Bacillus anthracis*) 抗原,鼠疫耶尔森菌 (*Yersinia pestis*) 抗原,结核分枝杆菌 (*Mycobacterium tuberculosis*) 抗原,立克次体 (*Rickettsia*) 抗原,单核细胞增生利斯特菌 (*Listeria monocytogenes*) 抗原,肺炎衣原体 (*Chlamydia pneumoniae*) 抗原,霍乱弧菌 (*Vibrio cholerae*) 抗原,鼠伤寒沙门菌 (*Salmonella typhi*) 抗原,布氏疏螺旋体 (*Borrelia burgdorferi*) 抗原,牙龈卟啉单胞菌 (*Porphyromonas gingivalis*) 抗原和克雷伯菌 (*Klebsiella*) 抗原。

45. 一种免疫原性多肽片段,其特征在于,所述免疫原性多肽片段包含的某氨基酸序列

含有：

(a) 选自 SEQ ID NO 77-95 的氨基酸序列；

(b) 与 SEQ ID NO :77-95 相比有 1-10 个单氨基酸改变；

(c) 与 SEQ ID NO :77-95 中任一项的序列相同性至少 85% ;或

(d) 采用逐对比对算法与 SEQ ID NO :77-95 中任一项比对时,从 N 末端向 C 末端移动的各 x 个氨基酸的窗口中具有至少 $x \cdot y$ 个相同的比对氨基酸,其中 x 为 30 而 y 为 0.75,

其中所述免疫原性多肽在对象中引起与大肠杆菌 AcfD(orf3526) 蛋白基本相似的免疫应答。

46. 如权利要求 31 所述的免疫原性多肽片段,其特征在于,所述免疫原性多肽片段不含大肠杆菌 AcfD(orf3526) 蛋白最 N-末端的至少 10 个氨基酸,大肠杆菌 AcfD(orf3526) 蛋白最 N-末端的至少 20 个氨基酸,大肠杆菌 AcfD(orf3526) 蛋白最 N-末端的至少 25 个氨基酸,大肠杆菌 AcfD(orf3526) 蛋白最 N-末端的至少 30 个氨基酸,大肠杆菌 AcfD(orf3526) 蛋白最 N-末端的至少 33 个氨基酸。

47. 如权利要求 31 或 46 所述的免疫原性多肽片段,其特征在于,所述免疫原性多肽片段不含大肠杆菌 AcfD(orf3526) 蛋白最 C-末端的至少 125 个氨基酸,不含大肠杆菌 AcfD(orf3526) 蛋白最 C-末端的至少 150 个氨基酸,不含大肠杆菌 AcfD(orf3526) 蛋白最 C-末端的至少 175 个氨基酸,不含大肠杆菌 AcfD(orf3526) 蛋白最 C-末端的至少 200 个氨基酸,不含大肠杆菌 AcfD(orf3526) 蛋白最 C-末端的至少 210 个氨基酸或不含大肠杆菌 AcfD(orf3526) 蛋白最 C-末端的至少 217 个氨基酸。

48. 如权利要求 31-47 中任一项所述的免疫原性多肽片段,其特征在于,所述大肠杆菌 AcfD(orf3526) 蛋白具有选自 SEQ ID NO :1-19 的氨基酸序列。

49. 如权利要求 31-48 中任一项所述的免疫原性多肽片段,其特征在于,所述免疫原性多肽片段是分离、纯化或重组的。

50. 如权利要求 31-49 中任一项所述的免疫原性多肽片段,其特征在于,还包括佐剂。

51. 编码权利要求 31-48 中任一项所述免疫原性多肽片段的多核苷酸。

52. 一种大肠杆菌细胞,其含有编码权利要求 31-48 中任一项所述免疫原性多肽片段的质粒。

53. 一种疫苗组分,其含有权利要求 31-49 中任一项所述的免疫原性多肽片段。

54. 一种含有权利要求 53 所述疫苗组分的疫苗。

55. 如权利要求 54 所述的疫苗,所述疫苗还包含佐剂。

56. 如权利要求 54 或权利要求 55 所述的疫苗,其还包含选自下述的额外疫苗组分:脑膜炎奈瑟球菌 (*Neisseria meningitides*) 抗原,肺炎链球菌 (*Streptococcus pneumoniae*) 抗原,酿脓链球菌 (*Streptococcus pyogenes*) 抗原,粘膜炎莫拉菌 (*Moraxella catarrhalis*) 抗原,百日咳博德特菌 (*Bordetella pertussis*) 抗原,金黄色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*) 抗原,表皮葡萄球菌 (*Staphylococcus epidermis*) 抗原,破伤风梭菌 (*Clostridium tetani*) 抗原,白喉棒状杆菌 (*Corynebacterium diphtheriae*) 抗原,B 型流感嗜血杆菌 (*Haemophilus influenzae* type B(Hib)) 抗原,绿脓假单胞菌 (*Pseudomonas aeruginosa*) 抗原,嗜肺军团菌 (*Legionella pneumophila*) 抗原,无乳链球菌 (*Streptococcus agalactiae*) 抗原,淋病奈瑟球菌 (*Neisseria gonorrhoeae*) 抗原,

沙眼衣原体 (*Chlamydia trachomatis*) 抗原, 苍白密螺旋体 (*Treponemapallidum*) 抗原, 杜氏嗜血菌 (*Haemophilus ducreyi*) 抗原, 粪肠球菌 (*Enterococcus faecalis*) 抗原, 尿肠球菌 (*Enterococcus faecium*) 抗原, 幽门螺杆菌 (*Helicobacter pylori*) 抗原, 腐生性葡萄球菌 (*Staphylococcussaprophyticus*) 抗原, 小肠结肠炎耶尔森菌 (*Yersinia enterocolitica*) 抗原, 其他大肠杆菌抗原, 炭疽杆菌 (*Bacillus anthracis*) 抗原, 鼠疫耶尔森菌 (*Yersiniapestis*) 抗原, 结核分枝杆菌 (*Mycobacterium tuberculosis*) 抗原, 立克次体 (*Rickettsia*) 抗原, 单核细胞增生利斯特菌 (*Listeria monocytogenes*) 抗原, 肺炎衣原体 (*Chlamydia pneumoniae*) 抗原, 霍乱弧菌 (*Vibrio cholerae*) 抗原, 鼠伤寒沙门菌 (*Salmonella typhi*) 抗原, 布氏疏螺旋体 (*Borrelia burgdorferi*) 抗原, 牙龈卟啉单胞菌 (*Porphyromonas gingivalis*) 抗原和克雷伯菌 (*Klebsiella*) 抗原。

57. 一种含免疫原性多肽片段的免疫原性组合物, 所述免疫原性多肽片段含有的某氨基酸序列包含与 SEQ ID NO:77-95 至少达 90% 的序列相同性, 其中所述免疫原性多肽片段不含有大肠杆菌 AcfD(orf3526) 蛋白 C-末端的 180 个氨基酸, 或者不含有大肠杆菌 AcfD(orf3526) 蛋白 N-末端的 200 个氨基酸。

58. 如权利要求 57 所述的免疫原性组合物, 其特征在于, 所述大肠杆菌 AcfD(orf3526) 蛋白具有选自 SEQ ID NO:1-19 的氨基酸序列。

59. 如权利要求 57 或权利要求 58 所述的免疫原性组合物, 其还包含佐剂。

60. 如权利要求 59 所述的免疫原性组合物, 其特征在于, 所述佐剂包含 (a) 1-12% 体积的可代谢油, 和 (b) 0.2% -2.5% 重量的乳化剂, 所述可代谢油和所述乳化剂以含油滴水包油乳剂形式存在, 基本上所有油滴的直径小于 1 微米。

61. 如权利要求 59 所述的免疫原性组合物, 其特征在于, 所述佐剂包含 (a) 4-5% 体积的角鲨烯, 和 (b) 约 1% 的包含聚氧乙烯去水山梨糖醇单油酸酯和去水山梨糖醇三油酸酯的乳化剂, 其中所述角鲨烯和所述乳化剂以含油滴的水包油乳剂形式存在, 基本上所有油滴的直径都小于 1 微米。

62. 引起抵御大肠杆菌的免疫应答的方法, 包括给予对象权利要求 16-18、28-30、42-44 和 54-56 中任一项所述的疫苗或权利要求 57-61 中任一项所述的免疫原性组合物。

脱毒大肠杆菌免疫原

[0001] 本申请请求 2009 年 7 月 16 日提交的美国临时申请 61/226,219 和 2009 年 12 月 29 日提交的美国临时申请 61/290,654 的权益,这两项申请的全部内容通过引用纳入本文。

技术领域

[0002] 本发明涉及针对病原性大肠杆菌 (*Escherichia coli*) 菌株的免疫。

背景技术

[0003] 通常将大肠杆菌菌株分类为共生性或致病性,并将致病性菌株再细分为肠部或肠外菌株。致病性大肠杆菌在参考文献 1 中有详细讨论,其分成多种不同致病型,即用一组共同的毒力因子导致共同疾病的一组大肠杆菌菌株。菌株的致病性分型是常规技术,可用基因分型或表型分型进行。近期一项基于基因分型的致病性分型法 [2] 采用 DNA 微阵列

[0004] 肠部菌株中,已知至少 6 种充分描述的致病型:肠致病性 (EPEC)、肠出血性 (EHEC)、肠凝聚性 (EAEC)、肠侵袭性 (EIEC)、肠产毒性 (ETEC) 和扩散粘附性 (DAEC)。

[0005] 大肠杆菌的肠外致病性菌株(或‘ExPEC’菌株 [3,4]) 包括尿致病性 (UPEC) 菌株、新生儿脑膜炎 (NMEC) 菌株和败血症相关菌株 (SEPEC)。ExPEC 是尿路感染的最常见病因,也是人类新生儿脑膜炎和新生儿败血症的主要原因之一,可引起严重并发症和死亡。其他类型的肠外感染包括骨髓炎,肺部、腹内、软组织和血管内的器械相关感染。人以外的另一 ExPEC 致病型是禽致病性 (APEC),导致家禽肠外感染。

[0006] 以前的 ExPEC 疫苗大多数基于细胞裂解物或细胞结构。SOLCOUROVAC™ 包括 10 种不同的热灭活细菌,包括 6 种 ExPEC 菌株。URO-VAXOM™ 是口服片剂疫苗,包含 18 种选定大肠杆菌菌株的冻干细菌裂解物。百特疫苗公司 (Baxter Vaccines) 开发了基于来自 6-10 种不同菌株菌毛的 UTI 疫苗。米迪缪尼公司 (MedImmune) 基于 FimH 粘附素复合物开发了名为 MEDI 516 的产品。相反,参考文献 5 和 6 公开了来自 ExPEC 菌株的具体免疫原,可用作针对 NMEC 和 UPEC 菌株的明确疫苗的基础。

[0007] 本发明的目的是提供用于免疫以抵御致病型大肠杆菌菌株的进一步且更好的抗原,更具体地,抵御肠致病型(如,EAEC、EIEC、EPEC 和 ETEC 菌株)以及 ExPEC 致病型的抗原,特别是经脱毒从而能用作免疫接种的组分或者经截短但不降低其所引起的免疫应答以改善表达与纯化的抗原。

发明内容

[0008] 参考文献 5 公开的许多抗原中,其一标注为辅助定居因子 D(“AcfD”)前体 (orf3526) (该文献中的 SEQ ID NO:7051 和 7052,本文的 SEQ ID NO:1)。参考文献 5 公开了来自 NMEC 菌株 IHE3034 的序列,本发明是基于在其他致病型包括 APEC、UPEC、EAEC、EIEC、EPEC 和 ETEC 菌株中鉴定的 ExPEC ‘AcfD 前体’ (orf3526) 变体。与参考文献 5 的公开不同,这些变体可治疗肠致病型特别有用。因此,本发明提供这些变体,及其在免疫患者抵御大肠杆菌感染中的用途。此外,本公开包括所有大肠杆菌致病型的 AcfD (orf3526)

蛋白的片段和突变体,其中所述片段比全长蛋白的溶解度有提高,而在对象中引起的免疫应答与全长蛋白所引起的基本相似。本公开还包括所有大肠杆菌致病型的 AcfD(orf3526)蛋白的片段和突变体,其中所述片段比全长蛋白的毒性有减弱,而在对象中引起的免疫应答与全长蛋白所引起的基本相似。此外,本公开包括所有大肠杆菌致病型的 AcfD(orf3526)蛋白的片段和突变体,其中所述片段在对象中引起的免疫应答与全长蛋白所引起的基本相似,而就大肠杆菌中表达时的纯化而言具有改进的特性。

[0009] 本发明所用多肽

[0010] 本发明提供含大肠杆菌 AcfD(orf3526) 多肽的免疫原性多肽,所述多肽相对大肠杆菌 AcfD(orf3526) 蛋白具有突变,该突变使所述免疫原性多肽的毒性相对大肠杆菌 AcfD(orf3526) 蛋白有减弱,且所述免疫原性多肽在对象中引起与大肠杆菌 AcfD(orf3526) 蛋白基本相似的免疫应答。

[0011] 大肠杆菌 AcfD(orf3526) 蛋白可具有选自 SEQ ID NO :1-19 的氨基酸序列。

[0012] 减弱毒性的示范性突变包括缺失部分或全部锌素金属蛋白酶(zincinmetalloprotease) 结构域和锌素金属蛋白酶结构域内降低蛋白酶活性的点突变。在某些情况下,所述点突变是锌结合残基的突变或催化残基的突变。优选的点突变是基于与 SEQ ID NO :1 比对的 1305 号氨基酸的取代。

[0013] 示范性缺失包括下述去除:大肠杆菌 AcfD(orf3526) 蛋白最 C-末端的至少 100 个氨基酸,大肠杆菌 AcfD(orf3526) 蛋白最 C-末端的至少 200 个氨基酸,大肠杆菌 AcfD(orf3526) 蛋白最 C-末端的至少 300 个氨基酸,大肠杆菌 AcfD(orf3526) 蛋白最 C-末端的至少 400 个氨基酸,大肠杆菌 AcfD(orf3526) 蛋白最 C-末端的至少 500 个氨基酸,大肠杆菌 AcfD(orf3526) 蛋白最 C-末端的至少 600 个氨基酸,大肠杆菌 AcfD(orf3526) 蛋白最 C-末端的至少 700 个氨基酸,大肠杆菌 AcfD(orf3526) 蛋白最 C-末端的至少 750 个氨基酸或大肠杆菌 AcfD(orf3526) 蛋白最 C-末端的至少 758 个氨基酸;或不含大肠杆菌 AcfD(orf3526) 蛋白最 N-末端的至少 100 个氨基酸,大肠杆菌 AcfD(orf3526) 蛋白最 N-末端的至少 200 个氨基酸,大肠杆菌 AcfD(orf3526) 蛋白最 N-末端的至少 300 个氨基酸,大肠杆菌 AcfD(orf3526) 蛋白最 N-末端的至少 400 个氨基酸,大肠杆菌 AcfD(orf3526) 蛋白最 N-末端的至少 500 个氨基酸,大肠杆菌 AcfD(orf3526) 蛋白最 N-末端的至少 600 个氨基酸,大肠杆菌 AcfD(orf3526) 蛋白最 N-末端的至少 700 个氨基酸,大肠杆菌 AcfD(orf3526) 蛋白最 N-末端的至少 750 个氨基酸或大肠杆菌 AcfD(orf3526) 蛋白最 N-末端的至少 760 个氨基酸。

[0014] 本发明提供包含大肠杆菌 AcfD(orf3526) 多肽的免疫原性多肽,其中所述免疫原性多肽包含的某氨基酸序列含有:

[0015] (a) 选自 SEQ ID NO 20-76 的氨基酸序列;

[0016] (b) 与 SEQ ID NO :20-76 中任一项的序列相同性至少 a%;或

[0017] (c) 与 (a) 或 (b) 的序列相比,含有 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 个(或更多个)单氨基酸改变(缺失、插入、取代),这些改变可以位于不同位置或连续出现;和/或

[0018] (d) 用逐对比对算法与 SEQ ID NO :20-76 中任一项比对时,每个从 N-末端向 C-末端移动的 x 个氨基酸的窗口(使得在 p(p > x) 个氨基酸上比对时,存在 p-x+1 个这种窗口)具有至少 x · y 个相同的比对氨基酸,其中:x 选自 20、25、30、35、40、45、50、60、70、80、

90、100、150、200； y 选自 0.50、0.60、0.70、0.75、0.80、0.85、0.90、0.91、0.92、0.93、0.94、0.95、0.96、0.97、0.98、0.99；且如果 $x \cdot y$ 不是整数，则四舍五入至整数，

[0019] 其中所述免疫原性多肽相对大肠杆菌 AcfD(orf3526) 蛋白具有突变，该突变使所述免疫原性多肽的毒性相对大肠杆菌 AcfD(orf3526) 蛋白有减弱，且其中所述免疫原性多肽在对象中引起与大肠杆菌 AcfD(orf3526) 蛋白基本相似的免疫应答。

[0020] 优选的逐对比对算法是 Needleman-Wunsch 全局比对算法 [139]，使用默认参数（如缺口开放罚分 = 10.0，缺口延伸罚分 = 0.5，使用 EBLOSUM62 积分矩阵）。用 EMBOSS 软件包中的 needle 工具能方便地实施这种算法 [8]。

[0021] 这些多肽包括 SEQ ID NO 20-76 的其他脱毒变体，包括等位基因变体、多态性形式、同源物、直向同源物、旁系同源物、突变体等。

[0022] a 值可选自 50%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、87.5%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5% 或更高。

[0023] 前述免疫原性多肽还可相对大肠杆菌 AcfD(orf3526) 蛋白含有缺失，该缺失使所述免疫原性多肽的溶解度相对大肠杆菌 AcfD(orf3526) 蛋白有提高，而所述免疫原性多肽仍在对象中引起与大肠杆菌 AcfD(orf3526) 蛋白基本相似的免疫应答。

[0024] 提高溶解度的示范性缺失包括去除直至 gly-ser 区的几乎全部 N-末端氨基酸，去除 N-末端富脯氨酸重复的全部或部分，或两者都去除。如权利要求 8 所述的免疫原性多肽，其中所述缺失是下述去除：与大肠杆菌 AcfD(orf3526) 蛋白相比最 N-末端的至少 20 个氨基酸，与大肠杆菌 AcfD(orf3526) 蛋白相比最 N-末端的至少 30 个氨基酸，与大肠杆菌 AcfD(orf3526) 蛋白相比最 N-末端的至少 38 个氨基酸，与大肠杆菌 AcfD(orf3526) 蛋白相比最 N-末端的至少 40 个氨基酸，与大肠杆菌 AcfD(orf3526) 蛋白相比最 N-末端的至少 50 个氨基酸，与大肠杆菌 AcfD(orf3526) 蛋白相比最 N-末端的至少 60 个氨基酸，与大肠杆菌 AcfD(orf3526) 蛋白相比最 N-末端的至少 70 个氨基酸，与大肠杆菌 AcfD(orf3526) 蛋白相比最 N-末端的至少 80 个氨基酸，与大肠杆菌 AcfD(orf3526) 蛋白相比最 N-末端的至少 90 个氨基酸或与大肠杆菌 AcfD(orf3526) 蛋白相比最 N-末端的至少 94 个氨基酸。

[0025] 本发明还提供大肠杆菌 AcfD(orf3526) 多肽的免疫原性多肽片段，其中所述免疫原性多肽片段包含的某氨基酸序列含有：

[0026] (a) 选自 SEQ ID NO 77-95 的氨基酸序列；

[0027] (b) 与 SEQ ID NO :77-95 中任一项的序列相同性至少 $a\%$ ；或

[0028] (c) 与 (a) 或 (b) 的序列相比，含有 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 个（或更多个）单氨基酸改变（缺失、插入、取代），这些改变可以位于不同位置或连续出现；和 / 或

[0029] (d) 用逐对比对算法与 SEQ ID NO :77-95 中任一项比对时，每个从 N-末端向 C-末端移动的 x 个氨基酸的窗口（使得在 p ($p > x$) 个氨基酸上比对时，存在 $p-x+1$ 个这种窗口）具有至少 $x \cdot y$ 个相同的比对氨基酸，其中： x 选自 20、25、30、35、40、45、50、60、70、80、90、100、150、200； y 选自 0.50、0.60、0.70、0.75、0.80、0.85、0.90、0.91、0.92、0.93、0.94、0.95、0.96、0.97、0.98、0.99；且如果 $x \cdot y$ 不是整数，则四舍五入至整数，

[0030] 其中所述免疫原性多肽片段的毒性低于大肠杆菌 AcfD(orf3526) 蛋白，且其中所述免疫原性多肽片段在对象中引起与大肠杆菌 AcfD(orf3526) 蛋白基本相似的免疫应答。

[0031] 优选的逐对比对算法是 Needleman-Wunsch 全局比对算法 [7]，使用默认参数（如

缺口开放罚分 = 10.0, 缺口延伸罚分 = 0.5, 使用 EBLOSUM62 积分矩阵)。用 EMBOSS 软件包中的 needle 工具能方便地实施这种算法 [8]。

[0032] 这些多肽包括 SEQ ID NO 77-95 的其他脱毒变体, 包括等位基因变体、多态性形式、同源物、直向同源物、旁系同源物、突变体等。

[0033] a 值可选自 50%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、87.5%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5% 或更高。

[0034] 在某些实施方式中, 所述免疫原性多肽片段不含大肠杆菌 AcfD(orf3526) 蛋白最 N-末端的至少 10 个氨基酸, 大肠杆菌 AcfD(orf3526) 蛋白最 N-末端的至少 20 个氨基酸, 大肠杆菌 AcfD(orf3526) 蛋白最 N-末端的至少 25 个氨基酸, 大肠杆菌 AcfD(orf3526) 蛋白最 N-末端的至少 30 个氨基酸, 或大肠杆菌 AcfD(orf3526) 蛋白最 N-末端的至少 33 个氨基酸。

[0035] 在某些实施方式(其可与前述实施方式组合)中, 所述免疫原性多肽片段不含大肠杆菌 AcfD(orf3526) 蛋白最 C-末端的至少 125 个氨基酸, 不含大肠杆菌 AcfD(orf3526) 蛋白最 C-末端的至少 150 个氨基酸, 不含大肠杆菌 AcfD(orf3526) 蛋白最 C-末端的至少 175 个氨基酸, 不含大肠杆菌 AcfD(orf3526) 蛋白最 C-末端的至少 200 个氨基酸, 不含大肠杆菌 AcfD(orf3526) 蛋白最 C-末端的至少 210 个氨基酸或不含大肠杆菌 AcfD(orf3526) 蛋白最 C-末端的至少 217 个氨基酸。

[0036] 本发明还提供包含大肠杆菌 AcfD(orf3526) 多肽的免疫原性多肽片段, 其中所述免疫原性多肽包含的某氨基酸序列含有:

[0037] (a) 选自 SEQ ID NO 20-76 的氨基酸序列;

[0038] (b) 与 SEQ ID NO:20-76 中任一项的序列相同性至少 a%; 或

[0039] (c) 与 (a) 或 (b) 的序列相比, 含有 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 个(或更多个) 单氨基酸改变(缺失、插入、取代), 这些改变可以位于不同位置或连续出现; 和/或

[0040] (d) 用逐对比对算法与 SEQ ID NO:20-76 中任一项比对时, 每个从 N-末端向 C-末端移动的 x 个氨基酸的窗口(使得在 p(p > x) 个氨基酸上比对时, 存在 p-x+1 个这种窗口) 具有至少 x · y 个相同的比对氨基酸, 其中: x 选自 20、25、30、35、40、45、50、60、70、80、90、100、150、200; y 选自 0.50、0.60、0.70、0.75、0.80、0.85、0.90、0.91、0.92、0.93、0.94、0.95、0.96、0.97、0.98、0.99; 且如果 x · y 不是整数, 则四舍五入至整数,

[0041] 其中所述免疫原性多肽片段在对象中引起与大肠杆菌 AcfD(orf3526) 蛋白基本相似的免疫应答。

[0042] 优选的逐对比对算法是 Needleman-Wunsch 全局比对算法 [7], 使用默认参数(如缺口开放罚分 = 10.0, 缺口延伸罚分 = 0.5, 使用 EBLOSUM62 积分矩阵)。用 EMBOSS 软件包中的 needle 工具能方便地实施这种算法 [8]。

[0043] 这些多肽包括 SEQ ID NO 20-76 的其他变体, 包括等位基因变体、多态性形式、同源物、直向同源物、旁系同源物、突变体等。

[0044] a 值可选自 50%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、87.5%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5% 或更高。

[0045] 示范性片段将不含有: 大肠杆菌 AcfD(orf3526) 蛋白最 C-末端的至少 100 个氨基酸, 大肠杆菌 AcfD(orf3526) 蛋白最 C-末端的至少 200 个氨基酸, 大肠杆菌 AcfD(orf3526)

蛋白最 C-末端的至少 300 个氨基酸,大肠杆菌 AcfD(orf3526) 蛋白最 C-末端的至少 400 个氨基酸,大肠杆菌 AcfD(orf3526) 蛋白最 C-末端的至少 500 个氨基酸,大肠杆菌 AcfD(orf3526) 蛋白最 C-末端的至少 600 个氨基酸,大肠杆菌 AcfD(orf3526) 蛋白最 C-末端的至少 700 个氨基酸,大肠杆菌 AcfD(orf3526) 蛋白最 C-末端的至少 750 个氨基酸或大肠杆菌 AcfD(orf3526) 蛋白最 C-末端的至少 758 个氨基酸;或不含有:大肠杆菌 AcfD(orf3526) 蛋白最 N-末端的至少 100 个氨基酸,大肠杆菌 AcfD(orf3526) 蛋白最 N-末端的至少 200 个氨基酸,大肠杆菌 AcfD(orf3526) 蛋白最 N-末端的至少 300 个氨基酸,大肠杆菌 AcfD(orf3526) 蛋白最 N-末端的至少 400 个氨基酸,大肠杆菌 AcfD(orf3526) 蛋白最 N-末端的至少 500 个氨基酸,大肠杆菌 AcfD(orf3526) 蛋白最 N-末端的至少 600 个氨基酸,大肠杆菌 AcfD(orf3526) 蛋白最 N-末端的至少 700 个氨基酸,大肠杆菌 AcfD(orf3526) 蛋白最 N-末端的至少 750 个氨基酸或大肠杆菌 AcfD(orf3526) 蛋白最 N-末端的至少 760 个氨基酸。

[0046] 前述免疫原性多肽相对大肠杆菌 AcfD(orf3526) 蛋白还可含有缺失,该缺失使所述免疫原性多肽的溶解度相对大肠杆菌 AcfD(orf3526) 蛋白有提高,而所述免疫原性多肽仍在对象中引起与大肠杆菌 AcfD(orf3526) 蛋白基本相似的免疫应答。

[0047] 提高溶解度的示范性缺失包括去除直至 gly-ser 区的几乎全部 N-末端氨基酸,去除 N-末端富脯氨酸重复的全部或部分,或两者都去除。如权利要求 8 所述的免疫原性多肽,其中所述缺失是下述去除:与大肠杆菌 AcfD(orf3526) 蛋白相比最 N-末端的至少 20 个氨基酸,与大肠杆菌 AcfD(orf3526) 蛋白相比最 N-末端的至少 20 个氨基酸,与大肠杆菌 AcfD(orf3526) 蛋白相比最 N-末端的至少 30 个氨基酸,与大肠杆菌 AcfD(orf3526) 蛋白相比最 N-末端的至少 38 个氨基酸,与大肠杆菌 AcfD(orf3526) 蛋白相比最 N-末端的至少 40 个氨基酸,与大肠杆菌 AcfD(orf3526) 蛋白相比最 N-末端的至少 50 个氨基酸,与大肠杆菌 AcfD(orf3526) 蛋白相比最 N-末端的至少 60 个氨基酸,与大肠杆菌 AcfD(orf3526) 蛋白相比最 N-末端的至少 70 个氨基酸,与大肠杆菌 AcfD(orf3526) 蛋白相比最 N-末端的至少 80 个氨基酸,与大肠杆菌 AcfD(orf3526) 蛋白相比最 N-末端的至少 90 个氨基酸或与大肠杆菌 AcfD(orf3526) 蛋白相比最 N-末端的至少 94 个氨基酸。

[0048] 大肠杆菌 AcfD(orf3526) 蛋白可具有选自 SEQ ID NO:1-19 的氨基酸序列。

[0049] 本发明还提供大肠杆菌 AcfD(orf3526) 多肽的免疫原性多肽片段,其中所述免疫原性多肽片段包含的某氨基酸序列含有:

[0050] (a) 选自 SEQ ID NO:77-95 的氨基酸序列;

[0051] (b) 与 SEQ ID NO:77-95 中任一项的序列相同性至少 a%;或

[0052] (c) 与 (a) 或 (b) 的序列相比,含有 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 个(或更多个)单氨基酸改变(缺失、插入、取代),这些改变可以位于不同位置或连续出现;和/或

[0053] (d) 用逐对比对算法与 SEQ ID NO:77-95 中任一项比对时,每个从 N-末端向 C-末端移动的 x 个氨基酸的窗口(使得在 p(p > x) 个氨基酸上比对时,存在 p-x+1 个这种窗口)具有至少 x · y 个相同的比对氨基酸,其中:x 选自 20、25、30、35、40、45、50、60、70、80、90、100、150、200;y 选自 0.50、0.60、0.70、0.75、0.80、0.85、0.90、0.91、0.92、0.93、0.94、0.95、0.96、0.97、0.98、0.99;且如果 x · y 不是整数,则四舍五入至整数,

[0054] 其中所述免疫原性多肽片段在对象中引起与大肠杆菌 AcfD(orf3526) 蛋白基本

相似的免疫应答。

[0055] 优选的逐对比对算法是 Needleman-Wunsch 全局比对算法 [7], 使用默认参数 (如缺口开放罚分 = 10.0, 缺口延伸罚分 = 0.5, 使用 EBLOSUM62 积分矩阵)。用 EMBOSS 软件包中的 needle 工具能方便地实施这种算法 [8]。

[0056] 这些多肽包括 SEQ ID NO 77-95 的其他变体, 包括等位基因变体、多态性形式、同源物、直向同源物、旁系同源物、突变体等。

[0057] a 值可选自 50%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、87.5%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5% 或更高。

[0058] 在某些实施方式中, 所述免疫原性多肽片段不含大肠杆菌 AcfD(orf3526) 蛋白最 N-末端的至少 10 个氨基酸, 大肠杆菌 AcfD(orf3526) 蛋白最 N-末端的至少 20 个氨基酸, 大肠杆菌 AcfD(orf3526) 蛋白最 N-末端的至少 25 个氨基酸, 大肠杆菌 AcfD(orf3526) 蛋白最 N-末端的至少 30 个氨基酸, 大肠杆菌 AcfD(orf3526) 蛋白最 N-末端的至少 33 个氨基酸。

[0059] 在某些实施方式 (其可与前述实施方式组合) 中, 所述免疫原性多肽片段不含大肠杆菌 AcfD(orf3526) 蛋白最 C-末端的至少 125 个氨基酸, 不含大肠杆菌 AcfD(orf3526) 蛋白最 C-末端的至少 150 个氨基酸, 不含大肠杆菌 AcfD(orf3526) 蛋白最 C-末端的至少 175 个氨基酸, 不含大肠杆菌 AcfD(orf3526) 蛋白最 C-末端的至少 200 个氨基酸, 不含大肠杆菌 AcfD(orf3526) 蛋白最 C-末端的至少 210 个氨基酸或不含大肠杆菌 AcfD(orf3526) 蛋白最 C-末端的至少 217 个氨基酸。

[0060] 本发明还提供含大肠杆菌 AcfD(orf3526) 多肽的免疫原性多肽片段的免疫原性组合物, 其中所述免疫原性多肽片段包含与 SEQ ID NO:77-95 中任一项的序列相同性至少为 a% 的氨基酸序列, 其中所述免疫原性多肽片段在对象中引起与大肠杆菌 AcfD(orf3526) 蛋白基本相似的免疫应答, 且其中所述免疫原性多肽片段不含有大肠杆菌 AcfD(orf3526) 蛋白最 C-末端的至少 125 个氨基酸, 大肠杆菌 AcfD(orf3526) 蛋白最 C-末端的至少 150 个氨基酸, 大肠杆菌 AcfD(orf3526) 蛋白最 C-末端的至少 175 个氨基酸, 大肠杆菌 AcfD(orf3526) 蛋白最 C-末端的至少 200 个氨基酸, 大肠杆菌 AcfD(orf3526) 蛋白最 C-末端的至少 210 个氨基酸, 大肠杆菌 AcfD(orf3526) 蛋白最 C-末端的至少 217 个氨基酸。

[0061] 优选的逐对比对算法是 Needleman-Wunsch 全局比对算法 [7], 使用默认参数 (如缺口开放罚分 = 10.0, 缺口延伸罚分 = 0.5, 使用 EBLOSUM62 积分矩阵)。用 EMBOSS 软件包中的 needle 工具能方便地实施这种算法 [8]。

[0062] 这些多肽包括 SEQ ID NO 77-95 的其他变体, 包括等位基因变体、多态性形式、同源物、直向同源物、旁系同源物、突变体等。

[0063] a 值可选自 50%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、87.5%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5% 或更高。

[0064] 在某些实施方式中, 所述免疫原性组合物中的免疫原性多肽片段不含大肠杆菌 AcfD(orf3526) 蛋白最 N-末端的至少 10 个氨基酸, 大肠杆菌 AcfD(orf3526) 蛋白最 N-末端的至少 20 个氨基酸, 大肠杆菌 AcfD(orf3526) 蛋白最 N-末端的至少 25 个氨基酸, 大肠杆菌 AcfD(orf3526) 蛋白最 N-末端的至少 30 个氨基酸, 大肠杆菌 AcfD(orf3526) 蛋白最

N-末端的至少 33 个氨基酸。

[0065] 所述免疫原性组合物还可包含佐剂,在某些实施方式中,所述佐剂含 1-12% 体积的可代谢油和 0.2% -2.5% 重量的乳化剂,其中所述可代谢油和乳化剂以含油滴的水包油乳剂形式存在,几乎所有油滴的直径都小于 1 微米;4-5% 体积的角鲨烯,和 (b) 约 1% 包含聚氧乙烯去水山梨糖醇单油酸酯和去水山梨糖醇三油酸酯的乳化剂,其中所述角鲨烯和乳化剂以含油滴的水包油乳剂形式存在,几乎所有油滴的直径都小于 1 微米;或者 MF59(TM)。

[0066] 前述脱毒免疫原性多肽和免疫原性多肽片段优选保留 SEQ ID NO 1-19 的至少一个表位或免疫原性片段。片段内的表位可以是 B 细胞表位和 / 或 T 细胞表位。这类表位可凭经验确定(如利用 PEPSCAN[9,10] 或相似方法),或它们可被预测(如利用 Jameson-Wolf 抗原性指数 [11]、基于矩阵的方法 [12]、MAPITOPE[13]、TEPITOPE[14,15]、神经网络 [16]、OptiMer 和 EpiMer[17,18]、ADEPT[19]、T 位点 (Tsites) [20]、亲水性 [21]、抗原性指数 [22] 或参考文献 23-27 公开的方法等)。表位是抗体或 T 细胞受体的抗原结合位点识别并结合的抗原的某部分,它们也称作“抗原决定簇”。

[0067] 前述脱毒免疫原性多肽和免疫原性多肽片段包括但不限于:用在合适组合物中给予对象时分别诱发识别衍生所述免疫原性多肽的 SEQ ID NO 1-19 的分离全长多肽的抗体或 T 细胞介导免疫应答的免疫原性多肽,所述组合物可包含佐剂(包括但不限于下文“免疫原性组合物与药物”部分中所列或讨论的任何佐剂)或与所述多肽偶联的适当载体。

[0068] 前述脱毒免疫原性多肽和免疫原性多肽片段包括但不限于:用在合适组合物中给予对象时分别诱发识别衍生所述免疫原性片段的 SEQ ID NO 1-19 的分离全长多肽的抗体或 T 细胞介导免疫应答的免疫原性多肽,所述组合物可包含佐剂(包括但不限于下文“免疫原性组合物与药物”部分中所列或讨论的任何佐剂)或与所述多肽偶联的适当载体。

[0069] 前述脱毒免疫原性多肽和免疫原性多肽片段包括但不限于:用在合适组合物中给予对象时分别诱发识别衍生所述免疫原性片段的 SEQ ID NO 1-19 的分离全长多肽的抗体或 T 细胞介导免疫应答的免疫原性多肽,所述组合物可包含佐剂(包括但不限于下文“免疫原性组合物与药物”部分中所列或讨论的任何佐剂)或与所述多肽偶联的适当载体。

[0070] 与 SEQ ID NO 1-19 中任一项相比,本发明的脱毒多肽可包含一个或多个(例如,1、2、3、4、5、6、7、8、9 个等)氨基酸取代,如保守取代(即某一氨基酸被具有相关侧链的另一氨基酸取代)。遗传编码的氨基酸通常分为四类:(1) 酸性,即天冬氨酸、谷氨酸;(2) 碱性,即赖氨酸、精氨酸、组氨酸;(3) 非极性,即丙氨酸、缬氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、脯氨酸、苯丙氨酸、甲硫氨酸、色氨酸;和(4) 不带电的极性氨基酸,即甘氨酸、天冬酰胺、谷氨酰胺、胱氨酸、丝氨酸、苏氨酸、酪氨酸。有时将苯丙氨酸、色氨酸和酪氨酸一起称为芳族氨基酸。通常,这些家族中的单个氨基酸的替换不会对生物活性产生重要影响。

[0071] 相对 SEQ ID NO 1-19 中任一项,脱毒多肽可包括一个或多个(例如,1、2、3、4、5、6、7、8、9 个等)单氨基酸缺失。类似地,相对 SEQ ID NO 1-19 中任一项,多肽可包括一个或多个(例如,1、2、3、4、5、6、7、8、9 个等)插入(例如,各插入 1、2、3、4 或 5 个氨基酸)。

[0072] 通常,当本发明的脱毒多肽或免疫原性多肽片段包含的某序列与 SEQ ID NO 1-19 其一的完全序列不相同(例如,当它包含的某序列与后者的序列相同性 < 100%,或当它包含后者的片段时),优选所述多肽能引起识别完整 SEQ ID 序列所组成多肽的抗体,即所述抗体结合所述 SEQ ID NO 1-19 中的一个或多个。这种抗体能分别特异性结合 SEQ ID NO

1-19, 而与其他非 AcfD(orf3526) 蛋白结合亲和性不会显著高于所述抗体与人血清白蛋白间亲和性, 人血清白蛋白为非特异性结合标准参比。

[0073] 本发明所用多肽可采取各种形式(如天然多肽、融合多肽、糖基化多肽、非糖基化多肽、脂化多肽、非脂化多肽、磷酸化多肽、非磷酸化多肽、肉豆蔻酰化多肽、非肉豆蔻酰化多肽、单体、多聚体、颗粒、变性多肽等)。例如, 本发明的多肽可含有脂化的 N- 末端半胱氨酸(例如, SEQ ID NO:1-19 的 Cys-24)。

[0074] 本发明所用多肽可通过各种方式(如重组表达、由细胞培养物纯化、化学合成等)制备。优选重组表达的蛋白。

[0075] 本发明所用多肽优选以纯化或基本纯化, 即基本不含其它多肽(如不含天然产生的多肽)、特别是不含其它大肠杆菌或宿主细胞多肽的形式提供, 本发明多肽的纯度通常为至少约 50 重量%, 通常至少约 90%, 即组成中少于约 50%, 更优选少于约 10%(如 5%) 是其它表达的多肽。因此, 组合物中的抗原是与表达该分子的完整生物体分离的。

[0076] 本发明所用多肽优选是大肠杆菌多肽。此类多肽可进一步选自 NMEC、APEC、UPEC、EAEC、EIEC、EPEC 和 ETEC 大肠杆菌多肽。

[0077] 术语“多肽”指任何长度的氨基酸聚合物。该聚合物可以是线性或支链聚合物, 可包含修饰的氨基酸, 可被非氨基酸打断。该术语也包括天然方式或通过人工介入修饰的氨基酸聚合物; 例如, 二硫键形成、糖基化、脂化、乙酰化、磷酸化或任何其它操作或修饰, 如与标记组分偶联。也包括, 例如, 含有一个或多个氨基酸类似物(包括例如, 非天然氨基酸等), 以及本领域已知的其它修饰的多肽。多肽可以以单链或结合链的形式产生。

[0078] 本发明提供含有序列 -P-Q- 或 -Q-P- 的多肽, 其中: -P- 是上述氨基酸序列, -Q- 不是上述序列, 即本发明提供融合蛋白。-P- 的 N- 末端密码子不是 ATG 且此密码子未出现在多肽的 N 末端时, 它将被翻译成该密码子的标准氨基酸, 而不是 Met。然而, 当该密码子位于多肽 N 末端时, 它将被翻译成 Met。-Q- 部分的例子包括但不限于: 组氨酸标签(即 His_n, 其中 n = 3、4、5、6、7、8、9、10 或更高)、麦芽糖结合蛋白或谷胱甘肽 -S- 转移酶 (GST)。

[0079] 本发明还提供含本发明多肽的寡聚蛋白。所述寡聚体可以是二聚体、三聚体、四聚体等。所述寡聚体可以是均寡聚体或异寡聚体。寡聚体中的多肽可共价或非共价结合。

[0080] 可由本领域技术人员可用的任何方法比较该多肽在对象中引起的免疫应答与全长蛋白所引起免疫应答。下文实施例中所用的一种简单方法涉及免疫模型对象如小鼠然后用致死剂量的大肠杆菌攻击。为了恰当的比较, 本领域技术人员自然会选择相同佐剂如完全弗氏佐剂。在此类测试中, 例如, 当所述多肽提供的保护是全长蛋白所提供保护的至少 70%、全长蛋白所提供保护的至少 80%、全长蛋白所提供保护的至少 85%、全长蛋白所提供保护的至少 90%、全长蛋白所提供保护的至少 95%、全长蛋白所提供保护的至少 97%、全长蛋白所提供保护的至少 98% 或全长蛋白所提供保护的至少 99% 时, 本发明的免疫原性多肽片段在对象中引起基本相似的免疫应答(即, 将提供基本相同的保护以抵御致死攻击)。

[0081] 将与所述免疫原性多肽片段进行比较(就溶解度、毒性和所引起的免疫应答而言)的全长 AcfD(orf3526) 蛋白可以是任何代表性大肠杆菌 AcfD(orf3526) 蛋白, 包括但不限于 SEQ ID NO 1-19。在优选实施方式中, 所述 AcfD(orf3526) 蛋白是获得所述免疫原性多肽的相应全长蛋白。

[0082] 本发明还提供产生本发明多肽的方法,该方法包括在诱导多肽表达的条件下培养用本发明核酸转化的宿主细胞的步骤。然后可纯化所述多肽,例如从培养上清液中纯化。

[0083] 本发明提供大肠杆菌细胞,其含有本发明多肽的编码质粒。所述大肠杆菌细胞的染色体可包含 *AcfD*(*orf3526*) 的同源物,或可以没有此类同源物,但两种情况下本发明的多肽都可从质粒表达。质粒可包括标记编码基因等。下文给出合适质粒的这些及其它细节。

[0084] 虽然可以在大肠杆菌 (*E. coli*) 菌株中表达本发明多肽,但本发明通常使用异源宿主进行表达。异源宿主可以是原核(例如细菌)或真核生物。合适的宿主包括但不限于枯草杆菌 (*Bacillus subtilis*)、霍乱弧菌 (*Vibrio cholerae*)、伤寒沙门菌 (*Salmonella typhi*)、鼠伤寒沙门菌 (*Salmonella typhimurium*)、乳酰胺奈瑟菌 (*Neisseria lactamica*)、灰色奈瑟菌 (*Neisseria cinerea*)、分枝杆菌 (*Mycobacteria*) (如结核分支杆菌 (*M. tuberculosis*))、酵母等。

[0085] 本发明提供一种产生本发明多肽的方法,所述方法包括通过化学方式合成所述多肽的至少一部分的步骤。

[0086] 前述蛋白、多肽、杂合多肽、表位和免疫原性片段中的任一项及全部可以是多种形式中的任一种,包括但不限于重组、分离或基本纯化的(和天然状态下与此类蛋白、多肽、杂合多肽、表位及免疫原性片段共存的材料相分离)。

[0087] 核酸

[0088] 本发明也提供编码本发明多肽和杂合多肽的核酸。还提供包含编码一种或多种本发明多肽或杂合多肽的核苷酸序列的核酸。

[0089] 本发明也提供所含核苷酸序列与这些核苷酸序列有序列相同性的核酸。序列之间的相同性优选通过 Smith-Waterman 同源性搜索算法(如上所述)确定。这类核酸包括使用替代密码子编码相同氨基酸的核酸。

[0090] 本发明也提供可与这些核酸杂交的核酸。可以在不同“严谨性”的条件下进行杂交反应。提高杂交反应严谨性的条件是本领域众所周知的,且已公开过[如参考文献 211 的第 7.52 页]。相关条件的例子包括(按严谨性提高的顺序):培育温度 25°C、37°C、50°C、55°C 和 68°C;缓冲液浓度 10x SSC、6x SSC、1x SSC、0.1x SSC(其中 SSC 是 0.15M NaCl 和 15mM 柠檬酸盐缓冲液)和使用其它缓冲液体系的等同条件;甲酰胺浓度 0%、25%、50% 和 75%;培育时间 5 分钟-24 小时;1 个、2 个或多个洗涤步骤;洗涤培育时间 1、2 或 15 分钟;洗涤溶液 6x SSC、1x SSC、0.1x SSC 或去离子水。杂交技术和其优化方法是本领域众所周知的[例如,参见参考文献 28, 29, 211, 213 等]。

[0091] 在一些实施方式中,本发明核酸与本发明靶标在低严谨条件下杂交;在其它实施方式中,它们在中等严谨条件下杂交;在优选实施方式中,它们在高严谨条件下杂交。一组示范性的低严谨杂交条件是 50°C 和 10x SSC。一组示范性的中等严谨杂交条件是 55°C 和 1x SSC。一组示范性的高严谨杂交条件是 68°C 和 0.1x SSC。

[0092] 本发明包括含有这些序列的互补序列的核酸(例如,用于反义或检测,或用作引物)。

[0093] 本发明核酸可用于杂交反应(如 Northern 或 Southern 印迹,或核酸微阵列或‘基因芯片’)和扩增反应(如 PCR、SDA、SSSR、LCR、TMA、NASBA 等)和其它核酸技术。

[0094] 本发明核酸可采取各种形式(如单链、双链、载体、引物、探针、标记形式等)。本

发明核酸可以是环状或分枝状核酸,但通常是线性核酸。除非另有说明或要求,利用核酸的本发明任何实施方式可利用双链形式和构成该双链形式的两条互补单链形式的每条链。引物、探针以及反义核酸通常是单链。

[0095] 本发明核酸优选以纯化或基本纯化的形式提供,即基本不含其它核酸(如不含天然产生的核酸),特别是不含其它大肠杆菌或宿主细胞核酸,通常其纯度至少为约 50 重量%,通常至少为约 90%。本发明核酸优选为大肠杆菌核酸。

[0096] 可以多种方式制备本发明中的核酸,例如,完全或部分化学合成(例如 DNA 的亚磷酸酰胺合成)、利用核酸酶(例如限制性酶)消化较长核酸、连接较短核酸或核苷酸(例如使用连接酶或聚合酶)、由基因组或 cDNA 文库制备等。

[0097] 本发明核酸可连接于固体支持物(如珠、平板、滤纸、膜、玻片、微阵列支持物、树脂等)。可用,例如放射性或荧光标记、或生物素标记标记本发明核酸。在准备将核酸用于检测技术时,例如核酸是引物或探针时,这特别有用。

[0098] 术语“核酸”通常包括任何长度的核苷酸聚合形式,其包含脱氧核糖核苷酸、核糖核苷酸和/或其类似物。它包括 DNA、RNA、DNA/RNA 杂交体。它也包括 DNA 或 RNA 类似物,如含有修饰主链(如肽核酸(PNA)或硫代磷酸酯)或修饰碱基的类似物。因此,本发明包括 mRNA、tRNA、rRNA、核酶、DNA、cDNA、重组核酸、分枝核酸、质粒、载体、探针、引物等。本发明核酸采取 RNA 形式时,它可能具有或不具有 5' 帽。

[0099] 本发明核酸可以是载体的一部分,即设计用于转导/转染一种或多种细胞类型的核酸构建物的一部分。载体可以是,例如,设计用于分离、增殖和复制插入的核苷酸的“克隆载体”,设计用于在宿主细胞中表达核苷酸序列的“表达载体”,设计用于产生重组病毒或病毒样颗粒的“病毒载体”,或具有一种以上载体类型的属性的“穿梭载体”。优选载体是质粒,如上所述。“宿主细胞”包括单个细胞或细胞培养物,它可能是或已经是外源核酸的接受者。宿主细胞包括单个宿主细胞的后代,由于天然、偶然或有意的突变和/或改变,这些后代与原始亲本细胞不一定完全相同(形态或总 DNA 互补物方面)。宿主细胞包括用本发明核酸体内或体外转染或感染的细胞。

[0100] 应理解,核酸是 DNA 时, RNA 序列中的“U”被 DNA 中的“T”所替代。相似地,应理解,核酸是 RNA 时, DNA 中的“T”被 RNA 序列中的“U”所替代。

[0101] 涉及核酸的术语“互补”或“互补的”指沃森克里克碱基配对。因此, C 的互补物是 G, G 的互补物是 C, A 的互补物是 T(或 U), T(或 U) 的互补物是 A。也能使用如 I(嘌呤肌苷)等碱基,例如与嘧啶(C 或 T) 互补。

[0102] 例如,可使用本发明核酸产生多肽;作为检测生物样品中的核酸的杂交探针;产生额外的核酸拷贝;产生核酶或反义寡核苷酸;作为单链 DNA 引物或探针;或作为形成三链体的寡核苷酸。

[0103] 本发明提供产生本发明核酸的方法,其中所述核酸部分或完全用化学方式合成。

[0104] 本发明提供包含本发明核苷酸序列的载体(如克隆或表达载体)和用这种载体转化的宿主细胞。

[0105] 本发明核酸扩增可以是定量扩增和/或实时扩增。

[0106] 在本发明的某些实施方式中,核酸的长度优选为至少 7 个核苷酸(如 8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、

37、38、39、40、45、50、55、60、65、70、75、80、90、100、110、120、130、140、150、160、170、180、190、200、225、250、275、300 个核苷酸或更长)。

[0107] 在本发明的某些实施方式中,核酸长度优选至多为 500 个核苷酸(如 450、400、350、300、250、200、150、140、130、120、110、100、90、80、75、70、65、60、55、50、45、40、39、38、37、36、35、34、33、32、31、30、29、28、27、26、25、24、23、22、21、20、19、18、17、16、15 个核苷酸或更短)。

[0108] 本发明的引物和探针,以及用于杂交的其它核酸的长度优选为 10-30 个核苷酸(如 10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29 或 30 个核苷酸)。

[0109] 免疫原性组合物和药物

[0110] 本发明的多肽能用作免疫原性组合物中的活性成分(免疫原),且此类组合物能用作疫苗。本发明疫苗可以是预防性(即预防感染)或治疗性(即治疗感染)疫苗,但一般是预防性疫苗。

[0111] 免疫原性组合物将是药学上可接受的。除抗原外,它们通常还包含其它组分,例如它们一般包含一种或多种药物载体、赋形剂和/或佐剂。药学上可接受的载体与赋形剂的详细讨论见参考文献 208。疫苗佐剂的详细讨论见参考文献 30 和 31。

[0112] 组合物通常以水性形式给予哺乳动物。然而在给药前,该组合物可以是非水性形式。例如,虽然一些疫苗制备成水性形式后以水性形式填装、分销和给药,但其他疫苗在制备过程中冻干,并在使用时重建成水性形式。因此,本发明组合物可以是干燥制剂,例如冻干制剂。

[0113] 该组合物可含有防腐剂,如硫柳汞或 2-苯氧乙醇。然而,疫苗优选应基本不含(即小于 5 μ g/ml)含汞物质,如不含硫柳汞。更优选无汞的疫苗。特别优选不含防腐剂的疫苗。

[0114] 为了提高热稳定性,组合物可包含温度保护剂。

[0115] 为了控制张度,优选包含生理性盐如钠盐。优选氯化钠(NaCl),它的浓度可以是 1-20mg/ml,例如约 10 ± 2 mg/ml NaCl。可存在的其它盐包括氯化钾、磷酸二氢钾、无水磷酸氢二钠、氯化镁、氯化钙等。

[0116] 组合物的渗透压通常为 200mOsm/kg-400mOsm/kg,优选为 240-360mOsm/kg,更优选为 290-310mOsm/kg。

[0117] 组合物可含有一种或多种缓冲剂。缓冲剂一般包括:磷酸盐缓冲剂;Tris 缓冲剂;硼酸盐缓冲剂;琥珀酸盐缓冲剂;组氨酸缓冲剂(特别是具有氢氧化铝佐剂);或柠檬酸盐缓冲剂。包含的缓冲剂的浓度一般是 5-20mM。

[0118] 组合物的 pH 通常为 5.0-8.1,更一般为 6.0-8.0,例如 6.5-7.5,或者 7.0-7.8。

[0119] 该组合物优选无菌。该组合物优选无热原,如每剂量含有 < 1EU(内毒素单位,标准量度),优选每剂量 < 0.1EU。该组合物优选不含谷蛋白。

[0120] 该组合物可含有一次免疫的物质,或者可含有多次免疫的物质(即‘多剂量’药盒)。多剂量配置优选含有防腐剂。作为多剂量组合物中包含防腐剂的替代方案(或补充方案),所述组合物可包含在装有无菌接头以取出物质的容器中。

[0121] 人疫苗的给药剂量体积一般为约 0.5ml,但可将一半剂量(即约 0.25ml)给予儿童。

[0122] 本发明免疫原性组合物也可包含一种或多种免疫调节剂。优选地,一种或多种免疫调节剂包括一种或多种佐剂。佐剂可包括 TH1 佐剂和 / 或 TH2 佐剂,详述见下。

[0123] 可以用于本发明组合物的佐剂包括但不限于:

[0124] A. 含矿物质的组合物

[0125] 本发明中适合用作佐剂的含有矿物质的组合物包括矿物盐,例如铝盐和钙盐(或其混合物)。钙盐包括磷酸钙(如参考文献 32 公开的“CAP”颗粒)。铝盐包括氢氧化物、磷酸盐、硫酸盐等,所述盐可采用任何合适形式(例如凝胶、结晶、非晶态形式等)。优选吸附于这些盐。也可将含有矿物质的组合物制成金属盐的颗粒 [33]。

[0126] 可采用称为氢氧化铝和磷酸铝的佐剂。这些名称是常规名称,但仅为使用方便,因为其均不是出现的实际化合物的准确描述(例如参见参考文献 30 第 9 章)。本发明可采用通常用作佐剂的任何“氢氧化物”或“磷酸盐”佐剂。称为“氢氧化铝”的佐剂一般是羟基氧化铝盐(通常至少部分为晶体)。称为“磷酸铝”的佐剂一般是羟基磷酸铝,也常常含有少量硫酸盐(即羟基磷酸硫酸铝)。可通过沉淀获得这些佐剂,沉淀期间的反应条件和浓度影响磷酸根取代所述盐中羟基的程度。

[0127] 氢氧化铝佐剂呈典型的纤维形态(例如,电子透射显微照片所见的)。氢氧化铝佐剂的 pI 通常约 11,即在生理 pH 下佐剂本身具有表面正电荷。据报道,pH 7.4 时,氢氧化铝佐剂的吸附能力在每 mg Al^{+++} 1.8-2.6mg 蛋白质之间。

[0128] 磷酸铝佐剂的 PO_4/Al 摩尔比通常为 0.3-1.2,优选 0.8-1.2,更优选 0.95 ± 0.1 。磷酸铝通常是无定形的,尤其是羟基磷酸盐。典型的佐剂是 PO_4/Al 摩尔比为 0.84-0.92 的无定形的羟基磷酸铝,包含 0.6mg Al^{3+}/ml 。磷酸铝通常是颗粒(如在透射电子显微镜照片上观察到的板状形态)。抗原吸附后颗粒直径一般是 0.5-20 μm (如约 5-10 μm)。据报道,pH 7.4 时磷酸铝佐剂的吸附容量为 0.7-1.5 毫克蛋白质 / 毫克 Al^{+++} 。

[0129] 磷酸铝的零电点(PZC)与磷酸对羟基的取代程度逆相关,这种取代程度可能取决于用于通过沉淀制备盐的反应条件和反应物浓度。也通过改变溶液中游离磷酸根离子的浓度(更多磷酸根=更多酸性 PZC)或加入缓冲剂如组氨酸缓冲剂(使 PZC 碱性更强)改变 PZC。本发明所用的磷酸铝的 PZC 通常为 4.0-7.0,更优选为 5.0-6.5,例如约为 5.7。

[0130] 用于制备本发明组合物的铝盐悬浮液可以,但不一定,含有缓冲液(如磷酸盐或组氨酸或 Tris 缓冲液)。该悬浮液优选无菌且无热原。悬浮液可含有游离的水性磷酸根离子,如存在浓度为 1.0-20mM,优选 5-15mM,更优选约 10mM。该悬浮液也可含有氯化钠。

[0131] 本发明可使用氢氧化铝和磷酸铝的混合物。在这种情况下,磷酸铝比氢氧化铝多,例如重量比为至少 2 : 1,例如 $\geq 5 : 1$ 、 $\geq 6 : 1$ 、 $\geq 7 : 1$ 、 $\geq 8 : 1$ 、 $\geq 9 : 1$ 等。

[0132] 给予患者的组合物中 Al^{+++} 的浓度优选小于 10mg/ml,例如 $\leq 5mg/ml$ 、 $\leq 4mg/ml$ 、 $\leq 3mg/ml$ 、 $\leq 2mg/ml$ 、 $\leq 1mg/ml$ 等。优选范围是 0.3-1mg/ml。优选最大值是 0.85 毫克 / 剂。

[0133] B. 油乳剂

[0134] 适合用作本发明佐剂的油乳剂组合物包含鲨烯-水乳剂,如 MF59[参考文献 30 的第 10 章;也参见参考文献 34](5% 鲨烯、0.5% 吐温 80 和 0.5% 司盘 85,用微流化床配制成亚微米颗粒)。也可以使用完全弗氏佐剂(CFA)和不完全弗氏佐剂(IFA)。

[0135] 已知各种水包油乳剂,它们通常包括至少一种油和至少一种表面活性剂,所述油

和表面活性剂是可生物降解（可代谢）和生物相容的。乳剂中的油滴直径通常小于 $5\mu\text{m}$ ，理想情况下具有亚微米直径，通过微流化床实现这种小尺寸以提供稳定乳剂。优选尺寸小于 220nm 的液滴，因为其可进行过滤灭菌。

[0136] 所述乳液可以包含如动物（如鱼）或植物来源的油。植物油的来源包括坚果、种子和谷物。最常见的花生油、大豆油、椰子油和橄榄油是坚果油的代表例子。可以使用例如获自霍霍巴豆的霍霍巴油。种籽油包括红花油、棉花籽油、葵花籽油、芝麻籽油等。在谷物油中，最常见的是玉米油，但也可以使用其它谷类的油，如小麦、燕麦、黑麦、稻、画眉草、黑小麦等。可从坚果和种籽油开始，通过水解、分离和酯化合适物质制备甘油和 1,2-丙二醇的 6-10 碳脂肪酸酯，其不是种籽油中天然产生。来自哺乳动物乳汁的脂肪和油类是可代谢的，因此可以用于实施本发明。获得动物来源纯油所必需的分离、纯化、皂化和其它方法的过程在本领域熟知。大多数鱼类含有容易回收的可代谢油。例如，鳕鱼肝油、鲨鱼肝油和如鲸蜡的鲸油是可以用于本发明的几种鱼油的代表例子。通过生化途径用 5-碳异戊二烯单位合成许多支链油，其总称为萜类。鲨鱼肝油含有称为角鲨烯的支链不饱和萜类化合物，2,6,10,15,19,23-六甲基-2,6,10,14,18,22-二十四碳六烯，其为本文特别优选。角鲨烯的饱和类似物角鲨烷也是优选的油。鱼油，包括鲨烯和鲨烷，易于从商业来源获得，或可以通过本领域已知的方法获得。其它优选油是生育酚（见下）。可以使用油的混合物。

[0137] 表面活性剂可以按其‘HLB’（亲水/亲脂平衡）分类。本发明优选的表面活性剂的 HLB 为至少 10，优选至少 15，更优选至少 16。可以与本发明一起使用的表面活性剂包括但不限于：聚氧乙烯脱水山梨糖醇酯表面活性剂（通常称为吐温），特别是聚山梨酯 20 和聚山梨酯 80；以商品名 DOWFAX™ 出售的环氧乙烷（EO）、环氧丙烷（PO）和 / 或环氧丁烷（BO）的共聚物，如直链 EP/PO 嵌段共聚物；重复的乙氧基（氧-1,2-乙二基）数量不同的辛苯聚醇，特别感兴趣的是辛苯聚醇 9（曲通（Triton）X-100，或叔辛基苯氧基聚乙氧基乙醇）；（辛基苯氧基）聚乙氧基乙醇（IGEPALCA-630/NP-40）；磷脂，如磷脂酰胆碱（卵磷脂）；壬酚乙醇酯，如 Tergitol™ MNP 系列；衍生自月桂醇、鲸蜡醇、硬脂醇和油醇的聚氧乙烯脂肪醚（称为苳泽（Brij）表面活性剂），如三甘醇单月桂基醚（苳泽 30）；以及脱水山梨糖醇酯（通常称为司盘（SPAN）），如脱水山梨糖醇三油酸酯（司盘 85）和脱水山梨糖醇单月桂酸酯。优选非离子型表面活性剂。乳液中包含的表面活性剂优选吐温 80（聚氧乙烯去水山梨糖醇单油酸酯）、司盘 85（去水山梨糖醇三油酸酯）、卵磷脂和曲通 X-100。

[0138] 可使用表面活性剂的混合物，如吐温 80/司盘 85 混合物。聚氧乙烯去水山梨糖醇酯如聚氧乙烯去水山梨糖醇单油酸酯（吐温 80）和辛苯聚醇如叔辛基苯氧基聚乙氧基乙醇（曲通 X-100）的组合也适合。另一种有用的组合包含月桂醇聚醚-9 和聚氧乙烯去水山梨糖醇酯和 / 或辛苯聚醇。

[0139] 优选的表面活性剂的含量（重量%）为：聚氧乙烯去水山梨糖醇酯（如吐温 80）0.01-1%，特别是约 0.1%；辛基-或壬基苯氧基聚氧乙醇（如曲通 X-100 或曲通系列的其它去污剂）0.001-0.1%，特别是 0.005-0.02%；聚氧乙烯醚（如月桂醇聚醚 9）0.1-20%，优选 0.1-10%，特别是 0.1-1% 或约 0.5%。

[0140] 优选乳液佐剂的平均液滴大小为 $< 1\mu\text{m}$ ，例如 $\leq 750\text{nm}$ 、 $\leq 500\text{nm}$ 、 $\leq 400\text{nm}$ 、 $\leq 300\text{nm}$ 、 $\leq 250\text{nm}$ 、 $\leq 220\text{nm}$ 、 $\leq 200\text{nm}$ 或更小。可通过某些技术如微流化等方便地获得这些液滴尺寸。

[0141] 本发明所用的具体水包油乳液佐剂包括但不限于：

[0142] •角鲨烯、吐温 80 和司盘 85 的亚微米乳液。所述乳液的体积组成可以是约 5% 鲨烯、约 0.5% 聚山梨酯 80 和约 0.5% 司盘 85。以重量计, 这些比例为 4.3% 鲨烯、0.5% 聚山梨酯 80 和 0.48% 司盘 85。这种佐剂称为 ‘MF59’ [35-37], 参考文献 38 的第 10 章和参考文献 39 的第 12 章更详细地描述了该佐剂。所述 MF59 乳液宜包含柠檬酸根离子, 例如 10mM 柠檬酸钠缓冲液。

[0143] • 鲨烯、生育酚和吐温 80 的乳液。所述乳液可包含磷酸盐缓冲盐水。它也可含有司盘 85 (如 1%) 和 / 或卵磷脂。这些乳液可含有 2-10% 角鲨烯、2-10% 生育酚和 0.3-3% 吐温 80, 角鲨烯 : 生育酚的重量比优选 ≤ 1 , 因为这可提供更稳定的乳液。角鲨烯和吐温 80 的体积比可约为 5 : 2。可通过下述方法制备一该乳液 : 将吐温 80 溶解于 PBS 得到 2% 溶液, 然后将 90ml 该溶液与 5g DL- α -生育酚和 5ml 鲨烯的混合物混合, 然后微流体化该混合物。得到的乳液可含有如平均直径为 100-250nm, 优选约 180nm 的亚微米油滴。

[0144] • 鲨烯、生育酚和曲通去污剂 (如曲通 X-100) 的乳液。该乳液也可包含 3d-MPL (见下)。所述乳液可包含磷酸盐缓冲液。

[0145] • 含有聚山梨酯 (如聚山梨酯 80)、曲通去污剂 (如曲通 X-100) 和生育酚 (如琥珀酸 α -生育酚) 的乳液。该乳液可包含这三种组分, 其质量比约为 75 : 11 : 10 (如 750 μ g/ml 聚山梨酯 80、110 μ g/ml 曲通 X-100 和 100 μ g/ml 琥珀酸 α -生育酚), 且这些浓度应包括抗原中这些组分的贡献。所述乳液还可包含鲨烯。该乳液也可包含 3d-MPL (见下)。所述水相可包含磷酸盐缓冲液。

[0146] • 鲨烷、聚山梨酯 80 和泊洛沙姆 401 (“普流罗尼克TM L121”) 的乳液。所述乳液可用 pH 7.4 的磷酸盐缓冲盐水配制。该乳液是一种有用的胞壁酰二肽递送载体, 已与苏氨酸基-MDP 一起用于“SAF-I”佐剂 (0.05-1% Thr-MDP、5% 鲨烯、2.5% 普流罗尼克 (Pluronic) L121 和 0.2% 聚山梨酯 80) 中 [40]。也可不与 Thr-MDP 一起使用, 例如用“AF”佐剂 (5% 鲨烯、1.25% 普流罗尼克 L121 和 0.2% 聚山梨酯 80) [41]。优选微流体化。

[0147] • 含有鲨烯、水性溶剂、聚氧乙烯烷基醚亲水性非离子型表面活性剂 (如聚氧乙烯 (12) 十六十八醚) 和疏水性非离子型表面活性剂 (如去水山梨糖醇酯或二缩甘露醇酯, 如去水山梨糖醇单油酸酯或 ‘司盘 80’) 的乳液。该乳剂优选为热可逆的和 / 或其中至少 90% 油滴 (以体积计) 小于 200nm [42]。该乳液也可含有以下一种或多种物质 : 糖醇 ; 低温保护剂 (例如, 糖, 如十二烷基麦芽苷和 / 或蔗糖) ; 和 / 或烷基聚糖苷 (alkylpolyglycoside)。这类乳液可冻干。

[0148] • 角鲨烯、泊洛沙姆-105 和 Abil-Care 的乳液 [43]。含佐剂疫苗中这些组分的终浓度 (重量) 是 5% 鲨烯、4% 泊洛沙姆-105 (普流罗尼多元醇) 和 2% Abil-Care 85 (双-PEG/PPG-16/16PEG/PPG-16/16 二甲硅油 ; 辛酸 / 癸酸甘油三酯)。

[0149] • 含有 0.5-50% 油、0.1-10% 磷脂和 0.05-5% 非离子型表面活性剂的乳液。如参考文献 44 所述, 优选的磷脂组分是磷脂酰胆碱、磷脂酰乙醇胺、磷脂酰丝氨酸、磷脂酰肌醇、磷脂酰甘油、磷脂酸、鞘磷脂和心磷脂。优选亚微米液滴尺寸。

[0150] • 不可代谢油 (如轻质矿物油) 和至少一种表面活性剂 (如卵磷脂、吐温 80 或司盘 80) 的亚微米水包油乳液。可包含添加剂, 例如 QuilA 皂苷、胆固醇、皂苷-亲脂体偶联物 (如通过葡萄糖醛酸的羧基将脂族胺加到脱酰基皂苷上而产生的 GPI-0100, 如参考文献 58

所述)、二甲基二-十八烷基溴化铵和/或N,N-二-十八烷基-N,N-双(2-羟乙基)丙二胺。

[0151] • 皂苷(如 Quila 或 QS21)和固醇(如胆固醇)结合成螺旋胶束的乳液[46]。

[0152] • 包含矿物油、非离子亲脂性乙氧基化脂肪醇和非离子亲水性表面活性剂(例如,乙氧基化脂肪醇和/或聚氧乙烯-聚氧丙烯嵌段共聚物)的乳液[47]。

[0153] • 包含矿物油、非离子亲脂水性乙氧基化脂肪醇和非离子亲脂性表面活性剂(例如,乙氧基化脂肪醇和/或聚氧乙烯-聚氧丙烯嵌段共聚物)的乳液[47]。

[0154] 在一些实施方式中,可在递送时临时将乳液与抗原混合,因此所述佐剂和抗原可单独地保存在包装或分销的疫苗中,以便在使用时配制成最终制剂。在其它实施方式中,在生产过程中将乳液与抗原混合,因此所述组合物以液体佐剂形式包装。所述抗原通常是水性形式,从而最终通过混合两种液体制备疫苗。所述两种液体的混合体积比可变(例如 5 : 1-1 : 5),但通常约为 1 : 1。上述对具体乳液的说明给出组分浓度时,这些浓度通常用于非稀释组合物,因此与抗原溶液混合后浓度降低。

[0155] 当组合物包含生育酚时,可采用 α 、 β 、 γ 、 δ 、 ϵ 或 ξ 生育酚中的任何一种,但优选 α -生育酚。生育酚可取多种形式,例如不同的盐和/或异构体。盐包括有机盐,例如琥珀酸盐、乙酸盐、烟酸盐等。可同时采用 D- α -生育酚和 DL- α -生育酚。用于老年患者(如年龄大于 60 岁或更大的患者)的疫苗中宜包含生育酚,因为据报道维生素 E 在此患者群体中对免疫应答有正面作用[48]。它们也具有抗氧化特性,这种特性有助于稳定该乳液[49]。优选的 α -生育酚是 DL- α -生育酚,此种生育酚的优选盐是琥珀酸盐。发现琥珀酸盐在体内能与 TNF 相关配体协作。

[0156] C. 皂苷制剂[参考文献 30 的第 22 章]

[0157] 皂苷制剂也可以用作本发明的佐剂。皂苷是在许多种类植物的树皮、叶、茎干、根甚至花中发现的甾醇糖苷和三萜糖苷的异质群体。已广泛研究了作为佐剂的来自皂树(*Quillaia saponaria*)Molina 树皮的皂苷。皂苷也可购自丽花菝葜(*Smilax ornata*) (墨西哥菝葜)、满天星(*Gypsophilla paniculata*) (婚纱花)和肥皂草(*Saponaria officianalis*) (皂根)。皂苷佐剂制剂包括纯化制剂如 QS21,以及脂质制剂如 ISCOM。QS21 以商标 Stimulon™ 出售。

[0158] 已采用 HPLC 和 RP-HPLC 纯化皂苷组合物。已鉴定了用这些技术纯化的特定组分,包括 QS7、QS17、QS18、QS21、QH-A、QH-B 和 QH-C。所述皂苷优选 QS21。制备 QS21 的方法参见参考文献 50。皂苷制剂也可以包含甾醇,如胆固醇[51]。

[0159] 皂苷和胆固醇的组合可用于形成称为免疫刺激复合物(ISCOM)的独特颗粒[参考文献 30 的第 23 章]。ISCOM 通常还包含磷脂,如磷脂酰乙醇胺或磷脂酰胆碱。任何已知的皂苷均可以用于 ISCOM 中。ISCOM 优选包含 Quila、QHA 和 QHC 中的一种或多种。参考文献 51-53 中进一步描述了 ISCOM。任选地,ISCOM 可以不含另外的去污剂[54]。

[0160] 关于开发基于皂苷的佐剂的综述可以参见参考文献 55 和 56。

[0161] D. 病毒体和病毒样颗粒

[0162] 病毒体和病毒样颗粒(VLP)也可以用作本发明的佐剂。这些结构通常包含一种或多种任选与磷脂组合或一起配制的病毒蛋白质。其通常无病原性,不能复制,且通常不含任何天然病毒基因组。所述病毒蛋白可重组生成或分离自全病毒。这些适用于病毒体或 VLP

的病毒蛋白包括来自流感病毒（例如 HA 或 NA）、乙肝病毒（例如核心蛋白或衣壳蛋白）、戊肝病毒、麻疹病毒、辛德比斯病毒、轮状病毒、口蹄疫病毒、逆转录病毒、诺沃克病毒、人乳头状瘤病毒、HIV、RNA- 噬菌体、Q β - 噬菌体（如外被蛋白）、GA- 噬菌体、fr- 噬菌体、AP205 噬菌体和 Ty（如反转录转座子 Ty 蛋白 p1）的蛋白。VLP 在参考文献 57-62 中有进一步描述。病毒体在例如参考文献 63 中有进一步描述。

[0163] E. 细菌或微生物衍生物

[0164] 适用于本发明的佐剂包括细菌或微生物衍生物，如肠细菌的脂多糖（LPS）的无毒衍生物、脂质 A 衍生物、免疫刺激性寡核苷酸和 ADP- 核糖基化毒素及其脱毒衍生物。

[0165] LPS 的无毒衍生物包括单磷酸脂质 A (MPL) 和 3-O- 脱酰基 MPL (3dMPL)。3dMPL 是 3 脱 -O- 酰基单磷酸脂质 A 与 4、5 或 6 酰化链的混合物。3 脱 -O- 酰基单磷酸脂质 A 的优选“小颗粒”形式见参考文献 64 中所述。3dMPL 的这种“小颗粒”小到足以在过滤除菌时通过 0.22 μ m 膜 [64]。其它无毒 LPS 衍生物包括单磷酸脂质 A 模拟物，如氨基烷基氨基葡萄糖苷磷酸盐衍生物，例如 RC-529 [65, 66]。

[0166] 脂质 A 衍生物包括大肠杆菌 (*Escherichia coli*)，如 OM-174 的脂质 A 衍生物。例如参考文献 67 和 68 中描述了 OM-174。

[0167] 适合用作本发明佐剂的免疫刺激性寡核苷酸包括含 CpG 基序的核苷酸序列（含有通过磷酸键与鸟苷连接的非甲基化胞嘧啶的二核苷酸序列）。含回文或聚 (dG) 序列的双链 RNA 和寡核苷酸也显示具有免疫刺激作用。

[0168] CpG 可以包含核苷酸修饰 / 类似物，如硫代磷酸酯修饰，可以是双链或单链。参考文献 69、70 和 71 公开了可能的类似物取代，例如用 2' - 脱氧 -7- 脱氮鸟苷取代鸟苷。参考文献 72-77 中进一步讨论了 CpG 寡核苷酸的佐剂作用。

[0169] 所述 CpG 序列可以导向 TLR9，例如基序 GTCGTT 或 TTCGTT [78]。CpG 序列可特异性诱导 Th1 免疫应答，如 CpG-A ODN，或更特异地诱导 B 细胞应答，如 CpG-B ODN。参考文献 79-81 中讨论了 CpG-A 和 CpG-B ODN。优选 CpG 为 CpG-A ODN。

[0170] CpG 寡核苷酸优选构建成 5' 末端可被受体识别。任选将两个 CpG 寡核苷酸序列的 3' 端相连接形成“免疫聚体”。参见例如，参考文献 78 和 82-84。

[0171] 有用的 CpG 佐剂是 CpG7909，也称为 ProMune™（科雷制药集团公司 (Coley Pharmaceutical Group, Inc.)）。另一种是 CpG1826。作为替代或补充，为了使用 CpG 序列，可使用 TpG 序列 [85]，这些寡核苷酸可不含非甲基化 CpG 基序。免疫刺激性寡核苷酸可能富含嘧啶。例如，它可能含有一个以上连续的胸腺嘧啶核苷酸（例如，参考文献 85 所公开的 TTTT），和 / 或它的核苷酸组成中可能含有 > 25% 胸腺嘧啶（例如 > 35%、> 40%、> 50%、> 60%、> 80% 等）。例如，它可能含有一个以上连续的胞嘧啶核苷酸（例如，参考文献 85 所公开的 CCCC），和 / 或它的核苷酸组成中可能含有 > 25% 胞嘧啶（例如 > 35%、> 40%、> 50%、> 60%、> 80% 等）。这些寡核苷酸可不含未甲基化的 CpG 基序。免疫刺激性寡核苷酸通常包含至少 20 个核苷酸。其可包含少于 100 个核苷酸。

[0172] 基于免疫刺激性寡核苷酸的特别有用的佐剂被称为 IC-31™ [86]。因此，本发明使用的佐剂可以包含 (i) 和 (ii) 的混合物：(i) 含有至少一个（优选多个）CpI 基序（即胞嘧啶与肌苷相连形成二核苷酸）的寡核苷酸（例如 15-40 个核苷酸），和 (ii) 聚阳离子聚合物，如含有至少一个（优选多个）Lys-Arg-Lys 三肽序列的寡肽（如 5-20 个氨基酸）。所

述寡核苷酸可以是包含 26-聚体序列 5'-(IC)₁₃-3' (SEQ ID NO:110) 的脱氧核苷酸。聚阳离子聚合物可以是含有 11-聚体氨基酸序列 KLKLLLLLKLK (SEQ ID NO:111) 的肽。

[0173] 细菌 ADP-核糖基化毒素及其去毒衍生物可以用作本发明的佐剂。优选该蛋白获自大肠杆菌(大肠杆菌不耐热肠毒素“LT”)、霍乱(“CT”)或百日咳(“PT”)菌。参考文献 87 中描述了将脱毒的 ADP-核糖基化毒素用作粘膜佐剂,参考文献 88 中描述了将其用作胃肠道外佐剂。所述毒素和类毒素优选全毒素形式,包含 A 和 B 亚单位。A 亚单位优选含有脱毒突变;B 亚单位优选不突变。佐剂优选脱毒的 LT 突变体如 LT-K63、LT-R72 和 LT-G192。参考文献 89-96 中描述了将 ADP-核糖基化毒素及其脱毒衍生物,特别是 LT-K63 和 LT-R72 用作佐剂。一种有用的 CT 突变体是 CT-E29H[97]。优选根据参考文献 98 中提出的 ADP-核糖基化毒素的 A 和 B 亚单位的比对来对氨基酸取代进行编号,特别通过引用将该文献全文纳入本文用于其中比对和氨基酸编号的目的。

[0174] F. 人免疫调节剂

[0175] 适合用作本发明佐剂的人免疫调节剂包括细胞因子,如白介素(如 IL-1、IL-2、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-12[99] 等)[100],干扰素(如干扰素- γ)、巨噬细胞集落刺激因子和肿瘤坏死因子。优选的免疫调节剂是 IL-12。

[0176] G. 生物粘着剂和粘膜粘着剂

[0177] 生物粘着剂和粘膜粘着剂也可以用作本发明的佐剂。合适的生物粘着剂包括酯化透明质酸微球[101]或粘膜粘着剂,如聚(丙烯酸)交联衍生物、聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮、多糖和羧甲基纤维素。壳聚糖及其衍生物也可以用作本发明的佐剂[102]。

[0178] H. 微粒

[0179] 微粒也可以用作本发明的佐剂。微粒(即直径 $\sim 100\text{nm}$ 至 $\sim 150\mu\text{m}$,更优选 $\sim 200\text{nm}$ 至 $\sim 30\mu\text{m}$,最优选 $\sim 500\text{nm}$ 至 $\sim 10\mu\text{m}$ 的颗粒)由生物可降解的无毒材料(例如聚(α -羟酸)、聚羟基丁酸、聚原酸酯、聚酐、聚己内酯等)形成,优选聚(丙交酯-乙交酯共聚物),并任选经处理而具有带负电荷的表面(例如用 SDS 处理)或带正电荷的表面(例如用阳离子去污剂处理,如 CTAB)。

[0180] I. 脂质体(参考文献 30 的第 13 和 14 章)。

[0181] 适合用作佐剂的脂质体制剂的例子见参考文献 103-105 所述。

[0182] J. 聚氧乙烯醚和聚氧乙烯酯制剂

[0183] 适合用于本发明的佐剂包括聚氧乙烯醚和聚氧乙烯酯[106]。该类制剂还包括聚氧乙烯脱水山梨糖醇酯表面活性剂和辛苯糖醇的组合[107],以及聚氧乙烯烷基醚或酯表面活性剂和至少一种另外的非离子表面活性剂如辛苯糖醇的组合[108]。优选的聚氧乙烯醚选自下组:聚氧乙烯-9-月桂醚(月桂醇聚醚 9)、聚氧乙烯-9-硬脂醚、聚氧乙烯-8-硬脂醚、聚氧乙烯-4-月桂醚、聚氧乙烯-35-月桂醚和聚氧乙烯-23-月桂醚。

[0184] K. 磷脂

[0185] 可使用磷脂,如参考文献 109 和 110 中所述的聚[二(羧基苯氧基)磷腈](poly[di(carboxylatophenoxy)phosphazene],“PCPP”。

[0186] L. 胞壁酰肽

[0187] 适合用作本发明佐剂的胞壁酰肽的例子包括 N-乙酰基-胞壁酰-L-苏氨酸-D-异谷酰胺(thr-MDP)、N-乙酰基-正胞壁酰-L-丙氨酸-D-异谷酰胺(正-MDP)和 N-乙酰胞

壁酰-L-丙氨酰-D-异谷氨酰胺酰-L-丙氨酸-2-(1'-2'-二棕榈酰-sn-甘油-3-羟基磷酰氧基)-乙胺 MTP-PE)。

[0188] M. 咪唑并喹诺酮化合物。

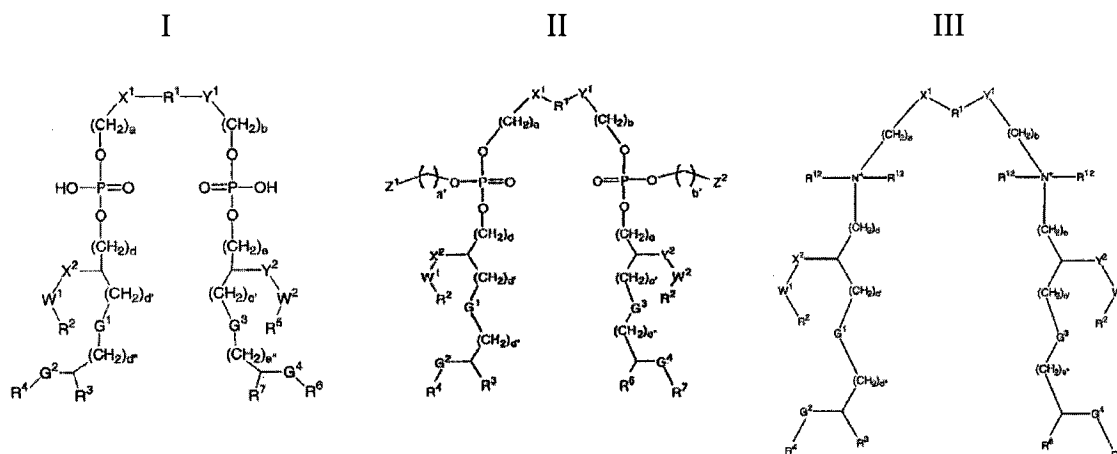
[0189] 适合用作本发明佐剂的咪唑并喹诺酮化合物的例子包括咪唑莫特 ("R-837")

[111, 112]、瑞喹莫德 ("R-848") [113], 以及它们的类似物和盐 (如盐酸盐)。有关免疫刺激性咪唑喹啉的其它细节可参见参考文献 114-118。

[0190] N 取代的脲

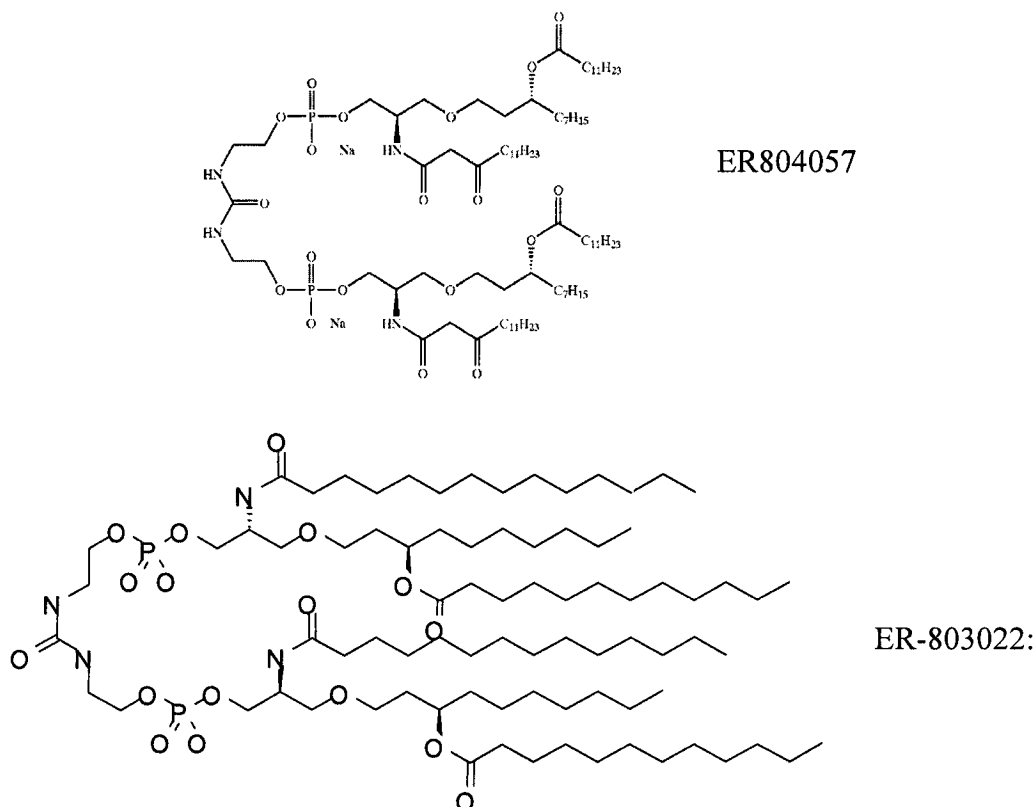
[0191] 用作佐剂的取代的脲包括式 I、II 或 III 的化合物, 或其盐:

[0192]



[0193] 如参考文献 119 所述, 例如 'ER 803058'、'ER 803732'、'ER 804053'、ER 804058'、'ER 804059'、'ER 804442'、'ER 804680'、'ER 804764'、ER803022 或 'ER 804057', 如:

[0194]



[0195] 0. 其他佐剂

[0196] 可用于本发明的其他佐剂包括：

[0197] • 氨烷基氨基葡萄糖苷磷酸衍生物，如 RC529 [120, 121]。

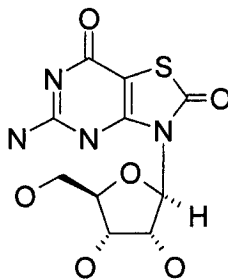
[0198] • 缩氨基硫脲化合物，如参考文献 122 所述的化合物。活性化合物的配制、制备和筛选方法也见参考文献 122 所述。缩氨基硫脲在刺激人外周血单核细胞产生细胞因子如 TNF- α 方面特别有效。

[0199] • 色胺酮化合物，如参考文献 123 所述的化合物。活性化合物的配制、制备和筛选方法也见参考文献 123 所述。缩氨基硫脲在刺激人外周血单核细胞产生细胞因子如 TNF- α 方面特别有效。

[0200] • 核苷类似物，如：(a) 埃索他宾 (Isatorabine) (ANA-245 ; 7- 硫杂 -8- 氧代鸟苷) 及其前药：

[0201] •

[0202]



[0203] 及其前药；(b) ANA975；(c) ANA-025-1；(d) ANA380；(e) 参考文献 124-126 所公开的化合物。

[0204] • 洛索立宾 (Loxoribine) (7- 烯丙基 -8- 氧代鸟苷) [127]。

[0205] • 参考文献 128 所述化合物，包括：酰基嘧啶化合物、吡啶二酮化合物、四氢异喹啉 (THIQ) 化合物、苯并环二酮化合物、氨基氮杂乙烯基化合物、氨基苯并咪唑喹啉酮 (ABIQ) 化合物 [129, 130]，水合酞酰胺 (hydraphtalamide) 化合物、苯并苯基酮化合物、异噁唑化合物、固醇化合物、喹唑啉酮 (quinazolinone) 化合物、吡咯化合物 [131]、蒽醌化合物、喹啉化合物、三嗪化合物、吡唑嘧啶化合物和吡啶化合物 [132]。

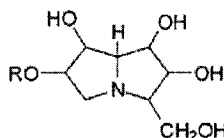
[0206] • 含有连接于含磷酸无环主链的脂质的化合物的化合物，如 TLR4 拮抗剂 E5564 [133, 134]：

[0207] • 聚氧𬀩 (polyoxidonium) 聚合物 [135, 136] 或其它 N- 氧化的聚乙烯 - 嘧啶衍生物。

[0208] • 甲基肌苷 5' - 单磷酸酯 ("MIMP") [137]。

[0209] • 多聚羟化吡咯双烷类化合物 [138]，如下式化合物或其药学上可接受的盐或衍生物：

[0210]



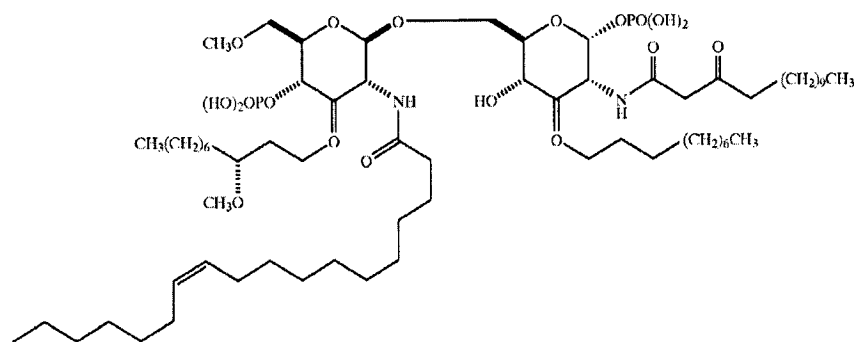
[0211] • 式中，R 选自：氢，直链或支链、未取代或取代、饱和或不饱和的酰基、烷基（如环烷基）、烯基、炔基和芳基，或其药学上可接受的盐或衍生物。例子包括但不限于：木麻黄

(casuarine)、木麻黄-6- α -D-吡喃葡萄糖、3-表-木麻黄、7-表-木麻黄、3,7-二表-木麻黄等。

[0212] • CD1 配体, 如 α -糖基神经酰胺 [139-146] (如 α -半乳糖基神经酰胺)、含植物鞘氨醇的 α -糖基神经酰胺、OCH、KRN7000 [(2S,3S,4R)-1-O-(α -D-吡喃半乳糖基)-2-(N-二十六烷酰氨基)-1,3,4-十八烷三醇、CRONY-101、3''-O-硫代-半乳糖基神经酰胺等等。

[0213] • γ 菊糖 [147] 或其衍生物, 如阿尔加穆林 (algammulin)。

[0214]



[0215] 佐剂组合

[0216] 本发明也可包含以上鉴定的一种或多种佐剂各方面的组合。例如, 可将以下佐剂组合物用于本发明: (1) 皂苷和水包油乳液 [148]; (2) 皂苷 (例如 QS21) + 无毒 LPS 衍生物 (例如 3dMPL) [149]; (3) 皂苷 (例如 QS21) + 无毒 LPS 衍生物 (如 3dMPL) + 胆固醇; (4) 皂苷 (例如 QS21) + 3dMPL + IL-12 (任选 + 固醇) [150]; (5) 3dMPL 与 (例如) QS21 和 / 或水包油乳液的组合 [151]; (6) SAF, 含有 10% 角鲨烯、0.4% 吐温 80、5% 普流罗尼-嵌段聚合物 L121 和 thr-MDP, 微流体化形成亚微米乳液或涡旋产生粒度较大的乳液。(7) Ribi™ 佐剂系统 (RAS) (瑞比免疫化学公司 (Ribi Immunochem)), 含有 2% 鲨烯、0.2% 吐温 80 和一种或多种细菌细胞壁组分, 所述组分选自单磷酸脂质 A (MPL)、海藻糖二霉菌酸酯 (TDM) 或细胞壁骨架 (CWS), 优选 MPL+CWS (Detox™); 和 (8) 一种或多种无机盐 (如铝盐) + LPS 的无毒衍生物 (如 3dMPL)。

[0217] 用作免疫刺激剂的其它物质可参见参考文献 30 的第 7 章。

[0218] 特别优选使用氢氧化铝和 / 或磷酸铝佐剂, 抗原通常吸附于这些盐。磷酸钙是另一种优选佐剂。其它优选的佐剂组合包括 Th1 和 Th2 佐剂的组合, 如 CpG 和明矾或雷西莫特和明矾。可以使用磷酸铝和 3dMPL 的组合。

[0219] 本发明组合物可引起细胞介导的免疫应答以及体液免疫应答。此种免疫应答优选诱导长期 (如中和性) 抗体和细胞介导的免疫, 以便在接触肺炎球菌时迅速作出反应。

[0220] 通常认为两种 T 细胞类型 CD4 和 CD8 细胞是启动和 / 或增强细胞介导免疫和体液免疫所必需的。CD8 T 细胞可表达 CD8 共同受体, 通常称为细胞毒性 T 淋巴细胞 (CTL)。CD8 T 细胞能够识别 MHC I 型分子上展示的抗原或与之相互作用。

[0221] CD4 T 细胞可表达 CD4 共同受体, 并通常称为 T 辅助细胞。CD4 T 细胞能够识别结合于 MHC II 型分子的抗原性肽。与 MHC II 型分子相互作用时, CD4 细胞可分泌因子, 如细胞因子等。这些分泌的细胞因子可激活 B 细胞、细胞毒性 T 细胞、巨噬细胞和参与免疫应答的其它细胞。辅助 T 细胞或 CD4+ 细胞可进一步分成两个功能不同的亚组: 即细胞因子和效

应功能不同的 TH1 表型和 TH2 表型。

[0222] 活化的 TH1 细胞能增强细胞免疫（包括抗原特异性 CTL 生产增加），因而对响应胞内感染具有特定价值。活化的 TH1 细胞可分泌 IL-2、IFN- γ 和 TNF- β 中的一种或多种。TH1 免疫应答可通过激活巨噬细胞、NK（自然杀伤）细胞和 CD8 细胞毒性 T 细胞（CTL）导致局部炎症反应。通过用 IL-12 刺激 B 和 T 细胞的生长，TH1 免疫应答也可用于放大免疫应答。TH1 刺激的 B 细胞可分泌 IgG2a。

[0223] 活化的 TH2 细胞提高抗体产量，因此对响应胞外感染具有价值。活化的 TH2 细胞可分泌 IL-4、IL-5、IL-6 和 IL-10 中的一种或多种。TH2 免疫应答可导致产生 IgG1、IgE、IgA 和记忆 B 细胞以用于未来保护。

[0224] 增强的免疫应答可包括增强的 TH1 免疫应答和 TH2 免疫应答中的一种或多种。

[0225] TH1 免疫应答可包括 CTL 增加，与 TH1 免疫应答相关的一种或多种细胞因子（如 IL-2、IFN- γ 和 TNF- β ）增加，活化巨噬细胞增加，NK 活性增加，或者 IgG2a 产量增加中的一种或多种现象。增强的 TH1 免疫应答优选包括 IgG2a 生成增加。

[0226] 可使用 TH1 佐剂引发 TH1 免疫应答。相对于不用佐剂的抗原免疫，TH1 佐剂通常引起 IgG2a 生成水平增加。适用于本发明的 TH1 佐剂可包括例如，皂苷制剂、病毒体和病毒样颗粒、肠细菌脂多糖（LPS）的无毒衍生物、免疫刺激性寡核苷酸。免疫刺激性寡核苷酸，如含有 CpG 基序的寡核苷酸是本发明所用的优选 TH1 佐剂。

[0227] TH2 免疫应答可包括以下一种或多种：与 TH2 免疫应答相关的一种或多种细胞因子（如 IL-4、IL-5、IL-6 和 IL-10）增加，或者 IgG1、IgE、IgA 和记忆 B 细胞生成增加。增强的 TH2 免疫应答优选包括 IgG1 生成增加。

[0228] 可使用 TH2 佐剂引发 TH2 免疫应答。相对于不用佐剂的抗原免疫，TH2 佐剂通常引起 IgG1 生成水平增加。适用于本发明的 TH2 佐剂包括例如，含矿物质组合物、油乳剂和 ADP-核糖基化毒素和其脱毒衍生物。含矿物质组合物如铝盐是本发明使用的优选 TH2 佐剂。

[0229] 本发明优选包括含 TH1 佐剂和 TH2 佐剂组合的组合物。这种组合物优选引起增强的 TH1 和增强的 TH2 应答，即 IgG1 和 IgG2a 的生产相对于不用佐剂的免疫均有增加。更优选地，相对于用单一佐剂的免疫（即，相对于只用 TH1 佐剂的免疫或只用 TH2 佐剂的免疫），包含 TH1 和 TH2 佐剂组合的组合物引起 TH1 和 / 或 TH2 免疫应答增强。

[0230] 所述免疫应答可以是 TH1 免疫应答和 TH2 免疫应答其中一种或两种。免疫应答优选提供增强的 TH1 应答和增强的 TH2 应答其中一种或两种。

[0231] 增强的免疫应答可以是全身免疫应答和粘膜免疫应答其中一种或两种。该免疫应答优选提供增强的全身免疫应答和增强的粘膜免疫应答其中一种或两种。优选粘膜免疫应答为 TH2 免疫应答。粘膜免疫应答优选包括 IgA 生成增加。

[0232] 大肠杆菌能在多个解剖学位置导致疾病 [4]，因而本发明的组合物可以多种形式制备。例如，可将所述组合物制备为液体溶液或悬浮液形式的注射剂。也可制备适合在注射前溶解或悬浮于液体运载体的固体形式（如冻干组合物或喷雾冻干组合物）。所述组合物可以制备成外用制剂，例如，油膏、乳膏或粉末。该组合物可制备成口服给药制剂，如片剂或胶囊，喷雾剂，或糖浆剂（任选调味）。所述组合物可以制备成使用细粉或喷雾的肺部给药制剂，例如吸入器。可将所述组合物制备为栓剂或阴道栓。所述组合物可以制成鼻部、耳

部或眼部给药制剂,例如滴剂。组合物可以是药盒形式,设计成刚好在给予患者之前重建合并的组合物。这种药盒可包含一种或多种液体形式的抗原以及一种或多种冻干抗原。

[0233] 临用前制备组合物(例如,以冻干形式提供组分时)和以药盒形式提供时,该药盒可包括两个药瓶,或者可包括一个填充好的注射器和一个药瓶,注射器内容物用于在临注射前重激活药瓶内容物。

[0234] 用作疫苗的免疫原性组合物包含免疫有效量的抗原,以及需要的任何其它组分。“免疫有效量”指在一次剂量或一系列剂量的一部分中给予个体的对治疗或预防有效的量。此量取决于所治疗个体的健康和身体状况、年龄、所治疗个体的分类地位(如非人灵长动物、灵长动物等)、个体的免疫系统合成抗体的能力、所需的保护程度、疫苗配方、治疗医生对医学情况的评估和其它相关因素。预计所述量将落入可通过常规试验测定的较宽范围内。

[0235] 治疗方法和所述疫苗给予

[0236] 本发明还提供了使哺乳动物产生免疫应答的方法,包括给予有效量的本发明组合物的步骤。所述免疫应答优选为保护性,并优选涉及抗体和/或细胞介导免疫。该方法可以引起增强的应答。

[0237] 本发明还提供本发明多肽用作药物,例如使哺乳动物产生免疫应答的药物。

[0238] 本发明也提供本发明的多肽在制备引起哺乳动物免疫应答的药物中的应用。

[0239] 本发明还提供了一种预填充本发明免疫原性组合物的递送装置。

[0240] 借助这些应用和方法在哺乳动物中产生免疫应答后,就能保护该哺乳动物抵御包括 ExPEC 和非 ExPEC 菌株在内的大肠杆菌感染。本发明特别能用于提供广泛的保护以抵御病原性大肠杆菌,包括肠致病型如 EPEC、EAEC、EIEC、ETEC 和 DAEC 致病型。从而,所述哺乳动物可得到保护以抵御疾病,包括但不限于腹膜炎、肾盂肾炎、膀胱炎、心内膜炎、前列腺炎、尿路感染(UTI)、脑膜炎(特别是新生儿脑膜炎)、败血症(或 SIRS)、脱水、肺炎、腹泻(婴儿、旅行者、急性、持续性等)、菌痢、溶血尿毒症综合征(HUS)、心包炎、菌尿症等。

[0241] SEQ ID NO:21、30、35、40、49、54、59、68 及 73 和它们的其它脱毒变体对抵御 EAEC 致病型的免疫特别有用,并因此对预防腹泻(急性和慢性)特别有用。

[0242] SEQ ID NO:22、28、36、41、47、55、56、60、66、74 及 75 和它们的其它脱毒变体对抵御 UPEC 致病型的免疫特别有用,并因此对预防包括但不限于肾盂肾炎、膀胱炎(急性和复发性)、腹膜炎、导管相关 UTI、前列腺炎(prostatitis)和菌尿症(包括无症状菌尿症)的 UTI 特别有用。

[0243] SEQ ID NO:23、42 及 61 和它们的其它脱毒变体对抵御 EIEC 致病型的免疫特别有用,并因此对预防痢疾(特别是杆菌痢疾)和 HUS(例如,儿童中)特别有用。

[0244] SEQ ID NO:24、27、29、43、46、48、62、65 及 67 和它们的其它脱毒变体对抵御 ETEC 致病型的免疫特别有用,并因此对预防腹泻(包括旅行者和婴儿腹泻)特别有用。

[0245] SEQ ID NO:25、26、33、34、45、53、63、64 及 72 和它们的其它脱毒变体对抵御 EAEC 致病型的免疫特别有用,并因此对预防腹泻(急性和慢性)特别有用。

[0246] SEQ ID NO:79、85、93 及 94 和它们的其它脱毒变体对抵御 UPEC 致病型的免疫特别有用,并因此对预防 UTI,包括但不限于肾盂肾炎、膀胱炎(急性和复发性)、腹膜炎、导管相关 UTI、前列腺炎和菌尿症(包括无症状菌尿症)特别有用。

[0247] SEQ ID NO :80 及其其它脱毒变体对抵御 EIEC 致病型的免疫特别有用,并因此对预防痢疾(特别是杆菌痢疾)和 HUS(例如,儿童中)特别有用。

[0248] SEQ ID NO :81、84 及 86 和它们的其它脱毒变体对抵御 ETEC 致病型的免疫特别有用,并因此对预防腹泻(包括旅行者和婴儿腹泻)特别有用。

[0249] SEQ ID NO :82、83 及 91 和它们的其它脱毒变体对抵御 EPEC 致病型的免疫特别有用,并因此对预防腹泻(包括婴儿腹泻)特别有用。

[0250] SEQ ID NO :21、30、35、40、49、54、59、68 及 73 和它们的其它变体对抵御 EAEC 致病型的免疫特别有用,并因此对预防腹泻(急性和慢性)特别有用。

[0251] SEQ ID NO :22、28、36、41、47、55、56、60、66、74 及 75 和它们的其它变体对抵御 UPEC 致病型的免疫特别有用,并因此对预防 UTI,包括但不限于肾盂肾炎、膀胱炎(急性和复发性)、腹膜炎、导管相关 UTI、前列腺炎(prostatitis)和菌尿症(包括无症状菌尿症)特别有用。

[0252] SEQ ID NO :23、42 及 61 和它们的其它变体对抵御 EIEC 致病型的免疫特别有用,并因此对预防痢疾(特别是杆菌痢疾)和 HUS(例如,儿童中)特别有用。

[0253] SEQ ID NO :24、27、29、43、46、48、62、65 及 67 和它们的其它变体对抵御 ETEC 致病型的免疫特别有用,并因此对预防腹泻(包括旅行者和婴儿腹泻)特别有用。

[0254] SEQ ID NO :25、26、33、34、45、53、63、64 及 72 和它们的其它变体对抵御 EAEC 致病型的免疫特别有用,并因此对预防腹泻(急性和慢性)特别有用。

[0255] SEQ ID NO :79、85、93 及 94 和它们的其它变体对抵御 UPEC 致病型的免疫特别有用,并因此对预防 UTI,包括但不限于肾盂肾炎、膀胱炎(急性和复发性)、腹膜炎、导管相关 UTI、前列腺炎和菌尿症(包括无症状菌尿症)特别有用。

[0256] SEQ ID NO :80 及其其它变体对抵御 EIEC 致病型的免疫特别有用,并因此对预防痢疾(特别是杆菌痢疾)和 HUS(例如,儿童中)特别有用。

[0257] SEQ ID NO :81、84 及 86 和它们的其它变体对抵御 ETEC 致病型的免疫特别有用,并因此对预防腹泻(包括旅行者和婴儿腹泻)特别有用。

[0258] SEQ ID NO :82、83 及 91 和它们的其它变体对抵御 EPEC 致病型的免疫特别有用,并因此对预防腹泻(包括婴儿腹泻)特别有用。

[0259] 所述哺乳动物优选人,但可以是如牛、猪、鸡、猫或狗,因为大肠杆菌疾病在这些物种中也成问题[4]。当预防性使用疫苗时,人优选为儿童(如幼童或婴儿);当疫苗用于治疗用途时,人优选为青少年或成人。准备给予儿童的疫苗也可给予成年人,以评估(例如)其安全性、剂量、免疫原性等。

[0260] 检测治疗性治疗功效的一种方式包括在给予本发明组合物后监测大肠杆菌感染。一种检查预防性治疗疗效的途径包括给予组合物后监测对抗本发明组合物中抗原的全身免疫应答(如监测 IgG1 和 IgG2a 产生水平)和/或粘膜免疫应答(如监测 IgA 产生水平)。通常,在免疫后刺激前测定抗原特异性血清抗体应答,而在免疫后刺激后测定抗原特异性粘膜抗体应答。

[0261] 另一评价本发明组合物免疫原性的途径是重组表达蛋白,通过免疫印迹和/或微阵列筛查患者血清或粘膜分泌物。蛋白质和患者样品间的阳性反应表明患者已经产生对受试蛋白的免疫应答。该方法也可用于鉴定免疫显性抗原和/或抗原中的表位。

[0262] 通过用疫苗组合物攻击大肠杆菌感染动物模型如豚鼠或小鼠可在体内测定疫苗组合物的功效。参考文献 152 中描述了 ExPEC 和致死败血症的小鼠模型。参考文献 153 中描述了棉鼠的模型。

[0263] 本发明的组合物通常直接给予患者。可通过胃肠道外注射（如皮下、腹膜内、静脉内、肌肉内或组织间隙），或通过粘膜，如通过直肠、口腔（如片剂、喷雾）、阴道、局部、透皮或经皮、鼻内、眼、耳、肺或其它粘膜途径完成直接递送。新型直接递送形式也可包括本文所述多肽在食物中的转基因表达，例如在马铃薯中的转基因表达。

[0264] 本发明可用于引起全身和 / 或粘膜免疫，优选引起增强的全身和 / 或粘膜免疫。

[0265] 增强的全身和 / 或粘膜免疫优先表现为提高的 TH1 和 / 或 TH2 免疫应答。增强的免疫应答优选包括 IgG1 和 / 或 IgG2a 和 / 或 IgA 的产量升高。

[0266] 可以通过单剂量方案或多剂量方案进行给药。多剂量可以用于初次免疫方案和 / 或加强免疫方案。在多剂量方案中，可通过相同或不同的途径如胃肠道外起始、粘膜加强，粘膜起始、胃肠道外加强等给予多个剂量。一般以至少 1 周（例如约 2 周、约 3 周、约 4 周、约 6 周、约 8 周、约 10 周、约 12 周、约 16 周等）的间隔给予多个剂量。

[0267] 本发明的疫苗可用于治疗儿童和成年人。因此，人患者可以小于 1 岁、1-5 岁、5-15 岁、15-55 岁或至少 55 岁。接受疫苗的患者优选老年人（如 ≥ 50 岁， ≥ 60 岁并优选 ≥ 65 岁），幼儿（如 ≤ 5 岁），住院病人、保健护理人员、武装人员和军人、孕妇、慢性病人或免疫缺陷病人。然而所述疫苗不仅适用于这些人群，还可用于更广泛的人群。

[0268] 本发明的疫苗特别能用于预期进行外科手术的患者或其他的医院住院患者。本发明疫苗也能用于将进行插管的患者。本发明疫苗也可用于未成年女性（例如，11-18 岁）和患有慢性尿路感染的患者。

[0269] 可将本发明的疫苗与其它疫苗基本上同时（在健康护理专业人员或疫苗接种中心的同一用药咨询或访问期间）给予患者，例如与麻疹疫苗、腮腺炎疫苗、风疹疫苗、MMR 疫苗、水痘疫苗、MMRV 疫苗、白喉疫苗、破伤风疫苗、百日咳疫苗、DTP 疫苗、偶联的 B 型流感嗜血杆菌疫苗、脊髓灰质炎病毒灭活疫苗、乙型肝炎病毒疫苗、脑膜炎球菌偶联疫苗（如四价 A-C-W135-Y 疫苗）、呼吸道合胞病毒疫苗等基本上同时给药。

[0270] 核酸免疫

[0271] 上述免疫原性组合物包括多肽抗原。然而，在所有情况下，可用编码这些多肽的核酸（通常是 DNA）替换多肽抗原，以得到基于核酸免疫的组合物、方法和用途。现在，核酸免疫是一个成熟的领域（参见参考文献 154-161 等）。

[0272] 编码免疫原的核酸在递送给病人后进行体内表达，然后所表达的免疫原刺激免疫系统。活性成分通常是核酸载体形式，其包含：(i) 启动子；(ii) 可操作地连接于启动子的免疫原编码序列；以及任选 (iii) 选择性标记物。优选的载体还可包含 (iv) 复制起点；以及 (v) 位于 (ii) 下游并与其可操作连接的转录终止子。通常，(i) 和 (v) 为真核，(iii) 和 (iv) 为原核。

[0273] 优选的启动子是病毒启动子，如来自巨细胞病毒 (CMV) 的启动子。在启动子以外，载体还可以包含转录调节序列（如增强子）与启动子功能性相互作用。优选的载体包含立即早期 CMV 增强子 / 启动子，更优选的载体还包含 CMV 内含子 A。将该启动子可操作地连接于编码免疫原的下游序列，从而使免疫原编码序列的表达在该启动子的控制之下。

[0274] 当使用标记物时,优选其在微生物宿主中(如原核生物中,细菌、酵母中)具有功能。标记物优选原核选择性标记物(如在原核启动子控制之下转录)。方便起见,典型的标记物为抗生素抗性基因。

[0275] 本发明的载体优选自主复制附加型或染色体外载体,如质粒。

[0276] 本发明的载体优选包含复制起点。该复制起点优选在原核生物中有活性而在真核生物中无活性。

[0277] 因此优选的载体包含用于选择载体的原核标记物、原核复制起点以及驱动免疫原编码序列转录的真核启动子。因此载体(a)在原核宿主中扩增并选择,但不进行多肽表达,但(b)在真核宿主中表达,但不进行扩增。这种安排对于核酸免疫载体来说是理想的。

[0278] 本发明的载体可以在编码序列下游包含真核转录终止序列。这样能增强转录水平。当编码序列本身不包含聚腺苷酸化序列时,本发明的载体优选包含聚腺苷酸化序列。优选的聚腺苷酸化序列来自于牛生长激素。

[0279] 本发明的载体可以包含多克隆位点。

[0280] 除免疫原和标记物的编码序列外,载体可以包含第二个真核编码序列。载体还可在所述第二序列上游包含 IRES,以从与该免疫原相同的转录物中翻译第二条真核多肽。或者,免疫原编码序列可以在 IRES 的下游。

[0281] 本发明的载体可以包含非甲基化 CpG 基序,如非甲基化 DNA 序列,它们都在鸟苷之前有一个胞嘧啶,侧接有两个 5' 嘌呤和两个 3' 嘧啶。在其非甲基化形式中,已证明这些 DNA 基序是多种类型免疫细胞的强效刺激因子。

[0282] 载体可以靶向方式进行递送。例如,参考文献 162-167 中描述了受体介导的 DNA 递送技术。在基因治疗方案中,以约 100ng-200mg DNA 的范围局部给予包含核酸的治疗性组合物。在基因治疗方案中也能使用浓度范围是约 500ng-50mg,约 1 μ g-2mg,约 5 μ g-500 μ g 以及约 20 μ g-100 μ g DNA。诸如作用方法(如增强或抑制编码基因产物的水平)以及转化和表达效率等因素是影响最终效果所需剂量的考虑因素。当需要在更大面积组织上更强表达时,可能需要更大量的载体或在连续给药方案中重复给予相同量,或对不同相邻或紧密组织部分多次给药,以达到阳性治疗效果。在所有情况下,使用临床试验中的常规实验方法确定最优治疗效果的具体范围。

[0283] 可用基因递送运载体来递送载体。基因递送运载体可以是病毒或非病毒来源(通常参见参考文献 168-171)。

[0284] 本领域熟知用于递送所需核酸并在所需细胞中表达的基于病毒的载体。基于病毒的示例性载体包括但不限于:重组逆转录病毒(例如参考文献 172-182),基于 α 病毒的载体(如辛德毕斯病毒载体、西门利克森林病毒(ATCC VR-67;ATCC VR-1247)、罗斯河病毒(ATCC VR-373;ATCCVR-1246)和委内瑞拉马脑炎病毒(ATCC VR-923;ATCC VR-1250;ATCCVR 1249;ATCC VR-532);还可以使用这些病毒的杂交体或嵌合体)、痘病毒载体(如牛痘、鸟痘、金丝雀痘、改性安卡拉牛痘等)、腺病毒载体和腺伴随病毒(AAV)载体(例如参见参考文献 183-188)。还能给予与杀死的腺病毒连接的 DNA[189]。

[0285] 还能使用非病毒递送运载体和方法,包括但不限于:连接或不连接杀死的腺病毒的聚阳离子凝聚 DNA[如 189],配体连接的 DNA[190],真核细胞递送运载体细胞[如参考文献 191-195]和核电荷中和或与细胞膜融合。还能使用裸露 DNA。参考文献 196 和 197 中描

述了示例性裸露 DNA 引入方法。参考文献 198-202 中描述了可作为基因递送运载体的脂质体（如免疫脂质体）。参考文献 203 和 204 中描述了其它方法。

[0286] 其它适用的非病毒递送包括机械递送系统，如参考文献 204 所述方法。而且，通过光聚合水凝胶材料沉积或使用电离辐射可对此编码序列和其表达产物进行递送 [如参考文献 205 和 206]。其它可用于递送编码序列的常规基因递送方法包括例如，使用手持式基因转移颗粒枪 [207] 或使用电离辐射激活转移的基因 [205 和 206]。

[0287] 使用 PLG（乙丙交酯共聚物）微粒递送 DNA 是一个尤其优选的方法，如将 DNA 吸附于微粒上，微粒任选经处理表面带负电（如用 SDS 处理）或带正电（如用阳离子去垢剂如 CTAB 处理）。

[0288] 概述

[0289] 除非另有说明，本发明的实施将采用常规的化学、生物化学、分子生物学、免疫学和药理学方法，这些方法是所述领域技术人员已知的。这些技术在文献中已有充分描述。参见例如，参考文献 208-215 等。

[0290] 术语“包含”涵盖“包括”以及“由... 组成”，例如，“包含”X 的组合物可以仅由 X 组成或可以包括其它物质，例如 X+Y。

[0291] 与数值 x 相关的术语“约”表示例如， $x \pm 10\%$ 。

[0292] 本文使用“GI”编号。GI 号码，或者“基因信息识别号”（GenInfo Identifier）是 NCBI 将序列加入其数据库时，连续对每一序列记录指定的一串数字。GI 编号与序列记录登录号没有相似之处。序列更新（如纠正或加入更多注释或信息）后，将接受新 GI 编号。因此与给定 GI 编号相关的序列是不变的。

[0293] 两个氨基酸序列间的序列相同性百分数表示进行比对时所比较的两条序列中相同氨基酸的百分数。这种比对和同源性百分数或序列相同性百分数可利用本领域所知软件程序来确定，例如用参考文献 216 的 7.7.18 部分所描述的那些。优选通过史密斯-沃特曼（Smith-Waterman）同源性搜索算法进行比对，该算法使用仿射缺口搜索，其中缺口开放罚 12 分，缺口延伸罚 2 分，BLOSUM 矩阵计 62 分。参考文献 217 中公开了史密斯-沃特曼同源性搜索算法。

[0294] 本领域技术人员理解“分离”指“经人工”从其天然状态改变，即，若其为天然产生，则已被改变或从其初始环境中移出，或两者都已发生。例如，当天然存在于活体生物中的多核苷酸或多肽在此类活体生物中时不是“分离”的，但同一多核苷酸或多肽与其天然状态的共存材料相分离时，就是“分离”的，正如本公开所用术语。此外，通过转化、遗传操作或通过任何其他重组方法引入生物体的多核苷酸或多肽应理解为“分离”的，即使其人存在于所述生物中，该生物可以是活的或死的，除非所述转化、遗传操作或通过任何其他重组方法产生的生物在其他方面与天然产生的生物没有区别。

[0295] 附图简述

[0296] 图 1 显示 SEQ ID NO :2-16 的 CLUSTALW 比对。在比对的底部，显示可被去除以提高溶解度而保持基本相同免疫原性的 N-末端区域。直至 gly-ser 接头或 gly-ser 区的 N-末端区域用“G”标注，且富脯氨酸区用“P”标注。

[0297] 图 2 显示成对序列之间的氨基酸相同性。

[0298] 图 3 显示纯化蛋白的凝胶分析，没有 DTT 的情况下高 MW 条带可见。

[0299] 图 4 显示用抗 AcfD(orf3526) 血清进行的致病性和非致病性大肠杆菌菌株的 Western 印迹。图 (A) 是全细胞裂解液的 Western 印迹。图 (B) 是培养物上清液的 Western 印迹。图 (A) 和 (B) 中各泳道从左向右为: 泳道 M- 沿图 (A) 各标记蛋白左侧以 kDa 显示分子量的标记蛋白; 1-IHE3034; 2-CFT073; 3-536; 4-BL21; 5-MG 1655; 6-W3110; 7-NISSLE1917; 8-IHE3034 Δ AcfD。由分析观察到, 致病性菌株 (IHE3034, 泳道 1; 536, 泳道 3) 表达并分泌 AcfD(orf3526) 而非致病性菌株 (MG1655, 泳道 5; W3110, 泳道 6; Nissle 1917, 泳道 7) 表达所述蛋白但其分泌有缺陷。菌株 CFT073 (泳道 2) 和 IHE3034 Δ AcfD (泳道 8) 用作阴性对照, 因为它们不具有 AcfD(orf3526) 基因。BL21 菌株 (泳道 4) 是用作阳性对照的实验室菌株, 因为它表达并分泌 AcfD(orf3526)。

[0300] 图 5 显示 AcfD(orf3526) 蛋白和所述蛋白的不同片段的溶解度比较。图 (A) 是 37°C 样品的 SDS-PAGE 梯度凝胶 (4-12% MOPS 缓冲液), 比较沉淀 (各蛋白或片段的左侧泳道) 和上清 (各蛋白或片段的右侧泳道)。泳道从左向右为: 分子量标记 (标出 191kDa、97kDa 和 64kDa 条带), 转化有不含插入的 pET 表达载体的对照细菌, 3526 的细菌表达 (组氨酸标签, 去除前导肽), L3526 的细菌表达 (组氨酸标签, 全长), L3526-2stop 的细菌表达 (全长, 含终止密码子, 位于组氨酸标签前), Δ G3526 的细菌表达 (组氨酸标签, 去除 AcfD(orf3526) 的 N-末端至挠性甘氨酸-丝氨酸接头), 和 Δ P3526 的细菌表达 (组氨酸标签 + 去除 AcfD(orf3526) 的 N-末端直至富脯氨酸区域)。图 (B) 是 25°C 样品的 SDS-PAGE 梯度凝胶 (4-12% MOPS 缓冲液), 泳道顺序如图 (A)。

[0301] 图 6 显示对 AcfD(orf3526) 蛋白和所述蛋白的不同片段的表达和纯化的比较。图 (A) 是从 25°C 下培养的表达式 3526 (组氨酸标签, 去除前导肽) 的细菌所得样品的 SDS-PAGE 凝胶 (12% MOPS 缓冲液), 比较取自不同纯化阶段的组分。泳道从左向右为: M: 分子量标记 (标出 191kDa、97kDa 和 64kDa), TOT: 全细菌裂解液, INS: 细菌裂解液不溶性组分, SM: 细菌裂解液的可溶性组分, FT: 镍柱的流通物; 用 500mM 咪唑缓冲液洗脱的 3 份洗脱液 E1、E2 和 E3。图 (B) 是从 25°C 培养的表达式 Δ G3526 (组氨酸标签, 去除 AcfD(orf3526) 的 N-末端至挠性甘氨酸-丝氨酸接头) 的细菌所得样品的 SDS-PAGE 凝胶 (12% MOPS 缓冲液), 比较取自不同纯化阶段的组分。泳道从左向右为: M: 分子量标记 (标出 191kDa、97kDa 和 64kDa), TOT: 全细菌裂解液, INS: 细菌裂解液不溶性组分, SM: 细菌裂解液的可溶性组分, FT: 镍柱的流通物; 用 500mM 咪唑缓冲液洗脱的 3 份洗脱液 E1、E2 和 E3。图 (C) 是从 25°C 培养的表达式 Δ P3526 (组氨酸标签, 去除 AcfD(orf3526) 的 N-末端直至富脯氨酸区域) 的细菌所得样品的 SDS-PAGE 凝胶 (12% MOPS 缓冲液), 比较取自不同纯化阶段的组分。泳道从左向右为: M: 分子量标记 (标出 191kDa、97kDa 和 64kDa), TOT: 全细菌裂解液, INS: 细菌裂解液不溶性组分, SM: 细菌裂解液的可溶性组分, FT: 镍柱的流通物; 用 500mM 咪唑缓冲液洗脱的 3 份洗脱液 E1、E2 和 E3。

[0302] 图 7 显示额外的成对序列之间的氨基酸相同性。16 种肠出血性大肠杆菌 (EHEC) 未发现有 AcfD(orf3526) 基因 (未显示)。所示序列 (有表述时) 从左向右或从上往下为: 10 种非致病性或共生性菌株 (1: 共生性大肠杆菌菌株, 2: DH10B 菌株, 3: MG1655 菌株, 4: W3110 菌株 (SEQ ID NO: 14); 5: HS 菌株 (SEQ ID NO: 13); 9: 另一共生性大肠杆菌菌株; 和 10: 另一共生性大肠杆菌菌株); 3 种 NMEC 菌株 (1: NMEC 菌株 RS218; 2: NMEC 菌株 IHE3034 (SEQ ID NO: 2); 和 3: NMEC 菌株 S88 (SEQ ID NO: 141)); 一种 APEC 菌株 (1: APEC 01

菌株);6种UPEC菌株(2:UPEC菌株536(SEQ ID NO:4);3:UTI89;4:UPEC菌株F11(SEQ ID NO:10);5:UPEC菌株IAI39(SEQ IDNO:133);和6:UPEC菌株UMN026(SEQ ID NO:137));3种EAEC菌株(1:EAEC菌株101-1(SEQ ID NO:3);2:EAEC菌株042(SEQ ID NO:12);和3:EAEC菌株55989(SEQ ID NO:129));1种EIEC菌株(1:EIEC菌株53638(SEQ ID NO:5));4种EPEC菌株(2:EPEC菌株E22(SEQ ID NO:8));3:EPEC菌株E2348/69(SEQ ID NO:16)和4:EPEC菌株E110019(SEQ IDNO:7));3种ETEC菌株(1:ETEC菌株B7A(SEQ ID NO:6);2:ETEC菌株E24377A(SEQ ID NO:9);和3:ETEC菌株H10407(SEQ ID NO:11));和1种抗生素耐性菌株(1:抗生素耐性菌株SECEC(SEQ ID NO:15))。

[0303] 图8显示AcfD(orf3526)中鉴定出的序列基序,从左向右包括:脂化基序;富脯氨酸区,WxxxE基序,锌结合基序,和RGD结构域。

[0304] 图9显示不同锌金属蛋白酶的家族关系。用灰框标出锌素(zincin),因为锌素基序是AcfD(orf3526)中发现的基序(见图8)。

[0305] 图10显示orf3526C表达的SDS-PAGE(4-12%梯度,Bis-Tris)。顶部标出的泳道如下:(1)全细胞裂解液-无IPTG,25℃下6小时;(2)全细胞裂解液-1mM IPTG,25℃下3小时;(3)全细胞裂解液-1mM IPTG,25℃下6小时;(M)标记物(沿凝胶左侧以kDa标出大小);(4)超声处理后的可溶组分-1mM IPTG,25℃下3小时;和(5)超声处理后的可溶组分-1mM IPTG,25℃下6小时。

[0306] 序列表简述

[0307]

SEQ ID	说明
SEQ ID NO: 1-19 = 全长氨基酸序列	
1	来自 NMEC 菌株 IHE3034 的氨基酸序列
2	来自 EAEC 菌株 101-1 (GI: 83587587)的氨基酸序列
3	来自 UPEC 菌株 536 (GI: 110643204)的氨基酸序列
4	来自 EIEC 菌株 53638 (GI: 75515237)的氨基酸序列
5	来自 ETEC 菌株 B7A (GI: 75227618)的氨基酸序列
6	来自 EPEC 菌株 E110019 (GI: 75239450)的氨基酸序列
7	来自 EPEC 菌株 E22 (GI: 75259912)的氨基酸序列
8	来自 ETEC 菌株 E24377A (GI: 157156747)的氨基酸序列
9	来自 UPEC 菌株 F11 (GI: 75241179)的氨基酸序列
10	来自 ETEC 菌株 H10407 的氨基酸序列
11	来自 EAEC 菌株 O42 的氨基酸序列
12	来自共生菌株 HS (GI: 157162442)的氨基酸序列
13	来自共生菌株 W3110 (GI: 89109748)的氨基酸序列
14	来自抗生素耐性菌株 SECEC 的氨基酸序列
15	来自 EPEC 菌株 E2348/69 的氨基酸序列
16	来自 EAEC 菌株 55989 的氨基酸序列
17	来自 UPEC 菌株 IAI39 的氨基酸序列
18	来自 UPEC 菌株 UMN026 的氨基酸序列
19	来自 NMEC 菌株 S88 的氨基酸序列
SEQ ID NO: 20-38 = C-末端缺失的氨基酸序列	
20	来自 NMEC 菌株 IHE3034 的氨基酸序列, 有 C-末端缺失
21	来自 EAEC 菌株 101-1 (GI: 83587587)的氨基酸序列, 有 C-末端缺失
22	来自 UPEC 菌株 536 (GI: 110643204)的氨基酸序列, 有 C-末端缺失
23	来自 EIEC 菌株 53638 (GI: 75515237)的氨基酸序列, 有 C-末端缺失

[0308]

24	来自 ETEC 菌株 B7A (GI: 75227618)的氨基酸序列, 有 C-末端缺失
25	来自 EPEC 菌株 E110019 (GI: 75239450)的氨基酸序列, 有 C-末端缺失
26	来自 EPEC 菌株 E22 (GI: 75259912)的氨基酸序列, 有 C-末端缺失
27	来自 ETEC 菌株 E24377A (GI: 157156747)的氨基酸序列, 有 C-末端缺失
28	来自 UPEC 菌株 E11 (GI: 75241179)的氨基酸序列, 有 C-末端缺失
29	来自 ETEC 菌株 H10407 的氨基酸序列, 有 C-末端缺失
30	来自 EAEC 菌株 O42 的氨基酸序列, 有 C-末端缺失
31	来自共生菌株 HS (GI: 157162442)的氨基酸序列, 有 C-末端缺失
32	来自共生菌株 W3110 (GI: 89109748)的氨基酸序列, 有 C-末端缺失
33	来自抗生素耐受性菌株 SECEC 的氨基酸序列, 有 C-末端缺失
34	来自 EPEC 菌株 E2348/69 的氨基酸序列, 有 C-末端缺失
35	来自 EAEC 菌株 55989 的氨基酸序列, 有 C-末端缺失
36	来自 UPEC 菌株 IAI39 的氨基酸序列, 有 C-末端缺失
37	来自 UPEC 菌株 UMN026 的氨基酸序列, 有 C-末端缺失
38	来自 NMEC 菌株 S88 的氨基酸序列, 有 C-末端缺失
	SEQ ID NO: 39-57 = N-末端缺失的氨基酸序列
39	来自 NMEC 菌株 IHE3034 的氨基酸序列, 有 N-末端缺失
40	来自 EAEC 菌株 101-1 (GI: 83587587)的氨基酸序列, 有 N-末端缺失
41	来自 UPEC 菌株 536 (GI: 110643204)的氨基酸序列, 有 N-末端缺失
42	来自 EIEC 菌株 53638 (GI: 75515237)的氨基酸序列, 有 N-末端缺失
43	来自 ETEC 菌株 B7A (GI: 75227618)的氨基酸序列, 有 N-末端缺失
44	来自 EPEC 菌株 E110019 (GI: 75239450)的氨基酸序列, 有 N-末端缺失
45	来自 EPEC 菌株 E22 (GI: 75259912)的氨基酸序列, 有 N-末端缺失
46	来自 ETEC 菌株 E24377A (GI: 157156747)的氨基酸序列, 有 N-末端缺失
47	来自 UPEC 菌株 E11 (GI: 75241179)的氨基酸序列, 有 N-末端缺失
48	来自 ETEC 菌株 H10407 的氨基酸序列, 有 N-末端缺失
49	来自 EAEC 菌株 O42 的氨基酸序列, 有 N-末端缺失
50	来自共生菌株 HS (GI: 157162442)的氨基酸序列, 有 N-末端缺失
51	来自共生菌株 W3110 (GI: 89109748)的氨基酸序列, 有 N-末端缺失
52	来自抗生素耐受性菌株 SECEC 的氨基酸序列, 有 N-末端缺失
53	来自 EPEC 菌株 E2348/69 的氨基酸序列, 有 N-末端缺失
54	来自 EAEC 菌株 55989 的氨基酸序列, 有 N-末端缺失
55	来自 UPEC 菌株 IAI39 的氨基酸序列, 有 N-末端缺失
56	来自 UPEC 菌株 UMN026 的氨基酸序列, 有 N-末端缺失
57	来自 NMEC 菌株 S88 的氨基酸序列, 有 N-末端缺失
	SEQ ID NO: 58-76 = E1305A 点突变氨基酸序列
58	来自 NMEC 菌株 IHE3034 的氨基酸序列, 含 E1305A 点突变
59	来自 EAEC 菌株 101-1 (GI: 83587587)的氨基酸序列, 含 E1305A 点突变
60	来自 UPEC 菌株 536 (GI: 110643204)的氨基酸序列, 含 E1305A 点突变
61	来自 EIEC 菌株 53638 (GI: 75515237)的氨基酸序列, 含 E1305A 点突变

[0309]

62	来自 ETEC 菌株 B7A (GI: 75227618)的氨基酸序列, 含 E1305A 点突变
63	来自 EPEC 菌株 E110019 (GI: 75239450)的氨基酸序列, 含 E1305A 点突变
64	来自 EPEC 菌株 E22 (GI: 75259912)的氨基酸序列, 含 E1305A 点突变
65	来自 ETEC 菌株 E24377A (GI: 157156747)的氨基酸序列, 含 E1305A 点突变
66	来自 UPEC 菌株 F11 (GI: 75241179)的氨基酸序列, 含 E1305A 点突变
67	来自 ETEC 菌株 H10407 的氨基酸序列, 含 E1305A 点突变
68	来自 EAEC 菌株 O42 的氨基酸序列, 含 E1305A 点突变
69	来自共生菌株 HS (GI: 157162442)的氨基酸序列, 含 E1305A 点突变
70	来自共生菌株 W3110 (GI: 89109748)的氨基酸序列, 含 E1305A 点突变
71	来自抗生素耐受性菌株 SECEC 的氨基酸序列, 含 E1305A 点突变
72	来自 EPEC 菌株 E2348/69 (GI: 69)的氨基酸序列, 含 E1305A 点突变
73	来自 EAEC 菌株 55989 的氨基酸序列, 含 E1305A 点突变
74	来自 UPEC 菌株 IAI39 的氨基酸序列, 含 E1305A 点突变
75	来自 UPEC 菌株 UMN026 的氨基酸序列, 含 E1305A 点突变
76	来自 NMEC 菌株 S88 的氨基酸序列, 含 E1305A 点突变
SEQ ID NO: 77-95 = orf3526C 片段氨基酸序列	
77	来自 NMEC 菌株 IHE3034 的氨基酸序列, 缺失 N-末端 Δ G 区域和包括锌结合基序的 C-末端部分
78	来自 EAEC 菌株 101-1 (GI: 83587587) 的氨基酸序列, 缺失 N-末端 Δ G 区域和包括锌结合基序的 C-末端部分
79	来自 UPEC 菌株 536 (GI: 110643204) 的氨基酸序列, 缺失 N-末端 Δ G 区域和包括锌结合基序的 C-末端部分
80	来自 EIEC 菌株 53638 (GI: 75515237) 的氨基酸序列, 缺失 N-末端 Δ G 区域和包括锌结合基序的 C-末端部分
81	来自 ETEC 菌株 B7A (GI: 75227618) 的氨基酸序列, 缺失 N-末端 Δ G 区域和包括锌结合基序的 C-末端部分
82	来自 EPEC 菌株 E110019 (GI: 75239450) 的氨基酸序列, 缺失 N-末端 Δ G 区域和包括锌结合基序的 C-末端部分
83	来自 EPEC 菌株 E22 (GI: 75259912)的氨基酸序列, 缺失 N-末端 Δ G 区域和包括锌结合基序的 C-末端部分
84	来自 ETEC 菌株 E24377A (GI: 157156747) 的氨基酸序列, 缺失 N-末端 Δ G 区域和包括锌结合基序的 C-末端部分
85	来自 UPEC 菌株 F11 (GI: 75241179) 的氨基酸序列, 缺失 N-末端 Δ G 区域和包括锌结合基序的 C-末端部分
86	来自 ETEC 菌株 H10407 的氨基酸序列, 缺失 N-末端 Δ G 区域和包括锌结合基序的 C-末端部分
87	来自 EAEC 菌株 O42 的氨基酸序列, 缺失 N-末端 Δ G 区域和包括锌结合基序的 C-末端部分
88	来自共生菌株 HS (GI: 157162442)的氨基酸序列, 缺失 N-末端 Δ G 区域

[0310]

	和包括锌结合基序的 C-末端部分
89	来自共生菌株 W3110 (GI: 89109748) 的氨基酸序列, 缺失 N-末端 ΔG 区域和包括锌结合基序的 C-末端部分
90	来自抗生素耐受性菌株 SECEC 的氨基酸序列, 缺失 N-末端 ΔG 区域和包括锌结合基序的 C-末端部分
91	来自 EPEC 菌株 E2348/69 的氨基酸序列, 缺失 N-末端 ΔG 区域和包括锌结合基序的 C-末端部分
92	来自 EAEC 菌株 55989 的氨基酸序列, 缺失 N-末端 ΔG 区域和包括锌结合基序的 C-末端部分
93	来自 UPEC 菌株 IAI39 的氨基酸序列, 缺失 N-末端 ΔG 区域和包括锌结合基序的 C-末端部分
94	来自 UPEC 菌株 UMN026 的氨基酸序列, 缺失 N-末端 ΔG 区域和包括锌结合基序的 C-末端部分
95	来自 NMEC 菌株 S88 的氨基酸序列, 缺失 N-末端 ΔG 区域和包括锌结合基序的 C-末端部分
96/97	锌结合基序
98-109	引物
110-111	IC31 序列

具体实施方式

[0311] 参考文献 5 公开的抗原之一标注为来自 NMEC 菌株 IHE3034 的辅助定居因子 D(AcfD) 前体 (orf3526) (本文中氨基酸 SEQ ID NO :2)。该蛋白已得到表达和纯化, 且在败血症动物模型中提供抵御 ExPEC 菌株的保护。

[0312] 从多种其他大肠杆菌菌株中获取直向同源物的序列。IHE3034 中所见氨基酸序列也见于菌株 APEC01 和 UTI89, 但发现 14 种额外序列 (SEQ ID NO :3-16)。图 1 显示 SEQ ID NO :2-16 的比对。30 个 N-末端氨基酸为 100% 保守, 且这些氨基酸包括天然脂蛋白的信号肽 (aa 1-23) 和 N-末端半胱氨酸。

[0313] 一些菌株在 AcfD(orf3526) 基因中有移码突变, 导致所述多肽无表达。所述 acfD 基因在菌株 CFT073、EDL933、Sakai 和 B171 中完全缺失。

[0314] 图 2 显示氨基酸序列间的 % 相同性。标记为 SEQ ID NO, 但 MG1655、RS218、DH10B、APEC01 和 UTI89 使用菌株名称。相同性最低水平 (图 2 中框示) 为 85.9%, 是 SEQ ID NO :2 和 4 (同为 ExPEC 菌株) 之间的相同性。

[0315] 实施例 1- 全长 AcfD(orf3526) 的免疫原性

[0316] 将菌株 IHE3034 的 AcfD(orf3526) 序列在大肠杆菌宿主中克隆并由质粒表达为含组氨酸标签而无前导肽的重组蛋白。纯化并分析蛋白。凝胶过滤显示, 分子量显著高于仅根据氨基酸序列所作预期。不是在 DTT 存在下而是用无 DTT 凝胶分析显示该蛋白的更高分子量形式 (图 3)。因此, 所述蛋白可能形成寡聚物。

[0317] 针对全细胞裂解液 (图 4(A)) 或用 60% TCA 沉淀的培养物上清液 (图 4(B)) 的 Western 印迹中使用针对 AcfD(orf3526) 产生的血清。该血清识别致病性和共生性两种菌株裂解液中 ~150kDa 的蛋白质。该血清不与来自 CFT073 或来自 IHE3034 的 AcfD(orf3526)

敲除突变株的裂解液中的这一条带反应。与上清液中蛋白的反应性表明所述蛋白可能被分泌。

[0318] 用 20 μ g 抗原加弗氏佐剂（或如下文指出的其它佐剂）对 CD1 小鼠（5 周龄）作皮下免疫。小鼠在第 0、21 和 35 天接受接种。第 3 次接种后 14 天，用致死剂量（LD80）的大肠杆菌致病性菌株攻击小鼠。攻击后 24 小时，从尾部采集血液以评估菌血症。监测攻击后 4 天的致死率。保护率计算为（对照组（无免疫）的死亡% - 实验组（经免疫）的死亡%）/ 对照组（无免疫）的死亡% $\times 100$ 。

[0319] 表 1

[0320]

候选物	败血症动物模型		
	有接种的存活率(%)	无接种的存活率(%)	P 值
20μg 3526/明矾	64/78 (82)	9/80 (11)	0.0001

[0321] 因此，所述 AcfD 前体（orf3526）是用作疫苗或疫苗组分的有效候选物。

[0322] 为进一步证明 AcfD 前体（orf3526）作为疫苗或疫苗组分的候选物的用途，如前文所述用动物败血症模型测试 AcfD 前体（orf3526）提供交叉保护抵御其他大肠杆菌病原性菌株的能力。这些测试的结果见下表 2（其中包括表 1 的结果用于比较目的）。

[0323] 表 2

[0324]

20 μ g 3526/明矾 攻击菌株(与 IHE3034 的 百分相同性)	败血症动物模型		
	有接种的存活率(%)	无接种的存活率(%)	P 值
IHE3034 (100)	64/78 (82)	9/80 (11)	0.0001
9855/93 (87)	9/16 (56)	4/15 (26)	0.14
BK658 (98)	4/8 (50)	1/8 (12.5)	0.28
B616 (100C)	6/8 (78)	0/8 (0)	0.007
536 (86)	6/7 (85)	3/8 (37.5)	0.11

[0325] 因此，所述 AcfD 前体（orf3526）是用作疫苗或疫苗组分的有效候选物，不单抵御衍生所述蛋白的菌株，也抵御相关菌株，因此提高了实用性。基于对 AcfD 前体（orf3526）的应答与对以下 3 种所测免疫原性片段（3526A、3526B 和 3526C）的应答间的相似性，可以预期这 3 种片段也可提供相似的交叉保护。

[0326] 实施例 2- 溶解度提高的 AcfD(orf3526) 片段

[0327] 出乎意料的是，AcfD(orf3526) 蛋白显示低溶解度尽管该蛋白是分泌蛋白。如图 5(B) 所示，去除 AcfD(orf3526) 的 N- 末端直至 gly-ser 接头或 gly-ser 区显著提高 25 $^{\circ}$ C 表达时的溶解度（见图 5(B) pK1- Δ G3526）。类似地，去除 AcfD(orf3526) 的 N- 末端直至富脯氨酸区类似地提高 25 $^{\circ}$ C 表达时的溶解度（见图 5(B) pK1- Δ P3526）。

[0328] 为证实这两种片段都具有与全长 AcfD(orf3526) 基本相同的免疫原性，纯化所述片段。将纯化的片段用于小鼠中的 3 项免疫实验，佐以完全弗氏佐剂。然后将经免疫小鼠用亚致死剂量的大肠杆菌攻击。去除 N- 末端直至 gly-ser 接头或 gly-ser 区的

AcfD(orf3526) 所作免疫保护 100% 小鼠免于死亡,而在未免疫对照组中 90% 的动物死亡。去除 N- 末端直至富脯氨酸区的 AcfD(orf3526) 所作免疫保护 90% 小鼠免于死亡,而在未免疫对照组中 90% 的动物死亡。

[0329] 表达与纯化

[0330] 含表达 AcfD(orf3526) 的组氨酸标签变体的 3 种构建体之一的细菌 25℃ 下在 30ml 培养基中培养并诱导表达 AcfD(orf3526) 变体 (AcfD(orf3526) 不含前导肽 (3526)、AcfD(orf3526) 含 N- 末端去除直至 gly-ser 接头或 gly-ser 区 (Δ G3526) 和 AcfD(orf3526) 含 N- 末端去除直至富脯氨酸区 (Δ P3526)。收集细菌并通过超声处理裂解。分离可溶性组分并上样到 IMAC 柱。柱用 20mM 咪唑缓冲液清洗 3 次。然后,用 500mM 咪唑缓冲液清洗 3 次洗脱 AcfD(orf3526) 变体。如图 6 所示,去除 AcfD(orf3526) N- 末端直至 gly-ser 接头或 gly-ser 区显著提高纯化蛋白的溶解度和产量。由 Bradford 测试估计的产量如下:0.18mg 3526 和 2.34mg Δ G3526。

[0331] 实施例 3- 毒性减弱的 AcfD(orf3526) 突变体

[0332] 在 AcfD(orf3526) 蛋白中鉴定出锌结合基序 (见图 8)。锌素锌金属蛋白酶基序也见于 StcE (EHEC 的 C1 酯酶抑制剂的分泌型蛋白酶, Secreted protease of C1 esterase inhibitor from EHEC), 其为 EHEC 所分泌的参与此类大肠杆菌发病机制的蛋白。

[0333] StcE HEVGHNYGLGH (SEQ ID NO:96)

[0334] AcfD(orf3526) HEVGHNAAETP (SEQ ID NO:97)

[0335] 已知该基序在所有 AcfD(orf3526) 变体中保守,且 EHEC 是尚未鉴定其中 AcfD(orf3526) 的唯一一种致病型,因此推测 AcfD(orf3526) 类似地也是其得以表达与分泌的大肠杆菌致病型的致病性相关锌金属蛋白酶。因此,寻求 AcfD(orf3526) 毒性的灭活。修饰 AcfD(orf3526) 以灭活金属蛋白酶对本领域技术人员没有难度。由于已知该基序的 Glu 残基对催化活性最为重要而两个 His 残基与锌配位,将 Glu 突变成 Ala 是灭活金属蛋白酶活性的一种示范性突变 -SEQ ID NO:58-76 (参见如, Microbiology and Molecular Biology Reviews, 1998 年 9 月, 597-635 页, 第 62 卷第 3 期)。此外,设计了两种额外的脱毒变体:其一含 C- 末端缺失 -SEQ ID NO:20-38, 其一含 N- 末端缺失 -SEQ ID NO:39-57。

[0336] 全长 AcfD(orf3526) 的体外毒性测试

[0337] 测试了两种不同细胞系用于测试 AcfD(orf3526) 蛋白毒性的能力:人骨髓内皮细胞 (HBMEC) 和中华仓鼠卵巢细胞 (CHO)。就 HBMEC 而言,将 AcfD(orf3526) 蛋白递增剂量 (0.1 μ g/ml、1 μ g/ml 和 10 μ g/ml) 的效果与 TNF- α (作为阳性对照) 比较。与仅显示平均 ~ 2.5% 细胞死亡 (3 项实验的平均) 的阴性对照相比, TNF- α 处理的细胞显示平均 ~ 22.5% 细胞死亡 (3 项实验的平均) 而最高剂量 AcfD(orf3526) 蛋白仅显示平均 ~ 5% 细胞死亡 (3 项实验的平均)。就 CHO 细胞而言,通过测定由于 CHO 细胞骨架改变导致电势差随时间的变化将 AcfD(orf3526) 蛋白递增剂量 (1 μ g/ml、10 μ g/ml 和 100 μ g/ml) 的效果与 TNF- α (作为阳性对照) 比较。在 AcfD(orf3526) 蛋白最高水平测试中,于 46 小时后测得显著降低,但响应 TNF- α 的降低显著更多。

[0338] 因此,尽管未鉴定到有强信号的优选毒性测试,下面指出的片段仍有显著效用。如上所述,这 3 种片段将提供与上文所测全长版本程度相似的交叉保护。此外,共生性大肠杆

菌是表达 AcfD(orf3526) 蛋白的优选菌株。但是,如图 4 所示,共生性大肠杆菌表达一种 AcfD(orf3526) 蛋白,但不分泌该蛋白。因此, AcfD(orf3526) 蛋白片段的表达提供的优势是能基于大小的差异而无需亲和纯化标签来将所述片段与内源性 AcfD(orf3526) 蛋白分离。

[0339] 克隆与表达 -3526A 和 3526B

[0340] 突变体用 GeneTailor 定点突变系统(英杰公司(Invitrogen))获得。基因克隆入 pET-21b 载体(诺瓦基公司(Novagen))并转化入用于增殖的 DH5-T1 化学感受态细胞(英杰公司)。BL21(DE3) 化学感受态细胞用于表达。所有候选物不带信号序列而作为组氨酸标签融合蛋白进行克隆和表达,通过亲和层析来纯化。

[0341] 片段扩增所用引物(最后一列为 SEQ ID NO.):

[0342]

3526A	3526F	GGAATTCCATATGTGTGATGGTGGTGGTTCA	NdeI	98
	3526AR	CCGCTCGAGGTTGTTACCAACCGATTT	XhoI	99
3526B	3526BF	GGAATTCCATATGGATCCGCAAGGGTATCC	NdeI	100
	3526R	CCGCTCGAGCTCGGCAGACATCTTATG	XhoI	101

[0343] 突变所用引物:

[0344]

样品	寡核苷酸名称	核苷酸序列(5'-3')	
3526E1305A	3526GTF1	ACGACTGGCTGATTTGGCACGCAGTCGGTCATA	102
	3526GTR1	GTGCCAAATCAGCCAGTCGTTTCAGCGGCGT	103

[0345] 免疫原性 -3526A 和 3526B

[0346] 为证实这两种片段和所述点突变都具有与全长 AcfD(orf3526) 基本相同的免疫原性,纯化所述片段。将纯化的片段用于小鼠中的 3 项免疫实验,佐以完全弗氏佐剂。然后将经免疫小鼠用致死剂量的大肠杆菌攻击。攻击结果见下表 3。

[0347] 表 3

[0348]

候选物	败血症动物模型		
	有接种的存活率 (%)	无接种的存活率 (%)	P 值
3526A (AcfD - C-末端去除)	7/8 (87.5)	1/8 (12.5)	0.01
3,526B (AcfD - N-末端去除)	6/8 (75)	1/8 (12.5)	0.04

[0349] 克隆和表达 -Δ G3526C

[0350] 作为额外的确认,设计构建物结合改善溶解度的 Δ G3526N-末端缺失与 C-末端直至锌基序的缺失(Δ G3526C)。提供的示范性构建物是 SEQ ID NO:77-95。

[0351] Δ G3526C(大肠杆菌菌株 IHE3034-SEQ ID NO:77)的无组氨酸标签表达载体通过 PCR 利用下文所述引物(Δ G3526A/C_For 和 Δ G3526C_NatRev)获得。经扩增的 PCR 片段用

NdeI 和 XhoI 消化并连接入 pET-24b(+) 载体 (诺瓦基公司) 并转化入用于增殖的 DH5-T1 化学感受态细胞 (英杰公司)。BL21 (DE3) 化学感受态细胞用于表达。

[0352] Δ G3526C (大肠杆菌菌株 IHE3034-SEQ ID NO:77) 构建物的带组氨酸标签表达载体使用聚合酶不完全引物延伸 (PIPE) 用下文所述引物 (用于 I-PCR 的 Δ G3526A/C_For 和 Δ G3526C_Nat 以及用于 pET-21b 载体 (诺瓦基公司) V-PCR 的 p-pet1 和 pet3) 获得。表达载体转化入用于增殖的 DH5-T1 化学感受态细胞 (英杰公司)。BL21 (DE3) 化学感受态细胞用于表达。

[0353] 表达不含信号肽的 Δ G3526C 含组氨酸标签形式 (例如, 见图 10), 并通过基于组氨酸标签的亲和层析纯化。

[0354] 无组氨酸标签片段扩增所用引物 (SEQ ID NO:104 和 105)

[0355]

Δ G3526C	Δ G3526A/C_For (NdeI)	gaaggagatatatcatatgGATACGCCGTCTGTAGATTCTGG
	Δ G3526C_NatRev (XhoI)	gtggtggtgctcgagTTACCAAATCAGCCAGTCGTTTCAGC

[0356] 带组氨酸标签片段扩增所用引物 (I-PCR): SEQ ID NO:106 和 107

[0357]

Δ G3526C	Δ G3526A/C_For (NdeI)	gaaggagatatatcatatgGATACGCCGTCTGTAGATTCTGG
	Δ G3526C_Rev (XhoI)	gtggtggtgctcgagCCAAATCAGCCAGTCGTTTCAGC

[0358] 表达载体扩增所用引物 (V-PCR): SEQ ID NO:108 和 109

[0359]

pET-21b	p-pet1	catatgatattctcttcttaagTTAAACAAAATTATTTCTAG
	p-pet3	CTCGAGCACCACCACCAC

[0360] 免疫原性 - Δ G3526C

[0361] 为证实额外的片段具有与全长 AcfD (orf3526) 基本相同的免疫原性, 纯化该片段。然后如下测试该纯化的片段。在第 0、31 和 35 天, 用 3 剂明矾配制的抗原 Δ G3526C (2 μ g 或 20 μ g) 皮下 (s. c.) 免疫两组 8 只 CD1 小鼠 (4 周龄)。末次免疫后 14 天 (11 周小鼠), 用致病性大肠杆菌菌株 IHE3034 腹膜内 (i. p.) 感染小鼠。24 小时后, 从尾部采集血液以评估菌血症。感染后监控 4 天致死率。保护计算为第 4 天的存活%, 并由菲希尔精确检验进行统计分析。攻击结果见下表 4。

[0362] 表 4

[0363]

候选物： ΔG3526C	败血症动物模型		
	有接种的存活率 (%)	无接种的存活率 (%)	P 值
2 μg/明矾	13/16 (81)	0/7 (0)	0.0005
20 μg/明矾	15/16 (93)	0/7 (0)	0.0001

[0364] 菌株间的交叉免疫原性 - ΔG3526C

[0365] 为进一步证实该额外片段在提供保护抵御多种菌株中的效用,进一步如下测试该纯化片段。在第 0、31 和 35 天,用 3 剂明矾配制的抗原 ΔG3526C(10 μg 或 20 μg) 皮下免疫 CD1 小鼠(4 周龄)。末次免疫后 14 天(11 周龄小鼠),用表 5 所示致病性大肠杆菌菌株腹膜内感染小鼠。24 小时后,从尾部采集血液以评估菌血症。感染后监控 4 天致死率。保护计算为第 4 天的存活%,并由菲希尔精确检验进行统计分析。攻击结果见下表 5。

[0366] 表 5

[0367]

攻击菌株 (感染剂量)	候选物 ΔG3526C 含明矾	
	20 μg/明矾	10 μg/明矾
IHE3034 (1 x 10 ⁷ CFU)	存活: 15/16 (93%) PE: 93%	存活: 6/8 (75%) PE: 75%
536 (1 x 10 ⁷ CFU i.v.)	存活: 5/8 (62.5%) PE: 50%	存活: 6/8 (75%) PE: 66%
9855/93 (1 x 10 ⁷ CFU)		存活: 23/47 (49%) PE: 39%
B616 (2.5 x 10 ⁷ CFU)	存活: 6/8 (75%) PE: 66%	存活: 22/24 (91%) PE: 87%
UR41/S (2.5 x 10 ⁷ CFU)		存活: 4/8 (50%) PE: 50%
UR40/R (5 x 10 ⁶ CFU)	存活: 5/8 (62.5%) PE: 62.5%	%
IN22/R (1 x 10 ⁷ CFU)	存活: 7/8 (87.5%) PE: 80%	

[0368] 应理解,仅以举例的方式描述了本发明,可对之进行修改而仍在本发明的范围和精神内。

[0369] 参考文献(文献全文纳入本文)

[0370] [1]Kaper 等,(2004)Nat Rev Microbiol. 2(2):123-40.

[0371] [2]Anjum 等,(2007)Appl Environ Microbiol 73:5692-7.

[0372] [3]Russo 和 Johnson(2000)J Infect Dis 181:1753-1754.

[0373] [4]Smith 等,(2007)Foodborne Pathogens And Disease 4:134-63.

[0374] [5]W02006/089264.

[0375] [6]W02006/091517.

[0376] [7]Needleman 和 Wunsch(1970)J. Mol. Biol. 48,443-453.

[0377] [8]Rice 等,(2000)Trends Genet 16:276-277.

- [0378] [9]Geysen 等, (1984)PNAS USA 81 :3998-4002.
- [0379] [10]Carter(1994)Methods Mol Biol 36 :207-23.
- [0380] [11]Jameson, BA 等, 1988, CABIOS 4(1) :181-186.
- [0381] [12]Raddrizzani 和 Hammer(2000)Brief Bioinform 1(2) :179-89.
- [0382] [13]Bublil 等, (2007)Proteins 68(1) :294-304.
- [0383] [14]De Lalla 等, (1999)J. Immunol. 163 :1725-29.
- [0384] [15]Kwok 等, (2001)Trends Immunol 22 :583-88.
- [0385] [16]Brusic 等, (1998)Bioinformatics 14(2) :121-30
- [0386] [17]Meister 等, (1995)Vaccine 13(6) :581-91.
- [0387] [18]Roberts 等, (1996)AIDS Res Hum Retroviruses 12(7) :593-610.
- [0388] [19]Maksyutov 和 Zagrebelnaya(1993)Comput Appl Biosci 9(3) :291-7.
- [0389] [20]Feller 和 de la Cruz(1991)Nature 349(6311) :720-1.
- [0390] [21]Hopp(1993)Peptide Research 6 :183-190.
- [0391] [22]Welling 等, (1985)FEBS Lett. 188 :215-218.
- [0392] [23]Davenport 等, (1995)Immunogenetics 42 :392-297.
- [0393] [24]Tsurui 和 Takahashi(2007)J Pharmacol Sci. 105(4) :299-316.
- [0394] [25]Tong 等, (2007)Brief Bioinform. 8(2) :96-108.
- [0395] [26]Schirle 等, (2001)J Immunol Methods. 257(1-2) :1-16.
- [0396] [27]Chen 等, (2007)Amino Acids 33(3) :423-8.
- [0397] [28] 美国专利 5,707,829
- [0398] [29]Current Protocols in Molecular Biology(《新编分子生物学实验指南》)(F. M. Ausubel 等编, 1987) 附录 30.
- [0399] [30]Vaccine Design:The Subunit and Adjuvant Approach(《疫苗设计:亚基和佐剂方法》)(Powell 和 Newman 编), 普莱努出版社 (Plenum Press) 1995 (ISBN 0-306-44867-X).
- [0400] [31]Vaccine Adjuvants:Preparation Methods and Research Protocols(《疫苗佐剂:制备方法和研究方案》)(分子药物方法丛书 42 卷). ISBN : 1-59259-083-7. O' Hagan 编.
- [0401] [32] 美国专利 6355271.
- [0402] [33]W000/23105.
- [0403] [34]W090/14837.
- [0404] [35]W090/14837.
- [0405] [36]Podda 和 Del Giudice(2003)Expert Rev Vaccines 2 :197-203.
- [0406] [37]Podda(2001)Vaccine 19 :2673-2680.
- [0407] [38]Vaccine Design:The Subunit and Adjuvant Approach(《疫苗设计:亚基和佐剂方法》)(Powell 和 Newman 编), 普莱努出版社 1995 (ISBN0-306-44867-X).
- [0408] [39]Vaccine Adjuvants:Preparation Methods and Research Protocols(《疫苗佐剂:制备方法和研究方案》)(分子药物方法丛书 42 卷). ISBN : 1-59259-083-7. O' Hagan 编.

- [0411] [40]Allison 和 Byars(1992)Res Immunol 143 :519-25.
- [0412] [41]Hariharan 等,(1995)Cancer Res 55 :3486-9.
- [0413] [42]US-2007/014805.
- [0414] [43]Suli 等,(2004)Vaccine 22(25-26) :3464-9.
- [0415] [44]W095/11700.
- [0416] [45] 美国专利 6,080,725.
- [0417] [46]W02005/097181.
- [0418] [47]W02006/113373.
- [0419] [48]Han 等,(2005)Impact of Vitamin E on Immune Function and InfectiousDiseases in the Aged at Nutrition,(维生素 E 在年老者免疫功能和感染疾病中对营养的影响),Immune functions and Health EuroConference(免疫功能和健康欧洲会议),巴黎,2005 年 6 月 9-10 日.
- [0420] [49]US-6630161.
- [0421] [50]US 5,057,540.
- [0422] [51]W096/33739.
- [0423] [52]EP-A-0109942.
- [0424] [53]W096/11711.
- [0425] [54]W000/07621.
- [0426] [55]Barr 等,(1998)Advanced Drug Delivery Reviews 32 :247-271.
- [0427] [56]Sjolanderet 等,(1998)Advanced Drug Delivery Reviews 32 :321-338.
- [0428] [57]Niikura 等,(2002)Virology 293 :273-280.
- [0429] [58]Lenz 等,(2001)J Immunol 166 :5346-5355.
- [0430] [59]Pinto 等,(2003)J Infect Dis 188 :327-338.
- [0431] [60]Gerber 等,(2001)J Virol 75 :4752-4760.
- [0432] [61]W003/024480.
- [0433] [62]W003/024481.
- [0434] [63]Gluck 等,(2002)Vaccine 20 :B 10-B 16.
- [0435] [64]EP-A-0689454.
- [0436] [65]Johnson 等,(1999)Bioorg Med Chem Lett 9 :2273-2278.
- [0437] [66]Evans 等,(2003)Expert Rev Vaccines 2 :219-229.
- [0438] [67]Meraldi 等,(2003)Vaccine 21 :2485-2491.
- [0439] [68]Pajak 等,(2003)Vaccine 21 :836-842.
- [0440] [69]Kandimalla 等,(2003)Nucleic Acids Research 31 :2393-2400.
- [0441] [70]W002/26757.
- [0442] [71]W099/62923.
- [0443] [72]Krieg(2003)Nature Medicine 9 :831-835.
- [0444] [73]McCluskie 等,(2002)FEMS Immunology and Medical Microbiology32 :179-185.
- [0445] [74]W098/40100.

- [0446] [75]US 6, 207, 646.
- [0447] [76]US 6, 239, 116.
- [0448] [77]US 6, 429, 199.
- [0449] [78]Kandimalla 等, (2003)Biochemical Society Transactions 31(part3) : 654-658.
- [0450] [79]Blackwell 等, (2003)J Immunol 170 :4061-4068.
- [0451] [80]Krieg(2002)Trends Immunol 23 :64-65.
- [0452] [81]W001/95935.
- [0453] [82]Kandimalla 等, (2003)BBRC 306 :948-953.
- [0454] [83]Bhagat 等, (2003)BBRC 300 :853-861.
- [0455] [84]W003/035836.
- [0456] [85]W001/22972.
- [0457] [86]Schellack 等, (2006)Vaccine 24 :5461-72.
- [0458] [87]W095/17211.
- [0459] [88]W098/42375.
- [0460] [89]Beignon 等, (2002)Infect Immun70 :3012-3019.
- [0461] [90]Pizza 等, (2001)Vaccine 19 :2534-2541.
- [0462] [91]Pizza 等, (2000)Int J Med Microbiol 290 :455-461.
- [0463] [92]Scharton-Kersten 等, (2000)Infect Immun 68 :5306-5313.
- [0464] [93]Ryan 等, (1999)Infect Immun 67 :6270-6280.
- [0465] [94]Partidos 等, (1999)Immunol Lett 67 :209-216.
- [0466] [95]Peppoloni 等, (2003)Expert Rev Vaccines 2 :285-293.
- [0467] [96]Pine 等, (2002)J Control Release 85 :263-270.
- [0468] [97]Tebbey 等, (2000)Vaccine 18 :2723-34.
- [0469] [98]Domenighini 等, (1995)Mol Microbiol 15 :1165-1167.
- [0470] [99]W099/40936.
- [0471] [100]W099/44636.
- [0472] [101]Singh et al] (2001)J Cont Release 70 :267-276.
- [0473] [102]W099/27960.
- [0474] [103]US 6, 090, 406.
- [0475] [104]US 5, 916, 588.
- [0476] [105]EP-A-0626169.
- [0477] [106]W099/52549.
- [0478] [107]W001/21207.
- [0479] [108]W001/21152.
- [0480] [109]Andrianov 等, (1998)Biomaterials 19 :109-115.
- [0481] [110]Payne 等, (1998)Adv Drug Delivery Review 31 :185-196.
- [0482] [111]US 4, 680, 338.
- [0483] [112]US 4, 988, 815.

- [0484] [113]W092/15582.
- [0485] [114]Stanley(2002)Clin Exp Dermatol 27 :571-577.
- [0486] [115]Wu 等, (2004)Antiviral Res. 64(2) :79-83.
- [0487] [116]Vasilakos 等, (2000)Cell Immunol. 204(1) :64-74.
- [0488] [117] 美 国 专 利 4689338、4929624、5238944、5266575、5268376、5346905、5352784、5389640、5395937、5482936、5494916、5525612、6083505、6440992、6627640、6656938、6660735、6660747、6664260、6664264、6664265、6667312、6670372、6677347、6677348、6677349、6683088、6703402、6743920、6800624、6809203、6888000 和 6924293.
- [0489] [118]Jones(2003)Curr Opin Investig Drugs 4 :214-218.
- [0490] [119]W003/011223.
- [0491] [120]Johnson 等, (1999)Bioorg Med Chem Lett 9 :2273-2278.
- [0492] [121]Evans 等, (2003)Expert Rev Vaccines 2 :219-229.
- [0493] [122]W02004/060308.
- [0494] [123]W02004/064759.
- [0495] [124]US 6, 924, 271.
- [0496] [125]US2005/0070556.
- [0497] [126]US 5, 658, 731.
- [0498] [127] 美国专利 5, 011, 828.
- [0499] [128]W02004/87153.
- [0500] [129]US 6, 605, 617.
- [0501] [130]W002/18383.
- [0502] [131]W02004/018455.
- [0503] [132]W003/082272.
- [0504] [133]Wong 等, (2003)J Clin Pharmacol 43(7) :735-42.
- [0505] [134]US2005/0215517.
- [0506] [135]Dyakonova 等, (2004)Int Immunopharmacol 4(13) :1615-23.
- [0507] [136]FR-2859633.
- [0508] [137]Signorelli 和 Hadden(2003)Int Immunopharmacol 3(8) :1177-86.
- [0509] [138]W02004/064715.
- [0510] [139]De Libero 等, Nature Reviews Immunology, 2005, 5 :485-496
- [0511] [140] 美国专利 5, 936, 076.
- [0512] [141]Oki 等, J. Clin. Investig. , 113 :1631-1640
- [0513] [142]US2005/0192248
- [0514] [143]Yang 等, Angew. Chem. Int. Ed. , 2004, 43 :3818-3822
- [0515] [144]W02005/102049
- [0516] [145]Goff 等, J. Am. Chem. , Soc. , 2004, 126 :13602-13603
- [0517] [146]W003/105769
- [0518] [147]Cooper(1995)Pharm Biotechnol6 :559-80.
- [0519] [148]W099/11241.

- [0520] [149]W094/00153.
- [0521] [150]W098/57659.
- [0522] [151] 欧洲专利申请 0835318、0735898 和 0761231.
- [0523] [152]Durant 等, (2007) Infect Immun 75 :1916-25.
- [0524] [153]W002/081653.
- [0525] [154]Donnelly 等, (1997) Annu Rev Immunol 15 :617-648.
- [0526] [155]Strugnell 等, (1997) Immunol Cell Biol 75(4) :364-369.
- [0527] [156]Cui (2005) Adv Genet 54 :257-89.
- [0528] [157]Robinson 和 Torres (1997) Seminars in Immunol 9 :271-283.
- [0529] [158]Brunham 等, (2000) J Infect Dis 181 增刊 3 :S538-43.
- [0530] [159]Svanholm 等, (2000) Scand J Immunol 51(4) :345-53.
- [0531] [160]DNA Vaccination-Genetic Vaccination(《DNA 免疫-遗传免疫》)(1998) Koprowski 等编, (ISBN 3540633928).
- [0532] [161]Gene Vaccination:Theory and Practice(《DNA 免疫:理论与实践》)(1998) Raz 编 (ISBN 3540644288).
- [0533] [162]Findeis 等, Trends Biotechnol. (1993) 11 :202
- [0534] [163]Chiou 等, (1994) Gene Therapeutics:Methods And Applications Of Direct Gene Transfer. (基因治疗:直接基因转移的方法和应用) Wolff 编
- [0535] [164]Wu 等, J. Biol. Chem. (1988) 263 :621
- [0536] [165]Wu 等, J. Biol. Chem. (1994) 269 :542
- [0537] [166]Zenke 等, Proc. Natl. Acad. Sci. (USA) (1990) 87 :3655
- [0538] [167]Wu 等, J. Biol. Chem. (1991) 266 :338
- [0539] [168]Jolly, Cancer Gene Therapy (1994) 1 :51
- [0540] [169]Kimura, Human Gene Therapy (1994) 5 :845
- [0541] [170]Connelly, Human Gene Therapy (1995) 1 :185
- [0542] [171]Kaplitt, Nature Genetics (1994) 6 :148
- [0543] [172]W0 90/07936.
- [0544] [173]W0 94/03622.
- [0545] [174]W0 93/25698.
- [0546] [175]W0 93/25234.
- [0547] [176] 美国专利 5, 219, 740.
- [0548] [177]W0 93/11230.
- [0549] [178]W0 93/10218.
- [0550] [179] 美国专利 4, 777, 127.
- [0551] [180] 英国专利序列号 2, 200, 651.
- [0552] [181]EP-A-0345242.
- [0553] [182]W0 91/02805.
- [0554] [183]W0 94/12649.
- [0555] [184]W0 93/03769.

- [0556] [185]WO 93/19191.
- [0557] [186]WO 94/28938.
- [0558] [187]WO 95/11984.
- [0559] [188]WO 95/00655.
- [0560] [189]Curiel, Hum. Gene Ther. (1992) 3 :147
- [0561] [190]Wu, J. Biol. Chem. (1989) 264 :16985
- [0562] [191] 美国专利 5, 814, 482.
- [0563] [192]WO 95/07994.
- [0564] [193]WO 96/17072.
- [0565] [194]WO 95/30763.
- [0566] [195]WO 97/42338.
- [0567] [196]WO 90/11092.
- [0568] [197] 美国专利 5, 580, 859
- [0569] [198] 美国专利 5, 422, 120
- [0570] [199]WO 95/13796.
- [0571] [200]WO 94/23697.
- [0572] [201]WO 91/14445.
- [0573] [202]EP-0524968.
- [0574] [203]Philip, Mol. Cell Biol. (1994) 14 :2411
- [0575] [204]Woffendin, Proc. Natl. Acad. Sci. (1994) 91 :11581
- [0576] [205] 美国专利 5, 206, 152.
- [0577] [206]WO 92/11033.
- [0578] [207] 美国专利 5, 149, 655.
- [0579] [208]Gennaro(2000)Remington:The Science and Practice of Pharmacy. (《雷明顿:药物科学和实践》),第 20 版, ISBN :0683306472.
- [0580] [209]Methods In Enzymology(《酶学方法》, S. Colowick 和 N. Kaplan 编, 学术出版社有限公司 (Academic Press, Inc.))
- [0581] [210]Handbook of Experimental Immunology(《实验免疫学手册》),第 I-IV 卷 (D. M. Weir 和 C. C. Blackwell 编, 1986, 布莱克威尔科学出版社 (BlackwellScientific Publications)).
- [0582] [211]Sambrook 等, (2001)Molecular Cloning :A Laboratory Manual(分子克隆 :实验室手册),第 3 版 (冷泉港实验室出版社 (Cold Spring HarborLaboratory Press)).
- [0583] [212]Handbook of Surface and Colloidal Chemistry(《表面和胶体化学手册》)(Birdi, K. S. 编, CRC 出版社, 1997)
- [0584] [213]Ausubel 等, (编) (2002)Short protocols in molecular biology(《分子生物学简单方法》),第 5 版 (新编方法)
- [0585] [214]Molecular Biology Techniques :An Intensive Laboratory Course(《分子生物学技术 :强化实验室课程》)(Ream 等编, 1998, 学术出版社)
- [0586] [215]PCR(Introduction to Biotechniques Series(生物技术入门丛书)),第 2

版 (Newton 和 Graham 编, 1997, 施普林格公司 (Springer Verlag))

[0587] [216] Current Protocols in Molecular Biology (《新编分子生物学实验指南》)
(F. M. Ausubel 等编, 1987) 附录 30

[0588] [217] Smith 和 Waterman (1981) Adv. Appl. Math. 2 :482-489

[0001]

序列表

SEQ ID NO: 1

MNKKFKYKKSLLAAILSATLLAGCDGGGSGSSSDTPSVDSGSGTLPEVKPDPTPTPEPTPEPTPDPEPTPDPTPDP
EPTPEPEPEPVPTKTGYLTLGGSQRVTGATCNGESSDGFFTPGNTVSCVVGSTTIATFNTQSEAAARSLRAVDKVS
FSLEDAQELANSENKKTNAISLVTSSDSCPADAEQLCLTFSSVVDRAEFKLYKQIDLATDNFSKLVNEEVENNA
TDKAPSTHTSTVVPVTTTEGTPDLNASFVSANAEQFYQYQPTTEIILSEGQLVDSLGNVAGVDYYTNSGRGVTDEN
GKFSFSWGETISFGIDTFELGSGVRGNKSTIALTELGEVRGANIDQLIHRYSTTGQNNTRVVPDDVRKVFAYEYPNV
INEIINLSLSNGATLDEGDQNVVLPNEFIEQFKTGQAKEIDTAICAKTDGCNEARWFSLTTRNVNDGQIQGVINKL
WGVDNTYQSVSKFHVHFDSTNFGSTGNARGQAVVNISNSAFPILMARNDKNYWLAFGEKRAWDKNELAYITEAPS
IVQPENVTTRDTATFNLFFISLGQVGEGLKLMVIGNPHYNSILRCPNGYSWGGGVNSKGECTLSGSDSDMKHFMQNV
RYLSNDIWPNTKSIIMTVGTNLENVYFKKAGQVLGNSAPFAFHEDFTGITVQKLTSGDLNPEEIPLLILNGFEYV
TQWSGDPYAVPLRADTSKPKLTQQDVTDLIAYLNKGGSVLIMENVMSNLKEESASSFVRLDAAAGLSMALNKSVMN
NDPQGYPDVRQRATGIWVYERYPAADGAQPPYITIDPNTGEVTWKYQQDNKPDDPKPLEVASWQEEVEGKQVTRY
AFIDEAEYTTESLEAAKAKIFEKFPGLQECKDSTYHYEINCLERRPGTDVPVTGGMYVPRYTQNLNLDADTAKAMV
QAADLGTNIQRLYQHLYFRTKSGSKGERLNSVDLERLYQNMSVWLWNTKYRYEEGKEDELGFKTFTFEFLNCYAND
AYAGGTKCSADLKKSLVDNNMIYGDGSSKAGMNPSPYPLNYMEKPLTRMLGRSWWDLNLIKVDVEKYPGVSASKE
SVTENISLYSNPTKWFAGNMQSTGLWAPAQDVTIKSSASVPVTVTVALADDLTGREKHEVALNRPPKVTKYTEL
ANGEVTFKVPYGGGLIYIKGNSPQNESAEFTFTGVVKAFFYKDGAWKNALNSPAPLGELESADFVYTTPKKNLEAS
FTGGVAEFKDLDTFASSMNDFYGRNDEGDKHRMFTYKNTLGKHKHRTNDVQISIGDAHSGYPVMNSSFSTNSTTL
PTTPLNDWLIWHEVGHNAAETPLNVPGATEVANNVLAALYMDRYLGKMNRVADDITVAPEYLEDSENGQAWARGGAG
DRLLMYAQLKEWAEENFDIKQWYPDGELPKFYSDRGKMGWNLFLQLMHRKARGDDVGNSFTGGKNYCAESNGNAA
TLMLCASWVAQADLSEFFKKWNPASAYQLPGATEMSFQGGVSSSAYSTLASLKLKPKPEKGPETINKVTEHKMSAE

SEQ ID NO: 2

MNKKFKYKKSLLAAILSATLLAGCDGGGSGSSSDTPPVDSGTGSLPEVKPDPTPNPEPTPEPTPDPEPTPEPTPDP
EPTPEPEPEPVPTKTGYLTLGGSQRITGATCNGESSDGFFTPGDKVTCVAGNNTTIATFDTQSEAAARSLRAVEKV
SFSLEDAQELAASDDKKSNAVSLVTSSNSCPANTEQVCLTFSSVIESKRFDLSLYKQIDLAPEEFKKLVNEEVENNA
ATDKAPSTHTSPVVPVTTPGTKPDLNASFVSANAEQFYQYQPTTEIILSEGRVLDMSGNGVGVNYYTSSGRGVTGE
NGKFNFSWGETISFGIDTFELGSGVRGNKSTIALTELGEVRGANIDQLIHRYSQAGKNDEREVPDVRKVFAYEYPN
VINEIINLSLSNGEALSEGQDTFERTNEFLEQFESQAKEIDTAICDSLGGCNSQRWFSLTARNVNEGQIQGVINK
LWGVDDKYKSVTKFHVHFDSTNFGSTGNARGQAVVNISNAAFPILMARNDKNYWLAFGEKRAWDKNELAYITEAP
SLVEPENVTTRDTATFNLFFISLGQVGEGLKLMVIGNPHYNSILRCPNGYSWEGGVVDKNGQCTRNSDSNDMKHFMQNV
LRYLSDDKWTPDAKASMTVGTLNLDTVYFKRHGQVTGNSAEFGFHPDFAGISVEHLSSYGDLDPQEMPLLIILNGFEY
VTQVGNDPYAIPLRADTSKPKLTQQDVTDLIAYLNKGGSVLIMENVMSNLKEESASGFVRLDAAAGLSMALNKSVMN
NDPQGYPNRVQRATGIWVYERYPAVDGALPYTIDSKTGEVKWKYQVENKPDPKPLEVASWLEDVDGKQETRY
AFIDEADHKTEDSLKAAKAKIFEKFPGLKECKDPTYHYEVNCLERYPGTGVPVTGGMYVPQYTQLSLNADTAKAMV
QAADLGTNIQRLYQHLYFRTNGRKGERLSSVDLERLYQNMSVWLWNKIEYRYENDKDELGFKTFTFEFLNCYAND
AYTGGTQCSDELKKSLLVDNNMIYGEKSVNKAAGMNPSPYPLNYMEKPLTRMLGRSWWDLNLIKVDVEKYPGAVSAEG
EKVTETISLYSNPTKWFAGNMQSTGLWAPAQKEVTIESTASVPVTVTVALADDLTGREKHEVALNRPPKVTKYTEL
KANGEVKFTVPYGGGLIYIKGNSPQNESAEFTFTGVVKAFFYKDGAWKNALNSPAPLGELESADFVYTTPKKNLEAS
NFTGGVAEFKDLDTFASSMNDFYGRNDEGDKHRMFTYKNTLGKHKHRTNDVQISIGDAHSGYPVMNSSFSTNSTT
LPTTPLNDWLIWHEVGHNAAETPLTVPGATEVANNVLAALYMDRYLGKMNRVADDITVAPEYLEESNGQAWARGGA
GDRLLMYAQLKEWAEKNFDIKQWYPEGDLPKFYSDREGMKGWNLFLQLMHRKARGDEVGKTKFGERNYCAESNGNAA
DKMLCASWVAQTDLSEFFKKWNPANAYQLPGASEMNFEGGVSQSAYETLAALNLPKPPQGPETINQVTEHKMSAE

SEQ ID NO: 3

MNKKFKYKKSLLAAILSATLLAGCDGGGSGSSSDTPPVDSGTGSLPEVKPDPTPNPEPTPEPTPDPEPTPEPTPDP
EPTPEPEPEPVPTKTGYLTLGGSQRITGATCNGESSDGFFTPGDKVTCVAGNNTTIATFDTQSEAAARSLRAVEKV
SFSLEDAQELAASDDKKSNAVSLVTSSNSCPADTEQVCLTFSSVIESKRFDLSLYKQIDLAPEEFKKLVNEEVENNA
ATDKAPSTHTSPVVPVTTPGTKPDLNASFVSANAEQFYQYQPTTEIILSEGRVLDMSGNGVGVNYYTSSGRGVTGE
NGKFNFSWGETISFGIDTFELGSGVRGNKSTIALTELGEVRGANIDQLIHRYSQAGKNDEREVPDVRKVFAYEYPN
VINEIINLSLSNGEALSEGQDTFERTNEFLEQFESQAKEIDTAICDSLGGCNSQRWFSLTARNVNDGQIQGVINK
LWGVDTNYSKSVKHFHVHFDSTNFGSTGNARGQAVVNISNAAFPILMARNDKNYWLAFGEKRAWDKNELAYITEAP
SLVEPENVTTRDTATFNLFFISLGQVGEGLKLMVIGNPHYNSILRCPNGYSWEGGVVDKNGQCTRNSDSNDMKHFMQNV
LRYLSDDKWTPDAKASMTVGTLNLDTVYFKRHGQVTGNSAEFGFHPDFAGISVEHLSSYGDLDPQEMPLLIILNGFEY
VTQVGNDPYAIPLRADTSKPKLTQQDVTDLIAYLNKGGSVLIMENVMSNLKEESASGFVRLDAAAGLSMALNKSVMN
NDPQGYPNRVQRATGIWVYERYPAVDGALPYTIDSKTGEVKWKYQVENKPDPKPLEVASWLEDVDGKQETRY
AFIDEADHKTEDSLKAAKAKIFEKFPGLKECKDPTYHYEVNCLERYPGTGVPVTGGMYVPQYTQLSLNADTAKAMV
QAADLGTNIQRLYQHLYFRTNGRKGERLSSVDLERLYQNMSVWLWNKIEYRYENDKDELGFKTFTFEFLNCYAND
AYTGGTQCSDELKKSLLVDNNMIYGEKSVNKAAGMNPSPYPLNYMEKPLTRMLGRSWWDLNLIKVDVEKYPGAVSAEG
EKVTETISLYSNPTKWFAGNMQSTGLWAPAQKEVTIESTASVAVTVTVALADDLTGREKHEVALNRPPKVTKYTEL
KANGEVKFTVPYGGGLIYIKGNSPQNESAEFTFTGVVKAFFYKDGAWKNALNSPAPLGELESADFVYTTPKKNLEAS

[0002]

NYKGGQEQFAEELDTFASSMNDIFYGRNDEDEGKHRMFTYKNLTGHKHRFTNDVQISIGDAHSGYPVMNSSFSTNSTT
LPTTFLNDWLIWHEAGHNAETPLTVPGATEVANNVLALYMQDRYLGMKNRVADDITVAPEYLEESNNQAWARGGA
GDRLLMYAQLKEWAEKNFDITKWYPEGNLPKFYSEREGMKGWNLFQLMHRKARGDEVGKTKFGERNYCAESNGNAA
DTLMLCASWVAQTDLSAFFKKWNPANAYQLPGASEMNFEGGVSQSAYETLAALNLPKPQQGPETINKVTEYSMPA
E

SEQ ID NO: 4

MNKKFKYKKSLLAAILSATLLAGCDGGGSGSSSDTPPVDSGTGSLPEVKPDPTPNPEPTPEPTPDPEPTPEPTPDP
EPTPEPEPEPVPTKTGYLTGGSQSVTGTATCNGESSDGFTEFKPGEDVTCVAGNTTITATFNTQSEAARSLRAVEKVS
FSLEDAQELAGSDKKSNVSLVTSSNSCPANTEQVCLTFSSVIESKRFDLSLYKQIDLAPEEFKKLVNEEVENNAA
TDKAPSTHTSPVVPVPTPGTKPDLNASFVSANAEQFYQYQPTSEIILSEGRVDSQGYGVAGVNYTNSGRGVTGEN
GEFSFSWGETISFGIDTFELGSVRGNKSTIALTELGDVEVRGANIDQLIHRYSTTGQNNTRVVPDDVRKVFAYEYPNV
INEIINLSLSNGATLGEQVNNLPNEFIEQFNTGQAKEIDTAICAKTDGCNEARWFSLTTRNVNDGQIQGVINKL
WGVDTNYKSVSKFHVFDSTNIFYGSTGNARGQAVVNISNAAFPILMARNDKNYWLAFGEKRAWDKNELAYITEAPS
LVEPENVTTRDTATFNLFFISLGQVGEGKLMVIGNPHYNSILRCPNGYSWNGGVNKGQCTLNSDPDDMKNFEMENVL
RYLSDDKWKPDASMTVGNTLDTVYFKRHGQVTGNSAAFDHFPDFAGISVEHLSSYGDLDPEMPLLIILNGFEYV
TQVGNOPYAIPLRADTSKPKLTQQDVTDLIAYLNKGGSVLIMENVMSNLKEESASGFVRLDDAAGLSMALNKSVMN
NDPQGYPNRVQRQATGIWVYERYPAVDGALPYTIDSKTGEVKKYQVENKPDOKPKEVASWLEDVVGKQETRYA
FIDEADHKTEDSLKAAKEKIFAAFPGLKECTNPAYHYEVNCLERYRPGTGVPVTTGGMYVPQYTLNLADTAKAMVQ
AADLGTNIQRLYQHELYFRTNGRKGERLSSVDLERLYQNMSVWLWNDTSYRYEEGKNDELGFKTFTEFLNCYANDA
YAGGTKCSADLKKSLVDNNMIYGDGSSKAGMMNPSYPLNYMEKPLTRLMLGRSWDLNLIKVDVEKYPGAVSEEGQN
VTETISLYSNPTKWFAGNMQSTGLWAPAQKEVTIKSNANVPVTVTVALADDLTGREKHEVALNRPRVTKTYSLDA
SGTVKFKVPYGGGLIYIKGNSSTNESASFTFTGVVKAPFYKDGAWKNDLNSPAPLGELESDAFYVYTPPKNLNASNY
TGGLEQFANDLDTFASSMNDFHGRDSEDEGKHRMFTYKNLPGHKHRFTNDVQISIGDAHSGYPVMNSSFSPNSTTLP
TFLNDWLIWHEVGHNAETPLTVPGATEVANNVLALYMQDRYLGMKNRVADDITVAPEYLEESNNQAWARGGAGD
RLLMYAQLKEWAEKNFDIKWYPDGTPLPEFYSEREGMKGWNLFQLMHRKARGDEVSNDFGGKNYCAESNGNAAD
TLMLCASWVAQTDLSEFFKKWNPANAYQLPGASEMSFEGGVSQSAYNTLASLDLPKPEQGPETINQVTEHKMSAE

SEQ ID NO: 5

MNKKFKYKKSLLAAILSATLLAGCDGGGSGSSSDTPPVDSGTGSLPEVKPDPTPNPEPTPEPTPDPEPTPEPTPDP
EPTPEPEPEPVPTKTGYLTGGSRLVTGDTICNDESSDGFTEFTPGDKVTCVAGNNTTITATFDTQSEAARSLRAVEK
VSFSLEDAQELAGSDNKKSNALSLVTSMNSCPANTEQVCLFSSVIESKRFDLSLYKQIDLAPEEFKKLVNEEVENN
AATDKAPSTHTSPVVPVPTPGTKPDLNASFVSANAEQFYQYQPTSEIILSEGRVDSQGYGVAGVNYTNSGRGVTG
ENGEFSFSWGETISFGIDTFELGSVRGNKSTIALTELGDVEVRGANIDQLIHRYSTTGQNNTRVVPDDVRKVFAYEYP
NVINEIINLSLSNGATLDEGEQVNNLPNEFIEQFKTGQAKEIDTAICAKTDGCNEARWFSLTTRNVNDGQIQGVIN
KLWGVDTNYKSVSKFHVFDSTNIFYGSTGNARGQAVVNISNAAFPILMARNDKNYWLAFGEKRAWDKNELAYITEA
PSLVEPENVTTRDTATFNLFFISLGQVGEGKLMVIGNPHYNSILRCPNGYSWNGGVNKGQCTLNSDPDDMKNFEMEN
VRLYLSDDKWTPDAKASMTVGNTLDTVYFKRHGQVTGNSAAFDHFPDFAGISVEHLSSYGDLDPEMPLLIILNGFE
YVTQVGNOPYAIPLRADTSKPKLTQQDVTDLIAYLNKGGSVLIMENVMSNLKEESASGFVRLDDAAGLSMALNKS
VNNDPQGYPNRVQRQATGIWVYERYPAVDGALPYTIDSKTGEVKKYQVENKPDOKPKEVASWLEDVVGKQETRYA
YAFIDEADHKTEDSLKAAKEKIFAAFPGLKECTNPAYHYEVNCLERYRPGTGVPVTTGGMYVPQYTLNLADTAKAM
VQAADLGTNIQRLYQHELYFRTNGRKGERLSCVDLERLYQNMSVWLWNDTSYRYEEGKNDELGFKTFTEFLNCYAN
DAYAGGTKCSADLKKSLVDNNMIYGDGSSKAGMMNPSYPLNYMEKPLTRLMLGRSWDLNLIKVDVEKYPGAVSEEG
QNVTEISLYSNPTKWFAGNMQSTGLWAPAQKEVTIKSNANVPVTVTVALADDLTGREKHEVALNRPRVTKTYSL
DASGTVEKVPYGGGLIYIKGNSSTNESASFTFTGVVKAPFYKDGAWKNDLNSPAPLGELESDAFYVYTPPKNLNAS
NYTGGLEQFANDLDTFASSMNDIFYGRDSEDEGKHRMFTYKNLPGHKHRFANDVQISIGDAHSGYPVMNSSFSPNSTT
LPTTFLNDWLIWHEVGHNAETPLTVPGATEVANNVLALYMQDRYLGMKNRVADDITVAPEYLEESNNQAWARGGA
GDRLLMYAQLKEWAEKNFDIKWYPDGTPLPEFYSEREGMKGWNLFQLMHRKARGDEVSNDFGGKNYCAESNGNA
ADTLMLCASWVAQTDLSEFFKKWNPANAYQLPGASEMSFEGGVSQSAYNTLASLKLKPEQGPETINKVTEHKMS
VE

SEQ ID NO: 6

MNKKFKYKKSLLAAILSATLLAGCDGGGSGSSSDTPPVDSGTGSLPEVKPDPTPNPEPTPEPTPDPEPTPEPTPDP
EPTPEPEPEPVPTKTGYLTGGSRLVTGDTICNDESSDGFTEFTPGDKVTCVAGNNTTITATFDTQSEAARSLRAVEK
VSFSLEDAQELAGSDNKKSNALSLVTSMNSCPANTEQVCLFSSVIESKRFDLSLYKQIDLAPEEFKKLVNEEVENN
AATDKAPSTHTSPVVPVPTPGTKPDLNASFVSANAEQFYQYQPTSEIILSEGRVDSQGYGVAGVNYTNSGRGVTG
ENGEFSFSWGETISFGIDTFELGSVRGNKSTIALTELGDVEVRGANIDQLIHRYSTTGQNNTRVVPDDVRKVFAYEYP
NVINEIINLSLSNGATLGEQVNNLPNEFIEQFKTGQAKEIDTAICAKTDGCNEARWFSLTTRNVNDGQIQGVIN
KLWGVDTNYKSVSKFHVFDSTNIFYGSTGNARGQAVVNISNAAFPILMARNDKNYWLAFGEKRAWDKNDLAYITEA
PSIVRPENVTRDTATFNLFFISLGQVGEGKLMVIGNPHYNSILRCPNGYSWNGGVNKGQCTLNSDPDDMKNFEMEN
VRLYLSNDRWLPDAKSSMTVGNTLDTVYFKKHGQVLGNSAPFAFHKDFGTGTVKPMTSYGNLNPDEVPLLIILNGFE
YVTQWGSDPYSIPLRADTSKPKLTQQDVTDLIAYMKNKGGSVLIMENVMSNLKEESASGFVRLDDAAGLSMALNKS
VNNDPQGYPDVRVRQRSTPIWVYERYPAVDGKPPYTIODTTKEVIWKYQVENKPDOKPKEVASWQEEVEGKQVTO

[0003]

FAFIDEADHKTPESLAAAKQRIILDAFPGLVCKDSDYHYEVNCLERYRPGSGVPVPTGGMYVPQYTQDLGLADTAKAM
LQAADLGTNIQRLYQHELYFRTNGRQGERLNSVDLERLYQNMSVWLWNETKYRYEEGKEDELGFKTFTEFLNCYTN
NAYVGTQCSAELKKSLLIDNKMIYGEESKAGMMNPSYPLNYMEKPLTRLMLGRSWWDLNLIKVDVEKYPGAVSEEGQ
NVTETISLYSNPTKWFAGNMQSTGLWAPAQKEVTIKSNANVPVTVTVALADDLTGREKHEVALNRPPRVTKTYSLD
ASGTVKFKVPYGGGLIYIKGNSSTNESASFTFTGVVKAPFYKDGAWKNDLNSPAPLGELESDAFVYTTPKKNLNASN
YTGGLEQFANDLDTFASSMNDIFYGRDSESGKHRMFTYKNLTGHKHRFANDVQISIGDAHSGYPVMNSSFSFNSTTL
PTTPLNDWLIWHEVGHNAAEPTLTVPGATEVANNVLALYMQDRYLKGKMRVADDITVAPEYLEESNGQAWARGGAG
DRLLMYAQLKEWAEKNFDIKKWYPEGELPKFFSDREGMKGNLFLQMLHRKARGDDVGNKTFGGKNYCAESNGNAAD
SLMLCASWVAQTDLSAFEKKWNPGANAYQLPGATEMSFEGGVSQSAYSTLASLKLKPKEQGPETINKVTEHKMSLE

SEQ ID NO: 7

MNKKFKYKKSLLAAILSATLLAGCDGGGSGSSSDTPPVDSGTGSLPEVKPDPTPNPEPTPEPTPDPEPTPEPTPD
EPTPEPEPEPVPTKTGYLTGGSLRVTGDI TCNDESSDGTFTPGDKVTCVAGNNTTIATFDTQSEAARSLRAVEK
VSFSLEDAQELAGSDNKKSNALSLVTSMNSCPANTEQVCLEFSSVIESKRFDLSLYKQIDLAPEEFKLVNEEVENN
AATDKAPSTHTSPVVPVTPGTPKPDNLASFVSANAEQFYQYQPTSEIILSEGRLVDSQGYGVAGVNYTNSGRGVTG
ENGESFSWGETISFGIDTFELGSVRGNKSTIALTELGDVEVRGANIDQLIHRYSTTGQNNTRVVPDDVRKVFAEYP
NVINEIINLSLSNGATLDEGEQVVNLPNEFIEQFKTGQAKEIDTAICAKTDGCNEARWFSLTTRNVNDGQIQGVIN
KLWGVDTNYKSVSKFHVFDSTNIFYGSTGNARGQAVVNISNAAPFILMARNDKNYWLAFGEKRAWDKNELAYITEA
PSLVEPENVTROTATFNLPFISLGQVGEGLKLMVIGNPHYNSILRCPNGYSWNGGVNKGQCTLNSDPDDMKNFEN
VLRYLSDDKWTPDAKASMTVGTLNLDTVYFKRHGQVTGNSAAFDHFDFAGISVEHLSSYGDLPQEMPLLIINGFE
YVTQVGNPDYAIPLRADTSKPKLTQQDVTDLIAYLNKGGSVLIMENVMSNLKEESASGFVRLDAAGLSMALNKS
VNNDPQGYPNRVQRATGIWVYERYPAVDGALPYTIDSKTEGVKWKYQVENKPDCKPKEVASWLEDVVGKQETR
YAFIDEADHKTEDSLKAAKEKIFAAFPGLKECTNPAYHYEVNCLERYRPGTGPVPTGGMYVPQYTQDLGLADTAKAM
VQAADLGTNIQRLYQHELYFRTNGRQGERLSSVDLERLYQNMSVWLWNETSYRYEEGKNDDELGFKTFTEFLNCYAN
DAYAGGTCSADLKKSLVDNNMIYGDGSSKAGMMNPSYPLNYMEKPLTRLMLGRSWWDLNLIKVDVEKYPGAVSEEG
QNVETETISLYSNPTKWFAGNMQSTGLWAPAQKEVTIKSNANVPVTVTVALADDLTGREKHEVALNRPPRVTKTYSLD
DASGTVKFKVPYGGGLIYIKGNSSTNESASFTFTGVVKAPFYKDGAWKNDLNSPAPLGELESDAFVYTTPKKNLNASN
NYTGGLEQFANDLDTFASSMNDIFYGRDETSGKHRMFTYKNLTGHKHRFTNDVQISIGDAHSGYPVMNSSFSFNSTTL
LPTTPLNDWLIWHEVGHNAAEPTLTVPGATEVANNVLALYMQDRYLKGKMRVADDITVAPEYLEESNGQAWARGGA
GDRLLMYAQLKEWAEKNFDIKKWYPEGELPKFFSDREGMKGNLFLQMLHRKARGDDVGDKTFGGKNYCAESNGNAA
DTLMLCASWVAQTDLSAFEKKWNPGANAYQLPGATEMSFEGGVSQSAYSTLASLKLKPKEQGPETINKVTEHKMSL
E

SEQ ID NO: 8

MNKKFKYKKSLLAAILSATLLAGCDGGGSGSSSDTPPVDSGTGSLPEVKPDPTPNPEPTPEPTPDPEPTPEPTPD
EPTPEPEPEPVPTKTGYLTGGSLRVTGDI TCNDESSDGTFTPGDKVTCVAGNNTTIATFDTQSEAARSLRAVEK
VSFSLEDAQELAGSDNKKSNALSLVTSMNSCPANTEQVCLEFSSVIESKRFDLSLYKQIDLAPEEFKLVNEEVENN
AATDKAPSTHTSPVVPATTPGTPKPDNLASFVSANAEQFYQYQPTSEIILSEGRLVDSQGDGVGVNYTNSGRGVTG
ENGESFSWGETISFGIDTFELGSVRGNKSTIALTELGDVEVRGANIDQLIHRYSKAGQNHTRVVPDEVRKVFAEYP
NVINEIINLSLSNGATLGEGEQVVNLPNEFIEQFKTGQAKEIDTAICAKTDGCNEARWFSLTTRNVNDGQIQGVIN
KLWGVDTNYKSVSKFHVFDSTNIFYGSTGNARGQAVVNISNAAPFILMARNDKNYWLAFGEKRAWDKNELAYITEA
PSIVRPENVTRETATFNLPFISLGQVGDGKLMVIGNPHYNSILRCPNGYSWNGGVNKGQCTLNSDPDDMKNFEN
VLRYLSDDKWTPDAKASMTVGTLNLDTVYFKRHGQVTGNSAAFDHFDFAGISVEHLSSYGDLPQEMPLLIINGFE
YVTQVGNPDYAIPLRADTSKPKLTQQDVTDLIAYLNKGGSVLIMENVMSNLKEESASGFVRLDAAGLSMALNKS
VNNDPQGYPNRVQRSTPIWVYERYPAVDGKPPYIDDTKEVWKYQVENKPDCKPKEVASWQEEVEGEQVQTQ
FAFIDEADHKTPESLAAAKQRIILDAFPGLVCKDSDYHYEVNCLERYRPGTDVPTGGMYVPQYTQDLGLADTAKAM
LQAADLGTNIQRLYQHELYFRTNGRQGERLNSVDLERLYQNMSVWLWNETKYRYEEGKEDELGFKTFTEFLNCYTN
NAYVGTQCSAELKKSLLIDNKMIYGEESKAGMMNPSYPLNYMEKPLTRLMLGRSWWDLNLIKVDVEKYPGVVNTNGE
TVTQININLYSAPTQKWFAGNMQSTGLWAPAQKEVIESKATVPVTVTVALADDLTGREKHEVALNRPPRVTKTYDLK
ANDKVTFKVPYGGGLIYIKGDSKEVQSADFTFTGVVKAPFYKDGKQWHDLNSPAPLGELESASFVYTTPKKNLNASN
YTGGLEQFANDLDTFASSMNDIFYGRDSESGKHRMFTYKNLPGHKHRFANDVQISIGDAHSGYPVMNSSFSFNSTTL
PTTPLNDWLIWHEVGHNAAEPTLTVPGATEVANNVLALYMQDRYLKGKMRVADDITVAPEYLEESNGQAWARGGAG
DRLLMYAQLKEWAEKNFDIKKWYPDGTPLPEFYSEREGMKGNLFLQMLHRKARGDEVSNDFGGKNYCAESNGNAA
DTLMLCASWVAQTDLSEFFKKWNPGANAYQLPGASEMSFEGGVSQSAYNTLASLKLKPKEQGPETINKVTEHKMSV
E

SEQ ID NO: 9

MNKKFKYKKSLLAAILSATLLAGCDGGGSGSSSDTPSVDSGSGTLPEVKPDPTPTPEPTPEPTPDPEPTPDPTPD
DPEPTPEPEPEPVPTKTGYLTGGSQRTGATCNGESSDGTFTPGNTVSCVVGSTTIATFNTQSEAARSLRAVDK
VSFSLEDAQELANSENKKTNAISLVTSSDSCPADAEQLCLTFSSVVDRAFEKLYKQIDLATDNFSKLVNEEVENN
AATDKAPSTHTSTVVPVTTGTPKPDNLASFVSANAEQFYQYQPTSEIILSEGQLVDSLNGVAGVDYITNSGRGVTD
ENGKFSFSWGETISFGIDTFELGSVRGNKSTIALTELGDVEVRGANIDQLIHRYSTTGQNNTRVVPDDVRKVFAEYP
NVINEIINLSLSNGATLDEGDQNVVLPNEFIEQFKTGQAKEIDTAICAKTNGCNEARWFSLTTRNVNDGQIQGVIN

[0004]

KLWGVDTNYQSVSKFHVFDSTNFGSTGNARGQAVVNISNAAFPILMARNDKNYWLAFGEKRAWDKNELAYITEA
PSIVQPENVTTRDTATFNLPFISLGQVGDGKLMVIGNPHYNSILRCPNGYSWGGVNSKGECTLSGSDDMKHFQMN
VLRYSNDIOWPNTKSIIMTVGTNLENVYFKKAGQVLGNSAPFAFHEDFTGITVKQLTSYGLDNPEEIPLLILNGFE
YVTQWSGDPYAVPLRADTSKPKLTQQDVTDLIAYLNKGGSVLIMENVMSNLKEESASSFVRLDAAAGLSMALNKS
VNNDPQGYPDRVRQOREKGIWVYERYPFVDGKPPYITIDETKEVIWKYQQDNKPDDPKKLEVASWLEDVDGKQVKR
YAFIDEAEHETNESLEAAKAKIIFAPGLEECKDPTYHYEVNCLERYPGTNPVPTGGMYVPRYTQLNLSADTAKAM
VQAADLGTNIQRLYQHLYFRTNNGRGERLSSVDLERLYQNMVWLWNEIEYSYDSSKEDELGFKTTFEFLNLCYAN
DAYTKGTLCSAELKQSLIDNKMIYGEESKAGMMNPSYPLNYMEKPLTRLMLGRSWWDLNLIKVDVEKYPGAVSVGGE
EVTETISLSYNPTKWFAGNMQSTGLWAPAQKEVTIKSNANVPVTVTVALADDLTGREKHEVALNRPVTKTYSLD
ASGTVKFKVPYGGGLIYIKGNSSTNESASFTFTGVVKAPFYKDGAWKNDLNSPAPLGELESASFVYTPKKNLNASN
YTGGLDQFAKDLDTFASSMNDYGRNDEGDKHRMFTYKNLTGHKHRFTNDVQISIGDAHSGYPVMNSSFSTNSTTL
PTTPLNDWLIWHEVGHNAAETPLNVPGATEVANNVLALYMQDRYLGMNRVADDITVAPEYLDESNQAWARGGAG
DRLLMYAQLKEWAEKNFDITKWYPDGKLPFAFYSEREGMKGNLFLQMLHRKARGDDVGNSTFGGKNYCAESNGNAAD
TLMLCASWVAQTDLSEFFKKWNPANAYQLPGAEMSFEFEGVSSSAYSTLASLNLKPKEKGPETINKVTEHKMSAE

SEQ ID NO: 10

MNKKFKYKKSLLAAILSATLLAGCDGGGSGSSSDTPPVDSTGSLPEVKPDPTPNPEPTPEPTPDPEPTPEPTPDP
EPTPEPEPEPVPTKTGYLTGGSQRTGATCNGESSDGTFTKPGEDVTCVAGNTTIATFNTQSEAAARSLRAVEKVS
FSLEDAQELAGSDDKKSNVSLVTSSNSCPANTEQVCLTFSSVIESKRFDLSLYKQIDLAPEEFKKLVNEEVENNAA
TDKAPSTHTSPVVPVTTPGTKPDLNASFVSANAEQFYQYQPTTEILSEGRVDSQGYGVAGVNYTNSGRGVGTGEN
GEFSFSWGEAISFGIDTFELGSVRGNKSTIALTELGDVEVRGANIDQLIHRYSTTGQNNTRVVPDDVRKVFAYEPNV
INEIINLSLSNGATLGEQVNNLPNEFIEQFNTGQAKEIDTAICAKTDGCNEARWFSLTTRNVNDGQIQGVINKL
WGVDTNYKSVSKFHVFDSTNFGSTGNARGQAVVNISNAAFPILMARNDKNYWLAFGEKRAWDKNELAYITEAPS
IVRPENVTRETASFNLFPFISLGQVGDGKLMVIGNPHYNSILRCPNGYSWNGGVNKGQCTLNSDPDDMKNFENVL
RYSNDRWLPAKSSMTVGTLNLETVYFKKHGQVLGNSAPFAFHDKDFTGITVKPMTSYGNLNPDEVPPLILNGFEYV
TQWGSDPYSIPLRADTSKPKLTQQDVTDLIAYMKNKGGSVLIMENVMSNLKEESASGFVRLDAAAGLSMALNKS
VNNDPQGYPDRVRQRRSTPIWVYERYPAVDGKPPYITIDTKEVIWKYQQENKPDDPKKLEVASWQEEVEGKQVTQFA
FIDEADHKTPESLAAAKQRIILDAFPGLEVCCKDSYHYEVNCLERYPGTDVPTGGMYVPQYTQLDLSADTAKAMLO
AADLGTNIQRLYQHLYFRTNNGRGERLNSVDLERLYQNMVWLWNETKYRYEEGKEDELGFKTTFEFLNLCYTNA
YVGTCQSAELKKSILIDNKMIYGEESKAGMMNPSYPLNYMEKPLTRLMLGRSWWDLNLIKVDVEKYPGVVNTNGETV
TQINILYSAPTCKWFAGNMQSTGLWAPAQKEVSIKSTVPVTVTVALADDLTGREKHEVSLNRPVTKTYDLKAN
DKVTFKVPYGGGLIYIKGDSKEVQSADFTFTGVVKAPFYKDGKQWHDNLNSPAPLGELESASFVYTPKKNLNASNYT
GGLEQFANDLDTFASSMNDYGRDSEEDGDKHRMFTYKNLPGHKHRFANDVQISIGDAHSGYPVMNSSFSFNSTTLPT
TPLNDWLIWHEVGHNAAETPLTVPGATEVANNVLALYMQDRYLGMNRVADDITVAPEYLEESNGQAWARGGAGDR
LLMYAQLKEWAEKNFDIKWYPDGTPLPEFYSEREGMKGNLFLQMLHRKARGDEVSNDFGGKNYCAESNGNAADT
LMLCASWVAQTDLSEFFKKWNPANAYQLPGASEMSFEFEGVSQSAYNTLASLDLPKPEQGPETINQVTEHKMSAE

SEQ ID NO: 11

MNKKFKYKKSLLAAILSATLLAGCDGGGSGSSSDTPPVDSTGSLPEVKPDPTPNPEPTPEPTPDPEPTPEPTPDP
EPTPEPEPEPVPTKTGYLTGGSQRTGATCNGESSDGTFTPGDKVTCVAGNNTTIATFDTQSEAAARSLRAVEKV
SFSLEDAQELAASDDKKSNVSLVTSSNSCPANTEQVCLTFSSVIESKRFDLSLYKQIDLAPEEFKKLVNEEVENNA
ATDKAPSTHTSPVVPVTTPGTKPDLNASFVSANAEQFYQYQPTTEILSEGRVDSMGNGVGVVNYTSSSGRGVTGE
NGKFNFSWGETISFGIDTFELGSVRGNKSTIALTELGDVEVRGANIDQLIHRYSQAGKNDEREVPDVRKVFAYEPN
VINEIINLSLNGEALSEGDTFERTNEFLEQFESGQAKEIDTAICDSLGGCNSQRWFSLTARNVNDGQIQGVINKL
LWGVDTNYKSVSKFHVFDSTNFGSTGNARGQAVVNISNAAFPILMARNDKNYWLAFGEKRAWDKNELAYITEAP
SLVEPENVTTRDTATFNLPFISLGQVGEKLMVIGNPHYNSILRCPNGYSWEGGVNKGQCTRNSDSNDMKHFQMN
VLRYSNDKWTDPKASMTVGTLNLDTVYFKRHGQVTGNSAEFGFHPDFAGISVEHLSSYGLDLPQKMPPLILNGFEY
VTQVGGDPYAVPLRADTSKPKLSQDVTDLIAYLNKGGSVLIMENVMSNLKEESASGFVRLDAAAGLSMALNKS
VNNDPQGYPDRVRQRRATGIWVYERYPVVEGELPYTIDSKTGKVTWKYQIDNKPDKKPKLEVASWQEEVDGKQVTQF
AFIDEADHKTTESLDAAKKILEKFKGLEECKDSTHYEINCLEYPGTNPVPTGGMYVPRYTQLNLSADTAKAMV
QAADLGTNIQRLYQHLYFRTNNGRGERLSSVDLERLYQNMVWLWNEIEYSYDSSKEDELGFKTTFEFLNLCYAN
AYTGGTQCSDELKKSILVDNMIYGEKSVNKGMMNPSYPLNYMEKPLTRLMLGRSWWDLNLIKVDVEKYPGAVSEEG
QEVTEISLSYNPTKWFAGNMQSTGLWAPAQKEVTIKSNADVPVTVTVALADDLTGREKHEVALNRPVTKTYEL
KANGEVKFTVPYGGGLIYIKGSKENKKSASFTFTGVVKAPFYKNGAWKNALNSPAPLGELESDAFVYTPKKNLEA
SNFTGGVAEFAKDLDTFASSMNDYGRNDEGDKHRMFTYKNLTGHKHRFTNDVQISIGDAHSGYPVMNSSFSTNST
TLPTTPLNDWLIWHEVGHNAAETPLTVPGATEVANNVLALYMQDRYLGMNRVADDITVAPEYLEESNNQAWARGG
AGDRLLMYAQLKEWAEKNFDIKWYPDGTPLPEFYSEREGMKGNLFLQMLHRKARGDEVSNDFGGKNYCAESNGN
TADTLMLCASWVAQTDLSEFFKKWNPANAYQLPGATEMSFEFEGVSQSAYNTLASLDLPKPKQGPETINKVTEYS
MPAE

SEQ ID NO: 12

MNKKFKYKKSLLAAILSATLLAGCDGGGSGSSSDTPPVDSTGSLPEVKPDPTPNPEPTPEPTPDPEPTPEPTPDP
EPTPEPEPEPVPTKTGYLTGGSQRTGATCNGESSDGTFTKPGEDVTCVAGNTTIATFNTQSEAAARSLRAVEKVS

[0005]

FSLEDAQELAGSDDKKSNAVSLVTSSNSCPANTEQVCLTFSSVIESKRFDLSLYKQIDLAPEEFKKLVNNEEVENNAA
TDKAPSTHTSPVVPVTTTTPGTPDLNASFVSANAEQFYQYQPTTEIILSEGRLVDSQGYGVAGVNYTNSGRGVTGEN
GEFSFSWGETISFGIDTFELGSGVRGNKSTIALTELGDVEVRGANIDQLIHRYSTTGQNNTRVVPDDVRKVFAYEPNV
INEIINLSLSNGATLGEQEVVNLPNEFIEQFNTGQAKEIDTAICAKTDGDCNEARWFSLTTRNVNDGQIQGVINKL
WGVDTNYSKSVSKFHVHFDSTNFYGSTGNARGQAVVNISNAAFPILMARNDKNYWLAFGEKRAWDKNELAYITEAPS
IVRPENVTRTATFNLFPFISLGQVGDGKLMVIGNPHYNSILRCPNGYSWNGGVNKGQCTLNSDPDDMKNFMENVL
RYLSNDRWLPDAKSNMTVGTLNLDTVYFKKHGQVTGNSAAFGFHPDFAGISVEHLSSYGDLDLPQEMPLLIILNGFEYV
TQVGNDPYAIPLRADTSKPKLTQQDVTDLIAYMNKGGSVLIMENVMSNLKEESASGFVRLDLAAGLSMALNKSVMN
NDPQGYPDRVRQRRSTPIWVYERYPAVDGKPPYTIIDTTKEVWKYQENKPDCKPKLEVASWQEEVEGKQVTQFA
FIDEADHKTPESLAAAKKRILDAFPGLLEECKDSYHYEVNCLERYRPGTGVPVPTGGMYPQYTQLSLNADTAKAMVQ
AADLGTNIQRLYQHELYFRTNGRKGERLSSVDLERLYQNMSVWLWNKIEYRYENDKDDELGFKTFTFEFLNCYANNA
YDGGTQCSAELKQSLIDNKMIYEGSGKAGMMNPSYPLNYMEKPLTRLMLGRSWWDLNLIKVDVEKYPGAVSAEGEEV
TETINLYSNPTKWFAGNMQSTGLWAPAQQEVSISNAKVPTVTVALADDLTGREKHEVALNRPPRVTKTYSLDAS
GTVKFKVPYGGGLIYIKSDSKEEKSANFTFTGVVKAPFYKDGKWKNDLKSAPPLGELESASFVYTTPKKNLEASNYK
GGLKQFAEDLDTFASSMNDFYGRDGESGKHRMFTYEALTGHKHRFTNDVQISIGDAHSGYPVMNSSFSFNSSTTLPT
TPLNDWLIWHEVGHNAAETPLTVPGATEVANNVLALYMQDRYLGMKNRVADDITVAPEYLEESNGQAWARGGAGDR
LLMYAQLKEWAEKNFDIKQWYPEGSLPAFYSEREGMKGNLFLQMLHRKARGDDVGNDFGNRNYCAESNGNAADTL
MLCASWVAQTDLASAFFKKWNPANAYQLPGATEMSFEGGVSQSAYNTLASLDLPKPKQGPETINKVTEYSMPAE

SEQ ID NO: 13

MNKKFKYKKSLLAAILSATLLAGCDGGGSGSSSDTPPVDSGTGSLPEVKPDPTPNPEPTPEPTPDPEPTPEPI PDP
EPTPEPEPEPVPTKTGYLTGGSQRTGATCNGESSDGTFFKPGEDVTCVAGNTTIATFNTQSEAARSLRAVEKVS
FSLEDAQELAGSDDKKSNAVSLVTSSNSCPANTEQVCLTFSSVIESKRFDLSLYKQIDLAPEEFKKLVNNEEVENNAA
TDKAPSTHTSPVVPVTTTTPGTPDLNASFVSANAEQFYQYQPTTEIILSEGRLVDSQGYGVAGVNYTNSGRGVTGEN
GEFSFSWGETISFGIDTFELGSGVRGNKSTIALTELGDVEVRGANIDQLIHRYSTTGQNNTRVVPDDVRKVFAYEPNV
INEIINLSLSNGATLGEQEVVNLPNEFIEQFNTGQAKEIDTAICAKTDGDCNEARWFSLTTRNVNDGQIQGVINKL
WGVDTNYSKSVSKFHVHFDSTNFYGSTGNARGQAVVNISNAAFPILMARNDKNYWLAFGEKRAWDKNELAYITEAPS
LVEPENVTTRDTATFNLFPFISLGQVGEGLKLMVIGNPHYNSILRCPNGYSWNGGVNKGQCTLNSDPDDMKNFMENVL
RYLSDDKWKPDASMTVGTLNLDTVYFKRHGQVTGNSAAFDHFPDFAGISVEHLSSYGDLDLPQEMPLLIILNGFEYV
TQVGNDPYAIPLRADTSKPKLTQQDVTDLIAYLNKGGSVLIMENVMSNLKEESASGFVRLDLAAGLSMALNKSVMN
NDPQGYPNRVRQQRATGIWVYERYPAVDGALPYTIDSKTGEVWKYQVENKPDCKPKLEVASWLEDVGKQETRYA
FIDEADHKTPESLAAAKEKIFAAPGLKECTNPAYHYEVNCLERYRPGTGVPVPTGGMYPQYTQLSLNADTAKAMVQ
AADLGTNIQRLYQHELYFRTNGRKGERLSSVDLERLYQNMSVWLWNKIEYRYENDKDDELGFKTFTFEFLNCYANDA
YAGGTCASADLKSLVDNNMIYDGGSSKAGMMNPSYPLNYMEKPLTRLMLGRSWWDLNLIKVDVEKYPGAVSEEGQN
VTETISLYSNPTKWFAGNMQSTGLWAPAQKEVTIKSNANVPVTVALADDLTGREKHEVALNRPPRVTKTYSLDA
SGTVKFKVPYGGGLIYIKGNSSTNESASFTFTGVVKAPFYKDGAWKNDLNSPAPLGELESADFVYTTPKKNLNASNY
TGGLEQFANDLDTFASSMNDFYGRDSEDGKHRMFTYKLNLPGHKHRFTNDVQISIGDAHSGYPVMNSSFSFNSSTTLPT
TTPNDWLIWHEVGHNAAETPLTVPGATEVANNVLALYMQDRYLGMKNRVADDITVAPEYLEESNNQAWARGGAGD
RLLMYAQLKEWAEKNFDIKWYPDGTPLPEFYSEREGMKGNLFLQMLHRKARGDEVSNDFGKGKNYCAESNGNAADTL
TLMCASWVAQTDLSEFFKKWNPANAYQLPGASEMSFEGGVSQSAYNTLASLDLPKPEQGPETINQVTEHKMSAE

SEQ ID NO: 14

MNKKFKYKKSLLAAILSATLLAGCDGGGSGSSSDTPPVDSGTGSLPEVKPDPTPNPEPTPEPTPDPEPTPEPI PDP
EPTPEPEPEPVPTKTGYLTGGSQRTGATCNGESSDGTFFKPGEDVTCVAGNTTIATFNTQSEAARSLRAVEKVS
FSLEDAQELAGSDDKKSNAVSLVTSSNSCPANTEQVCLTFSSVIESKRFDLSLYKQIDLAPEEFKKLVNNEEVENNAA
TDKAPSTHTSPVVPVTTTTPGTPDLNASFVSANAEQFYQYQPTTEIILSEGRLVDSQGYGVAGVNYTNSGRGVTGEN
GEFSFSWGETISFGIDTFELGSGVRGNKSTIALTELGDVEVRGANIDQLIHRYSTTGQNNTRVVPDDVRKVFAYEPNV
INEIINLSLSNGATLGEQEVVNLPNEFIEQFNTGQAKEIDTAICAKTDGDCNEARWFSLTTRNVNDGQIQGVINKL
WGVDTNYSKSVSKFHVHFDSTNFYGSTGNARGQAVVNISNAAFPILMARNDKNYWLAFGEKRAWDKNELAYITEAPS
IVRPENVTRTATFNLFPFISLGQVGDGKLMVIGNPHYNSILRCPNGYSWNGGVNKGQCTLNSDPDDMKNFMENVL
RYLSNDRWLPDAKSNMTVGTLNLDTVYFKKHGQVTGNSAAFGFHPDFAGISVEHLSSYGDLDLPQEMPLLIILNGFEYV
TQVGNDPYAIPLRADTSKPKLTQQDVTDLIAYMNKGGSVLIMENVMSNLKEESASGFVRLDLAAGLSMALNKSVMN
NDPQGYPDRVRQRRSTPIWVYERYPAVDGKPPYTIIDTTKEVWKYQENKPDCKPKLEVASWQEEVEGKQVTQFA
FIDEADHKTPESLAAAKKRILDAFPGLLEECKDSYHYEVNCLERYRPGTGVPVPTGGMYPQYTQLSLNADTAKAMVQ
AADLGTNIQRLYQHELYFRTNGRKGERLSSVDLERLYQNMSVWLWNKIEYRYENDKDDELGFKTFTFEFLNCYANNA
YDGGTQCSAELKQSLIDNKMIYEGSGKAGMMNPSYPLNYMEKPLTRLMLGRSWWDLNLIKVDVEKYPGAVSAEGEEV
TETINLYSNPTKWFAGNMQSTGLWAPAQQEVSISNAKVPTVTVALADDLTGREKHEVALNRPPRVTKTYSLDAS
GTVKFKVPYGGGLIYIKSDSKEEKSANFTFTGVVKAPFYKDGKWKNDLKSAPPLGELESASFVYTTPKKNLEASNYK
GGLKQFAEDLDTFASSMNDFYGRDGESGKHRMFTYEALTGHKHRFTNDVQISIGDAHSGYPVMNSSFSFNSSTTLPT
TPLNDWLIWHEVGHNAAETPLTVPGATEVANNVLALYMQDRYLGMKNRVADDITVAPEYLEESNGQAWARGGAGDR
LLMYAQLKEWAEKNFDIKQWYPEGSLPAFYSEREGMKGNLFLQMLHRKARGDDVGNDFGNRNYCAESNGNAADTL
MLCASWVAQTDLASAFFKKWNPANAYQLPGATEMSFEGGVSQSAYNTLASLDLPKPEQGPETINQVTEHKMSAE

[0006]

SEQ ID NO: 15

MNKKFKYKKSLLAAILSATLLAGCDGGGSGPSSDTPPVDSGTGSLPEVKPDPTPNPEPTPEPTPDPEPTPDPTPDP
EPTPEPEPEPVPTKTGYLTLLGGSQRITGATCNGESSDGFFTPGDKVTCVAGNNTTIATFDTQSEAARSLRAVEKV
SFSLEDAQELAASDDKKSNAVSLVTSSNSCPADTEQVCLTFSSVIESKRFDLSLYKQIDLAPEEFKKLVNNEEVENNA
ATDKAPSTHTSPVVPVTPGTPKPDNLASFVSANAEQFYQYQPTTEIILSEGRLVDSQGYGVAGVNYTNSGRGVTGE
NGEFSFSWGETISFGIDTFELGSVRGNKSTIALTELGDEVGRANIDQLIHRYSTTGQNNTRVVPDDVRKVFAEYPN
VINEIINLSLSNGATLDEGDQNVVLPNEFIEQFKTGQAKEIDTAICAKTDGCNEARWFSLTTRNVNDGQIQGVINK
LWGVDKDYKSVTKFHVFDSTNFGYSTGNARGQAVVNISNAAFPILMARNDKNYWLAFGEKRAWDKNELAYITEAP
SIVQPENVTTRDTATFNLFFISLGQVGEGLKLMVIGNPHYNSILRCPNGYSWNGGVNKGQCTLSGSDSDMKHFMQNV
LRYLSDDKWTDPDAKASMTVGTNLDTVYFKRHGQVTGNSAEFGFHPDFAGISVEHLSSYGDLDPQEMPLLILNGFEY
VTQVGNPDYAIPLRADTSKPKLTQQDVTDLIAYLNKGGSVLIMENVMSNLKEESASGFVRLLDAAGLSMALNKS
NTDPQGYPNRVRQREKGIWVYERYPAVDQAQPPYITIDPDTGKVTWKYQEEGKPDCKPKLEVASWQEDVDGKQVTR
YAFIDEAEHSTESLEAAKAKIFEKFPGLQECKDSTHYEINCLERRPGTDVPVTTGGMYVPRYTQNLNLDADTAKAM
VQAADLGTNIQRLYQHELYFRTNGRKGERLSSVDLERLYQNMSVWLWNKIEYRYENDKDELGFKTFTEFLNCRYAN
NAYSEGTCQSADLKKSLVDNNMIYGDGSSKAGMMNPSYPLNYMEKPLTRLMLGRSWWDLNLIKVDVEKYPGAVSAEG
EKVTEITISLYSNPTKWFAGNMQSTGLWAPAQQEVTIESTASVPVTVTVALADDLTGREKHEVALNRPPKVTCTYDL
KANDKVTFKVPYGGLIYIKGNSPKNESAEFTFTGVVKAPFYKDGWKNALNSPAPLGELESDFVYTAPKNNLNAS
NYSNYTDGVAEFAKELDTFASSMNDIFYGRDGESGNHRMFTYKALTGHKHRFANDVQISIGDAHSGYPVMNSSFSTN
STTLPTTPLNDWLIWHEVGHNAEETPLNVPGATEVANNVLAALYMDRYLGKMNRVADDITVAPEYLDENGOAWAR
GGAGDRLLMYAQLKEWAEENFDIKQWYPDGELPKFYSDRKGKMGWNLFLQMLHRKARGDDVSNDFGGRNYCAESNG
NAADTLMCASWVAQADLSEFFKKNWPGANAYQLPGASEMSFEGGVSQSAYNTLAAMHLSKPEKGPETINKVTEYS
MPAE

SEQ ID NO: 16

MNKKFKYKKSLLAAILSATLLAGCDGGGSGSSSDTPPVDSGTGSLPEVKPDPTPNPEPTPEPTPDPEPTPEPTPDP
EPTPEPEPEPVPTKTGYLTLLGGSRLVTGDITCNDESSDGFFTPGDKVTCVAGNNTTIATFDTQSEAARSLRAVEK
VSFSLEDAQELAGSDNKKSNALSLVTSMSNPCANTEQVCLTFSSVIESKRFDLSLYKQIDLAPEEFKKLVNNEEVENN
AATDKAPSTHTSPVVPATTPGTPKPDNLASFVSANAEQFYQYQPTTEIILSEGRLVDSQGDGVGVNYTNSGRGVTG
ENGEFSFSWGETISFGIDTFELGSVRGNKSTIALTELGDEVGRANIDQLIHRYSKAGQNHTRVVPDEVKRVFAEYP
NVINEIINLSLSNGATLGEQVNVLPNEFIEQFKTGQAKEIDTAICAKTDGCNEARWFSLTTRNVNDGQIQGVINK
KLWGVDTNYSKSVTKFHVFDSTNFGYSTGNARGQAVVNISNAAFPILMARNDKNYWLAFGEKRAWDKNELAYITEA
PSIVRPENVTRETATFNLFFISLGQVGDGKLMVIGNPHYNSILRCPNGYSWNGGVNKGQCTLSNDPDDMKNFEMEN
VLRYSNDRWLPDAKSSMTVGTNLDTVYFKKHGQVGLNSAPFAFHKDFGTITVKPMTSYGNLNPDEVPLLILNGFE
YVTQWGSDDPYSIPLRADTSKPKLTQQDVTDLIAYMNKGGSVLIMENVMSNLKEESASGFVRLLDAAGLSMALNKS
VNNDPQGYPNRVRQRRSTPIWVYERYPAVDGKPPYITIDDTTKEVIWKYQENKPDCKPKLEVASWQEEVEGKQVTO
FAFIDEADHKTPESLAAKQRIIDAFPGLEVCKDSYHYEVNCLERYRPGTGVPVTTGGMYVPQYTQDLGADTAKAM
LQAADLGTNIQRLYQHELYFRTNGLQGERLNSVDLERLYQNMSVWLWNKIEYRYENDKDELGFKTFTEFLNCRYAN
NAYVGTQCSAELKKSLIDNKMIEGESSKAGMMNPSYPLNYMEKPLTRLMLGRSWWDLNLIKVDVEKYPGAVVNTNGE
TVTQINLYSAPTKWFAGNMQSTGLWAPAQQEVSIESKATVPVTVTVALADDLTGREKHEVSLNRPPRVTKTYDLK
ANDKVTFKVPYGGLIYIKGDSKEVQSADFTFTGVVKAPFYKDGKQWHDLNSPAPLGELESASFVYTTPKKNLNASN
YTGGLQEFANDLDTFASSMNDIFYGRDSEDGKHRMFTYKNLPGHKHRFANDVQISIGDAHSGYPVMNSSFSPNSTTL
PTTPLNDWLIWHEVGHNAEETPLTVPGATEVANNVLAALYMDRYLGKMNRVADDITVAPEYLEESNGQAWARGGAG
DRLLMYAQLKEWAEKNFDIKKWPYDGTPLPEFYSEREGMKGWNLFLQMLHRKARGDEVSNDFGGRNYCAESNGAA
DTLMLCASWVAQTDLSEFFKKNWPGANAYQLPGATEMSFEGGVSQSAYNTLASLNLKPKKQGPETINKVTEYSMPA
E

SEQ ID NO: 17

MNKKFKYKKSLLAAILSATLLAGCDGGGSGSSSDTPPVDSGTGSLPEVKPDPTPNPEPTPEPTPDPEPTPEPTPDP
EPEPEPEPVPTKTGYLTLLGGSQRVTGATCNGESSDGFFTPGEDVTCVAGNNTTIATFDTQSEAARSLRAVEKVSFS
LEDAQELAASDDKKSNAVSLVTSSNSCPANTEQVCLTFSSVIESKRFDLSLYKQIDLAPEEFKKLVNNEEVENNAATD
KAPSTHTSPVVPVTPGTPKPDNLASFVSANAEQFYQYQPTTEIILSEGRLVDSMGNGVGVNYTNSGRGVTGENGK
FNFWSGETISFGIDTFELGSVRGNKSTIALTELGDEVGRANIDQLIHRYSQAGKNDEREVPDVRKVFAEYPNVIN
EIIINLSLSNGEALSEGQDTFERTNEFLEQFESGQAKEIDTAICDSLGGCNSQRWFSLTARNVNEGQIQGVINKLWG
VDKDYKSVTKFHVFDSTNFGYSTGNARGQAVVNISNAAFPILMARNDKNYWLAFGEKRAWDKNELAYITEAPSLV
EPENVTTRDTATFNLFFISLGQVGEGLKLMVIGNPHYNSILRCPNGYSWEGGVNKGQCTRNDSNDMKHFMQNVLR
LSDDKWTDPDAKASMTVGTNLDTVYFKRHGQVTGNSAEFGFHPDFAGISVEHLSSYGDLDPQEMPLLILNGFEYVTQ
VGNDPYAIPLRADTSKPKLTQQDVTDLIAYLNKGGSVLIMENVMSNLKEESASGFVRLLDAAGLSMALNKS
VNNDPQGYPNRVRQQRATGIWVYERYPAVDGALPYTIDSKTGEVWKYQVENKPDCKPKLEVASWLEDVDGKQETRYAFI
DEADHKTEDSLKAAKAKIFEKFPGLKECKDPTIHYEVNCLERYRPGTGVPVTTGGMYVPQYTQLSLNLADTAKAMVQAA
DLGTNIQRLYQHELYFRTNGRKGERLSSVDLERLYQNMSVWLWNKIEYRYENDKDELGFKTFTEFLNCRYANDAYT
GGTQCSDELKKSLVDNNMIYGEKSVNKAAGMMNPSYPLNYMEKPLTRLMLGRSWWDLNLIKVDVEKYPGAVSAEGEKV
TETISLYSNPTKWFAGNMQSTGLWAPAQQEVTIESTASVPVTVTVALADDLTGREKHEVALNRPPKVTCTYDLKAN
DKVTFKVPYGGLIYIKGNSPKNESAEFTFTGVVKAPFYKDGWKNALNSPAPLGELESDAFVYTTPKKNLEASNFT

[0007]

GGVAEFAKDLDTFASSMNDIFYGRNDEDEGKHRMFTYKNLTGHKHRFTNDVQISIGDAHSGYPVMNSSFSTNSTTLPT
TPLNDWLIWHEVGHNAETPLTVPGATEVANNVLALYMQDRYLGMNRVADDITVAPEYLEESNGQAWARGGAGDR
LLMYAQLKEWAEKNFDIKQWYPEGDLPKFYSDREGMKGWNLFQLMHRKARGDDVGKTKFGERNYCAESNGNAADKL
MLCASWVAQTDLSEFFKKWNPANAYQLPGASEMNFEGGVSQSAYETLAALNLPKPQQGPETINQVTEHKMSAE

SEQ ID NO: 18

MNKKFKYKKSLLAAILSATLLAGCDGGSGSSSDTPPVDSGTGSLPEVKPDPTPNPEPTPEPTPDPEPTPEPIPD
EPTPEPEPEPVPTKTGYLTLGGSQRVTGATCNGESSDGFFTPGEDVTCVAGNTTIATFNTQSEAARSLRAVEKVS
FSLEDAQELAASDNKKSNAVSLVTSSNSCPADTEQVCLTFSSVIESKRFDLSYKQIDLAPEEFKLVNEEVENNA
TDKAPSTHTSPVVPVTTGTPKPDNLASFVSANAEQFYQYQPTTEIILSEGRLVDSQGYGVAGVNYTNSGRGVTGEN
GEFSFSWGETISFGIDTFELGSVRGNKSTIALTELGDVEVRGANIDQLIHRYSTTGQNNTRVVPDDVRKVFAEYPNV
INEIINLSLSNGATLDEGEQVNLNPNFIEQFKTGQAKEIDTAICAKTDGCNEARWFSLTTRNVNDGQIQGVINKL
WGVDTSYKSVSKFHVHFDSTNFYGSTGNARGQAVVNISNAFPILMARNDKNYWLAFGEKRAWDKNELAYITEAPS
IVRPENVTRETATFNLFFISLGQVGGKLMVIGNPHYSILRCPNGYSWEGGVNDKNGQCTRNSDNMKHFMQNVL
RYLSNDKWTDPDAKASMTVGTNLDTVYFKRHGQVTGNSAEFGFHPDFAGISVEHLSSYGDLDQPKMPLLIILNGFEYV
TQVGGDPYAVPLRADTSKPKLTQQDVTDLIAYMKNKGSSVLIMENVMSNLKEESASGFVRLLDAAGLSMALNKS
VNVNDPQGYPDRVRQRRATGIWVYERYPVVEGELPYTIDSKTGKVTWKYQIDNKPDKPKLEVASWQEEVDGKQVTQFA
FIDEADHKTTESLDAAKKILEKFKGLEECKDSTHYEINCLEYRPGTNVPVTGGMYVPRYTQLNLSADTAKAMVQ
AADLGTNIQRLYQHELYFRTNGRKGERLSSVDLERLYQNSMVWLWNEIEYSYDSSKEDELGFKTFTEFLN
CYANDAYTGGTQCSDELKKSVDNNMIYGEKSVNKAGMMNPSYPLNYMEKPLTRLMLGRSWWDLN
IKVDVEKYPGAVSAEAEKVTETISLYSNPTKWFAGNMQSTGLWAPAQKEVTIESSASVPVTVTVALADDLTGREKHEVALNRP
PPKVTKYDLEANDKVTFKVPYGGGLIYIKGNSPKNESAEFTFTGVVKAPFYKDGEWKALNSPAPLGELES
DAFVYTTTPKKNLEASNFTGGVAEFAKDLDTFASSMNDIFYGRNDEDEGKHRMFTYKNLTGHKHRFTNDVQISIGDAHSGYPVMNSSFSTNSTTL
PTTPLNDWLIWHEVGHNAETPLTVPGATEVANNVLALYMQDRYLGMNRVADDITVAPEYLEESNGQAWARGGAG
DRLLMYAQLKEWAEKNFDIKTWYPDGNLPAFYSEREGMKGWNLFQLMHRKARGDEVGKTKFGERNYCAESNGNAAD
TLMLCASWVAQTDLSEFFKKWNPANAYQLPGASEMNFEGGVSQSAYETLAALNLPKPQQGPETINQVTEHKMSAE

SEQ ID NO: 19

MNKKFKYKKSLLAAILSATLLAGCDGGSGSSSDTPSVDSGSGTLPEVKPDPTPTPEPTPEPTPDPEPTPDPTPD
EPTPEPEPEPVPTKTGYLTLGGSQRVTGATCNGESSDGFFTPGNTVSCVVGSTTIATFNTQSEAARSLRAVDKVS
FSLEDAQELANSENKKTNAISLVTSSDSCPADAEQLCLTFSSVVDRAFEKLYKQIDLATDNFSKLVNEEVENNA
TDKAPSTHTSTVVPVTTGTPKPDNLASFVSANAEQFYQYQPTTEIILSEGQLVDSLNGVAGVDYNTNSGRGVTDEN
GKFSFSWGETISFGIDTFELGSVRGNKSTIALTELGDVEVRGANIDQLIHRYSTTGQNNTRVVPDDVRKVFAEYPNV
INEIINLSLSNGATLDEGDQNVVLPNEFIEQFKTGQAKEIDTAICAKTDGCNEARWFSLTTRNVNDGQIQGVINKL
WGVDTNYQSVSKFHVHFDSTNFYGSTGNARGQAVVNISNAFPILMARNDKNYWLAFGEKRAWDKNELAYITEAPS
IVQPENVTREDTATFNLFFISLGQVGGKLMVIGNPHYSILRCPNGYSWGGGVNSKGECTLSGDSDDMKHFMQNVL
RYLSNDIWPNTKSIMTVGTNLENVYFKKAGQVLGNSAPFAFHEDFTGITVKQLTSYGDLPNEEIPLLIILNGFEYV
TQWSGDPYAVPLRADTSKPKLTQQDVTDLIAYLNKGSSVLIMENVMSNLKEESASSFVRLLDAAGLSMALNKS
VNVNDPQGYPDRVRQRRATGIWVYERYPAADGAQPPYTIIDPNTGEVTWKYQQDNKPKDDPKLEVASWQEEVEGKQVTRY
AFIDEAEYTTESLEAAKAKIFEKFPGLQECKDSTHYEINCLERRPGTDVPVTGGMYVPRYTQLNLADTAKAMV
QAADLGTNIQRLYQHELYFRTKSGKERLNSVDLERLYQNSMVWLWNDTKYRYEEGKEDELGFKTFTEFLN
CYANDAYAGGTKCSADLKKSVDNNMIYGDSSKAGMMNPSYPLNYMEKPLTRLMLGRSWWDLN
IKVDVEKYPGVSVAKEGKSVTENISLYSNPTKWFAGNMQSTGLWAPAQDVTIKSSASVPVTVTVALADDLTGREKHEVALNRP
PPRVTKYTTLEANGEVTFKVPYGGGLIYIKGDSKDDVSANFTFTGVVKAPFYKDGEWKNDLDSAPLGELESAS
FVYTTTPKKNLEASNFTGGVAEFAKDLDTFASSMNDIFYGRNDEDEGKHRMFTYKNLTGHKHRFTNDVQISIGDAHSGYPVMNSSFSTNSTTL
PTTPLNDWLIWHEVGHNAETPLNVPGATEVANNVLALYMQDRYLGMNRVADDITVAPEYLDENSGQAWARGGAG
DRLLMYAQLKEWAEKNFDIKQWYPDGLPKFYSDRKGKMGWNLFQLMHRKARGDDVGNSTFGGKNYCAESNGNAAD
TLMLCASWVAQADLSEFFKKWNPASAYQLPGATEMSFQGGVSSSAYSTLASLKLKPKPEKGPETINKVTEHKMSAE

SEQ ID NO: 20

CDGGSGSSSDTPSVDSGSGTLPEVKPDPTPTPEPTPEPTPDPEPTPDPTPDPEPTPEPEPEPVPTKTGYLTLGGS
QRVTGATCNGESSDGFFTPGNTVSCVVGSTTIATFNTQSEAARSLRAVDKVSFSLEDAQELANSENKKTNAISL
VTSSDSCPADAEQLCLTFSSVVDRAFEKLYKQIDLATDNFSKLVNEEVENNAATDKAPSTHTSTVVPVTTGTPKPD
NLASFVSANAEQFYQYQPTTEIILSEGQLVDSLNGVAGVDYNTNSGRGVTDENGKFSFSWGETISFGIDTFELG
SVRGNKSTIALTELGDVEVRGANIDQLIHRYSTTGQNNTRVVPDDVRKVFAEYPNVINEIINLSLSNGATLDEGDQNV
LPNEFIEQFKTGQAKEIDTAICAKTDGCNEARWFSLTTRNVNDGQIQGVINKLWGVDTNYQSVSKFHVHFDSTNFY
GSTGNARGQAVVNISNAFPILMARNDKNYWLAFGEKRAWDKNELAYITEAPSIVQPENVTREDTATFNLFFISLGQ
VGGKLMVIGNPHYSILRCPNGYSWGGGVNSKGECTLSGDSDDMKHFMQNVLRYSNDIWPNTKSIMTVGTNLE
NVYFKKAGQVLGNSAPFAFHEDFTGITVKQLTSYGDLPNEEIPLLIILNGFEYVTQWSGDPYAVPLRADTSKPKLTQ
QDVTDLIAYLNKGSSVLIMENVMSNLKEESASSFVRLLDAAGLSMALNKS
VNVN

SEQ ID NO: 21

CDGGSGSSSDTPPVDSGTGSLPEVKPDPTPNPEPTPEPTPDPEPTPEPTPDPEPTPEPEPEPVPTKTGYLTLGGS
QRITGATCNGESSDGFFTPGDKVTCVAGNTTIATFDTQSEAARSLRAVEKVSFSLEDAQELAASDDKKSNAVSL

[0008]

VTSSNSCPANTEQVCLTFSSVIESKRFDLSLYKQIDLAPEEFKKLVNEEVENNAATDKAPSTHTSPVVPVTTTGTGKPD
DLNASFVSANAEQFYQYQPTTEIILSEGRVLDVSMGNGVGVNYYTSSGRGVTGENGKFNFSWGETISFGIDTFELGS
VRGNKSTIALTELGEVIRGANIDQLIHRYSTGQAGKNDEREVPDVRKVFAEYPNVINEIINLSLSNGEALSEGQDTF
ERTNEFLEQFESGQAKEIDTAICDSLGGCNSQRWFSLTARNVNEGQIQGVINKLWGVDKDYKSVTKFHVFDSTNF
YGSTGNARGQAVVNISNAAFPILMARNDKNYWLAFGEKRAWDKNELAYITEAPSLVEPENVTTRDTATFNLFPFISLG
QVGEGKLMVIGNPHYNSILRCPNGYSWEGGVVDKNGQCTRNSDSDNMKHFQNVRLRYLSDDKWTPDAKASMTVGTNL
DTVYFKRHGQVTGNSAEFGFHPDFAGISVEHLSSYGDLDPQEMPLLILNGFEYVTQVGNDPYAIPLRADTSKPKLT
QQDVTDLIAYLNKGGSVLIMENVMSNLKEESASGFVRLLDAAGLSMALNKSVMNN

SEQ ID NO: 22

CDGGSGSSSDTPPVDSGTGSLPEVKPDPTPNPEPTPEPTPDPEPTPEPTPDPEPTPEPEPEPVPTKTGYLTLGGS
QRITGATCNGESSDGFTFTPGDKVTCVAGNNTTIATFDTQSEAARSLRAVEKVSFSLEDAQELASDDKKSNAVSL
VTSSNSCPADTEQVCLTFSSVIESKRFDLSLYKQIDLAPEEFKKLVNEEVENNAATDKAPSTHTSPVVPVTTTGTGKPD
DLNASFVSANAEQFYQYQPTTEIILSEGRVLDVSMGNGVGVNYYTSSGRGVTGENGKFNFSWGETISFGIDTFELGS
VRGNKSTIALTELGEVIRGANIDQLIHRYSTGQAGKNDEREVPDVRKVFAEYPNVINEIINLSLSNGEALSEGQDTF
ERTNEFLEQFESGQAKEIDTAICDSLGGCNSQRWFSLTARNVNDGQIQGVINKLWGVDTNYKSVSKFHVFDSTNF
YGSTGNARGQAVVNISNAAFPILMARNDKNYWLAFGEKRAWDKNELAYITEAPSLVEPENVTTRDTATFNLFPFISLG
QVGEGKLMVIGNPHYNSILRCPNGYSWEGGVVDKNGQCTRNSDSDNMKHFQNVRLRYLSDDKWTPDAKASMTVGTNL
DTVYFKRHGQVTGNSAEFGFHPDFAGISVEHLSSYGDLDPQEMPLLILNGFEYVTQVGNDPYAIPLRADTSKPKLT
QQDVTDLIAYLNKGGSVLIMENVMSNLKEESASGFVRLLDAAGLSMALNKSVMNN

SEQ ID NO: 23

CDGGSGSSSDTPPVDSGTGSLPEVKPDPTPNPEPTPEPTPDPEPTPEPIPDPEPTPEPEPEPVPTKTGYLTLGGS
QRTGATCNGESSDGFTTFKPGEDVTCVAGNNTTIATFNTQSEAARSLRAVEKVSFSLEDAQELAGSDDKKSNAVSLV
TSSNSCPANTEQVCLTFSSVIESKRFDLSLYKQIDLAPEEFKKLVNEEVENNAATDKAPSTHTSPVVPVTTTGTGKPD
LNASFVSANAEQFYQYQPTTEIILSEGRVLDVDSQGYGAGVNYTNSGRGVTGENGEFSFSWGETISFGIDTFELGSV
RGNKSTIALTELGEVIRGANIDQLIHRYSTTGQNNTRVVPDDVRKVFAEYPNVINEIINLSLSNGATLGEQVNV
LPNEFIEQFNTGQAKEIDTAICAKTDGCNEARWFSLTRNVNDGQIQGVINKLWGVDTNYKSVSKFHVFDSTNFY
GSTGNARGQAVVNISNAAFPILMARNDKNYWLAFGEKRAWDKNELAYITEAPSLVEPENVTTRDTATFNLFPFISLGQ
VGEKLMVIGNPHYNSILRCPNGYSWNGGVNKGQCTLNSDPDDMKNFMEVNLRYLSDDKWTPDAKASMTVGTNL
TVYFKRHGQVTGNSAAFDHFPDFAGISVEHLSSYGDLDPQEMPLLILNGFEYVTQVGNDPYAIPLRADTSKPKLTQ
QDVTDLIAYLNKGGSVLIMENVMSNLKEESASGFVRLLDAAGLSMALNKSVMNN

SEQ ID NO: 24

CDGGSGSSSDTPPVDSGTGSLPEVKPDPTPNPEPTPEPTPDPEPTPEPTPDPEPTPEPEPEPVPTKTGYLTLGGS
LRVTGDITCNDESSDGFTFTPGDKVTCVAGNNTTIATFDTQSEAARSLRAVEKVSFSLEDAQELAGSDNKKSNALS
LVTSMNSCPANTEQVCLTFSSVIESKRFDLSLYKQIDLAPEEFKKLVNEEVENNAATDKAPSTHTSPVVPVTTTGTGKPD
PDLNASFVSANAEQFYQYQPTTEIILSEGRVLDVDSQGYGAGVNYTNSGRGVTGENGEFSFSWGETISFGIDTFELG
SVRGNKSTIALTELGEVIRGANIDQLIHRYSTTGQNNTRVVPDDVRKVFAEYPNVINEIINLSLSNGATLGEQV
VNLPEFIEQFKTGQAKEIDTAICAKTDGCNEARWFSLTRNVNDGQIQGVINKLWGVDTNYKSVSKFHVFDSTN
FYGSTGNARGQAVVNISNAAFPILMARNDKNYWLAFGEKRAWDKNELAYITEAPSLVEPENVTTRDTATFNLFPFISL
GQVGEGKLMVIGNPHYNSILRCPNGYSWNGGVNKGQCTLNSDPDDMKNFMEVNLRYLSDDKWTPDAKASMTVGTN
LDTVYFKRHGQVTGNSAAFDHFPDFAGISVEHLSSYGDLDPQEMPLLILNGFEYVTQVGNDPYAIPLRADTSKPKLT
TQQDVTDLIAYLNKGGSVLIMENVMSNLKEESASGFVRLLDAAGLSMALNKSVMNN

SEQ ID NO: 25

CDGGSGSSSDTPPVDSGTGSLPEVKPDPTPNPEPTPEPTPDPEPTPEPTPDPEPTPEPEPEPVPTKTGYLTLGGS
LRVTGDITCNDESSDGFTFTPGDKVTCVAGNNTTIATFDTQSEAARSLRAVEKVSFSLEDAQELAGSDNKKSNALS
LVTSMNSCPANTEQVCLTFSSVIESKRFDLSLYKQIDLAPEEFKKLVNEEVENNAATDKAPSTHTSPVVPVTTTGTGKPD
PDLNASFVSANAEQFYQYQPTTEIILSEGRVLDVDSQGYGAGVNYTNSGRGVTGENGEFSFSWGETISFGIDTFELG
SVRGNKSTIALTELGEVIRGANIDQLIHRYSTTGQNNTRVVPDDVRKVFAEYPNVINEIINLSLSNGATLGEQV
VNLPEFIEQFKTGQAKEIDTAICAKTDGCNEARWFSLTRNVNDGQIQGVINKLWGVDTNYKSVSKFHVFDSTN
FYGSTGNARGQAVVNISNAAFPILMARNDKNYWLAFGEKRAWDKNELAYITEAPSLVEPENVTTRDTATFNLFPFISL
GQVGEGKLMVIGNPHYNSILRCPNGYSWNGGVNKGQCTLNSDPDDMKNFMEVNLRYLSNDRWLPDAKSSMTVGTN
LDTVYFKKHGQVLGNSAPFAFHKDFGTITVKPMTSYGNLNPDEVPLLILNGFEYVTQWGSDPYSIPLRADTSKPKLT
TQQDVTDLIAYMKNKGGSVLIMENVMSNLKEESASGFVRLLDAAGLSMALNKSVMNN

SEQ ID NO: 26

CDGGSGSSSDTPPVDSGTGSLPEVKPDPTPNPEPTPEPTPDPEPTPEPTPDPEPTPEPEPEPVPTKTGYLTLGGS
LRVTGDITCNDESSDGFTFTPGDKVTCVAGNNTTIATFDTQSEAARSLRAVEKVSFSLEDAQELAGSDNKKSNALS
LVTSMNSCPANTEQVCLTFSSVIESKRFDLSLYKQIDLAPEEFKKLVNEEVENNAATDKAPSTHTSPVVPVTTTGTGKPD
PDLNASFVSANAEQFYQYQPTTEIILSEGRVLDVDSQGYGAGVNYTNSGRGVTGENGEFSFSWGETISFGIDTFELG
SVRGNKSTIALTELGEVIRGANIDQLIHRYSTTGQNNTRVVPDDVRKVFAEYPNVINEIINLSLSNGATLGEQV
VNLPEFIEQFKTGQAKEIDTAICAKTDGCNEARWFSLTRNVNDGQIQGVINKLWGVDTNYKSVSKFHVFDSTN

FYGSTGNARGQAVVNISNAAFPILMARNDKNYWLAFGEKRAWDKNELAYITEAPSLVEPENVTTRDTATFNLFFISL
GQVGEGLMVIGNPHYNSILRCPNGYSWNGGVNKGQCTLNSDPDDMKNFMEVLRYSDDKWTPDAKASMTVGTN
LDTVYFKRHGQVTGNSAAFDHFDFAGISVEHLSSYGDLDPOEMPLLIINGFEYVTQVGNPDYAIPLRADTSKPKL
TQQDVTDLIAYLNKGGSVLIMENVMSNLKEESASGFVRLDDAAGLSMALNKSVMNN

SEQ ID NO: 27

CDGGGSGSSSDTPPVDSGTGSLPEVKPDPTPNPEPTPEPTPDPEPTPEPTPDPEPTPEPEPEPVPTKTGYLTLGGS
LRVTGDITCNDESSDGFTFTPGDKVTCVAGNNTTIATFDTQSEAARSLRAVEKVSFSLEDAQELAGSDNKKSNALS
LVTSMNSCPANTEQVCLEFSSVIESKRFDLSYKQIDLAPEEFKKLVNEEVENNAATDKAPSTHTSPVVPATTPGTK
PDLNASFVSANAEQFYQYQPTTEIILSEGRVDSQGDGVVGVNYTNSGRGVTGENGEFSFSWGETISFGIDTFELG
SVRGNKSTIALTELGEVIRGANIDQLIHRYSKAGQNHTRVVPDEVKRVFAEYPNVINEIINLSLSNGATLGEQEV
VNLNPFIEQFKTGQAKEIDTAICAKTDGCNEARWFSLTTRNVNDGKIQGVINKLWGVDTNYKSVSKFHFVHDSTN
FYGSTGNARGQAVVNISNAAFPILMARNDKNYWLAFGEKRAWDKNELAYITEAPSIVRPENVTRETATFNLFFISL
GQVGDGKLMVIGNPHYNSILRCPNGYSWNGGVNKGQCTLNSDPDDMKNFMEVLRYSDDKWTPDAKASMTVGTN
LDTVYFKRHGQVTGNSAAFDHFDFAGISVEHLSSYGDLDPOEMPLLIINGFEYVTQVGNPDYAIPLRADTSKPKL
TQQDVTDLIAYLNKGGSVLIMENVMSNLKEESASGFVRLDDAAGLSMALNKSVMNN

SEQ ID NO: 28

CDGGGSGSSSDTPSVDSGSLPEVKPDPTPTPEPTPEPTPDPEPTPDPTPDPEPTPEPEPEPVPTKTGYLTLG
GSQRTGATCNGESSDGFTFTPGNTVSCVVGSTTIATFNTQSEAARSLRAVDKVSFSLEDAQELANSENKKTNAIS
LVTSSDSCPADAEQCLTFSSVVDRAFEKLYKQIDLATDNFSKLVNEEVENNAATDKAPSTHTSTVVPVTEGK
PDLNASFVSANAEQFYQYQPTTEIILSEGRVDSLGNGVAGVDYNTNSGRGVTDENGKFSFSWGETISFGIDTFELG
SVRGNKSTIALTELGEVIRGANIDQLIHRYSTTGQNNTRVVPDDVRKVFAEYPNVINEIINLSLSNGATLDEGDQN
VVLNPFIEQFKTGQAKEIDTAICAKTNGCNEARWFSLTTRNVNDGKIQGVINKLWGVDTNYQSVSKFHFVHDSTN
FYGSTGNARGQAVVNISNAAFPILMARNDKNYWLAFGEKRAWDKNELAYITEAPSIQVPEVNTRETATFNLFFISL
GQVGDGKLMVIGNPHYNSILRCPNGYSWGGGVNSKGECTLSGDSDDMKHFMQNVLRYSNDIWPNTKSIIMTVGTN
LENVYFKKAGQVLGNSAPFAFHEDFTGITVKQLTSYGDLNPEEIPLLIINGFEYVTQWSDPYAVPLRADTSKPKL
TQQDVTDLIAYLNKGGSVLIMENVMSNLKEESASSFVRLDDAAGLSMALNKSVMNN

SEQ ID NO: 29

CDGGGSGSSSDTPPVDSGTGSLPEVKPDPTPNPEPTPEPTPDPEPTPEPIPDPEPTPEPEPEPVPTKTGYLTLGGS
QRVTGATCNGESSDGFTFKPGEDVTCVAGNNTTIATFNTQSEAARSLRAVEKVSFSLEDAQELAGSDDKKSNVSLV
TSSNSCPANTEQVCLTFSSVIESKRFDLSYKQIDLAPEEFKKLVNEEVENNAATDKAPSTHTSPVVPVTPGTPD
LNASFVSANAEQFYQYQPTTEIILSEGRVDSQGYGVAGVNYTNSGRGVTGENGEFSFSWGEAISFGIDTFELGSV
RGNKSTIALTELGEVIRGANIDQLIHRYSTTGQNNTRVVPDDVRKVFAEYPNVINEIINLSLSNGATLGEQEVVN
LPNEFIEQFNTGQAKEIDTAICAKTDGCNEARWFSLTTRNVNDGKIQGVINKLWGVDTNYKSVSKFHFVHDSTNFI
GSTGNARGQAVVNISNAAFPILMARNDKNYWLAFGEKRAWDKNELAYITEAPSIVRPENVTRETATFNLFFISLQ
VGDGKLMVIGNPHYNSILRCPNGYSWNGGVNKGQCTLNSDPDDMKNFMEVLRYSNDRWLPDAKASMTVGTNLE
TVYFKKHGQVLGNSAPFAFHEDFTGITVKPMTSYGNLNPDEVPLLIINGFEYVTQWSDPYAIPLRADTSKPKLTQ
QDVTDLIAYMKNKGGSVLIMENVMSNLKEESASGFVRLDDAAGLSMALNKSVMNN

SEQ ID NO: 30

CDGGGSGSSSDTPPVDSGTGSLPEVKPDPTPNPEPTPEPTPDPEPTPEPTPDPEPTPEPEPEPVPTKTGYLTLGGS
QRITGATCNGESSDGFTFTPGDKVTCVAGNNTTIATFNTQSEAARSLRAVEKVSFSLEDAQELAGSDDKKSNVSLV
VTSSNSCPANTEQVCLTFSSVIESKRFDLSYKQIDLAPEEFKKLVNEEVENNAATDKAPSTHTSPVVPVTPGTPD
DLNASFVSANAEQFYQYQPTTEIILSEGRVDSQGYGVAGVNYTNSGRGVTGENGEFSFSWGETISFGIDTFELGSV
VRGNKSTIALTELGEVIRGANIDQLIHRYSTTGQNNTRVVPDDVRKVFAEYPNVINEIINLSLSNGEALSEGQDTF
ERTNEFLEQFESGQAKEIDTAICDSLGGCNSQRWFSLTARNVNEGKIQGVINKLWGVDKDYKSVTKFHFVHDSTNF
YGSTGNARGQAVVNISNAAFPILMARNDKNYWLAFGEKRAWDKNELAYITEAPSLVEPENVTTRDTATFNLFFISLQ
QVGEGLMVIGNPHYNSILRCPNGYSWEGGVNKGQCTRNDSNDMKHFMQNVLRYSNDKWTPDAKASMTVGTNLD
DTVYFKRHGQVTGNSAEFGFHPDFAGISVEHLSSYGDLDPOEMPLLIINGFEYVTQVGGDPYAVPLRADTSKPKLS
QQDVTDLIAYLNKGGSVLIMENVMSNLKEESASGFVRLDDAAGLSMALNKSVMNN

SEQ ID NO: 31

CDGGGSGSSSDTPPVDSGTGSLPEVKPDPTPNPEPTPEPTPDPEPTPEPIPDPEPTPEPEPEPVPTKTGYLTLGGS
QRVTGATCNGESSDGFTFKPGEDVTCVAGNNTTIATFNTQSEAARSLRAVEKVSFSLEDAQELAGSDDKKSNVSLV
TSSNSCPANTEQVCLTFSSVIESKRFDLSYKQIDLAPEEFKKLVNEEVENNAATDKAPSTHTSPVVPVTPGTPD
LNASFVSANAEQFYQYQPTTEIILSEGRVDSQGYGVAGVNYTNSGRGVTGENGEFSFSWGETISFGIDTFELGSV
RGNKSTIALTELGEVIRGANIDQLIHRYSTTGQNNTRVVPDDVRKVFAEYPNVINEIINLSLSNGATLGEQEVVN
LPNEFIEQFNTGQAKEIDTAICAKTDGCNEARWFSLTTRNVNDGKIQGVINKLWGVDTNYKSVSKFHFVHDSTNFI
GSTGNARGQAVVNISNAAFPILMARNDKNYWLAFGEKRAWDKNELAYITEAPSIVRPENVTRETATFNLFFISLQ
VGDGKLMVIGNPHYNSILRCPNGYSWNGGVNKGQCTLNSDPDDMKNFMEVLRYSNDRWLPDAKSNMTVGTNLD
TVYFKKHGQVTGNSAAFGFHPDFAGISVEHLSSYGDLDPOEMPLLIINGFEYVTQVGNPDYAIPLRADTSKPKLTQ
QDVTDLIAYMKNKGGSVLIMENVMSNLKEESASGFVRLDDAAGLSMALNKSVMNN

[0010]

SEQ ID NO: 32

CDGGGSGSSSDTPPVDSGTGSLPEVKPDPTPNPEPTPEPTPDPEPTPEPIPDPEPTPEPEPEPVPTKTGYLTLGGS
QRVTGATCNGESSDGFTFKPGEDVTCVAGNTTITATFNTQSEAAARSLRAVEKVSFSLEDAQELAGSDDKKSNAVSLV
TSSNSCPANTEQVCLTFSSVIESKRFDLSLYKQIDLAPEEFKKLVNEEVENNAATDKAPSTHTSPVVPVTTTGTGKPD
LNASFVSANAEQFYQYQPTTEIILSEGRLVDSQGYGVAGVNYTNSGRGVTGENGEFSFSWGETISFGIDTFELGSV
RGNKSTIALTELGDVEVRGANIDQLIHRYSTTGQNNTRVVPDDVRKVFAEYPNVINEIINLSLSNGATLGEGEQVNV
LPNEFIEQFNTGQAKEIDTAICAKTDGDCNEARWFSLTTRNVNDGQIQGVINKLWGVDTNYSKVSFKFHVHFDSTNFI
GSTGNARGQAVVNISNAAFPILMARNDKNYWLAFGEKRAWDKNELAYITEAPSLVEPENVTTRDTATFNLFFISLGQ
VGEGKLMVIGNPHYNSILRCPNGYSWNGGVNKGQCTLNSDPDDMKNFMEVNLRYLSDDKWKPDASMTVGNTLD
TVYFKRHGQVTGNSAAGFHPDFAGISVEHLSSYGDLDPQEMPLLILNGFEYVTQVGNOPYAIPLRADTSKPKLTQ
QDVTDLIAYLNKGGSVLIMENVMSNLKEESASGFVRLDAAGLSMALNKSVMNN

SEQ ID NO: 33

CDGGGSGSSSDTPPVDSGTGSLPEVKPDPTPNPEPTPEPTPDPEPTPEPIPDPEPTPEPEPEPVPTKTGYLTLGGS
QRVTGATCNGESSDGFTFKPGEDVTCVAGNTTITATFNTQSEAAARSLRAVEKVSFSLEDAQELAGSDDKKSNAVSLV
TSSNSCPANTEQVCLTFSSVIESKRFDLSLYKQIDLAPEEFKKLVNEEVENNAATDKAPSTHTSPVVPVTTTGTGKPD
LNASFVSANAEQFYQYQPTTEIILSEGRLVDSQGYGVAGVNYTNSGRGVTGENGEFSFSWGETISFGIDTFELGSV
RGNKSTIALTELGDVEVRGANIDQLIHRYSTTGQNNTRVVPEDVRKVFAEYPNVINEIINLSLSNGATLGEGEQVNV
LPNEFIEQFNTGQAKEIDTAICAKTDGDCNEARWFSLTTRNVNDGQIQGVINKLWGVDTNYSKVSFKFHVHFDSTNFI
GSTGNARGQAVVNISNAAFPILMARNDKNYWLAFGEKRAWDKNELAYITEAPSIVRPENVTRETATFNLFFISLGQ
VGDGKLMVIGNPHYNSILRCPNGYSWNGGVNKGQCTLNSDPDDMKNFMEVNLRYLSNDRWLDPDAKSMTVGNTLD
TVYFKRHGQVTGNSAAGFHPDFAGISVEHLSSYGDLDPQEMPLLILNGFEYVTQVGNOPYAIPLRADTSKPKLTQ
QDVTDLIAYLNKGGSVLIMENVMSNLKEESASGFVRLDAAGLSMALNKSVMNN

SEQ ID NO: 34

CDGGGSGSPSSDTPPVDSGTGSLPEVKPDPTPNPEPTPEPTPDPEPTPDPTPDPEPTPEPEPEPVPTKTGYLTLGGS
QRITGATCNGESSDGFTFTPGDKVTCVAGNNTTITATFDTQSEAAARSLRAVEKVSFSLEDAQELAASDDKKSNAVSL
VTSSNSCPADTEQVCLTFSSVIESKRFDLSLYKQIDLAPEEFKKLVNEEVENNAATDKAPSTHTSPVVPVTTTGTGKPD
DLNASFVSANAEQFYQYQPTTEIILSEGRLVDSQGYGVAGVNYTNSGRGVTGENGEFSFSWGETISFGIDTFELGS
VRGNKSTIALTELGDVEVRGANIDQLIHRYSTTGQNNTRVVPDDVRKVFAEYPNVINEIINLSLSNGATLDEGDQNV
VLPNEFIEQFKTGQAKEIDTAICAKTDGDCNEARWFSLTTRNVNDGQIQGVINKLWGVDKDYKSVTKFHVHFDSTNF
YGSTGNARGQAVVNISNAAFPILMARNDKNYWLAFGEKRAWDKNELAYITEAPSIVRPENVTRETATFNLFFISLG
QVGEGKLMVIGNPHYNSILRCPNGYSWNGGVNKGQCTLSGSDDDMKHFMQNVRLRYLSDDKWTDPKASMTVGNTLD
DTVYFKRHGQVTGNSAAGFHPDFAGISVEHLSSYGDLDPQEMPLLILNGFEYVTQVGNOPYAIPLRADTSKPKLT
QDVTDLIAYLNKGGSVLIMENVMSNLKEESASGFVRLDAAGLSMALNKSVMNT

SEQ ID NO: 35

CDGGGSGSSSDTPPVDSGTGSLPEVKPDPTPNPEPTPEPTPDPEPTPEPTPDPEPTPEPEPEPVPTKTGYLTLGGS
LRVTGDITCNDESSDGFTFTPGDKVTCVAGNNTTITATFDTQSEAAARSLRAVEKVSFSLEDAQELAGSDNKKSNALS
LVTSMNSCPANTEQVCLTFSSVIESKRFDLSLYKQIDLAPEEFKKLVNEEVENNAATDKAPSTHTSPVVPATTGTGKPD
PDNLNASFVSANAEQFYQYQPTTEIILSEGRLVDSQGDGVGVNYTNSGRGVTGENGEFSFSWGETISFGIDTFELG
SVRGNKSTIALTELGDVEVRGANIDQLIHRYSKAGQNHTRVVPDEVRKVFAEYPNVINEIINLSLSNGATLGEGEQV
VNLNPNEFIEQFKTGQAKEIDTAICAKTDGDCNEARWFSLTTRNVNDGQIQGVINKLWGVDTNYSKVSFKFHVHFDSTN
FYGSTGNARGQAVVNISNAAFPILMARNDKNYWLAFGEKRAWDKNELAYITEAPSIVRPENVTRETATFNLFFISL
GQVGDGKLMVIGNPHYNSILRCPNGYSWNGGVNKGQCTLNSDPDDMKNFMEVNLRYLSNDRWLDPDAKSMTVGNTLD
LDTVYFKKHGQVLGNSAPFAFHKDFGTITVKPMTSYGNLNPDEVPLLILNGFEYVTQWGSDPYSIPLRADTSKPKLT
TQQDVTDLIAYLNKGGSVLIMENVMSNLKEESASGFVRLDAAGLSMALNKSVMNN

SEQ ID NO: 36

CDGGGSGSSSDTPPVDSGTGSLPEVKPDPTPNPEPTPEPTPDPEPTPEPTPDPEPEPEPEPVPTKTGYLTLGGSQR
VTGATCNGESSDGFTFTPGEDVTCVAGNTTITATFDTQSEAAARSLRAVEKVSFSLEDAQELAASDDKKSNAVSLVTS
SNSCPANTEQVCLTFSSVIESKRFDLSLYKQIDLAPEEFKKLVNEEVENNAATDKAPSTHTSPVVPVTTTGTGKPD
ASFVSANAEQFYQYQPTTEIILSEGRLVDSMGNGVGVNYTSSGRGVTGENGKFNFSWGETISFGIDTFELGSVRG
NKSTIALTELGDVEVRGANIDQLIHRYSQAGKNDEREVPDVRKVFAEYPNVINEIINLSLSNGEALSEGQDTFERT
NEFLEQFESGQAKEIDTAICDSLGGCNSQRWFSLTARNVNEGQIQGVINKLWGVDKDYKSVTKFHVHFDSTNFI
TGNARGQAVVNISNAAFPILMARNDKNYWLAFGEKRAWDKNELAYITEAPSLVEPENVTTRDTATFNLFFISLGQVG
EGKLMVIGNPHYNSILRCPNGYSWEGGVNKGQCTRNDSNDMKHFMQNVRLRYLSDDKWTDPKASMTVGNTLDTV
YFKRHGQVTGNSAAGFHPDFAGISVEHLSSYGDLDPQEMPLLILNGFEYVTQVGNOPYAIPLRADTSKPKLTQD
VTDLIAYLNKGGSVLIMENVMSNLKEESASGFVRLDAAGLSMALNKSVMNN

SEQ ID NO: 37

CDGGGSGSSSDTPPVDSGTGSLPEVKPDPTPNPEPTPEPTPDPEPTPEPIPDPEPTPEPEPEPVPTKTGYLTLGGS
QRVTGATCNGESSDGFTFTPGEDVTCVAGNTTITATFNTQSEAAARSLRAVEKVSFSLEDAQELAASDNKKSNVSLV
TSSNSCPADTEQVCLTFSSVIESKRFDLSLYKQIDLAPEEFKKLVNEEVENNAATDKAPSTHTSPVVPVTTTGTGKPD

[0011]

LNASFVSANAEQFYQYQPTTEIILSEGRLVDSQGYGVAGVNYTNSGRGVTGENGEFSFSWGETISFGIDTFELGSV
RGNKSTIALTELGDVEVRGANIDQLIHRYSTTGQNNTRVVPDDVRKVFAEYPNVINEIINLSLSNGATLDEGEQVNV
LPNEFIEQFKTGQAKEIDTAICAKTDGCNEARWFSLTTRNVNDGQIQGVINKLWGVDTSYKSVSKFHVHFDSTNFI
GSTGNARGQAVVNI SNAAFPILMARNDKNYWLAFGEKRAWDKNELAYITEAPSIVRPENVTRETATFNLPFISLGQ
VGKGLMVIGNPHYNSILRCPNGYSWEGGVDKNGQCTRNSDSNDMKHFMQNVRLRYLSNDKWTDPKASMTVGTNLD
TVYFKRHGQVTGNSAEFGFHPDFAGISVEHLSSYGDLDPOKMPLLILNGFEYVTQVGGDPYAVPLRADTSKPKLTQ
QDVTDLIAYMNKGGSVLIMENVMSNLKEESASGFVRLLDAAGLSMALNKS VVNN

SEQ ID NO: 38

CDGGSGSSSDTPSVDSGSGTLPEVKPDPTPTPEPTPEPTPDPEPTPDPTPDPEPTPEPEPEPVPTKTGYLTLGGS
QRTVGATCNGESSDGFTEFTPGNTVSCVVGSTTIATFNTQSEAAARSLRAVDKVSFSLEDAQELANSENKKTNAISLV
TSSDSCPADAEQLCLTFSSVVDRAFEKLYKQIDLATDNFSKLVNEEVENNAATDKAPSTHTSTVVPVTTTEGTPD
LNASFVSANAEQFYQYQPTTEIILSEGLVDSLNGVAGVDYITNSGRGVTDENGKFSFSWGETISFGIDTFELGSV
RGNKSTIALTELGDVEVRGANIDQLIHRYSTTGQNNTRVVPDDVRKVFAEYPNVINEIINLSLSNGATLDEGDQNVV
LPNEFIEQFKTGQAKEIDTAICAKTDGCNEARWFSLTTRNVNDGQIQGVINKLWGVDTNYQSVSKFHVHFDSTNFI
GSTGNARGQAVVNI SNAAFPILMARNDKNYWLAFGEKRAWDKNELAYITEAPSIQPVENVTTRDTATFNLPFISLGQ
VGEGKLMVIGNPHYNSILRCPNGYSWGGGVNSKGECTLSGSDDMKHFMQNVRLRYLSNDIWQPNTKSMTVGTNLE
NVYFKKAGQVLGNSAPFAFHEDFTGITVKQLTSYGDLPNEIPLILNGFEYVTQWSGDPYAVPLRADTSKPKLTQ
QDVTDLIAYLNKGGSVLIMENVMSNLKEESASSFVRLLDAAGLSMALNKS VVNN

SEQ ID NO: 39

DPQGYPRVRQRATGIWVYERYPAADGAQPPYTIIDNTGEVTKWYQDQNKPDKPKLEVASWQEEVEGKQVTRYA
FIDEAEYTTESLEAAKAKIFEKFPGLQECKDSTYHYEINCLERRPGTDVPTGGMYPVRYTQNLNADTAKAMVQ
AADLGTNIQRLYQHELYFRTKGSKGERLNSVDLERLYQNMSVWLWNDTKYRYEEGKEDELGFKTFTEFLNCYANDA
YAGGTKCSADLKKSLVDNNMIYGDGSSKAGMMNPSYPLNYMEKPLTRLMLGRSWWDLNLIKVDVEKYPGVSASAKGES
VTENISLYSNPTKWFAGNMQSTGLWAPAQQDVTIKSSASVPVTVTVALADDLTGREKHEVALNRPPVTKTYTLEA
NGEVTFKVPYGGGLIYIKGDSKDDVSANFTFTGVVKAPFYKDGWKNLDSAPLGELESASFVYTPPKKNLEASNF
TGGVAEFAKDLDTFASSMNDYFGRNDEGKHRMFTYKNLTGHHKRFNTNDVQISIGDAHSGYPVMNSSFSSTNSTLTP
TTPLNDWLIWHEVGHNAETPLNVPGATEVANNVLAALYMDRYLGKMNRAVDITVAPEYLEDENQAWARGGAGD
RLLMYAQLKEWAEENFDIKQWYPDGELPKFYSDRKGKGNLFLQLMHRKARGDDVGNSTFGGKNYCAESNGNAADT
LMLCASWVAQADLSEFFKKWNPASAYQLPGATEMSFQGGVSSSAYSTLASLKLPKPEKGPETINKVTEHKMSAE

SEQ ID NO: 40

DPQGYPNRVRQRATGIWVYERYPAVDGALPYTIDSKTGEVKWKYQVENKPDKPKLEVASWLEDVDGKQETRYAF
IDEADHKTEDSLKAAKAKIFEKFPGLQECKDPTYHYEVNCLERYRPGTGVPVTTGGMYPQYTQLSLNADTAKAMVQA
ADLGTNIQRLYQHELYFRTNGRKGERLSSVDLERLYQNMSVWLWNKIEYRYENDKDELGFKTFTEFLNCYANDAY
TGGTQCSDELKKSVDNNMIYGEKSVNKAGMMNPSYPLNYMEKPLTRLMLGRSWWDLNLIKVDVEKYPGAVSAEAGEK
VTETISLYSNPTKWFAGNMQSTGLWAPAQKEVTIESTASVPVTVTVALADDLTGREKHEVALNRPPKVTKYTELKA
NGEVKFTVPYGGGLIYIKGNPQNESAEFTFTGVVKAPFYKDGAWKNALNSAPLGELESADFVYTPPKKNLEASNF
TGGVAEFAKDLDTFASSMNDYFGRNDEGKHRMFTYKNLTGHHKRFNTNDVQISIGDAHSGYPVMNSSFSSTNSTLTP
TTPLNDWLIWHEVGHNAETPLTVPGATEVANNVLAALYMDRYLGKMNRAVDITVAPEYLEESNQAWARGGAGD
RLLMYAQLKEWAEKNFDIKQWYPEGDLPKFYSDREGMKGNLFLQLMHRKARGDEVGKTKFGERNYCAESNGNAADK
LMLCASWVAQTDLSEFFKKWNPANAYQLPGASEMNFEGGVSSQAYETLAALNLPKPQQGPETINKVTEHKMSAE

SEQ ID NO: 41

DPQGYPNRVRQRATGIWVYERYPAVDGALPYTIDSKTGEVKWKYQVENKPDKPKLEVASWLEDVDGKQETRYAF
IDEADHKTEDSLKAAKAKIFEKFPGLQECKDPTYHYEVNCLERYRPGTGVPVTTGGMYPQYTQLSLNADTAKAMVQA
ADLGTNIQRLYQHELYFRTNGRKGERLSSVDLERLYQNMSVWLWNKIEYRYENDKDELGFKTFTEFLNCYANDAY
TGGTQCSDELKKSVDNNMIYGEKSVNKAGMMNPSYPLNYMEKPLTRLMLGRSWWDLNLIKVDVEKYPGAVSAEAGEK
VTETISLYSNPTKWFAGNMQSTGLWAPAQKEVTIESTASVAVTVTVALADDLTGREKHEVALNRPPKVTKYTELKA
NGEVKFTVPYGGGLIYIKGNPQNESAEFTFTGVVKAPFYKDGAWKNALNSAPLGELESADFVYTPPKKNLEASNY
KGGQEQFAEELDTFASSMNDYFGRNDEGKHRMFTYKNLTGHHKRFNTNDVQISIGDAHSGYPVMNSSFSSTNSTLTP
TTPLNDWLIWHEAGHNAETPLTVPGATEVANNVLAALYMDRYLGKMNRAVDITVAPEYLEESNQAWARGGAGD
RLLMYAQLKEWAEKNFDITKWYPEGNLPKFYSEREGMKGNLFLQLMHRKARGDEVGKTKFGERNYCAESNGNAADT
LMLCASWVAQTDLSAFFKKWNPANAYQLPGASEMNFEGGVSSQAYETLAALNLPKPQQGPETINKVTEYSMPAE

SEQ ID NO: 42

DPQGYPNRVRQRATGIWVYERYPAVDGALPYTIDSKTGEVKWKYQVENKPDKPKLEVASWLEDVDGKQETRYAF
IDEADHKTEDSLKAAKEIFAAPFGLKECTNPAYHYEVNCLERYRPGTGVPVTTGGMYPQYTQLSLNADTAKAMVQA
ADLGTNIQRLYQHELYFRTNGRKGERLSSVDLERLYQNMSVWLWNDTSYRYEEGKNDELGFKTFTEFLNCYANDAY
AGGTKCSADLKKSLVDNNMIYGDGSSKAGMMNPSYPLNYMEKPLTRLMLGRSWWDLNLIKVDVEKYPGAVSEEGQNV
TETISLYSNPTKWFAGNMQSTGLWAPAQKEVTIKSNANVPVTVTVALADDLTGREKHEVALNRPPVTKTYSLDAS
GTVKFKVPYGGGLIYIKGNSSTNESASFTEFTGVVKAPFYKDGAWKNLNSAPLGELESADFVYTPPKKNLNASNYT
GGLEQFANDLDTFASSMNDYFGRDSEDGKHRMFTYKNLPGHKHRTNDVQISIGDAHSGYPVMNSSFSSTNSTLTP

TPLNDWLIWHEVGHNAAETPLTVPGATEVANNVLALYMQDRYL GKMN RVADDITVAPEYLEESNNQAWARGGAGDR
LLMYAQLKEWAEKNFDIKKWYPDGTPLPEFYSEREGMKGWNLFQLMHRKARGDEVSNDFGGKNYCAESNGNAADT
MLCASWVAQTDLSEFFKKWNPANAYQLPGASEMSFEGGVSQSAYNTLASLDLPKPEQGPETINQVTEHKMSAE

SEQ ID NO: 43

DPQGYPNRVRQQRATGIWVYERYPAVDGALPYTIDSKTGEVWKYQVENKPDDPKKLEVASWLEDVDGKQETRYAF
IDEADHKTEDSLKAAKEKIFAAPFGLKECTNPAYHYEVNCLYRPGTGVPTGGMYVPQYTQLSLNADTAKAMVQA
ADLGTNIQRLYQHLYFRTNGRKGERLSCVDLERLYQNMSVWLWNDTSYRYEEGKNDELGFKTFTEFLNICYANDAY
AGGTKCSADLKKSLVDNNMIYGDSSKAGMMNPSYPLNYMEKPLTRLMLGRSWWDLNLIKVDVEKYPGAVSEEGQNV
TETISLYSNPTKWFAGNMQSTGLWAPAQKEVTIKSNANVPVTVTVALADDLTGREKHEVALNRPPRVTKTYSLDAS
GTVKFKVPYGGGLIYIKGNSSTNESASFTFTGVVKAPFYKDGAWKNDLNSPAPLGELESDAFVYTTPKKNLNASNYT
GGLEQFANDLDTFASSMNDIFYGRDSEDGKHRMFTYKNLPGHKHFRFANDVQISIGDAHSGYPVMNSSFSFNSTTLPT
TPLNDWLIWHEVGHNAAETPLTVPGATEVANNVLALYMQDRYL GKMN RVADDITVAPEYLEESNGQAWARGGAGDR
LLMYAQLKEWAEKNFDIKKWYPDGTPLPEFYSEREGMKGWNLFQLMHRKARGDEVSNDFGGKNYCAESNGNAADT
MLCASWVAQTDLSEFFKKWNPANAYQLPGASEMSFEGGVSQSAYNTLASLKLKPKPEQGPETINKVTEHKMSVE

SEQ ID NO: 44

DPQGYPDRVRQRRSTPIWVYERYPAVDGKPPYTIDDTTKEVIWKYQVENKPDDPKKLEVASWQEEVEGKQVTQFAF
IDEADHKTPESLAAAKQRIIDAFPGLEVCKDSYHYEVNCLYRPGSGVPVTGGMYVPQYTQDLGADTAKAMLQA
ADLGTNIQRLYQHLYFRTNGRQGERLNSVDLERLYQNMSVWLWNETKYRYEEGKEDELGFKTFTEFLNICYNNAY
VGTQCSAELKKSLIDNKMIYGEESSKAGMMNPSYPLNYMEKPLTRLMLGRSWWDLNLIKVDVEKYPGAVSEEGQNV
ETISLYSNPTKWFAGNMQSTGLWAPAQKEVTIKSNANVPVTVTVALADDLTGREKHEVALNRPPRVTKTYSLDASG
TVKFKVPYGGGLIYIKGNSSTNESASFTFTGVVKAPFYKDGAWKNDLNSPAPLGELESDAFVYTTPKKNLNASNYTG
GLEQFANDLDTFASSMNDIFYGRDSESGKHRMFTYKNLTGHKHRFANDVQISIGDAHSGYPVMNSSFSFNSTTLPTT
PLNDWLIWHEVGHNAAETPLTVPGATEVANNVLALYMQDRYL GKMN RVADDITVAPEYLEESNGQAWARGGAGDRL
LMAQLKEWAEKNFDIKKWYPEGELPKFFSDREGMKGWNLFQLMHRKARGDDVGNKTFGGKNYCAESNGNAADSLM
LCASWVAQTDLSAFFKKWNPANAYQLPGATEMSFEGGVSQSAYSTLASLKLKPKPEQGPETINKVTEHKMSLE

SEQ ID NO: 45

DPQGYPNRVRQQRATGIWVYERYPAVDGALPYTIDSKTGEVWKYQVENKPDDPKKLEVASWLEDVDGKQETRYAF
IDEADHKTEDSLKAAKEKIFAAPFGLKECTNPAYHYEVNCLYRPGTGVPTGGMYVPQYTQLSLNADTAKAMVQA
ADLGTNIQRLYQHLYFRTNGRKGERLSSVDLERLYQNMSVWLWNDTSYRYEEGKNDELGFKTFTEFLNICYANDAY
AGGTKCSADLKKSLVDNNMIYGDSSKAGMMNPSYPLNYMEKPLTRLMLGRSWWDLNLIKVDVEKYPGAVSEEGQNV
TETISLYSNPTKWFAGNMQSTGLWAPAQKEVTIKSNANVPVTVTVALADDLTGREKHEVALNRPPRVTKTYSLDAS
GTVKFKVPYGGGLIYIKGNSSTNESASFTFTGVVKAPFYKDGAWKNDLNSPAPLGELESDAFVYTTPKKNLNASNYT
GGLEQFANDLDTFASSMNDIFYGRDETSKHRMFTYKNLTGHKHRFTNDVQISIGDAHSGYPVMNSSFSFNSTTLPT
TPLNDWLIWHEVGHNAAETPLTVPGATEVANNVLALYMQDRYL GKMN RVADDITVAPEYLEESNGQAWARGGAGDR
LLMYAQLKEWAEKNFDIKKWYPEGELPKFFSDREGMKGWNLFQLMHRKARGDDVGDKTFFGGKNYCAESNGNAADTL
MLCASWVAQTDLSAFFKKWNPANAYQLPGATEMSFEGGVSQSAYSTLASLKLKPKPEQGPETINKVTEHKMSLE

SEQ ID NO: 46

DPQGYPNRVRQQRSTPIWVYERYPAVDGKPPYTIDDTTKEVIWKYQVENKPDDPKKLEVASWQEEVEGKQVTQFAF
IDEADHKTPESLAAAKQRIIDAFPGLEVCKDSYHYEVNCLYRPGTDVPVTGGMYVPQYTQDLDSADTAKAMLQA
ADLGTNIQRLYQHLYFRTNGRQGERLNSVDLERLYQNMSVWLWNETKYRYEEGKEDELGFKTFTEFLNICYNNAY
VGTQCSAELKKSLIDNKMIYGEESSKAGMMNPSYPLNYMEKPLTRLMLGRSWWDLNLIKVDVEKYPGVVNTNGETVT
QNINLYSAPTKWFAGNMQSTGLWAPAQQEVSIESKATVPVTVTVALADDLTGREKHEVSLNRPPRVTKTYDLKAND
KVTFKVPYGGGLIYIKGDSKEVQSADFTFTGVVKAPFYKDGKQHDNLNSPAPLGELESASFVYTTPKKNLNASNYTG
GLEQFANDLDTFASSMNDIFYGRDSEDGKHRMFTYKNLPGHKHFRFANDVQISIGDAHSGYPVMNSSFSFNSTTLPTT
PLNDWLIWHEVGHNAAETPLTVPGATEVANNVLALYMQDRYL GKMN RVADDITVAPEYLEESNGQAWARGGAGDRL
LMAQLKEWAEKNFDIKKWYPDGTPLPEFYSEREGMKGWNLFQLMHRKARGDEVSNDFGGKNYCAESNGNAADTL
MLCASWVAQTDLSEFFKKWNPANAYQLPGASEMSFEGGVSQSAYNTLASLKLKPKPEQGPETINKVTEHKMSVE

SEQ ID NO: 47

DPQGYPDRVRQQRREKGIWVYERYPFVDGKPPYTIDETTKEVIWKYQQDNKPDDPKKLEVASWLEDVDGKQVKRYAF
IDEAEHETNESLEAAKAKIKAFPGLEECKDPTYHYEVNCLYRPGTNVPVTGGMYVPRTYQLNLSADTAKAMVQA
ADLGTNIQRLYQHLYFRTNGRKGERLSSVDLERLYQNMSVWLWNEIEYSYDSSKEDELGFKTFTEFLNICYANDAY
TKGTLCSAELKQSLIDNKMIYGEESKAGMMNPSYPLNYMEKPLTRLMLGRSWWDLNLIKVDVEKYPGAVSVGGEEVT
ETISLYSNPTKWFAGNMQSTGLWAPAQKEVTIKSNANVPVTVTVALADDLTGREKHEVALNRPPRVTKTYSLDASG
TVKFKVPYGGGLIYIKGNSSTNESASFTFTGVVKAPFYKDGAWKNDLNSPAPLGELESASFVYTTPKKNLNASNYTG
GLDQFAKDLDTFASSMNDIFYGRNDEDGKHRMFTYKNLTGHKHRFTNDVQISIGDAHSGYPVMNSSFSFNSTTLPTT
PLNDWLIWHEVGHNAAETPLNVPGATEVANNVLALYMQDRYL GKMN RVADDITVAPEYLDESNGQAWARGGAGDRL
LMAQLKEWAEKNFDITKWYPDGKLPAYFYSEREGMKGWNLFQLMHRKARGDDVGNSTFGGKNYCAESNGNAADTLM
LCASWVAQTDLSEFFKKWNPANAYQLPGAEMSFEFGVSSAYSTLASLNLKPKPEKGPETINKVTEHKMSAE

[0013]

SEQ ID NO: 48

DPQGYPRVRQRRSTPIWVYERYPAVDGKPPYTIDDTTKEVIWKYQQENKPDDKPKLEVASWQEEVEGKQVTQFAF
IDEADHKTPESLAAAKQRILDAFPGLEVCKDSYHYEVNCLERYPGTDVPTGGMYVPQYTQLDLSADTAKAMLQA
ADLGTNIQRLYQHELYFRTNGRQGERLNSVDLERLYQNMSVWLWNENETKYRYEEGKEDELGFKTTFTEFLNCYTNAY
VGTQCSAELKKSILDNKMIYGEESKAGMMNPSYPLNYMEKPLTRLMLGRSWWDLNLIKVDVEKYPGVVNTNGETVT
QNINLYSAPTQKWFAGNMQSTGLWAPAQQEVSIESKSTVPVTVTVALADDLTGREKHEVSLNRPPRVTKTYDLKAND
KVTFKVPYGGLIYIKGDSKEVQSADFTFTGVVKAPFYKDGKWQHDNLNSPAPLGELESASFVYTTPKKNLNASNYTG
GLEQFANDLDTFASSMNDIFYGRDSEDKHRMFTYKNLPGHKHRFANDVQISIGDAHSGYPVMNSSFSFNSTTLPTT
PLNDWLIWHEVGHNAAETPLTVPGATEVANNVLALYMQDRYLGMNRVADDITVAPEYLEESNGQAWARGGAGDRL
LMAAQLKEWAEKNFDIKKWPDPGTPLPEFYSEREGMKGNLFLQMLHRKARGDEVSNDFGKKNYCAESNGNAADTL
MLCASWVAQTDLSEFFKKWNPANAYQLPGASEMSFEGGVSQSAYNTLASLDLPKPEQGPETINQVTEHKMSAE

SEQ ID NO: 49

DPQGYPRVRQRRATGIWVYERYPVVEGELPYTIDSKTGKVTWKYQIDNKPDKPKLEVASWQEEVDGKQVTQFAF
IDEADHKTTESLDAAKKKILEKFKGLEECKDSTYHYEINCLEYRPGTNVPATGGMYVPRYTQLNLSADTAKAMVQA
ADLGTNIQRLYQHELYFRTNGRKGERLSSVDLERLYQNMSVWLWNEIEYSYDSSKEDELGFKTTFTEFLNCYANDAY
TGGTQCSDELKKSILVDNNMIYGEKSVNKGMMNPSYPLNYMEKPLTRLMLGRSWWDLNLIKVDVEKYPGAVSEEGQE
VTESISLYSNPTKWFAGNMQSTGLWAPAQKEVTIKSNADVPTVTVTVALADDLTGREKHEVALNRPPKVTCTYELKA
NGEVKFTVPYGGLIYIKGNSKENNKSASFVYTTGVVKAPFYKGNAGWKNALNSPAPLGELESADFVYTTPKKNLEASN
FTGGVAEFAKDLDTFASSMNDIFYGRNDEGDKHRMFTYKNLTGHKHRFTNDVQISIGDAHSGYPVMNSSFSFNSTTLPTT
PTTPLNDWLIWHEVGHNAAETPLTVPGATEVANNVLALYMQDRYLGMNRVADDITVAPEYLEESNNGQAWARGGAG
DRLMLAQLKEWAEKNFDIKKWPDPGTPLPEFYSEREGMKGNLFLQMLHRKARGDEVSNDFGKKNYCAESNGNTA
DTLMLCASWVAQTDLSEFFKKWNPANAYQLPGATEMSFEGGVSQSAYNTLASLDLPKPKQGPETINKVTEYSMPA
E

SEQ ID NO: 50

DPQGYPRVRQRRSTPIWVYERYPAVDGKPPYTIDDTTKEVIWKYQQENKPDDKPKLEVASWQEEVEGKQVTQFAF
IDEADHKTPESLAAAKKRILDAFPGLEECKDSYHYEVNCLERYPGTGVPVTGGMYVPQYTQLSLNADTAKAMVQA
ADLGTNIQRLYQHELYFRTNGRKGERLSSVDLERLYQNMSVWLWNKIEYRYENDKDELGFKTTFTEFLNCYANNAY
DGGTQCSAELKQSLIDNKMIYGEESKAGMMNPSYPLNYMEKPLTRLMLGRSWWDLNLIKVDVEKYPGAVSAEGEEVT
ETINLYSNPTKWFAGNMQSTGLWAPAQQEVSISNAKVPVTVTVALADDLTGREKHEVALNRPPRVTKTYSLDASG
TVKFKVPYGGLIYIKSDSKEEKSANFTFTGVVKAPFYKDGKWKNLKSAPLGELESASFVYTTPKKNLEASNYKG
GLKQFAEDLDTFASSMNDIFYGRDGESGKHRMFTYEALTGHKHRFTNDVQISIGDAHSGYPVMNSSFSFNSTTLPTT
PLNDWLIWHEVGHNAAETPLTVPGATEVANNVLALYMQDRYLGMNRVADDITVAPEYLEESNGQAWARGGAGDRL
LMAAQLKEWAEKNFDIKQWYPEGSLPAFYSEREGMKGNLFLQMLHRKARGDDVGNDKFGNRYCAESNGNAADTL
LCASWVAQTDLSAFFKKWNPANAYQLPGATEMSFEGGVSQSAYNTLASLDLPKPKQGPETINKVTEYSMPAE

SEQ ID NO: 51

DPQGYPNRVRQQRATGIWVYERYPAVDGALPYTIDSKTGEVKWKYQVENKPDDKPKLEVASWLEDVDGKQETRYAF
IDEADHKTEDSLKAAKEKIFAAFPGLKECTNPAYHYEVNCLERYPGTGVPVTGGMYVPQYTQLSLNADTAKAMVQA
ADLGTNIQRLYQHELYFRTNGRKGERLSSVDLERLYQNMSVWLWNDSYRYEEGKNDELGFKTTFTEFLNCYANDAY
AGGTKCSADLKKSLVDNNMIYGDSSKAGMMNPSYPLNYMEKPLTRLMLGRSWWDLNLIKVDVEKYPGAVSEEGQNV
TETISLYSNPTKWFAGNMQSTGLWAPAQKEVTIKSNANVPVTVTVALADDLTGREKHEVALNRPPRVTKTYSLDAS
GTVFKVPYGGLIYIKGNSSTNESASFVYTTGVVKAPFYKDGAWKNLNSPAPLGELESADFVYTTPKKNLNASNYT
GGLEQFANDLDTFASSMNDIFYGRDSEDKHRMFTYKNLPGHKHRFTNDVQISIGDAHSGYPVMNSSFSFNSTTLPTT
TPLNDWLIWHEVGHNAAETPLTVPGATEVANNVLALYMQDRYLGMNRVADDITVAPEYLEESNNGQAWARGGAGDR
LLMAAQLKEWAEKNFDIKKWPDPGTPLPEFYSEREGMKGNLFLQMLHRKARGDEVSNDFGKKNYCAESNGNAADTL
LMLCASWVAQTDLSEFFKKWNPANAYQLPGATEMSFEGGVSQSAYNTLASLDLPKPEQGPETINQVTEHKMSAE

SEQ ID NO: 52

DPQGYPRVRQRRSTPIWVYERYPAVDGKPPYTIDDTTKEVIWKYQQENKPDDKPKLEVASWQEEVEGKQVTQFAF
IDEADHKTPESLAAAKKRILDAFPGLEECKDSYHYEVNCLERYPGTGVPVTGGMYVPQYTQLSLNADTAKAMVQA
ADLGTNIQRLYQHELYFRTNGRKGERLSSVDLERLYQNMSVWLWNKIEYRYENDKDELGFKTTFTEFLNCYANNAY
DGGTQCSAELKQSLIDNKMIYGEESKAGMMNPSYPLNYMEKPLTRLMLGRSWWDLNLIKVDVEKYPGAVSAEGEEVT
ETINLYSNPTKWFAGNMQSTGLWAPAQQEVSISNAKVPVTVTVALADDLTGREKHEVALNRPPRVTKTYSLDASG
TVKFKVPYGGLIYIKSDSKEEKSANFTFTGVVKAPFYKDGKWKNLKSAPLGELESASFVYTTPKKNLEASNYKG
GLKQFAEDLDTFASSMNDIFYGRDGESGKHRMFTYEALTGHKHRFTNDVQISIGDAHSGYPVMNSSFSFNSTTLPTT
PLNDWLIWHEVGHNAAETPLTVPGATEVANNVLALYMQDRYLGMNRVADDITVAPEYLEESNNGQAWARGGAGDRL
LMAAQLKEWAEKNFDIKQWYPEGSLPAFYSEREGMKGNLFLQMLHRKARGDDVGNDKFGNRYCAESNGNAADTL
LCASWVAQTDLSAFFKKWNPANAYQLPGATEMSFEGGVSQSAYNTLASLDLPKPEQGPETINQVTEHKMSAE

SEQ ID NO: 53

DPQGYPNRVRQQRKGIWVYERYPAVDSAQPPYTIIDDTGKVTWKYQEEGKPPDDKPKLEVASWQEDVDGKQVTRYA
FIDEAEHSTESLEAAKAKIFEKFPGLQECKDSTYHYEINCLERRPGTDVPTGGMYVPRYTQLNLADTAKAMVQ

AADLGTNIQRLYQHLYFRTNNGRKGERLSSVDLERLYQNMSVWLWNKIEYRYENDKDELGFKTFTEFLNCYANNA
YSEGTQCSADLKKSLVDNNMIYGDGSSKAGMNPSPYPLNYMEKPLTRLMLGRSWWDLNLIKVDVEKYPGAVSAEGEK
VTETISLNSPTKWFAGNMQSTGLWAPAQQEVTIESTASVPVTVTVALADDLTGREKHEVALNRPKVTCTYDLKA
NDKVTFKVPYGGGLIYIKGNPKNESAEFTFTGVVKAPFYKDGWKNALNSPAPLGELESDFVYTAPKNNLNASNY
SNYTDGVAEFAKELDTFASSMNDFYGRDGESGNHRMFTYKALTGHKHRFANDVQISIGDAHSGYPVMNSSFSSTNST
TLPTTPLNDWLIWHEVGHNAAETPLNVPGATEVANNVLALYMQDRYLGMNRVADDITVAPEYLDESNGQAWARGG
AGDRLMYAQLKEWAEENFDIKQWYPDGELPKFYSDRGKMGWNLFLQLMHRKARGDDVSNDFKGGKNYCAESNGNA
ADTLMLCASWVAQADLSEFFKKWNPANAYQLPGASEMSFEGGVSQSAYNTLAAMHLSKPEKGPETINKVTEYSMP
AE

SEQ ID NO: 54

DPQGYPRVRQRRSTPIWVYERYPAVDGKPPYTIDDTTKEVIWKYQQENKPDCKPKLEVASWQEEVEGKQVTQFAF
IDEADHKTPESLAAAKQRIIDAFPGLEVCKDSYHYEVNCLYRPGTGVPVTGGMYVPQYTQDLGLGADTAKAMLOA
ADLGTNIQRLYQHLYFRTNGLQGERLNSVDLERLYQNMSVWLWNKIEYRYEKGKEDELGFKTFTEFLNCYTNNAY
VGTQCSAELKKSLIDNKMIYGEESKAGMNPSPYPLNYMEKPLTRLMLGRSWWDLNLIKVDVEKYPGVVNTNGETVT
QNINLYSAPTCKWFAGNMQSTGLWAPAQQEVSIESKATVPVTVTVALADDLTGREKHEVSLNRPVRVTCTYDLKAND
KVTFKVPYGGGLIYIKGDSKEVQSADFTFTGVVKAPFYKDGKQWHDLSNAPLGELESASFVYTTPKNNLNASNYTG
GLEQFANDLDTFASSMNDFYGRDSEDEGKHRMFTYKNLPGHKKHRFANDVQISIGDAHSGYPVMNSSFSNSTTLPTT
PLNDWLIWHEVGHNAAETPLTVPGATEVANNVLALYMQDRYLGMNRVADDITVAPEYLEESNGQAWARGGAGDRL
LMYAQLKEWAEKNFDIKKWPDPGTPLPEFYSEREGMKWNLFLQLMHRKARGDEVSNDFKGGKNYCAESNGNAADTL
MLCASWVAQTDLSEFFKKWNPANAYQLPGATEMSFEGGVSQSAYNTLASLNLKPKKQGPETINKVTEYSMPAE

SEQ ID NO: 55

DPQGYPNRVRQQRATGIWVYERYPAVDGALPYTIDSKTGEVKWKYQVENKPDCKPKLEVASWLEDVDGKQETRYAF
IDEADHKTEDSLKAAKAKIFEKFPGLKECKDPTYHYEVNCLYRPGTGVPVTGGMYVPQYTQLSLNADTAKAMVQA
ADLGTNIQRLYQHLYFRTNNGRKGERLSSVDLERLYQNMSVWLWNKIEYRYENDKDELGFKTFTEFLNCYANDAY
TGGTQCSDELKKSLVDNNMIYGEKSVNKGMMNPSPYPLNYMEKPLTRLMLGRSWWDLNLIKVDVEKYPGAVSAEGEK
VTETISLNSPTKWFAGNMQSTGLWAPAQKEVTIESSASVPVTVTVALADDLTGREKHEVALNRPKVTCTYDLKA
NDKVTFKVPYGGGLIYIKGNPKNESAEFTFTGVVKAPFYKDGWKNALNSPAPLGELESDAFVYTTPKKNLEASN
TGGVAEFAKDLDTFASSMNDFYGRNDEDEGKHRMFTYKNLTGHKHRFTNDVQISIGDAHSGYPVMNSSFSSTNSTTL
TTPPLNDWLIWHEVGHNAAETPLTVPGATEVANNVLALYMQDRYLGMNRVADDITVAPEYLEESNGQAWARGGAGD
RLLMYAQLKEWAEKNFDIKQWYPEGDLPKFYSDREGMKWNLFLQLMHRKARGDDVGKTKFGERNYCAESNGNAADK
LMLCASWVAQTDLSEFFKKWNPANAYQLPGASEMNFEGGVSQSAYETLAALNLKPKKQGPETINQVTEHKMSAE

SEQ ID NO: 56

DPQGYPRVRQRRATGIWVYERYPVVEGELPYTIDSKTGKVTWKYQIDNPKDKPKLEVASWQEEVDGKQVTQFAF
IDEADHKTESLDAKKKILEKFKGLEECKDSTYHYEINCLYRPGTNVPVTGGMYVPRTYQNLNSADTAKAMVQA
ADLGTNIQRLYQHLYFRTNNGRKGERLSSVDLERLYQNMSVWLWNEIEYSYDSSKEDELGFKTFTEFLNCYANDAY
TGGTQCSDELKKSLVDNNMIYGEKSVNKGMMNPSPYPLNYMEKPLTRLMLGRSWWDLNLIKVDVEKYPGAVSAEGEK
VTETISLNSPTKWFAGNMQSTGLWAPAQKEVTIESSASVPVTVTVALADDLTGREKHEVALNRPKVTCTYDLKA
NDKVTFKVPYGGGLIYIKGNPKNESAEFTFTGVVKAPFYKDGWKNALNSPAPLGELESDAFVYTTPKKNLEASN
TGGVAEFAKDLDTFASSMNDFYGRNDEDEGKHRMFTYKNLTGHKHRFTNDVQISIGDAHSGYPVMNSSFSSTNSTTL
TTPPLNDWLIWHEVGHNAAETPLTVPGATEVANNVLALYMQDRYLGMNRVADDITVAPEYLEESNGQAWARGGAGD
RLLMYAQLKEWAEKNFDIKWYPDGNLPAFYSEREGMKWNLFLQLMHRKARGDEVGKTKFGERNYCAESNGNAADT
LMLCASWVAQTDLSEFFKKWNPANAYQLPGASEMNFEGGVSQSAYETLAALNLKPKKQGPETINQVTEHKMSAE

SEQ ID NO: 57

DPQGYPRVRQRRATGIWVYERYPAADGAQPPYTIIDPNTGEVTWKYQQDNKPDCKPKLEVASWQEEVEGKQVTRYA
FIDEAEYTTESLEAAKAKIFEKFPGLQECKDSTYHYEINCLERRPGTDVPVTGGMYVPRTYQNLNSADTAKAMVQ
AADLGTNIQRLYQHLYFRTKSGKGERLNSVDLERLYQNMSVWLWNTKYRYEKGKEDELGFKTFTEFLNCYANDA
YAGGTKCSADLKKSLVDNNMIYGDGSSKAGMNPSPYPLNYMEKPLTRLMLGRSWWDLNLIKVDVEKYPGVSASAKGES
VTENISLNSPTKWFAGNMQSTGLWAPAQQDVTIKSSASVPVTVTVALADDLTGREKHEVALNRPVRVTCTYTLA
NGEVTFKVPYGGGLIYIKGDSKDDVSANFTFTGVVKAPFYKDGWKNALNSPAPLGELESASFVYTTPKKNLEASN
TGGVAEFAKDLDTFASSMNDFYGRNDEDEGKHRMFTYKNLTGHKHRFTNDVQISIGDAHSGYPVMNSSFSSTNSTTL
TTPPLNDWLIWHEVGHNAAETPLNVPGATEVANNVLALYMQDRYLGMNRVADDITVAPEYLDESNGQAWARGGAGD
RLLMYAQLKEWAEENFDIKQWYPDGELPKFYSDRGKMGWNLFLQLMHRKARGDDVGNSTFGGKNYCAESNGNAADT
LMLCASWVAQADLSEFFKKWNPASAYQLPGATEMSFQGGVSSAYSSTLASLKLKPKPEKGPETINKVTEHKMSAE

SEQ ID NO: 58

CDGGSGSSSDTPSVDSGSGTLPEVKPDPTPTPEPTPEPTPDPEPTPDPTPDPEPTPEPEPEPVPTKTGYLTLGGS
QRTVGATCNGESSDGTFTPGNTVSCVVGSTTIATFNTQSEARSRAVDKVSFSLEDAQELANSENKKTNAISLV
TSSDSCPADAEQLCLTFSSVVDRAFEKLYKQIDLATDNFSKLVNEEVENNAATDKAPSTHTSTVVPVTTEGKTPD
LNASFVSANAEQFYQYQPTETILSEGQLVDSLNGVAGVDYNTNSGRGVTDENGKFSFSWGETISFGIDTFELGSV
RGNKSTIALTELGDVERGANIDQLIHRYSTTGQNNTRVVPDDVRKVFAYEPNVINEIINLSLSNGATLDEGDQNVV

LPNEFIEQFKTGQAKEIDTAICAKTDGDCNEARWFSLLTRNVNDGQIQGVINKLWGVDTNYQSVSKFHVFDSTNFI
GSTGNARGQAVVNISNSAFFILMARNDKNYWLAFGEKRAWDKNELAYITEAPSIQVQENVTRDTATFNLFFISLGQ
VGEGLKLVIGNPHYNSILRCPNGYSWGGGVNSKGECTLSGSDDMKHFQNVLRYSNDIWQNPNTKSIMTVGTNLE
NVYFKKAGQVLGNSAPFAFHEDFTGITVKQLTSYGDNLPEEIPLLILNGFEYVTQWSGDPYAVPLRADTSKPKLTQ
QDVTDLIAYLNKGGSVLIMENVMSNLKEESASSFVRLDDAAGLSMALNKSVMVNDPQGYPPDRVRQRRATGIWVYER
YPAADGAQPPYITIDPNTGEVTKYQQDNKPDDPKKLEVASWQEEVEGKQVTRYAFIDEAEYTTESLEAAKAKIFE
KFPGLQECKDSTYHYEINCLERRPGTDVPVTGGMYPVRYTQNLNLDADTAKAMVQAADLGTNIQRLYQHELYFRTKG
SKGERLNSVDLERLYQNMSVWLWNDTKYRYEEGKEDELGFKTFTEFLNCYANDAYAGGTQCSADLKKSLVDNNMIY
GDGSSKAGMMNPSYPLNYMEKPLTRLMLGRSWWDLNKKVDVEKYPGSVSAKESVTENISLYSNPTKWFAGNMQST
GLWAPAQQDVTIKSSASVPVTVTVALADDLTGREKHEVALNRPPRVTKTYTLEANGEVTFKVPYGGLIYIKGDSKD
DVSANFTFTGVVKAPFYKDGWKNLDSPAPLGELESASFVYTPKKNLEASNFTGGVAEFAKDLDTFASSMNDY
GRNDEDGKHRMFTYKNLTGHKHRFTNDVQISIGDAHSGYPVMNSSFSTNSTTLPTTPLNDWLIWHAVGHNAETPL
NVPGATEVANNVLALYMQDRYLGMKNRVADDITVAPEYLDSENGQAWARGGAGDRLLMYAQLKEWAEENFDIKQWY
PDGELPKFYSDRGMKGWNLQLMHRKARGDDVGNSTFGGKNYCAESNGNAADTLMLCASWVAQADLSEFFKKWNP
GASAYQLPGATEMSFQGGVSSSAYSTLASLKLKPKPEKGPETINKVTEHKMSAE

SEQ ID NO: 59

CDGGGSGSSSDTPPVDSGTGSLPEVKPDPTPNPEPTPEPTPDPEPTPEPTPDPEPTPEPEPEPVPTKTGYLTLGGS
QRITGATCNGESSDGFTFTPGDKVTCVAGNNTTIATFDTQSEAAARSLRAVEKVSFSLEDAQELAASDDKKSNAVSL
VTSSNSCNPANTEQVCLTFSSVIESKRFDLSLYKQIDLAPEEFKKLVNEEVENNAATDKAPSTHTSPVVPVTPGTGP
DLNASFVSANAEQFYQYQPTTEIILSEGRVLDVSMGNGVGVNYTSSGRGVTGENGKFNFSWGETISFGIDTFELGS
VRGNKSTIALTELGDVEVRGANIDQLIHRYSQAGKNDEREVDPVVRKVFAEYPNVINEIINLSLNGEALSEGDDQTF
ERTNEFLEQFESGQAKEIDTAICDSLGGCNSQRWFSLTARNVNDGQIQGVINKLWGVVDKDYKSVTKFHVFDSTNF
YGSTGNARGQAVVNISNAAFPILMARNDKNYWLAFGEKRAWDKNELAYITEAPSLVEPENVTDRDTATFNLFFISLG
QVGEGLKLVIGNPHYNSILRCPNGYSWEGGVNDKNGQCTRNDSNDMKHFQNVLRYSDDKWTPOKASMTVGTNL
DTVYFKRHGQVTGNSAEFGFHPDFAGISVEHLSSYGDLDPQEMPLLIILNGFEYVTQVGNPDYAIPLRADTSKPKLT
QQDVTDLIAYLNKGGSVLIMENVMSNLKEESASSFVRLDDAAGLSMALNKSVMVNDPQGYPNRVRQRRATGIWVYE
RYPVADGALPYTIDSKTGEVKWKYQVENKPDPKKLEVASWLEDVDGKQETRYAFIDEADHKTEDSLKAAKAKIFE
KFPGLKECKDPTYHYEVNCLERYRPGTGVPVTGGMYPVRYTQLSLNADTAKAMVQAADLGTNIQRLYQHELYFRTNG
RKGERLSSVDLERLYQNMSVWLWNKIEYRYENDKDELGFKTFTEFLNCYANDAYTGGTQCSDELKKSVDNNMIY
GEKSVNKAGMMNPSYPLNYMEKPLTRLMLGRSWWDLNKKVDVEKYPGAVSAEGEKVTETISLYSNPTKWFAGNMQS
TGLWAPAQKEVTIESTASVAVTVTVALADDLTGREKHEVALNRPPKVTCTYELKANGEVKTFTVPYGGLIYIKGNP
QNESAEFTFTGVVKAPFYKDGAWKNALNSPAPLGELESADFVYTPKKNLEASNFTGGVAEFAKDLDTFASSMNDY
YGRNDEDGKHRMFTYKNLTGHKHRFTNDVQISIGDAHSGYPVMNSSFSTNSTTLPTTPLNDWLIWHAVGHNAETP
LTVPGATEVANNVLALYMQDRYLGMKNRVADDITVAPEYLEESNGQAWARGGAGDRLLMYAQLKEWAEKNFDIKQW
YPEGDLPKFYSDREGMKGWNLFQLMHRKARGDEVGKTKFGERNYCAESNGNAADKMLLCASWVAQTDLSEFFKKWNP
PGANAYQLPGASEMNFEGGVSQSAYETLAALNLPKPPQGPETINQVTEHKMSAE

SEQ ID NO: 60

CDGGGSGSSSDTPPVDSGTGSLPEVKPDPTPNPEPTPEPTPDPEPTPEPTPDPEPTPEPEPEPVPTKTGYLTLGGS
QRITGATCNGESSDGFTFTPGDKVTCVAGNNTTIATFDTQSEAAARSLRAVEKVSFSLEDAQELAASDDKKSNAVSL
VTSSNSCPADTEQVCLTFSSVIESKRFDLSLYKQIDLAPEEFKKLVNEEVENNAATDKAPSTHTSPVVPVTPGTGP
DLNASFVSANAEQFYQYQPTTEIILSEGRVLDVSMGNGVGVNYTSSGRGVTGENGKFNFSWGETISFGIDTFELGS
VRGNKSTIALTELGDVEVRGANIDQLIHRYSQAGKNDEREVDPVVRKVFAEYPNVINEIINLSLNGEALSEGDDQTF
ERTNEFLEQFESGQAKEIDTAICDSLGGCNSQRWFSLTARNVNDGQIQGVINKLWGVVDKDYKSVTKFHVFDSTNF
YGSTGNARGQAVVNISNAAFPILMARNDKNYWLAFGEKRAWDKNELAYITEAPSLVEPENVTDRDTATFNLFFISLG
QVGEGLKLVIGNPHYNSILRCPNGYSWEGGVNDKNGQCTRNDSNDMKHFQNVLRYSDDKWTPOKASMTVGTNL
DTVYFKRHGQVTGNSAEFGFHPDFAGISVEHLSSYGDLDPQEMPLLIILNGFEYVTQVGNPDYAIPLRADTSKPKLT
QQDVTDLIAYLNKGGSVLIMENVMSNLKEESASSFVRLDDAAGLSMALNKSVMVNDPQGYPNRVRQRRATGIWVYE
RYPVADGALPYTIDSKTGEVKWKYQVENKPDPKKLEVASWLEDVDGKQETRYAFIDEADHKTEDSLKAAKAKIFE
KFPGLKECKDPTYHYEVNCLERYRPGTGVPVTGGMYPVRYTQLSLNADTAKAMVQAADLGTNIQRLYQHELYFRTNG
RKGERLSSVDLERLYQNMSVWLWNKIEYRYENDKDELGFKTFTEFLNCYANDAYTGGTQCSDELKKSVDNNMIY
GEKSVNKAGMMNPSYPLNYMEKPLTRLMLGRSWWDLNKKVDVEKYPGAVSAEGEKVTETISLYSNPTKWFAGNMQS
TGLWAPAQKEVTIESTASVAVTVTVALADDLTGREKHEVALNRPPKVTCTYELKANGEVKTFTVPYGGLIYIKGNP
QNESAEFTFTGVVKAPFYKDGAWKNALNSPAPLGELESADFVYTPKKNLEASNFKGQEQFAEELDTFASSMNDY
YGRNDEDGKHRMFTYKNLTGHKHRFTNDVQISIGDAHSGYPVMNSSFSTNSTTLPTTPLNDWLIWHAAAGHNAETP
LTVPGATEVANNVLALYMQDRYLGMKNRVADDITVAPEYLEESNNQAWARGGAGDRLLMYAQLKEWAEKNFDITKW
YPEGNLPKFYSEREGMKGWNLFQLMHRKARGDEVGKTKFGERNYCAESNGNAADTLMLCASWVAQTDLSAFFKKWNP
PGANAYQLPGASEMNFEGGVSQSAYETLAALNLPKPPQGPETINKVTEYSMPAE

SEQ ID NO: 61

CDGGGSGSSSDTPPVDSGTGSLPEVKPDPTPNPEPTPEPTPDPEPTPEPIPDPEPTPEPEPEPVPTKTGYLTLGGS
QRTVGATCNGESSDGFTFKPGEDVTCVAGNTTIATFNTQSEAAARSLRAVEKVSFSLEDAQELAGSDDKKSNAVSLV

TSSNSCPANTEQVCLTFSSVIESKRFDLSYKQIDLAPEEFKKLVNEEVENNAATDKAPSTHTSPVVPVTTPGTKPD
LNASFVSANAEQFYQYQPTTEILSEGRVDSQGYGVAGVNYTNSGRGVTGENGEFSFSWGETISFGIDTFELGSV
RGNKSTIALTELGEDEVRGANIDQLIHRYSTTGQNNTRVVPDDVRKVFAEYPNVINEIINLSLSNGATLGEGEQV
LPNEFIEQFNTGQAKEIDTAICAKTDGCNEARWFSLTTRNVNDGQIQGVINKLWGVDTNYKSVSKFHVFDSTN
GSTGNARGQAVVNIISNAAFPILMARNDKNYWLAFGEKRAWDKNELAYITEAPSLVEPENVTTRDTATFNLFPFISL
VGEGKLMVIGNPHYNSILRCPNGYSWNGGVNKDGQCTLNSDPDDMKNFMEVNLRYLSDDKWKPDASMTVG
TVYFKRHGQVTGNSAADFDFHDFAGISVEHLSSYGDLDPOEMPLLIILNGFEYVTQVGNDPYAIPLRADTSKPKLTQ
QDVTDLIAYLNKGGSVLIMENVMSNLKEESASGFVRLDLDAAGLSMALNKSVMNDPQGYPNRVRQQRATGIWVY
YPAVDGALPYTIDSKTGEVKWKYQVENKPDCKPLEVASWLEDVDGKQETRYAFIDEADHKTEDSLKAAKEKIFAA
FPGLKECTNPAYHYEVNCLYRPGTGVPVTTGMYVPQYTLQSLNADTAKAMVQAADLGTNIQRLYQHELYFRTN
KGERLSSVDLERLYQNMSVWLWNTSYRYEEGKNDLGFKTFTEFLNCYANDAYAGGKCSADLKKSLVDNNMIY
DGSSKAGMMNPSYPLNYMEKPLTRLMLGRSWWDLNIKVDVEKYPGAVSEEGQNVETISLNSNPTKWFAGNMQST
LWAPAQKEVTIKSNANVPVTVTVALADDLTGREKHEVALNRPPRVTKTYSLDASGTVKFKVPYGGGLIYIKGNSST
ESASFTFTGVVKAPFYKDGAWKNDLNSPAPLGELESDAFVYTTPKKNLNASNYTGGLEQFANDLDTFASSMND
RDESDGKHRMFTYKNLPGHKHRTNDVQISIGDAHSGYPVMNSFSFNSSTLPTPLNDWLIWHAUGHNAETPL
VPGATEVANNVLAALYMDRYLGKMNRAVDITVAPEYLEESNGQAWARGGAGDRLLMYAQLKEWAEKNFDIKKWP
DGTPLPEFYSEREGMKGNLFQLMHRKARGDEVSNDFGKKNYCAESNGNAADTLMLCASWVAQTDLSEFFKKWNP
GANAYQLPGASEMSFEGGVSQSAYNTLASLDLPKPEQGPETINQVTEHKMSAE

SEQ ID NO: 62

CDGGSGSSSDTTPVDSGTGSLPEVKPDPTNPPEPTPEPTPDPEPTPEPTPEPEPEPVPTKTGYLTLLGS
LRTGDITCNDDESSDGFTFTPGDKVTCVAGNNTTIATFDTQSEAARSLRAVEKVSFSLEDAQELAGSDNKKSNALS
LVTSMNSCPANTEQVCLTFSSVIESKRFDLSYKQIDLAPEEFKKLVNEEVENNAATDKAPSTHTSPVVPVTTPGTK
PDLNASFVSANAEQFYQYQPTTEILSEGRVDSQGYGVAGVNYTNSGRGVTGENGEFSFSWGETISFGIDTFELG
SVRGNKSTIALTELGEDEVRGANIDQLIHRYSTTGQNNTRVVPDDVRKVFAEYPNVINEIINLSLSNGATLGEGEQV
VNLNPFIEQFKTGQAKEIDTAICAKTDGCNEARWFSLTTRNVNDGQIQGVINKLWGVDTNYKSVSKFHVFDSTN
FYGSTGNARGQAVVNIISNAAFPILMARNDKNYWLAFGEKRAWDKNELAYITEAPSLVEPENVTTRDTATFNLFPFISL
GQVGEGKLMVIGNPHYNSILRCPNGYSWNGGVNKDGQCTLNSDPDDMKNFMEVNLRYLSDDKWPDAKASMTVG
LDTVYFKRHGQVTGNSAADFDFHDFAGISVEHLSSYGDLDPOEMPLLIILNGFEYVTQVGNDPYAIPLRADTSKPKL
TQDVTDLIAYLNKGGSVLIMENVMSNLKEESASGFVRLDLDAAGLSMALNKSVMNDPQGYPNRVRQQRATGIWVY
ERYPAVDGALPYTIDSKTGEVKWKYQVENKPDCKPLEVASWLEDVDGKQETRYAFIDEADHKTEDSLKAAKEKIF
AAPPGLKECTNPAYHYEVNCLYRPGTGVPVTTGMYVPQYTLQSLNADTAKAMVQAADLGTNIQRLYQHELYFRTN
GRKGERLSCVDLERLYQNMSVWLWNTSYRYEEGKNDLGFKTFTEFLNCYANDAYAGGKCSADLKKSLVDNNMI
YGDGSSKAGMMNPSYPLNYMEKPLTRLMLGRSWWDLNIKVDVEKYPGAVSEEGQNVETISLNSNPTKWFAGNMQ
TGLWAPAQKEVTIKSNANVPVTVTVALADDLTGREKHEVALNRPPRVTKTYSLDASGTVKFKVPYGGGLIYIKGNS
TNESASFTFTGVVKAPFYKDGAWKNDLNSPAPLGELESDAFVYTTPKKNLNASNYTGGLEQFANDLDTFASSMND
YGRDESDGKHRMFTYKNLPGHKHRTNDVQISIGDAHSGYPVMNSFSFNSSTLPTPLNDWLIWHAUGHNAETPL
LTVPGATEVANNVLAALYMDRYLGKMNRAVDITVAPEYLEESNGQAWARGGAGDRLLMYAQLKEWAEKNFDIKKWP
YPDGTPLPEFYSEREGMKGNLFQLMHRKARGDEVSNDFGKKNYCAESNGNAADTLMLCASWVAQTDLSEFFKKW
NPGANAYQLPGASEMSFEGGVSQSAYNTLASLKLKPKPEQGPETINKVTEHKMSVE

SEQ ID NO: 63

CDGGSGSSSDTTPVDSGTGSLPEVKPDPTNPPEPTPEPTPDPEPTPEPTPEPEPEPVPTKTGYLTLLGS
LRTGDITCNDDESSDGFTFTPGDKVTCVAGNNTTIATFDTQSEAARSLRAVEKVSFSLEDAQELAGSDNKKSNALS
LVTSMNSCPANTEQVCLTFSSVIESKRFDLSYKQIDLAPEEFKKLVNEEVENNAATDKAPSTHTSPVVPVTTPGTK
PDLNASFVSANAEQFYQYQPTTEILSEGRVDSQGYGVAGVNYTNSGRGVTGENGEFSFSWGETISFGIDTFELG
SVRGNKSTIALTELGEDEVRGANIDQLIHRYSTTGQNNTRVVPDDVRKVFAEYPNVINEIINLSLSNGATLGEGEQV
VNLNPFIEQFKTGQAKEIDTAICAKTDGCNEARWFSLTTRNVNDGQIQGVINKLWGVDTNYKSVSKFHVFDSTN
FYGSTGNARGQAVVNIISNAAFPILMARNDKNYWLAFGEKRAWDKNELAYITEAPSLVEPENVTTRDTATFNLFPFISL
GQVGEGKLMVIGNPHYNSILRCPNGYSWNGGVNKDGQCTLNSDPDDMKNFMEVNLRYLSNDRWLPDAKSSMTVG
LDTVYFKKHGQVLGNSAPFAFHKDFGTGIVKPMTSYGNLNPDEVPLLIILNGFEYVTQWGSDPYIPLRADTSKPKL
TQDVTDLIAYLNKGGSVLIMENVMSNLKEESASGFVRLDLDAAGLSMALNKSVMNDPQGYPNRVRQQRATGIWVY
ERYPAVDGKPPYTIIDTTKEVIWKYQVENKPDCKPLEVASWQEEVEGKQVTQFAFIDEADHKTPESLAAKQRI
DAFPGLEVCCKDSYHYEVNCLYRPGSGVPVTTGMYVPQYTLQDLGADTAKAMLQAADLGTNIQRLYQHELYFRTN
GRQGERLNSVDLERLYQNMSVWLWNETKYRYEEGKEDELGFKTFTEFLNCYTNNAYVGTQCSAELKKSLIDNKMIY
GEESKAGMMNPSYPLNYMEKPLTRLMLGRSWWDLNIKVDVEKYPGAVSEEGQNVETISLNSNPTKWFAGNMQST
GLWAPAQKEVTIKSNANVPVTVTVALADDLTGREKHEVALNRPPRVTKTYSLDASGTVKFKVPYGGGLIYIKGNSST
NESASFTFTGVVKAPFYKDGAWKNDLNSPAPLGELESDAFVYTTPKKNLNASNYTGGLEQFANDLDTFASSMND
YGRDESDGKHRMFTYKNLTGHKHRFANDVQISIGDAHSGYPVMNSFSFNSSTLPTPLNDWLIWHAUGHNAETPL
TVPGATEVANNVLAALYMDRYLGKMNRAVDITVAPEYLEESNGQAWARGGAGDRLLMYAQLKEWAEKNFDIKKWP
PEGELPKFFSDREGMKGNLFQLMHRKARGDDVGNKTFGGKNYCAESNGNAADSLMLCASWVAQTDLSEFFKKWNP
GANAYQLPGATEMSFEGGVSQSAYSTLASLKLKPKPEQGPETINKVTEHKMSLE

[0017]

SEQ ID NO: 64

CDGGGSGSSSDTPPVDSGTGSLPEVKPDPTPNPEPTPEPTPDPEPTPEPTPDPEPTPEPEPEPVPTKTGYLTLGGS
LRVTGDITCNDESSDGFTFTPGDKVTCVAGNNTTIATFDTQSEAARSLRAVEKVSFSLEDAQELAGSDNKKSNALS
LVTSMNSCPANTEQVCLEFSSVIESKRFDLSYKQIDLAPEEFKKLVNEEVENNAATDKAPSTHTSPVVPVTTTPTGK
PDLNASFVSANAEQFYQYQPTSEIILSEGRLVDSQGYGVAGVNYTNSGRGVTGENGEFSFSWGETISFGIDTFELG
SVRGNKSTIALTELGDVEVRGANIDQLIHRYSTTGQNNTRVVPDDVRKVFAEYPNVINEIINLSLSNGATLDEGEQV
VNLNPEFIEQFKTGQAKEIDTAICAKTDGCGNEARWFSLTTRNVNDGQIQGVINKLWGVDTNYKSVSKFHVFDSTN
FYGSTGNARGQAVVNISNAAFPILMARNDKNYWLAFGEKRAWDKNELAYITEAPSLVEPENVTDRDTATFNLFFISL
GQVGEGKLMVIGNPHYNSILRCPNGYSWNGGVNKDGQCTLNSDPPDMKNFMENVRLRYSDDKWTPDAKASMTVGTN
LDTVYFKRHGQVTGNSAAFDHFPDFAGISVEHLSSYGDLDPOQEMPLLILNGFEYVTQVGNPDYAIPLRADTSKPKL
TQQDVTDLIAYLNKGGSVLIMENVMSNLKEESASGFVRLDLAAGLSMALNKSVMNNDPQGYPNRVRQQRATGIWVY
ERYPAVDGALPYTIDSKTGEVKWKYQVENKPDCKPKEVASWLEDVDGKQETRYAFIDEADHKTEDSLKAAKEKIF
AAFPGLKECTNPAYHYEVNCLEYPGTGVFVTGGMYVPQYQQLSLNADTAKAMVQAADLGTNIQRLYQHLYFRTN
GRKGERLSSVDLERLYQNMSVWLWNDTSYRYEEGKNDELGFKTFTEFLNCYANDAYAGGTCKSADLKKSLVDNMI
YGDGSSKAGMMNPSYPLNMEKPLTRLMLGRSWWDLNIKVDVEKYPGAVSEEGQNVETISLYSNPTKWFAGNMQS
TGLWAPAQKEVTIKSNANVPVTVTVALADDLTGREKHEVALNRPPRVTKTYSLDASGTVKFKVPYGGLIYIKGNSS
TNESASFTFTGVVKAPFYKDGAWKNDLNSPAPLGELESDAFVYTPKKNLNASNYTGGLEQFANDLDTFASSMNDY
YGRDETSKGRHMFYKNTLGHKHRFTNDVQISIGDAHSGYPVMNSSFSTNSTTLPTTPLNDWLIWHAUGHNAETP
LTVPGATEVANNVLALYMQDRYLGMNMRVADDITVAPEYLEESNGQAWARGGAGDRLLMYAQLKEWAEKNFDIKKW
YPEGELPKFFSDREGMKGNLFLQLMHRKARGDDVDGKTFGGKNYCAESNGNAADTLMLCASWVAQTDLSEFFKKWN
PGANAYQLPGATEMSFEGGVSQSAYSTLASLKLKPKPEQGPETINKVTEHKMSLE

SEQ ID NO: 65

CDGGGSGSSSDTPPVDSGTGSLPEVKPDPTPNPEPTPEPTPDPEPTPEPTPDPEPTPEPEPEPVPTKTGYLTLGGS
LRVTGDITCNDESSDGFTFTPGDKVTCVAGNNTTIATFDTQSEAARSLRAVEKVSFSLEDAQELAGSDNKKSNALS
LVTSMNSCPANTEQVCLEFSSVIESKRFDLSYKQIDLAPEEFKKLVNEEVENNAATDKAPSTHTSPVVPATTPTGK
PDLNASFVSANAEQFYQYQPTSEIILSEGRLVDSQGDGVGVNYTNSGRGVTGENGEFSFSWGETISFGIDTFELG
SVRGNKSTIALTELGDVEVRGANIDQLIHRYSKAGQNHTRVVPDEVRKVFAEYPNVINEIINLSLSNGATLGEGEQV
VNLNPEFIEQFKTGQAKEIDTAICAKTDGCGNEARWFSLTTRNVNDGQIQGVINKLWGVDTNYKSVSKFHVFDSTN
FYGSTGNARGQAVVNISNAAFPILMARNDKNYWLAFGEKRAWDKNELAYITEAPSLVPEPVNTRETATFNLFFISL
GQVGDKLMVIGNPHYNSILRCPNGYSWNGGVNKDGQCTLNSDPPDMKNFMENVRLRYSDDKWTPDAKASMTVGTN
LDTVYFKRHGQVTGNSAAFDHFPDFAGISVEHLSSYGDLDPOQEMPLLILNGFEYVTQVGNPDYAIPLRADTSKPKL
TQQDVTDLIAYLNKGGSVLIMENVMSNLKEESASGFVRLDLAAGLSMALNKSVMNNDPQGYPNRVRQRRSTPIWVY
ERYPAVDGKPPYTIDDTTKEVIWKYQQENKPDCKPKEVASWQEEVEGKQVTQFAFIDEADHKTPESLAAAKQRIL
DAFPGLEVCKDSYHYEVNCLEYPGTGVFVTGGMYVPQYQQLDLSADTAKAMLQAADLGTNIQRLYQHLYFRTN
GRQGERLNSVDLERLYQNMSVWLWNETKYRYEEGKEDELGFKTFTEFLNCYTNAYVGTQCSAELKKSLIDNMIY
GEESKAGMMNPSYPLNMEKPLTRLMLGRSWWDLNIKVDVEKYPGVVNTNGETVTQINLYSAPTQKWFAGNMQS
TLWAPAQKEVSIKATVPVTVTVALADDLTGREKHEVSLNRPPRVTKTYDLKANDKVTFKVPYGGLIYIKGDSKE
VQSADFTFTGVVKAPFYKDGKQWHDLSNAPLGELESASFVYTPKKNLNASNYTGGLEQFANDLDTFASSMNDY
GRDSEDGKHRMFTYKNLPGHKHREFANDVQISIGDAHSGYPVMNSSFSPNSTTLPTTPLNDWLIWHAUGHNAETPL
TVPGATEVANNVLALYMQDRYLGMNMRVADDITVAPEYLEESNGQAWARGGAGDRLLMYAQLKEWAEKNFDIKKWY
PDGTPLEPFYSEREGMKGNLFLQLMHRKARGDEVNDKFGGKNYCAESNGNAADTLMLCASWVAQTDLSEFFKKWN
PGANAYQLPGASEMSFEGGVSQSAYNTLASLKLKPKPEQGPETINKVTEHKMSVE

SEQ ID NO: 66

CDGGGSGSSSDTPSVDSGSGTLPEVKPDPTPTPEPTPEPTPDPEPTPDPTPDPEPTPEPEPEPVPTKTGYLTLG
GSQRTGATCNGESSDGFTFTPGNTVSCVVGSTTIATFNTQSEAARSLRAVDKVSFSLEDAQELANSENKKTNAIS
LVTSSDSCPADAEQLCLTFSSVVDRAFEKLYKQIDLATDNFSKLVNEEVENNAATDKAPSTHTSTVVPVTTTEGK
PDLNASFVSANAEQFYQYQPTSEIILSEGRLVDSLNGVAGVDYNTNSGRGVTDENGKFSFSWGETISFGIDTFELG
SVRGNKSTIALTELGDVEVRGANIDQLIHRYSTTGQNNTRVVPDDVRKVFAEYPNVINEIINLSLSNGATLDEGDQN
VVLNPEFIEQFKTGQAKEIDTAICAKTNGCNEARWFSLTTRNVNDGQIQGVINKLWGVDTNYQSVSKFHVFDSTN
FYGSTGNARGQAVVNISNAAFPILMARNDKNYWLAFGEKRAWDKNELAYITEAPSIQPVENVTDRDTATFNLFFISL
GQVGDKLMVIGNPHYNSILRCPNGYSWGGVNSKGECTLSGSDDMKHFQNVRLRYSNDIWPNTKSIIMTVGTN
LENVYFKKAGQVLGNSAPFAFHEDFTGITVKQLTSYGLNPEEIPLLILNGFEYVTQWSGDPYAVPLRADTSKPKL
TQQDVTDLIAYLNKGGSVLIMENVMSNLKEESASSFVRLDLAAGLSMALNKSVMNNDPQGYPDRVRQQRREKGIWVY
ERYPFVDGKPPYTIDETTEVIWKYQQDNKPDCKPKEVASWLEDVDGKQVKRYAFIDEAEHETNESLEAAKAKII
KAFFGLEECKDPTYHYEVNCLEYPGTNPVVTGGMYVPRTYQQLNLSADTAKAMVQAADLGTNIQRLYQHLYFRTN
GRKGERLSSVDLERLYQNMSVWLWNEIEYSYSSKEDELGFKTFTEFLNCYANDAYTKGTLCSAELKQSLIDNMI
YGEESKAGMMNPSYPLNMEKPLTRLMLGRSWWDLNIKVDVEKYPGAVSVGGEEVETISLYSNPTKWFAGNMQS
GLWAPAQKEVTIKSNANVPVTVTVALADDLTGREKHEVALNRPPRVTKTYSLDASGTVKFKVPYGGLIYIKGNSS
NESASFTFTGVVKAPFYKDGAWKNDLNSPAPLGELESASFVYTPKKNLNASNYTGGLDQFAKDLDTFASSMNDY
GRNDEDGKHRMFTYKNTLGHKHRFTNDVQISIGDAHSGYPVMNSSFSTNSTTLPTTPLNDWLIWHAUGHNAETPL
NVPGATEVANNVLALYMQDRYLGMNMRVADDITVAPEYLDSENGQAWARGGAGDRLLMYAQLKEWAEKNFDITKWY

PDGKLPAFYSEREGMKGNLFQLMHRKARGDDVGNSTFGGKNYCAESNGNAADTLMLCASWAQTDLSEFFKKWNP
GANAYQLPGAEMSFEQGVSSAYSTLASLNLKPKEKGPETINKVTEHKMSAE

SEQ ID NO: 67

CDGGGSGSSSDTPPVDSGTGSLPEVKPDPTPNPEPTPEPTPDPEPTPEPIPDPEPTPEPEPEPVPTKTGYLTLGGS
QRVTGATCNGESSDGFTFKPGEDVTCVAGNTTATFNTQSEAAARSLRAVEKVSFSLEDAQELAGSDDKKSNAVSLV
TSSNSCPANTEQVCLTFSSVIESKRFDLSLYKQIDLAPEEFKKLVNEEVENNAATDKAPSTHTSPVVPVPTTPTGKPD
LNASFVSANAEQFYQYQPTTEIILSEGRLVDSQGYGVAGVNYTNSGRGVTGENGEFSFSWGEAISFGIDTFELGSV
RGNKSTIALTELGEVRGANIDQLIHRYSTTGQNNTRVVPDDVRKVFAEYPNVINEIINLSLSNGATLGEGEQVNV
LPNEFIEQFNTGQAKEIDTAICAKTDGCNEARWFSLTTRNVNDGQIQGVINKLWGVDTNYKSVSKFHVFDSTNFI
GSTGNARGQAVVNISNAAPFILMARNDKNYWLAFGEKRAWDKNELAYITEAPSVIRPENVTRETASFNLFPFISLGQ
VGDGKLMVIGNPHYNSILRCPNGYSWNGGVNKGQCTLNSDPDDMKNFEMENVLRYSNDRWLPDAKSSMTVGTNLE
TVYFKKHGQVLGNSAPFAFHKDFGTITVKPMTSYGNLNPDEVPLLIILNGFEYVTQWGSDPYSIPLRADTSKPKLTQ
QDVTDLIAYMNKGGSVLIMENVMSNLKEESASGFVRLDDAAGLSMALNKSVMVNDPQGYPDRVRQRRSTPIWVYER
YPAVDGKPPYTIIDTTKEVWKYQQENKPDKPKLEVASWQEEVEGKQVTQFAFIDEADHKTPESLAAAKQRIILDA
FPGLEVCKDSDYHYEVNCLRYRPGTDVPTVGGMYVPQYTLQDLSADTAKAMQAADLGTNIQRLYQHELYFRTNGR
QGERLNSVDLERLYQNMSVWLWNETKYRYEEGKEDELGFKTFTFEFLNCYTNNAYVGTQCSAELKKSILDNKMIYGE
ESSKAGMMNPSYPLNYMEKPLTRLMLGRSWWDLNLIKVDVEKYPGVVNTNGETVTQINLYSAPTQWFAGNMQSTGL
WAPAQQEVSIKSNKVPVTVTVALADDLTGREKHEVSLNRPPRVTKTYDLKANDKVTFKVPYGGGLIYIKGDSKEVQ
SADFTFTGVVKAPFYKDGKQWHDLSNAPLGELESASFVYTPPKKNLNASNYTGGLEQFANDLDTFASSMNDIFYGR
DSEDGKHRMFTYKNLPGHKHRFANDVQISIGDAHSGYPVMNSSFSFNSTTLPTTFLNDWLIWHAUGHNAETPLTV
PGATEVANNVLALYMQDRYLGMKNRVADDITVAPEYLEESNGQAWARGGADRLLMYAQLKEWAEKNFDIKKWP
GTPLPEFYSEREGMKGNLFQLMHRKARGDEVNDKFGGKNYCAESNGNAADTLMLCASWAQTDLSEFFKKWNP
ANAYQLPGASEMSFEQGVSSAYNTLASLNLKPKEQGPETINQVTEHKMSAE

SEQ ID NO: 68

CDGGGSGSSSDTPPVDSGTGSLPEVKPDPTPNPEPTPEPTPDPEPTPEPTPDPEPTPEPEPEPVPTKTGYLTLGGS
QRITGATCNGESSDGFTFTPGDKVTCVAGNNTTATFDTQSEAAARSLRAVEKVSFSLEDAQELAASDDKKSNAVSL
VTSSNSCPANTEQVCLTFSSVIESKRFDLSLYKQIDLAPEEFKKLVNEEVENNAATDKAPSTHTSPVVPVPTTPTGKPD
DLNASFVSANAEQFYQYQPTTEIILSEGRLVDSMGNGVGVNYTSSGRGVTGENGKFNFSWGETISFGIDTFELGS
VRGNKSTIALTELGEVRGANIDQLIHRYSQAGKNDEREVPDVRKVFAAYPNVINEIINLSLSNGEALSEGQDTF
ERTNEFLEQFESGQAKEIDTAICDSLGGCNSQRWFSLTARNVNEGQIQGVINKLWGVDKDYKSVTKFHVFDSTNFI
YGSTGNARGQAVVNISNAAPFILMARNDKNYWLAFGEKRAWDKNELAYITEAPSLVEPENVTREDTATFNLFPFISLG
QVGEGKLMVIGNPHYNSILRCPNGYSWEGGVNKGQCTRNDSNDMKHFMQNVLRYSNDRWLPDAKASMTVGTNLE
DTVYFKRHGQVTGNSAEFGFHPDFAGISVEHLSSYGDLDPQKMPLLIILNGFEYVTQVGGDPYAVPLRADTSKPKLS
QQDVTDLIAYLNKGGSVLIMENVMSNLKEESASGFVRLDDAAGLSMALNKSVMVNDPQGYPDRVRQRRATGIWVYE
RYPVVEGELPYTIDTSKTGKVTWKYQIDNKPDKPKLEVASWQEEVEGKQVTQFAFIDEADHKTPESLAAAKKRIILDA
KFKGLEECKDSDYHYEINCLRYRPGTNVPATGGMYVPRTYQLNLSADTAKAMQAADLGTNIQRLYQHELYFRTNG
RKGERLSSVDLERLYQNMSVWLWNEIEYSYDSSKEDELGFKTFTFEFLNCYANDAYTGGTQCSDELKKSILVNDNMIY
GEKSVNKGMMNPSYPLNYMEKPLTRLMLGRSWWDLNLIKVDVEKYPGAVSEEGQEVTEISILYSNPTKWFAGNMQS
TGLWAPAQKEVTIKSNADVPVTVTVALADDLTGREKHEVALNRPPKVTKYELKANGEVKTVPYGGGLIYIKGNSK
ENNKSASFVTVGVVKAPFYKNGAWKNALNSAPLGELESADFVYTPPKKNLEASNFTGGVAEFAKDLDTFASSMND
FYGRNDEDGKHRMFTYKNLTGHKHRFTNDVQISIGDAHSGYPVMNSSFSFNSTTLPTTFLNDWLIWHAUGHNAET
PLTVPGATEVANNVLALYMQDRYLGMKNRVADDITVAPEYLEESNNQAWARGGADRLLMYAQLKEWAEKNFDIKK
WYPDGTPLPEFYSEREGMKGNLFQLMHRKARGDEVNDKFGGKNYCAESNGNTADTLMLCASWAQTDLSEFFKK
WNPANAYQLPGATEMSFEQGVSSAYNTLASLNLKPKEQGPETINKVTEYSMPAE

SEQ ID NO: 69

CDGGGSGSSSDTPPVDSGTGSLPEVKPDPTPNPEPTPEPTPDPEPTPEPIPDPEPTPEPEPEPVPTKTGYLTLGGS
QRVTGATCNGESSDGFTFKPGEDVTCVAGNTTATFNTQSEAAARSLRAVEKVSFSLEDAQELAGSDDKKSNAVSLV
TSSNSCPANTEQVCLTFSSVIESKRFDLSLYKQIDLAPEEFKKLVNEEVENNAATDKAPSTHTSPVVPVPTTPTGKPD
LNASFVSANAEQFYQYQPTTEIILSEGRLVDSQGYGVAGVNYTNSGRGVTGENGEFSFSWGETISFGIDTFELGSV
RGNKSTIALTELGEVRGANIDQLIHRYSTTGQNNTRVVPDDVRKVFAEYPNVINEIINLSLSNGATLGEGEQVNV
LPNEFIEQFNTGQAKEIDTAICAKTDGCNEARWFSLTTRNVNDGQIQGVINKLWGVDTNYKSVSKFHVFDSTNFI
GSTGNARGQAVVNISNAAPFILMARNDKNYWLAFGEKRAWDKNELAYITEAPSVIRPENVTRETATFNLFPFISLGQ
VGDGKLMVIGNPHYNSILRCPNGYSWNGGVNKGQCTLNSDPDDMKNFEMENVLRYSNDRWLPDAKSNMTVGTNLD
TVYFKKHGQVTGNSAAFGFHPDFAGISVEHLSSYGDLDPQEMPLLIILNGFEYVTQVGNDPYAIPLRADTSKPKLTQ
QDVTDLIAYMNKGGSVLIMENVMSNLKEESASGFVRLDDAAGLSMALNKSVMVNDPQGYPDRVRQRRSTPIWVYER
YPAVDGKPPYTIIDTTKEVWKYQQENKPDKPKLEVASWQEEVEGKQVTQFAFIDEADHKTPESLAAAKKRIILDA
FPGLEECKDSDYHYEVNCLRYRPGTGVPVTVGGMYVPQYTLQSLNADTAKAMQAADLGTNIQRLYQHELYFRTNGR
KGERLSSVDLERLYQNMSVWLWNKIEYRYENDKDELGFKTFTFEFLNCYANNAYDGGTQCSAELKQSLIDNKMIIY
EGSKAGMMNPSYPLNYMEKPLTRLMLGRSWWDLNLIKVDVEKYPGAVSAEGEEVTETINLYSNPTKWFAGNMQSTGL
WAPAQQEVSIKSNKVPVTVTVALADDLTGREKHEVALNRPPRVTKTYSLDASGTVKFKVPYGGGLIYIKSDSKEEK

[0019]

SANFTFTGVVKAPFYKDGKWKNDLKSPAPLGELESASFVYTPKKNLEASNYKGGLKQFAEDLDTFASSMNDFYGR
DGESGKHRMFTYEALTGHKHRFTNDVQISIGDAHSGYPVMNSSFSFNSTTLPTTPLNDWLIWHAVGHNAETPLTV
PGATEVANNVLALYMQDRYLGMNRVADDITVAPEYLEESNQAWARGGAGDRLLMYAQLKEWAEKNFDIKQWYPE
GSLPAFYSEREGMKGWNLFQLMHRKARGDDVGNDKFGNRNYCAESNGNAADTLMLCASWVAQTDLSAFFKKWNP
NAYQLPGATEMSFEGGVSQSAYNTLASLDLPKPKQGPETINKVTEYSMPAE

SEQ ID NO: 70

CDGGSGSSSDTPPVDSGTGSLPEVKPDPTPNPEPTPEPTPDPEPTPEPIPDPEPTPEPEPEPVPTKTGYLTLGGS
QRTVGATCNGESSDGFTFKPGEDVTCVAGNTTIIATFNTQSEAAARSLRAVEKVSFSLEDAQELAGSDDKKSNAVSLV
TSSNSCPANTEQVCLTFSSVIESKRFDLSYKQIDLAPEEFKKLNVNEEVENNAATDKAPSTHTSPVVPVPTPGTKPD
LNASFVSANAEQFYQYQPTTEIILSEGRVDSQGYGVAGVNYTNSGRGVTGENGEFSFSWGETISFGIDTFELGSV
RGNKSTIALTELGDVEVRGANIDQLIHRYSTTGQNNTRVVPDDVRKVFAEYPNVINEIINLSLSNGATLGEGEQVFN
LPNEFIEQFNTGQAKEIDTAICAKTDGCNEARWFSLTTRNVNDGQIQGVINKLWGVDTNYSKVSKEFHVFDSTNFI
GSTGNARGQAVVNI SNAAFPILMARNDKNYWLAFGEKRAWDKNELAYITEAPSLVEPENVTDRDTATFNLPFISLGQ
VGEGKLMVIGNPHYNSILRCPNGYSWNGGVNKDGQCTLNSDPDDMKNFMENVLRYLSDDKWKPDAKASMTVGTNLD
TVYFKRHGQVTGNSAAFDHFPDFAGISVEHLSSYGDLDPQEMPLLIILNGFEYVTQVGNPDYAIPLRADTSKPKLTQ
QDVTDLIAYLNKGGSVLIMENVMSNLKEESASGFVRLLDAAGLSMALNKSVVNNDPQGYPNRVRQQRATGIWVYER
YPAVDGALPYTIDSKTGEVWKYQVENKPDOKPKLEVASWLEDVDGKQETRYAFIDEADHKTEDSLKAAKEKIFAA
FPGLKECTNPAYHYEVNCLERYPGTGVPVTTGGMYVPQYTLQSLNADTAKAMVQAADLGTNIQRLYQHLYFRTNNGR
KGERLSSVDLERLYQNMSVWLWNTDSYRYEKGKDELGFKTFTEFLNICYANDAYAGGTCASDLKKSIVDNNMIYG
DGSSKAGMMNPSYPLNYMEKPLTRLMLGRSWDLNLIKVDVEKYPGAVSEEGQNVTTETISLNSNPTKWFAGNMQSTG
LWAPAQKEVTIKSNANVPVTVTVALADDLTGREKHEVALNRPPRVTKTYSLDASGTVKFKVPYGGGLIYIKNSSTN
ESASFTFTGVVKAPFYKDGKWKNDLNSPAPLGELESASFVYTPKKNLNASNYTGGLEQFANDLDTFASSMNDFYG
RDSGDKHRMFTYKNLPGHKHRFTNDVQISIGDAHSGYPVMNSSFSFNSTTLPTTPLNDWLIWHAVGHNAETPLT
VPGATEVANNVLALYMQDRYLGMNRVADDITVAPEYLEESNQAWARGGAGDRLLMYAQLKEWAEKNFDIKWYP
DGTPLPEFYSEREGMKGWNLFQLMHRKARGDEVNDKFGKNYCAESNGNAADTLMLCASWVAQTDLSEFFKKWNP
GANAYQLPGASEMSFEGGVSQSAYNTLASLDLPKPEQGPETINQVTEHKMSAE

SEQ ID NO: 71

CDGGSGSSSDTPPVDSGTGSLPEVKPDPTPNPEPTPEPTPDPEPTPEPIPDPEPTPEPEPEPVPTKTGYLTLGGS
QRTVGATCNGESSDGFTFKPGEDVTCVAGNTTIIATFNTQSEAAARSLRAVEKVSFSLEDAQELAGSDDKKSNAVSLV
TSSNSCPANTEQVCLTFSSVIESKRFDLSYKQIDLAPEEFKKLNVNEEVENNAATDKAPSTHTSPVVPVPTPGTKPD
LNASFVSANAEQFYQYQPTTEIILSEGRVDSQGYGVAGVNYTNSGRGVTGENGEFSFSWGETISFGIDTFELGSV
RGNKSTIALTELGDVEVRGANIDQLIHRYSTTGQNNTRVVPEDVRKVFAEYPNVINEIINLSLSNGATLGEGEQVFN
LPNEFIEQFNTGQAKEIDTAICAKTDGCNEARWFSLTTRNVNDGQIQGVINKLWGVDTNYSKVSKEFHVFDSTNFI
GSTGNARGQAVVNI SNAAFPILMARNDKNYWLAFGEKRAWDKNELAYITEAPSLVREPENVTRETATFNLPFISLGQ
VGEGKLMVIGNPHYNSILRCPNGYSWNGGVNKDGQCTLNSDPDDMKNFMENVLRYLSNDRWLPDAKSNMTVGTNLD
TVYFKKHGQVTGNSAAFGFHPDFAGISVEHLSSYGDLDPQEMPLLIILNGFEYVTQVGNPDYAIPLRADTSKPKLTQ
QDVTDLIAYMKNKGGSVLIMENVMSNLKEESASGFVRLLDAAGLSMALNKSVVNNDPQGYPNRVRQQRSTPIWVYER
YPAVDGKPPYTIIDTTKEVIWKYQENKPDOKPKLEVASWQEEVEGKQVTQFAFIDEADHKTPESLAAAKKRILDA
FPGLEECKDSYHYEVNCLERYPGTGVPVTTGGMYVPQYTLQSLNADTAKAMVQAADLGTNIQRLYQHLYFRTNNGR
KGERLSSVDLERLYQNMSVWLWNKIEYRYENDKDELGFKTFTEFLNICYANNAYDGGTQCSAELKQSLIDNKMIYG
EGSKAGMMNPSYPLNYMEKPLTRLMLGRSWDLNLIKVDVEKYPGAVSAEGEEVTETINLYSNPTKWFAGNMQSTGL
WAPAQKEVSIKSNKVPVTVTVALADDLTGREKHEVALNRPPRVTKTYSLDASGTVKFKVPYGGGLIYIKNSDSEK
SANFTFTGVVKAPFYKDGKWKNDLKSPAPLGELESASFVYTPKKNLEASNYKGGLKQFAEDLDTFASSMNDFYGR
DGESGKHRMFTYEALTGHKHRFTNDVQISIGDAHSGYPVMNSSFSFNSTTLPTTPLNDWLIWHAVGHNAETPLTV
PGATEVANNVLALYMQDRYLGMNRVADDITVAPEYLEESNQAWARGGAGDRLLMYAQLKEWAEKNFDIKQWYPE
GSLPAFYSEREGMKGWNLFQLMHRKARGDDVGNDKFGNRNYCAESNGNAADTLMLCASWVAQTDLSAFFKKWNP
NAYQLPGATEMSFEGGVSQSAYNTLASLDLPKPEQGPETINQVTEHKMSAE

SEQ ID NO: 72

CDGGSGSPSSDTPPVDSGTGSLPEVKPDPTPNPEPTPEPTPDPEPTPDPTPDPEPTPEPEPEPVPTKTGYLTLGGS
QRITGATCNGESSDGFTFTPGDKVTCVAGNNTTIIATFDTQSEAAARSLRAVEKVSFSLEDAQELAASDDKKSNAVSL
VTSSNSCPADTEQVCLTFSSVIESKRFDLSYKQIDLAPEEFKKLNVNEEVENNAATDKAPSTHTSPVVPVPTPGTKP
DLNASFVSANAEQFYQYQPTTEIILSEGRVDSQGYGVAGVNYTNSGRGVTGENGEFSFSWGETISFGIDTFELGSV
VRGNKSTIALTELGDVEVRGANIDQLIHRYSTTGQNNTRVVPDDVRKVFAEYPNVINEIINLSLSNGATLDEGDQNV
VLPNEFIEQFNTGQAKEIDTAICAKTDGCNEARWFSLTTRNVNDGQIQGVINKLWGVDKDYKSVTKFHVFDSTNFI
YGSTGNARGQAVVNI SNAAFPILMARNDKNYWLAFGEKRAWDKNELAYITEAPSLVQENVTDRDTATFNLPFISLG
QVGEGKLMVIGNPHYNSILRCPNGYSWNGGVNKDGQCTLNSDPDDMKHFMQNVLRYSDDKWTDPDAKASMTVGTNLD
DTVYFKRHGQVTGNSAEFGFHPDFAGISVEHLSSYGDLDPQEMPLLIILNGFEYVTQVGNPDYAIPLRADTSKPKLT
QDVTDLIAYLNKGGSVLIMENVMSNLKEESASGFVRLLDAAGLSMALNKSVVNTDPQGYPNRVRQQRKGIWVYE
RYPAVDSAQPPYTIIDPTGKVTWKYQEEGKPDOKPKLEVASWQEDVDGKQVTRYAFIDEAEHSTEESEAAKAKIF
EKFPGLQECKDSTYHYEINCLERRPGTDVPVTTGGMYVPRYTQNLNADTAKAMVQAADLGTNIQRLYQHLYFRTN

[0020]

GRKGERLSSVDLERLYQNMSVWLWNKIEYRYENDKDELGFKTFTEFLNICYANNAYSEGTCQCSADLKSLVDNNMI
YGDGSSKAGMMNPSYPLNYMEKPLTRLMLGRSOWDLNLIKVDVEKYPGAVSAEGEKVTETISLYSNPTKWFAGNMQS
TGLWAPAQQEVTIESTASVPVTVTVALADDLTGREKHEVALNRPPKVTCTYDLKANDKVTFKVPYGGIYIKGNSP
KNESAFTFTGVVKAPFYKDGWKNALNSPAPLGELESDFVYTAPKNNLNASNYSTYDGVAEFAKELDTFASSM
NDFYGRDGESEGNHRMFTYKALTGHKHFANDVQISIGDAHSGYPVMNSSFSTNSTTLPTTPLNDWLIWHAVGHNA
ETPLNVPGATEVANNVLALYMQDRYLGMKNRVADDITVAPEYLDSENGQAWARGGAGDRLLMYAQLKEWAEENFDI
KQWYPDGELPKFYSDRKGKMGWNLFLQLMHRKARGDDVSNDFGGRNYCAESNGNAADTLMLCASWVAQADLSEFFK
KWNPGANAYQLPGASEMSFEGGVSQSAYNTLAAMHLSKPEKGPETINKVTEYSMPAE

SEQ ID NO: 73

CDGGGSGSSSDTPPVDSGTGSLPEVKPDPTPNPEPTPEPTPDPEPTPEPTPDPEPTPEPEPEPVPTKTGYLTLGGS
LRVTGDTICNDESSDGFFTFTPGDKVTCVAGNNTTIATFDTQSEAAARSLRAVEKVSFSLEDAQELAGSDNKKSNALS
LVTSMNSCPANTEQVCLTFSSVIESKRFDLSLYKQIDLAPEEFKKLVNEEVENNAATDKAPSTHTSPVVPATTPTGK
PDLNASFVSANAEQFYQYQPTETIILSEGRVLDSDMGNGVGVNYTNSGRGVTGENGEFSFSWGETISFGIDTFELG
SVRGNKSTIALTELGDDEVRGANIDQLIHRYSKAGQNHTRVVPDEVKRVFAEYPNVINEIINLSLSNGATLGEQV
VNLNPFIEQFKTGQAKEIDTAICAKTDGCNEARWFSLTTRNVNDGQIQGVINKLWGVDTNYSKVSKEFHVFDSTN
FYGSTGNARGQAVVNISNAAFPILMARNDKNYWLAFGEKRAWDKNELAYITEAPSVIRPENVTRETATFNLFFISL
GQVGDGKLMVIGNPHYSILRCPNGYSWGGVNDKQCTRLNSDPPDMKNFMENVLRYSNDRWLPDAKSSMTVGTN
LDTVYFKRHGQVLTGNSAPFAFHKDFGTITVKPMTSYGNLNPDEVPLLIILNGFEYVTQWGSDPYSIPLRADTSKPKL
TQQDVTDLIAYMNKGGSVLIMENVMSNLKEESASGFVRLDLAAGLSMALNKSVMNNDPQGYPNRVRQRRSTPIWVY
ERYPAVDGKPPYTIIDTTKEVIWKYQENKPDCKPLEVASWQEEVEGKQVTQFAFIDEADHKTPESLAAAKQRI
DAFPGLEVCKDSYHYEVNCLYRPGTGVPVTTGGMYVQYTLQDLGADTAKAMQAADLGTNIQRLYQHELYFRTN
GLQGERLNSVDLERLYQNMSVWLWNKIEYRYENDKDELGFKTFTEFLNICYANNAYSEGTCQCSADLKSLVDNNMIY
GEESKAGMMNPSYPLNYMEKPLTRLMLGRSOWDLNLIKVDVEKYPGAVVNTNGETVTQINLYSAPTKWFAGNMQST
GLWAPAQQEVSIESKATVPVTVTVALADDLTGREKHEVALNRPPRVTKTYDLKANDKVTFKVPYGGIYIKGDSKE
VQSADFTFTGVVKAPFYKDGKQWHDLSNPAPLGELESASFVYTPKKNLNASNYTGGLEQFANDLDTFASSMNDFY
GRDSEDKHRMFTYKNLPGHKHFRFANDVQISIGDAHSGYPVMNSSFSNSTTLPTTPLNDWLIWHAVGHNAETPL
TVPGATEVANNVLALYMQDRYLGMKNRVADDITVAPEYLEESNGQAWARGGAGDRLLMYAQLKEWAEKNFDIKWY
PDGTPLEPFYSEREGMKGWNLFLQLMHRKARGDEVSNDFGGRNYCAESNGNAADTLMLCASWVAQADLSEFFKKN
PGANAYQLPGATEMSFEGGVSQSAYNTLASLNLKPKQGPETINKVTEYSMPAE

SEQ ID NO: 74

CDGGGSGSSSDTPPVDSGTGSLPEVKPDPTPNPEPTPEPTPDPEPTPEPTPDPEPEPEPEPVPTKTGYLTLGGSQ
VTGATCNGESSDGFFTFTPGEDVTCVAGNNTTIATFDTQSEAAARSLRAVEKVSFSLEDAQELAASDDKKSNAVSLVTS
SNSCPANTEQVCLTFSSVIESKRFDLSLYKQIDLAPEEFKKLVNEEVENNAATDKAPSTHTSPVVPVTTPTGKPD
NLASFVSANAEQFYQYQPTETIILSEGRVLDSDMGNGVGVNYTNSGRGVTGENGKFNFSWGETISFGIDTFELG
SVRGNKSTIALTELGDDEVRGANIDQLIHRYSQAGNKDEREVDVVRKRVFAEYPNVINEIINLSLSNGEALSEGDTFERT
NEFLEQFESGQAKEIDTAICDSLGGCNSQRWFSLTARNVNEGQIQGVINKLWGVDKDYKSVTKFHVFDSTNIFYGS
TGNARGQAVVNISNAAFPILMARNDKNYWLAFGEKRAWDKNELAYITEAPSLVEPENVTTRDTATFNLFFISLQV
EGKLMVIGNPHYSILRCPNGYSWEGGVNDKQCTRLNSDSDNMKHFQNVLRYSDDKWTDAKASMTVGTNLDTV
YFKRHGQVLTGNSAEFGFHPDFAGISVEHLSSYGDLPQEMPLLIILNGFEYVTQVGNDPYAIPLRADTSKPKLTQD
VTDLIAYLNKGGSVLIMENVMSNLKEESASGFVRLDLAAGLSMALNKSVMNNDPQGYPNRVRQRRATGIWVYERY
AVDGAALPYTIDSKTGEVKWKYQVENKPDCKPLEVASWLEDVVGKQETRYAFIDEADHKTEDSLKAAKAKI FEKFP
GLKECKDPTYHYEVNCLYRPGTGVPVTTGGMYVQYTLQSLNADTAKAMQAADLGTNIQRLYQHELYFRTNKRKG
ERLSSVDLERLYQNMSVWLWNKIEYRYENDKDELGFKTFTEFLNICYANNAYSEGTCQCSADLKSLVDNNMIYGEK
SVNKAGMMNPSYPLNYMEKPLTRLMLGRSOWDLNLIKVDVEKYPGAVSAEGEKVTETISLYSNPTKWFAGNMQSTGL
WAPAQKEVTIESTASVPVTVTVALADDLTGREKHEVALNRPPKVTCTYDLKANDKVTFKVPYGGIYIKGNSPKNE
SAFTFTGVVKAPFYKDGWKNALNSPAPLGELESASFVYTPKKNLEASNFTGGVAEFKADLDTFASSMNDFYGR
NDEDGKHRMFTYKNLTGHKHFRTNDVQISIGDAHSGYPVMNSSFSTNSTTLPTTPLNDWLIWHAVGHNAETPLTV
PGATEVANNVLALYMQDRYLGMKNRVADDITVAPEYLEESNGQAWARGGAGDRLLMYAQLKEWAEKNFDIKWYPE
GDLPKFYSDREGMKGWNLFLQLMHRKARGDDVGKTKFGERNYCAESNGNAADKMLLCASWVAQADLSEFFKKNPGA
NAYQLPGASEMNFEGGVSQSAYETLAALNLKPKQGPETINQVTEHKMSAE

SEQ ID NO: 75

CDGGGSGSSSDTPPVDSGTGSLPEVKPDPTPNPEPTPEPTPDPEPTPEPIPDPEPTPEPEPEPVPTKTGYLTLGGS
QRTVGTGATCNGESSDGFFTFTPGEDVTCVAGNNTTIATFNTQSEAAARSLRAVEKVSFSLEDAQELAASDNKKSNVSLV
TSSNSCPADTEQVCLTFSSVIESKRFDLSLYKQIDLAPEEFKKLVNEEVENNAATDKAPSTHTSPVVPVTTPTGKPD
LNASFVSANAEQFYQYQPTETIILSEGRVLDSDMGNGVGVNYTNSGRGVTGENGEFSFSWGETISFGIDTFELG
SVRGNKSTIALTELGDDEVRGANIDQLIHRYSTTGQNNTRVPPDVRKRVFAEYPNVINEIINLSLSNGATLDEGEQV
VNLNPFIEQFKTGQAKEIDTAICAKTDGCNEARWFSLTTRNVNDGQIQGVINKLWGVDTNYSKVSKEFHVFDSTN
FYGSTGNARGQAVVNISNAAFPILMARNDKNYWLAFGEKRAWDKNELAYITEAPSVIRPENVTRETATFNLFFISLQ
VGKGLMVIGNPHYSILRCPNGYSWEGGVNDKQCTRLNSDSDNMKHFQNVLRYSNDKWTDAKASMTVGTNLDT
TVYFKRHGQVLTGNSAEFGFHPDFAGISVEHLSSYGDLPQKMPLLIILNGFEYVTQVGGDPYAVPLRADTSKPKLTQ

[0021]

QDVTDLIAYMKNKGSVLIMENVMSNLKEESASGFVRLDLAAGLSMALNKSVMNNDPQGYPDRVRQRRATGIWVYER
YPVVEGELPYTIDSKTGKVTWKYQIDNKPDKPKLEVASWQEEVDGKQVTQFAFIDEADHKTTESLDAKKKILEK
FKGLEECKDSTYHYEINCLEYRPGTNVPVTGGMYVPRYTQNLNSADTAKAMVQAADLGTNIQRLYQHELYFRTNGR
KGERLSSVDLERLYQNMSVWLWNEIEYSYDSSKEDELGFKTFTEFLNCYANDAYTGGTQCSDELKKS LVDNNMIY
EKSVMKAGMMNPSYPLNYMEKPLTRLMLGRS WDLNLIKVDVEKYPGAVSAEGEKVTETISLYSNPTKWFAGNMOST
GLWAPAQKEVTIESSASVPVTVTVALADDLTGREKHEVALNRPPKVTKYDLKANDKVTFKVPYGGGLIYIKGNSPK
NESAEFTFTGVVKAPFYKDGWKNALNSPAPLGELESDFVYTTPKKNLEASNFTGGVAEFAKDLDTFASSMNDYF
GRNDEDGKHRMFTYKNLTGKHHRFTNDVQISIGDAHSGYPVMNSSFSTNSTTLPTTPLNDWLIWHAUGHNAETPL
TVPGATEVANNVLALYMQDRYLGMKNRVADDITVAPEYLEESNGQAWARGGAGDRLLMYAQLKEWAEKNFDIKTWY
PDGNLPAFYSEREGMKGNLFLQMLHRKARGDEVGKTKFGERNYCAESNGNAADTLMLCASWVAQTDLSEFFKKWNP
GANAYQLPGASEMNFEGGVSQAYETLAALNLPKPQQGPETINQVTEHKMSAE

SEQ ID NO: 76

CDGGGSGSSSDTPSVDSGSGTLPEVKPDPTPTPEPTPEPTPDPEPTPDPTPDPEPTPEPEPEPVPTKTGYLTLGGS
QRVTGATCNGESSDGTFTPGNTVSCVVGSTTIATFNTQSEAAARSLRAVDKVSFSLEDAQELANSENKKTNAISLV
TSSDSCPADAEQLCLTFSSVVDRAFEKLYKQIDLATDNFSKLVNEEVENNAATDKAPSTHTSTVVPVTTEGTPKD
LNASFVSANAEQFYQYQPTETIILSEGQLVDSLNGVAGVDYTNSSGRGVTDENGKFSFSWGETISFGIDTFELGSV
RGNKSTIALTELGDVEVRGANIDQLIHRYSTTGQNNTRVVPDDVRKVFAEYPNVINEIINLSLSNGATLDEGDQNVV
LPNEFIEQFKTGQAKEIDTAICAKTDGCNEARWFSLTTRNVNDGQIQGVINKLWGVDTNYQSVSKFHVHFDSTNFY
GSTGNARGQAVVNISNSAFPILMARNDKNYWLAFGEKRAWDKNELAYITEAPSIVQPENVTTRDTATFNLPFISLGQ
VGEGLMVIIGNPHYNSILRCPNGYSWGGGVNSKGECTLSGSDSDMKHFMQNVRLYLSNDIWQPNTKSMTVGTNLE
NVYFKKAGQVLGNSAPFAFHEDFTGITVKQLTSYGDLNPEEIPLLILNGFEYVTQWSGDPYAVPLRADTSKPKLTQ
QDVTDLIAYLKNKGSVLIMENVMSNLKEESASSFVRLDLAAGLSMALNKSVMNNDPQGYPDRVRQRRATGIWVYER
YPAADGAQPPYTIIDPNTGEVTKYQQDNKPDDPKPKLEVASWQEEVEGKQVTRYAFIDEAEYTTESLEAAKAKIFE
KFPGLQECKDSTYHYEINCLERRPGTDVPVTGGMYVPRYTQNLNSADTAKAMVQAADLGTNIQRLYQHELYFRTKG
SKGERLNSVDLERLYQNMSVWLWNDTKYRYEEGKEDELGFKTFTEFLNCYANDAYAGGTKCSADLKKSLVDNNMIY
GDGSSKAGMMNPSYPLNYMEKPLTRLMLGRS WDLNLIKVDVEKYPGVSASAKGESVTENISLYSNPTKWFAGNMOST
GLWAPAQQDVTIKSSASVPVTVTVALADDLTGREKHEVALNRPPRVTKYTLANGEVTFKVPYGGGLIYIKGDSKD
DVSANFTFTGVVKAPFYKDGWKNLDSPAPLGELESASFVYTTPKKNLEASNFTGGVAEFAKDLDTFASSMNDYF
GRNDEDGKHRMFTYKNLTGKHHRFTNDVQISIGDAHSGYPVMNSSFSTNSTTLPTTPLNDWLIWHAUGHNAETPL
NVPGATEVANNVLALYMQDRYLGMKNRVADDITVAPEYLDSENGQAWARGGAGDRLLMYAQLKEWAEENFDIKQWY
PDGELPKFYSDRGKMGWNLFLQMLHRKARGDDVGNSTFGGKNYCAESNGNAADTLMLCASWVAQADLSEFFKKWNP
GASAYQLPGATEMSFQGGVSSSAYSTLASLKLKPKPEKGPETINKVTEHKMSAE

SEQ ID NO: 77

DTPSVDSGSGTLPEVKPDPTPTPEPTPEPTPDPEPTPDPTPDPEPTPEPEPEPVPTKTGYLTLGGSQRVTGATCNG
ESSDGTFTFTPGNTVSCVVGSTTIATFNTQSEAAARSLRAVDKVSFSLEDAQELANSENKKTNAISLVTSDDSCPADAE
QLCLTFSSVVDRAFEKLYKQIDLATDNFSKLVNEEVENNAATDKAPSTHTSTVVPVTTEGTPKDLNASFVSANA
EQFYQYQPTETIILSEGQLVDSLNGVAGVDYTNSSGRGVTDENGKFSFSWGETISFGIDTFELGSVRGNKSTIALT
ELGDEVRGANIDQLIHRYSTTGQNNTRVVPDDVRKVFAEYPNVINEIINLSLSNGATLDEGDQNVVLPNEFIEQFK
TGQAKEIDTAICAKTDGCNEARWFSLTTRNVNDGQIQGVINKLWGVDTNYQSVSKFHVHFDSTNFYGSTGNARGQA
VVVNISNSAFPILMARNDKNYWLAFGEKRAWDKNELAYITEAPSIVQPENVTTRDTATFNLPFISLGQVGEGLMVI
GNPHYNSILRCPNGYSWGGGVNSKGECTLSGSDSDMKHFMQNVRLYLSNDIWQPNTKSMTVGTNLENVYFKKAGQV
LGNSAPFAFHEDFTGITVKQLTSYGDLNPEEIPLLILNGFEYVTQWSGDPYAVPLRADTSKPKLTQDVTDLIAYL
NKGGSVLIMENVMSNLKEESASSFVRLDLAAGLSMALNKSVMNNDPQGYPDRVRQRRATGIWVYERYPAADGAQPP
YTIIDPNTGEVTKYQQDNKPDDPKPKLEVASWQEEVEGKQVTRYAFIDEAEYTTESLEAAKAKIFEKFPGLQECKD
STYHYEINCLERRPGTDVPVTGGMYVPRYTQNLNSADTAKAMVQAADLGTNIQRLYQHELYFRTKGSKGERLNSVD
LERLYQNMSVWLWNDTKYRYEEGKEDELGFKTFTEFLNCYANDAYAGGTKCSADLKKSLVDNNMIYGDGSSKAGMM
NPSYPLNYMEKPLTRLMLGRS WDLNLIKVDVEKYPGVSASAKGESVTENISLYSNPTKWFAGNMOSTGLWAPAQQDV
TIKSSASVPVTVTVALADDLTGREKHEVALNRPPRVTKYTLANGEVTFKVPYGGGLIYIKGDSKDDVSANFTFTG
VVKAPFYKDGWKNLDSPAPLGELESASFVYTTPKKNLEASNFTGGVAEFAKDLDTFASSMNDYFGRNDEDGKHR
MFTYKNLTGKHHRFTNDVQISIGDAHSGYPVMNSSFSTNSTTLPTTPLNDWLIW

SEQ ID NO: 78

TPPVDSGTGSLPEVKPDPTPNPEPTPEPTPDPEPTPEPTPDPEPTPEPEPEPVPTKTGYLTLGGSQRITGATCNGE
SSDGTFTFTPGDKVTCVAGNNTTIATFDTQSEAAARSLRAVEKVSFSLEDAQELAASDDKKSNAVSLVTSNSCPANT
EQVCLTFSSVIESKRFDLSLYKQIDLAPEEFKKLVNEEVENNAATDKAPSTHTSPVVPVTTPGTPKDLNASFVSANA
EQFYQYQPTETIILSEGRVDSMNGVVGNYTSSGRGVTGENGKFNFSWGETISFGIDTFELGSVRGNKSTIALT
ELGDEVRGANIDQLIHRYSQAGKNDEREVPDVRKVFAEYPNVINEIINLSLSNGEALSEGQDTFERTNEFLEQFE
SGQAKEIDTAICDSLGGCNSQRWFSLTARNVNEGQIQGVINKLWGVDKDYKSVTKFHVHFDSTNFYGSTGNARGQA
VVVNISNAAFPILMARNDKNYWLAFGEKRAWDKNELAYITEAPSLVEPENVTTRDTATFNLPFISLGQVGEGLMVI
GNPHYNSILRCPNGYSWEGGVNDKNGQCTRNSDSNDMKHFMQNVRLYLSDDKWTDDAKASMTVGTNLDTVYFKRHGQV
TGNSAEFGFHPDFAGISVEHLSSYGDLDPEMPLLIILNGFEYVTQVGNDPYAIPLRADTSKPKLTQDVTDLIAYL

NKGGSVLIMENVMSNLKEESASGFRVRLDAAGLSMALNKSVVNNDPQGYPNRVRQQRATGIWVYERYPAVDGALPY
TIDSKTGEVKWKYQVENKPPDDPKLEVASWLEDVDGKQETRYAFIDEADHKTEDSLKAAKAKIFEKFPGLKECKDP
TYHYEVNCLEYRPGTGVPVTTGGMYVPQYTQLSLNADTAKAMVQAADLGTNIQRLYQHELYFRTNGRKGERLSSVDL
ERLYQNMSVWLWNKIEYRYENDKDELGFKFTFEFLNICYANDAYTGGTQCSDELKKS LVDNNMIYGEKSVNKAGMM
NPSYPLNYMEKPLTRLMLGRS WWDLNIKVDVEKYPGAVSAEAGEKVTETISLYSNPTKWFAGNMQSTGLWAPAQKEV
TIESSASVPVTVTVALADDLTGREKHEVALNRPPKVTKTIELKANGEVKFTVPYGGGLIYIKGNSPQNESAEFTFTG
VVKAPFFYKDGAWKNALNSPAPLGELESDAFVYTTPKKNLEASNFTGGVAEFAKDLDTFASSMNDFYGRNDEDEGKHR
MFTYKNLTGHKHRFTNDVQISIGDAHSGYPVMNSSFSTNSTTLPTTPLNDWLIW

SEQ ID NO: 79

DTPPVDSGTGSLPEVKPDPTPNPEPTPEPTPDPEPTPEPTPEPEPEPVPTKTGYLTLGGSQRITGATCNG
ESSDGFFTFTPGDKVTCVAGNNTTIATFDTQSEAAARSLRAVEKVSFSLEDAQELAASDDKKSNAVSLVTSSNSCPAD
TEQVCLTFSSVIESKRFDLSLYKQIDLAPEEFKKLVNEEVENNAATDKAPSTHTSPVVPVTTTGTGKPDNLASFVSAN
AEQFYQYQPTTEIILSEGR LVD SMGNGVGVNYTSSGRGVTGENGKFNFSWGETISFGIDTFELG SVRGNKSTIAL
TELGDVEVRGANIDQLIHRYSQAGKNDEREVPDVRKVFAEYPNVINEIINLSLSNGEALSEG DQTFERTNEFLEQF
ESGQAKEIDTAICDSLGGCNSQRWFSLTARNVNDGQIQGVINKLWGVDTNYKSVSKFHV FHDSTNIFYGSTGNARGQ
AVVNISNAAFPILMARNDKNYWLAFGEKRAWDKNELAYITEAPSLVEPENVT RD TATFNL PFI SLGQVGEGLMVI
GNPHYNSILRCPNGYSWEGGV DKN GQCTRN S DSN DMKHF MNVLR YLSDDK WTPDAKASMTVGTNLDTVYFKRHGQ
VTGNSAEFGFHPDFAGISVEHLSSYGDLDPQEMPLLI LINGFEYVTQVGNDPYAIPLRADTSKPKLTQQDVTDLIAY
LNKGGSVLIMENVMSNLKEESASGFRVRLDAAGLSMALNKSVVNNDPQGYPNRVRQQRATGIWVYERYPAVDGALP
YTIDSKTGEVKWKYQVENKPPDDPKLEVASWLEDVDGKQETRYAFIDEADHKTEDSLKAAKAKIFEKFPGLKECKD
PTYHYEVNCLEYRPGTGVPVTTGGMYVPQYTQLSLNADTAKAMVQAADLGTNIQRLYQHELYFRTNGRKGERLSSVD
LERLYQNMSVWLWNKIEYRYENDKDELGFKFTFEFLNICYANDAYTGGTQCSDELKKS LVDNNMIYGEKSVNKAGM
MNPSYPLNYMEKPLTRLMLGRS WWDLNIKVDVEKYPGAVSAEAGEKVTETISLYSNPTKWFAGNMQSTGLWAPAQKE
VTIESTASVAVTVTVALADDLTGREKHEVALNRPPKVTKTIELKANGEVKFTVPYGGGLIYIKGNSPQNESAEFTFT
GVVKAPFFYKDGAWKNALNSPAPLGELESDAFVYTTPKKNLEASNFTGGVAEFAKDLDTFASSMNDFYGRNDEDEGKH
RMFTYKNLTGHKHRFTNDVQISIGDAHSGYPVMNSSFSTNSTTLPTTPLNDWLIW

SEQ ID NO: 80

DTPPVDSGTGSLPEVKPDPTPNPEPTPEPTPDPEPTPEPIPDPEPTPEPEPEPVPTKTGYLTLGGSQRVTGATCNG
ESSDGFFTFKPGEDVTCVAGNNTTIATFNTQSEAAARSLRAVEKVSFSLEDAQELAGSDDKKSNAVSLVTSSNSCPANT
EQVCLTFSSVIESKRFDLSLYKQIDLAPEEFKKLVNEEVENNAATDKAPSTHTSPVVPVTTTGTGKPDNLASFVSANA
EQFYQYQPTTEIILSEGR LVD SQGYGVAGVNYTNSGRGVTGENGEFSFSWGETISFGIDTFELG SVRGNKSTIALT
ELGDVEVRGANIDQLIHRYSTTGQNNTRVVPDDVRKVFAEYPNVINEIINLSLSNGATLGEQE QVVNLPNEFIEQFN
TGQAKEIDTAICAKTDGCNEARWFSLTTRNVNDGQIQGVINKLWGVDTNYKSVSKFHV FHDSTNIFYGSTGNARGQA
VVNISNAAFPILMARNDKNYWLAFGEKRAWDKNELAYITEAPSLVEPENVT RD TATFNL PFI SLGQVGEGLMVI
NPHYNSILRCPNGYSWNGGV NKG DQCTLNSDPDDMKNF MENVLR YLSDDK WTPDAKASMTVGTNLDTVYFKRHGQ
TGNSAAFDHFHPDFAGISVEHLSSYGDLDPQEMPLLI LINGFEYVTQVGNDPYAIPLRADTSKPKLTQQDVTDLIAYL
NKGGSVLIMENVMSNLKEESASGFRVRLDAAGLSMALNKSVVNNDPQGYPNRVRQQRATGIWVYERYPAVDGALPY
TIDSKTGEVKWKYQVENKPPDDPKLEVASWLEDVDGKQETRYAFIDEADHKTEDSLKAAKEKIFAAFPGLKECTNP
AYHYEVNCLEYRPGTGVPVTTGGMYVPQYTQLSLNADTAKAMVQAADLGTNIQRLYQHELYFRTNGRKGERLSSVDL
ERLYQNMSVWLWNDSYRYEEGKNDELGFKFTFEFLNICYANDAYAGGT KCSADL KKS LVDNNMIYGDGSSKAGMMN
PSYPLNYMEKPLTRLMLGRS WWDLNIKVDVEKYPGAVSEEGQNV TETISLYSNPTKWFAGNMQSTGLWAPAQKEVT
IKSNANVPVTVTVALADDLTGREKHEVALNRPPRVTKTYSLDASGTVKFKVPYGGGLIYIKGNSSTNESASFTFTGV
VKAPFFYKDGAWKNALNSPAPLGELESDAFVYTTPKKNLEASNFTGGLEQFANDLDTFASSMND F HGRDSEDEGKHRM
FTYKNLPGHKHRFTNDVQISIGDAHSGYPVMNSSFSPNSTTLPTTPLNDWLIW

SEQ ID NO: 81

DTPPVDSGTGSLPEVKPDPTPNPEPTPEPTPDPEPTPEPTPDPEPTPEPEPEPVPTKTGYLTLGGS LRV TGDITCN
DESSDGFFTFTPGDKVTCVAGNNTTIATFDTQSEAAARSLRAVEKVSFSLEDAQELAGSDNKKSNALSVTSMNSCPA
NTEQVCLTFSSVIESKRFDLSLYKQIDLAPEEFKKLVNEEVENNAATDKAPSTHTSPVVPVTTTGTGKPDNLASFVSA
NAEQFYQYQPTSEIILSEGR LVD SQGYGVAGVNYTNSGRGVTGENGEFSFSWGETISFGIDTFELG SVRGNKSTIA
LTELGDEVRGANIDQLIHRYSTTGQNNTRVVPDDVRKVFAEYPNVINEIINLSLSNGATLDEGE QVVNLPNEFIEQ
FKTGQAKEIDTAICAKTDGCNEARWFSLTTRNVNDGQIQGVINKLWGVDTNYKSVSKFHV FHDSTNIFYGSTGNARG
QAVVNISNAAFPILMARNDKNYWLAFGEKRAWDKNELAYITEAPSLVEPENVT RD TATFNL PFI SLGQVGEGLMVI
IGNPHYNSILRCPNGYSWNGGV NKG DQCTLNSDPDDMKNF MENVLR YLSDDK WTPDAKASMTVGTNLDTVYFKRHG
QVTGNSAAFDHFHPDFAGISVEHLSSYGDLDPQEMPLLI LINGFEYVTQVGNDPYAIPLRADTSKPKLTQQDVTDLIA
YLNKGGSVLIMENVMSNLKEESASGFRVRLDAAGLSMALNKSVVNNDPQGYPNRVRQQRATGIWVYERYPAVDGAL
PYTIDSKTGEVKWKYQVENKPPDDPKLEVASWLEDVDGKQETRYAFIDEADHKTEDSLKAAKEKIFAAFPGLKECT
NPAYHYEVNCLEYRPGTGVPVTTGGMYVPQYTQLSLNADTAKAMVQAADLGTNIQRLYQHELYFRTNGRKGERLSCV
DLERLYQNMSVWLWNDSYRYEEGKNDELGFKFTFEFLNICYANDAYAGGT KCSADL KKS LVDNNMIYGDGSSKAGM
MNPSYPLNYMEKPLTRLMLGRS WWDLNIKVDVEKYPGAVSEEGQNV TETISLYSNPTKWFAGNMQSTGLWAPAQKE
VTIKSNANVPVTVTVALADDLTGREKHEVALNRPPRVTKTYSLDASGTVKFKVPYGGGLIYIKGNSSTNESASFTFT

GVVKAPFYKDGAWKNDLNSPAPLGELESDAFVYTTPKKNLNASNYTGGLEQFANDLDTFASSMNDFYGRDSEDGKH
RMFTYKNLPGHKHREFANDVQISIGDAHSGYPVMNSSFSFNSTTLPTTPLNDWLIW

SEQ ID NO: 82

DTPPVDSGTGSLPEVKPDPTPNPEPTPEPTPDPEPTPEPTPDPEPTPEPEPEPVPTKTGYLTLGGSLRVTDITCN
DESSDGFTFTPGDKVTCVAGNNTTIATFDTQSEAAARSLRAVEKVSFSLEDAQELAGSDNKKSNALSLVTSMNSCPA
NTEQVCLEFSSVIESKRFDLSYKQIDLAPEEFKKLVNEEVENNAATDKAPSTHTSPVVPVTTPGTKPDLNASFVSA
NAEQFYQYQPSIILSEGRVDSQGYGVAGVNYTNSGRGVTGENGEFSFSWGETISFGIDTFELGSVRGNKSTIA
LTELGDEVGRANIDQLIHRYSTTGQNNTRVVPDDVRKVFAYPNVINEIINLSLSNGATLGEQEVVNLNPNFIEQ
FKTGQAKEIDTAICTAKTDGCNEARWFSLTTRNVNDGQIQGVINKLWGVDTNYKSVSKFHVFDSTNFGYSTGNARG
QAVVNISNAAPFILMARNDKNYWLAFFGEKRAWDKNLAYITEAPSVIRPENVTRETATFNLFFISLGQVGDGKLMV
IGNPHYNSILRCPNGYSWNGGVNKGQCTLNSDPDDMKNFMEVNLRYLSNDRWLPDAKSSMTVGTNLDTVYFKKHG
QVLGNSAPFAFHKDFGTITVKPMTSYGNLNPDEVPLLIILNGFEYVTQWGS DPYSIPLRADTSKPKLTQQDVTDLIA
YMNKGGSVLIMENVMSNLKEESASGFVRLDAAGLSMALNKSVMNNDPQGYPDRVRQRRSTPIWVYERYPAVDGKP
PYTIDDTTKEVIWKYQQENKPDCKPKLEVASWQEEVEGKQVTQFAFI DEADHKTPESLAAAKQRILDAFPGLEVCK
DSDYHYEVNCLERYRPGSGVPVPTGGMYVPQYTQDLGADTAKAMLQAADLGTNIQRLYQHLYFRTNQRQGERLNSV
DLERLYQNMSVWLWNETKYRYEEGKEDELGFKTTFEFLNCYTNNAYVGTQCSAELKKSLLDNKMIYGEESKAGMM
NPSYPLNYMEKPLTRLMLGRSWWDLNIKVDVEKYPGAVSEEGQNVTTETISLYSNPTKWFAGNMQSTGLWAPAQKEV
TIKSNANVPVTVTVALADDLTGREKHEVALNRPRVTCTYSLDASGTVKFKVPYGGLIYIKGNSSTNESASFTFTG
VVKAPFYKDGAWKNDLNSPAPLGELESDAFVYTTPKKNLNASNYTGGLEQFANDLDTFASSMNDFYGRDSESGKHR
MFTYKNLTGHKHRFANDVQISIGDAHSGYPVMNSSFSFNSTTLPTTPLNDWLIW

SEQ ID NO: 83

DTPPVDSGTGSLPEVKPDPTPNPEPTPEPTPDPEPTPEPTPDPEPTPEPEPEPVPTKTGYLTLGGSLRVTDITCN
DESSDGFTFTPGDKVTCVAGNNTTIATFDTQSEAAARSLRAVEKVSFSLEDAQELAGSDNKKSNALSLVTSMNSCPA
NTEQVCLEFSSVIESKRFDLSYKQIDLAPEEFKKLVNEEVENNAATDKAPSTHTSPVVPVTTPGTKPDLNASFVSA
NAEQFYQYQPSIILSEGRVDSQGYGVAGVNYTNSGRGVTGENGEFSFSWGETISFGIDTFELGSVRGNKSTIA
LTELGDEVGRANIDQLIHRYSTTGQNNTRVVPDDVRKVFAYPNVINEIINLSLSNGATLDEGEQEVVNLNPNFIEQ
FKTGQAKEIDTAICTAKTDGCNEARWFSLTTRNVNDGQIQGVINKLWGVDTNYKSVSKFHVFDSTNFGYSTGNARG
QAVVNISNAAPFILMARNDKNYWLAFFGEKRAWDKNLAYITEAPSLVEPENVTRETATFNLFFISLGQVGEKLMV
IGNPHYNSILRCPNGYSWNGGVNKGQCTLNSDPDDMKNFMEVNLRYLSDDKWTDAKASMTVGTNLDTVYFKRHG
QVTGNSAADFHPDFAGISVEHLSSYGDLPQEMPLLIILNGFEYVTQVGNDPYAIPLRADTSKPKLTQQDVTDLIA
YLNKGGSVLIMENVMSNLKEESASGFVRLDAAGLSMALNKSVMNNDPQGYPNRVRQQRATGIWVYERYPAVDGAL
PYTIDSKTGEVKWKYQVENKPDCKPKLEVASWLEDVDGKQETRYAFI DEADHKTEDSLKAAKEKIFAAFPGLKECT
NPAYHYEVNCLERYRPGTGVPTGGMYVPQYTQLSLNDATKAMVQAADLGTNIQRLYQHLYFRTNQRKGERLSSV
DLERLYQNMSVWLWNETSYRYEEGKNDELGFKTTFEFLNCYANDAYAGGTCKSADLKKSLVDNMMIYGDGSSKAGM
MNPSYPLNYMEKPLTRLMLGRSWWDLNIKVDVEKYPGAVSEEGQNVTTETISLYSNPTKWFAGNMQSTGLWAPAQKE
VTIKSNANVPVTVTVALADDLTGREKHEVALNRPRVTCTYSLDASGTVKFKVPYGGLIYIKGNSSTNESASFTFTG
GVVKAPFYKDGAWKNDLNSPAPLGELESDAFVYTTPKKNLNASNYTGGLEQFANDLDTFASSMNDFYGRDETSGKH
RMFTYKNLTGHKHRFTNDVQISIGDAHSGYPVMNSSFSFNSTTLPTTPLNDWLIW

SEQ ID NO: 84

DTPPVDSGTGSLPEVKPDPTPNPEPTPEPTPDPEPTPEPTPDPEPTPEPEPEPVPTKTGYLTLGGSLRVTDITCN
DESSDGFTFTPGDKVTCVAGNNTTIATFDTQSEAAARSLRAVEKVSFSLEDAQELAGSDNKKSNALSLVTSMNSCPA
NTEQVCLEFSSVIESKRFDLSYKQIDLAPEEFKKLVNEEVENNAATDKAPSTHTSPVVPATTGTPKPDNLASFVSA
NAEQFYQYQPTIILSEGRVDSQGDGVGVNYTNSGRGVTGENGEFSFSWGETISFGIDTFELGSVRGNKSTIA
LTELGDEVGRANIDQLIHRYSKAGQNHTRVVPDEVKVFAYPNVINEIINLSLSNGATLGEQEVVNLNPNFIEQ
FKTGQAKEIDTAICTAKTDGCNEARWFSLTTRNVNDGKIQGVINKLWGVDTNYKSVSKFHVFDSTNFGYSTGNARG
QAVVNISNAAPFILMARNDKNYWLAFFGEKRAWDKNLAYITEAPSVIRPENVTRETATFNLFFISLGQVGDGKLMV
IGNPHYNSILRCPNGYSWNGGVNKGQCTLNSDPDDMKNFMEVNLRYLSDDKWTDAKASMTVGTNLDTVYFKRHG
QVTGNSAADFHPDFAGISVEHLSSYGDLPQEMPLLIILNGFEYVTQVGNDPYAIPLRADTSKPKLTQQDVTDLIA
YLNKGGSVLIMENVMSNLKEESASGFVRLDAAGLSMALNKSVMNNDPQGYPNRVRQRRSTPIWVYERYPAVDGKP
PYTIDDTTKEVIWKYQQENKPDCKPKLEVASWQEEVEGKQVTQFAFI DEADHKTPESLAAAKQRILDAFPGLEVCK
DSDYHYEVNCLERYRPGTDVPTGGMYVPQYTQDLSDATKAMLQAADLGTNIQRLYQHLYFRTNQRQGERLNSV
DLERLYQNMSVWLWNETKYRYEEGKEDELGFKTTFEFLNCYTNNAYVGTQCSAELKKSLLDNKMIYGEESKAGMM
NPSYPLNYMEKPLTRLMLGRSWWDLNIKVDVEKYPGVVNTNGETVTQININLSAPTCKWFAGNMQSTGLWAPAQKEV
SIESKATVPVTVTVALADDLTGREKHEVSLNRPRVTCTYDLKANDKVTFKVPYGGLIYIKGDSKEVQSAOFTFTG
VVKAPFYKDGKQWHDLNSPAPLGELESASFVYTTPKKNLNASNYTGGLEQFANDLDTFASSMNDFYGRDSEDGKHR
MFTYKNLPGHKHREFANDVQISIGDAHSGYPVMNSSFSFNSTTLPTTPLNDWLIW

SEQ ID NO: 85

DTPSVDSGSGTLPEVKPDPTPTPEPTPEPTPDPEPTPDPTPDPEPTPEPEPEPVPTKTGYLTLGGSQRVGTGATC
NGESSDGFTFTPGNTVSCVVGSTTIATFNTQSEAAARSLRAVDKVSFSLEDAQELANSENKKTNAISLVTSDDSCPA
DAEQCLTFSSVVDRAFEKLYKQIDLATDNFSKLVNEEVENNAATDKAPSTHTSTVVPVTTTEGTPDLNASFVSA

[0024]

NAEQFYQYQPTTEIILSEGLVDSLGNGVAGVDYYTNSGRGVTDENGKFSFSWGETISFGIDTFELGFSVRGNKSTIAL
LTELGDVEVRGANIDQLIHYSTTGQNNTRVVPDDVRKVFAYEPNVINEIINLSLSNGATLDEGDQNVVLPNEFIEQ
FKTGQAKEIDTAICAKTNGCNEARWFSLTTRNVNDGQIQGVINKLWGVDTNYQSVSKFHVFDSTNFGYSTGNARG
QAVVNISNAAFPILMARNDKNYWLAFGEKRAWDKNELAYITEAPSIQVPEENVTRDTATFNLFFISLGQVGDGKLMV
IGNPHYNSILRCPNGYSWGGGVNSKGECTLSGSDDDMKHFMQNVRLRYLSNDIWQNPNTKSIMTVGTNLENVYFKKAG
QVLGNSAPFAFHEDFTGITVKQLTSYGDNLPEEIPLLILNGFEYVTQWSGDPYAVPLRADTSKPKLTQQDVTDLIA
YLNKGGSVLIMENVMSNLKEESASSFVRLDAAGLSMALNKS VVNNDPQGYPDRVRQOREKGIWVYERYPFVDGKP
PYTIDETTTKEVIWKYQQDNKPDCKPKLEVASWLEDVKGQVKRYAFIDEAEHETNESLEAAKAKIKAFPGLEECK
DPTYHYEVNCLERYRPGTNVPVTGGMYVPRYTQNLNSADTAKAMVQAADLGTNIQRLYQHELYFRTNGRKGERLSSV
DLERLYQNMSVWLWNEIEYSYDSSKEDELGFKTFTFEFLNCYANDAYTKGTLCSAELKQSLIDNKMIYEGESKAGMM
NPSYPLNYMEKPLTRLMLGRSWWDLNIKVDVEKYPGAVSVGGEEVTETISLYSNPTKWFAGNMQSTGLWAPAQKEV
TIKSNANVPVTVTVALADDLTGREKHEVALNRPVRVTKYSLDASGTVKFKVPYGGGLIYIKGNSSTNESASFTFTG
VVKAPFYKDGAWKNLNSPAPLGELESASFVYTTPKKNLNASNYTGGLDQFAKDLDTFASSMNDIFYGRNDEDGKHR
MFTYKNLTGHKHFRTNDVQISIGDAHSGYPVMNSSFSSTNSTLTPTPLNDWLIW

SEQ ID NO: 86

DTPPVDSGTGSLPEVKPDPTNPPEPTPEPTPDPEPTPEPIPDPEPTPEPEPEPVPTKTGYLTLGGSQRTGATCNG
ESSDGFTEFKPGEDVTCVAGNTTIATFNTQSEAARSLRAVEKVSFSLEDAQELAGSDDKKSNAVSLVTSSNSCPANT
EQVCLTFSSVIESKRFDLSLYKQIDLAPEEFKKLVNEEVENNAATDKAPSTHTSPVVPVTTPGTKPDLNASFVSANA
EQFYQYQPTTEIILSEGLVDSQGYGVAGVNYTNSGRGVTEGENGEFSFSWGEAISFGIDTFELGFSVRGNKSTIALT
ELGDVEVRGANIDQLIHYSTTGQNNTRVVPDDVRKVFAYEPNVINEIINLSLSNGATLGEQEQQVNLNEFIEQFN
TGQAKEIDTAICAKTNGCNEARWFSLTTRNVNDGQIQGVINKLWGVDTNYKSVSKFHVFDSTNFGYSTGNARGQA
VVNISNAAFPILMARNDKNYWLAFGEKRAWDKNELAYITEAPSIVRPEENVTRRETASFNLFFISLGQVGDGKLMVIG
NPHYNSILRCPNGYSWNGGVNKDQCTLNSDPDDMKNFEMENVRLRYLSNDRWLPDAKSSMTVGTNLETVYFKKHGQV
LGNSAPFAFHKDFGTITVKPMTSYGNLNPDEVP LLILNGFEYVTQWGS DPYSIPLRADTSKPKLTQQDVTDLIAYM
NKGGSVLIMENVMSNLKEESASGFVRLDAAGLSMALNKS VVNNDPQGYPDRVRQRRSTPIWVYERYPAVDGKPPY
TIDDTTKEVIWKYQQENKPDCKPKLEVASWQEEVEGKQVTQFAFIDEADHKTPESLAAKQRI L DAFPGLEVCKDS
DYHYEVNCLERYRPGTDVPVTGGMYVPQYTQLDLSADTAKAMLQAADLGTNIQRLYQHELYFRTNGRQGERLNSVDL
ERLYQNMSVWLWNETKYRYEEGKEDELGFKTFTFEFLNCYTNAYVGTQCSAELKKS LIDNKMIYGEESKAGMMNP
SYPLNYMEKPLTRLMLGRSWWDLNIKVDVEKYPGVVNTGETVTQININLYSAPT KWFAGNMQSTGLWAPAQKEVSI
ESKSTVPVTVTVALADDLTGREKHEVSLNRPVRVTKYDLKANDKVTFKVPYGGGLIYIKGDSKEVQADFTFTGVV
KAPFYKDGKWQHDLSNPAPLGELESASFVYTTPKKNLNASNYTGGLQFANDLDTFASSMNDIFYGRDSEDGKHRMF
TYKNLPGHKHFRFANDVQISIGDAHSGYPVMNSSFSPNSTLTPTPLNDWLIW

SEQ ID NO: 87

DTPPVDSGTGSLPEVKPDPTNPPEPTPEPTPDPEPTPEPTPDPEPTPEPEPEPVPTKTGYLTLGGSQRTGATCNG
ESSDGFTEFTPGDKVTCVAGNNTTIATFDTQSEAARSLRAVEKVSFSLEDAQELAASDDKKSNAVSLVTSSNSCPAN
TEQVCLTFSSVIESKRFDLSLYKQIDLAPEEFKKLVNEEVENNAATDKAPSTHTSPVVPVTTPGTKPDLNASFVSAN
AEQFYQYQPTTEIILSEGLVDSMGNGVGVNYTSSGRGVTEGENGEFSFSWGETISFGIDTFELGFSVRGNKSTIAL
TELGDVEVRGANIDQLIHYRYSQAGKNDEREVPDVVRKVFAYEPNVINEIINLSLSNGEALSEGQDTERNEFLEQF
ESGQAKEIDTAICDSLGGCNSQRWFSLTARNVNEGQIQGVINKLWGVDDKYKSVTKFHVFDSTNFGYSTGNARGQ
AVVNISNAAFPILMARNDKNYWLAFGEKRAWDKNELAYITEAPSLVEPENVTTRDTATFNLFFISLGQVGEKGLMVI
GNPHYNSILRCPNGYSWEGGVDKNGQCTRNDSNDMKHFMQNVRLRYLSNDKWT PDAKASMTVGTNLDTVYFKRHGQ
VTGNSAEFGFHPDFAGISVEHLSSYGDLD PQKMP LLILNGFEYVTQVGGDPYAVPLRADTSKPKLSQQDVTDLIAY
LNKGGSVLIMENVMSNLKEESASGFVRLDAAGLSMALNKS VVNNDPQGYPDRVRQRRATGIWVYERYPVVEGELP
YTIDSKTGKVTWKYQIDNKPDKPKLEVASWQEEVDGKQVTQFAFIDEADHKTTESLDAAKKILEKFKGLEECKD
STYHYEINCLEYRPGTNVPATGGMYVPRYTQNLNSADTAKAMVQAADLGTNIQRLYQHELYFRTNGRKGERLSSVD
LERLYQNMSVWLWNEIEYSYDSSKEDELGFKTFTFEFLNCYANDAYTGGTQCSDELKKS LVDNNMIYGEKSVNKAGM
MNPSYPLNYMEKPLTRLMLGRSWWDLNIKVDVEKYPGAVS EGEQEVTEISLYSNPTKWFAGNMQSTGLWAPAQKE
VTIKSNADVPVTVTVALADDLTGREKHEVALNRPVKVTKYELKANGEVKFTVPYGGGLIYIKGNSKENNKSASFTF
TGVVVKAPFYKNGAWKNALNSPAPLGELESDAFVYTTPKKNLEASNFTGGVAEFAKDLDTFASSMNDIFYGRNDEDGK
HRMFTYKNLTGHKHFRTNDVQISIGDAHSGYPVMNSSFSSTNSTLTPTPLNDWLIW

SEQ ID NO: 88

DTPPVDSGTGSLPEVKPDPTNPPEPTPEPTPDPEPTPEPIPDPEPTPEPEPEPVPTKTGYLTLGGSQRTGATCNG
ESSDGFTEFKPGEDVTCVAGNTTIATFNTQSEAARSLRAVEKVSFSLEDAQELAGSDDKKSNAVSLVTSSNSCPANT
EQVCLTFSSVIESKRFDLSLYKQIDLAPEEFKKLVNEEVENNAATDKAPSTHTSPVVPVTTPGTKPDLNASFVSANA
EQFYQYQPTTEIILSEGLVDSQGYGVAGVNYTNSGRGVTEGENGEFSFSWGETISFGIDTFELGFSVRGNKSTIALT
ELGDVEVRGANIDQLIHYSTTGQNNTRVVPDDVRKVFAYEPNVINEIINLSLSNGATLGEQEQQVNLNEFIEQFN
TGQAKEIDTAICAKTNGCNEARWFSLTTRNVNDGQIQGVINKLWGVDTNYKSVSKFHVFDSTNFGYSTGNARGQA
VVNISNAAFPILMARNDKNYWLAFGEKRAWDKNELAYITEAPSIVRPEENVTRRETATFNLFFISLGQVGDGKLMVIG
NPHYNSILRCPNGYSWNGGVNKDQCTLNSDPDDMKNFEMENVRLRYLSNDRWLPDAKSNMTVGTNLDTVYFKKHGQV
TGNSAAFGFHPDFAGISVEHLSSYGDLD PQEM P LLILNGFEYVTQVGNDPYAIPLRADTSKPKLTQQDVTDLIAYM

[0025]

NKGGSVLIMENVMSNLKEESASGFVRLDDAAGLSMALNKSVVNNDPQGYPDVRVRRSTPIWVYERYPAVDGKPPY
TIDDTTKEVIWKYQQENKPDCKPKLEVASWQEEVEGKQVTFQAFIDEADHKTPESLAAAKKRILDAFFGLEECKDS
DYHYEVNCLERYPGTGPVPTGGMYVPQYTQLSLNADTAKAMVQAADLGTNIQRLYQHELYFRTNGRKGERLSSVDL
ERLYQNMSVWLWNKIEYRYENDKDDELGFKTFTEFLNCYANNAYDGGTQCSAELKQSLIDNKMIYEGGSKAGMMNP
SYPLNYMEKPLTRLMLGRSOWDLNLIKVDVEKYPGAVSAEGEEVTETINLYSNPTKWFAGNMQSTGLWAPAQQEVS
KSNKVPVTVTVALADDLTGREKHEVALNRPPRVTKTYSLDASGTVKFKVPYGGGLIYIKSDSKEEKSANFTFTGVV
KAPFYKDGKWKNDLKSAPLGELESASFVYTPKKNLEASNYKGLKQFAEDLDTFASSMNDFYGRDGESGKHRMF
TYEALTGHKHRFTNDVQISIGDAHSGYPVMNSSFSNSTTLPTTFLNDWLIW

SEQ ID NO: 89

DTPPVDSGTGSLPEVKPDPTPNPEPTPEPTPDPEPTPEPIPDPEPTPEPEPEPVPTKTGYLTLGGSQRTGATCNG
ESSDGFTEFKPGEDVTCVAGNTTATFNTQSEAARSLRAVEKVSFSLEDAQELAGSDDKKSNAVSLVTSNSCPANT
EQVCLTFSSVIESKRFDLSLYKQIDLAPEEFKKLNVNEEVNNAATDKAPSTHTSPVVPVPTPGTKPDLNASFVSANA
EQFYQYQPTTEILSEGRVDSQGYGVAGVNYTNSGRGVGTGENGEFSFSWGETISFGIDTFELGSVRGNKSTIALT
ELGDEVRGANIDQLIHYRSTTGQNNTRVVPDDVRKVFAYEPNVINEIINLSLSNGATLGEQEVVNLNPNFIEQFN
TGQAKEIDTAICAKTDGCEARWFSLTTRNVNDGQIQGVINKLWGVDTNYKSVSKFHVFDSTNFGSTGNARGQA
VVNISNAAFPILMARNDKNYWLAFGEKRAWDKNELAYITEAPSLVEFENVTRDTATFNLFPFISLGQVGEGLMVG
NPHYNSILRCPNGYSWNGGVNKDGQCTLNSDPDDMKNFENVLRYSDDKWKPDASMTVGTNLDTVYFKRHGQV
TGNSAAFDFHDPDFAGISVEHLSSYGDLDPQEMPLLIINGFEYVTVQVNDPYAIPLRADTSKPKLTQQDVTDLIAYL
NKGGSVLIMENVMSNLKEESASGFVRLDDAAGLSMALNKSVVNNDPQGYPNRVRQQRATGIWVYERYPAVDGALPY
TIDSKTGEVKWKYQVENKPDCKPKLEVASWLEDVVGKQETRYAFIDEADHKTEDSLKAAKEKIFAAFPGLKECTNP
AYHYEVNCLERYPGTGPVPTGGMYVPQYTQLSLNADTAKAMVQAADLGTNIQRLYQHELYFRTNGRKGERLSSVDL
ERLYQNMSVWLWNDSYRYEEGKNDELGFKTFTEFLNCYANNAYAGGTCASDLKSLVDNNMIYGDGSSKAGMMN
PSYPLNYMEKPLTRLMLGRSOWDLNLIKVDVEKYPGAVSEEGQNVTTETISLYSNPTKWFAGNMQSTGLWAPAQKEVT
IKSNANVPVTVTVALADDLTGREKHEVALNRPPRVTKTYSLDASGTVKFKVPYGGGLIYIKGNSSTNESASFTFTGV
VKAPFYKDGAWKNDLNSPAPLGELESDAFVYTPKKNLNASNYTGGLEQFANDLDTFASSMNDFYGRDSEDGKHRM
FTYKNLPGHKHRFTNDVQISIGDAHSGYPVMNSSFSNSTTLPTTFLNDWLIW

SEQ ID NO: 90

DTPPVDSGTGSLPEVKPDPTPNPEPTPEPTPDPEPTPEPIPDPEPTPEPEPEPVPTKTGYLTLGGSQRTGATCNG
ESSDGFTEFKPGEDVTCVAGNTTATFNTQSEAARSLRAVEKVSFSLEDAQELAGSDDKKSNAVSLVTSNSCPANT
EQVCLTFSSVIESKRFDLSLYKQIDLAPEEFKKLNVNEEVNNAATDKAPSTHTSPVVPVPTPGTKPDLNASFVSANA
EQFYQYQPTTEILSEGRVDSQGYGVAGVNYTNSGRGVGTGENGEFSFSWGETISFGIDTFELGSVRGNKSTIALT
ELGDEVRGANIDQLIHYRSTTGQNNTRVVPEDVRKVFAYEPNVINEIINLSLSNGATLGEQEVVNLNPNFIEQFN
TGQAKEIDTAICAKTDGCEARWFSLTTRNVNDGQIQGVINKLWGVDTNYKSVSKFHVFDSTNFGSTGNARGQA
VVNISNAAFPILMARNDKNYWLAFGEKRAWDKNELAYITEAPSIVRPENVTRETATFNLFPFISLGQVGDGKLMVG
NPHYNSILRCPNGYSWNGGVNKDGQCTLNSDPDDMKNFENVLRYSNDRWLPAKSNMTVGTNLDTVYFKKHGQV
TGNSAAFDFHDPDFAGISVEHLSSYGDLDPQEMPLLIINGFEYVTVQVNDPYAIPLRADTSKPKLTQQDVTDLIAYM
NKGGSVLIMENVMSNLKEESASGFVRLDDAAGLSMALNKSVVNNDPQGYPDVRVRRSTPIWVYERYPAVDGKPPY
TIDDTTKEVIWKYQQENKPDCKPKLEVASWQEEVEGKQVTFQAFIDEADHKTPESLAAAKKRILDAFFGLEECKDS
DYHYEVNCLERYPGTGPVPTGGMYVPQYTQLSLNADTAKAMVQAADLGTNIQRLYQHELYFRTNGRKGERLSSVDL
ERLYQNMSVWLWNKIEYRYENDKDDELGFKTFTEFLNCYANNAYDGGTQCSAELKQSLIDNKMIYEGGSKAGMMNP
SYPLNYMEKPLTRLMLGRSOWDLNLIKVDVEKYPGAVSAEGEEVTETINLYSNPTKWFAGNMQSTGLWAPAQQEVS
KSNKVPVTVTVALADDLTGREKHEVALNRPPRVTKTYSLDASGTVKFKVPYGGGLIYIKSDSKEEKSANFTFTGVV
KAPFYKDGKWKNDLKSAPLGELESASFVYTPKKNLEASNYKGLKQFAEDLDTFASSMNDFYGRDGESGKHRMF
TYEALTGHKHRFTNDVQISIGDAHSGYPVMNSSFSNSTTLPTTFLNDWLIW

SEQ ID NO: 91

DTPPVDSGTGSLPEVKPDPTPNPEPTPEPTPDPEPTPDPTPDPEPTPEPEPEPVPTKTGYLTLGGSQRTGATCNG
ESSDGFTEFTPGDKVTCVAGNTTATFDTQSEAARSLRAVEKVSFSLEDAQELAASDDKKSNAVSLVTSNSCPAD
TEQVCLTFSSVIESKRFDLSLYKQIDLAPEEFKKLNVNEEVNNAATDKAPSTHTSPVVPVPTPGTKPDLNASFVSAN
AEQFYQYQPTTEILSEGRVDSQGYGVAGVNYTNSGRGVGTGENGEFSFSWGETISFGIDTFELGSVRGNKSTIAL
TELGDEVRGANIDQLIHYRSTTGQNNTRVVPDDVRKVFAYEPNVINEIINLSLSNGATLDEGDQNVNLPNFIEQF
KTGQAKEIDTAICAKTDGCEARWFSLTTRNVNDGQIQGVINKLWGVDKDYKSVTKFHVFDSTNFGSTGNARGQ
AVVNISNAAFPILMARNDKNYWLAFGEKRAWDKNELAYITEAPSIQPVENVTRDTATFNLFPFISLGQVGEGLMVI
GNPHYNSILRCPNGYSWNGGVNKDGQCTLSGDSDDMKHFMQNVLRYSDDKWTDPKASMTVGTNLDTVYFKRHGQ
VTGNSAEFGFHPDFAGISVEHLSSYGDLDPQEMPLLIINGFEYVTVQVNDPYAIPLRADTSKPKLTQQDVTDLIAY
LNKGGSVLIMENVMSNLKEESASGFVRLDDAAGLSMALNKSVVNTDPQGYPNRVRQQRREKGIWVYERYPAVDSAQ
PYTIDPDTGKWKYQEEGKPDCKPKLEVASWQEDVVGKQVTRYAFIDEAEHSTEESEAAKAKIFEKFPGLQECK
DSTYHYEINCLERRPGTDVPTGGMYVPVRYTQLNLADTAKAMVQAADLGTNIQRLYQHELYFRTNGRKGERLSSV
DLERLYQNMSVWLWNKIEYRYENDKDDELGFKTFTEFLNCYANNAYSEGTQCSADLKKSLVDNNMIYGDGSSKAGM
MNPSYPLNYMEKPLTRLMLGRSOWDLNLIKVDVEKYPGAVSAEGEKVTETISLYSNPTKWFAGNMQSTGLWAPAQQE
VTIESTASVPVTVTVALADDLTGREKHEVALNRPPRVTKTYDLKANDKVTFKVPYGGGLIYIKGNSPKNESAEFTFT

GVVKAPFYKDGWKNALNSPAPLGELESDFVYTAPKNNLNASNYSTDGVAEFAKELDTFASSMNDFYGRDGES
GNHRMFTYKALTGHKHRFANDVQISIGDAHSGYPVMNSSFSTNSTTLPTTPLNDWLIW

SEQ ID NO: 92

DTPPVDSGTGSLPEVKPDPTPNPEPTPEPTPDPEPTPEPTPDPEPTPEPEPEPVPTKTGYLTLGGSRLVTGDITCN
DESSDGFTFTPGDKVTCVAGNNTTIATFDTQSEAARSLRAVEKVSFSLEDAQELAGSDNKKSNALSLVTSMNSCPA
NTEQVCLEFSSVIESKRFDLSYKQIDLAPEEFKKLVNEEVENNAATDKAPSTHTSPVVPATTPGKTPDLNASFVSA
NAEQFYQYQPTTEIILSEGRLVDSQGDGVGVNYYTNSGRGVTGENGEFSFSWGETISFGIDTFELGSVRGNKSTIA
LTELGDEVGRANIDQLIHRYSKAGQNHTRVVPDEVKVFAYPNVINEIINLSLSNGATLGEQVQVNLNPNFIEQ
FKTGQAKEIDTAICAKTDGCNEARWFSLTTRNVNDGQIQGVINKLWGVDTNYKSVSKFHFVHDSTNFGSTGNARG
QAVVNISNAAFPILMARNDKNYWLAFGEKRAWDKNELAYITEAPSIVRPENVTRETATFNLFFISLGQVGDGKLMV
IGNPHYNSILRCPNGYSWNGGVNKGQCTLNSDPDDMKNFENVLRYSNDRWLPDAKSSMTVGTNLDTVYFKKHG
QVLGNSAPFAFHKOFTGITVKPMTSYGNLNPDEVPLLILNGFEYVTQWGSDFYSIPLRADTSKPKLTQQDVTDLIA
YMNKGGSVLIMENVMSNLKEESASGFVRLDDAAGLSMALNKSVMNNDPQGYPDRVRQRRSTPIWVYERYPAVDGKP
PYTIDDTTKEVIWKYQENKPDCKPKLEVASWQEEVEGKQVTQFAFIDEADHKTPESLAAKQRIIDAFPGLEVCK
DSDYHYEVNCLERYPGTGVPTGGMVYPQYTLQDLGADTAKAMLQAADLGTNIQRLYQHLYFRTNGLQGERLNSV
DLERLYQNMSVWLWNETKYRYEEGKEDELGFKTFTEFLNCYTNNAYVGTQCSAELKKSILDNKMIYGEESKAGMM
NPSYPLNYMEKPLTRLMLGRSOWDLNLIKVDVEKYPGVVNTGETVTQININLYSAPTKWFAGNMQSTGLWAPAQQEV
SIESKATVPVTVTVALADDLTGREKHEVSLNRPPRVTKTYDLKANDKVTFKVPYGGIYIKGDSKEVQSADFTFTG
VVKAPFYKDGKQWQDLNSPAPLGELESASFVYTPKKNLNASNYTGGLEQFANDLDTFASSMNDFYGRDSEDEGKHR
MFTYKNLPGHKHRFANDVQISIGDAHSGYPVMNSSFSTNSTTLPTTPLNDWLIW

SEQ ID NO: 93

DTPPVDSGTGSLPEVKPDPTPNPEPTPEPTPDPEPTPEPTPDPEPEPEPEPVPTKTGYLTLGGSQRTVGATCNGES
SDGFTFTPGEDVTCVAGNNTTIATFDTQSEAARSLRAVEKVSFSLEDAQELAASDDKSNVSLVTSSNSCPANTEQ
VCLTFSSVIESKRFDLSYKQIDLAPEEFKKLVNEEVENNAATDKAPSTHTSPVVPVTPGKTPDLNASFVSANAEQ
FYQYQPTTEIILSEGRLVDSMGNGVGVNYYTNSGRGVTGENGKFNFSWGETISFGIDTFELGSVRGNKSTIALTEL
GDEVGRANIDQLIHRYSQAGKNDEREVPDVRKVFAYPNVINEIINLSLSNGEALSEGQDTFERTNEFLEQFESG
QAKEIDTAICDSLGGCNSQRWFSLTARNVNEGQIQGVINKLWGVDKDYKSVTKFHFVHDSTNFGSTGNARGQAVV
NISNAAFPILMARNDKNYWLAFGEKRAWDKNELAYITEAPSLVEPENVTRETATFNLFFISLGQVGEKLMVIGNP
HYNSILRCPNGYSWEGGVOKNGQCTRNDSNDMKHFMQNVLRYSDDKWTDAKASMTVGTNLDTVYFKRHGQVTG
NSAEFGFHPDFAGISVEHLSSYGDLDPOEMPLLIILNGFEYVTQVGNDPYAIPLRADTSKPKLTQQDVTDLIAYLNK
GGSVLIMENVMSNLKEESASGFVRLDDAAGLSMALNKSVMNNDPQGYPNRVRQQRATGIWVYERYPAVDGALPYTI
DSKTGEVKWKYQENKPDCKPKLEVASWLEDVQETRYAFIDEADHKTEDSLKAAKAKIFEKFPGLKECKDPTY
HYEVNCLERYPGTGVPTGGMVYPQYTLQSLNADTAKAMVQAADLGTNIQRLYQHLYFRTNGRKGERLSSVDLER
LYQNMSVWLWNKIEYRYENDKDELGFKTFTEFLNCYANDAYTGGTQCSDELKKSVDNMMIYGEKSVNKAGMMNP
SYPLNYMEKPLTRLMLGRSOWDLNLIKVDVEKYPGAVSAEGEKVTETISLYSNPTKWFAGNMQSTGLWAPAQKEVTI
ESSASVPVTVTVALADDLTGREKHEVALNRPPKVTKYTYDLKANDKVTFKVPYGGIYIKGNPKNESAEFTFTGVV
KAPFYKDGWKNALNSPAPLGELESDAFVYTPKKNLEASNFTGGVAEFAKDLDTFASSMNDFYGRNDEDEGKHRMFT
TYKNLTGHKHRFTNDVQISIGDAHSGYPVMNSSFSTNSTTLPTTPLNDWLIW

SEQ ID NO: 94

DTPPVDSGTGSLPEVKPDPTPNPEPTPEPTPDPEPTPEPIPDPEPTPEPEPEPEPVPTKTGYLTLGGSQRTVGATCNG
ESSDGFTFTPGEDVTCVAGNNTTIATFNTQSEAARSLRAVEKVSFSLEDAQELAASDNKKSNVSLVTSSNSCPADT
EQVCLTFSSVIESKRFDLSYKQIDLAPEEFKKLVNEEVENNAATDKAPSTHTSPVVPVTPGKTPDLNASFVSANA
EQFYQYQPTTEIILSEGRLVDSQGYGVAGVNYTNSGRGVTGENGEFSFSWGETISFGIDTFELGSVRGNKSTIALTEL
ELGDEVGRANIDQLIHRYSTTGQNNTRVVPDDVRKVFAYPNVINEIINLSLSNGATLDEGEQVQVNLNPNFIEQFK
TGQAKEIDTAICAKTDGCNEARWFSLTTRNVNDGQIQGVINKLWGVDTSYKSVSKFHFVHDSTNFGSTGNARGQA
VVNISNAAFPILMARNDKNYWLAFGEKRAWDKNELAYITEAPSIVRPENVTRETATFNLFFISLGQVKGKLMVIG
NPHYNSILRCPNGYSWEGGVOKNGQCTRNDSNDMKHFMQNVLRYSNDKWTDAKASMTVGTNLDTVYFKRHGQV
TGNSAEFGFHPDFAGISVEHLSSYGDLDPOKMPLLIILNGFEYVTQVGGDPYAVPLRADTSKPKLTQQDVTDLIAYM
NKGGSVLIMENVMSNLKEESASGFVRLDDAAGLSMALNKSVMNNDPQGYPDRVRQRRATGIWVYERYPVVEGELPY
TIDSKTGKVTWKYQIDNKPDKPKPKLEVASWQEEVDGKQVTQFAFIDEADHKTTESLDAKKKILEKFKGLEECKDS
TYHYEINCLERYPGTNVPVTGGMVYPRTYTLNLSADTAKAMVQAADLGTNIQRLYQHLYFRTNGRKGERLSSVDL
ERLYQNMSVWLWNEIEYSYSSKEDELGFKTFTEFLNCYANDAYTGGTQCSDELKKSVDNMMIYGEKSVNKAGMM
NPSYPLNYMEKPLTRLMLGRSOWDLNLIKVDVEKYPGAVSAEGEKVTETISLYSNPTKWFAGNMQSTGLWAPAQKEV
TIESSASVPVTVTVALADDLTGREKHEVALNRPPKVTKYTYDLKANDKVTFKVPYGGIYIKGNPKNESAEFTFTG
VVKAPFYKDGWKNALNSPAPLGELESDAFVYTPKKNLEASNFTGGVAEFAKDLDTFASSMNDFYGRNDEDEGKHRMFT
MFTYKNLTGHKHRFTNDVQISIGDAHSGYPVMNSSFSTNSTTLPTTPLNDWLIW

SEQ ID NO: 95

DTPSVDSGSGTLPEVKPDPTPTPEPTPEPTPDPEPTPDPTPDPEPTPEPEPEPVPTKTGYLTLGGSQRTVGATCNG
ESSDGFTFTPGNTVSCVVGSTTIATFNTQSEAARSLRAVDKVSFSLEDAQELANSENKKTNALSLVTSSDSCPADA
EQCLTFSSVVDRAFEKLYKQIDLATDNFSKLVNEEVENNAATDKAPSTHTSTVVPVTTGETKTPDLNASFVSANA

[0027]

EQFYQYQPTTEIILSEGQLVDSLGNVAGVDYYTNSGRGVTDENGKFSFSWGETISFGIDTFELGSVRGNKSTIALT
ELGDEVREGANIDQLIHRYSTTGQNNTRVVPDDVRKVFAEYPNVINEIINLSLSNGATLDEGDQNVVLPNEFIEQFK
TGQAKEIDTAICAKTDGCNEARWFSLTTRNVNDGQIQGVINKLWGVDTNYQSVSKFHVFDSTNFGSTGNARGQA
VVNISNSAFPILMARNDKNYWLAFGEKRAWDKNELAYITEAPSIQVQENVTTRDTATFNLPIISLGQVGEKLMVIG
NPHYNSILRCPNGYSWGGGVNSKGECTLSGDSDDMKHFMQNVRLYLSNDIWQPNTKSIMTVGTNLENVYFKKAGQV
LGNSAPFAFHEDFTGITVKQLTSYGDLNPEEIPLLILNGFEYVTQWSGDPYAVPLRADTSKPKLTQQDVTDLIAYL
NKGGSVLIMENVMSNLKEESASSFVRLLDAAGLSMALNKSVMNNDPQGYPDVRVQRRATGIWVYERYPAADGAQPP
YTIDPNTGEVTKWYQQDNKPDDKPKLEVASWQEEVEGKQVTRYAFIDEAEYTTESLEAAKAKIFEKFPGLQECKD
STYHYEINCLERRPGTDVPTGGMYVPRYTQLNLDADTAKAMVQAADLGTNIQRLYQHELYFRTKGSKGERLNSVD
LERLYQNMSVWLWNDTKYRYEEGKEDELGFKTFTTEFLNCYANDAYAGGTKCSADLKKSLVDNNMIYGDGSSKAGMM
NPSYPLNYMEKPLTRLMLGRSWWDLNIKVDVEKYPGSVSAGGESVTENISLYSNPTKWFAGNMQSTGLWAPAQQDV
TIKSSASVPVTVTVALADLTGREKHEVALNRPPRVTKTYTLEANGEVTFKVPYGGIIYIKGDSKDDVSANFTFTG
VVKAPFYKDGWKNLDSPAPLGELESASFVYTPKKNLEASNFTGGVAEFAKDLDTFASSMNDIFYGRNDEDEGKHR
MFTYKNLTGKHHRFTNDVQISIGDAHSGYPVMNSSFSTNSTTLPTPLNDWLIW

SEQ ID NO: 96

HEVGHNYGLGH

SEQ ID NO: 97

HEVGHNAETP

SEQ ID NO: 98

GGAATTCCATATGTGTGATGGTGGTGGTTCA

SEQ ID NO: 99

CCGCTCGAGGTTGTTACACCGGATTT

SEQ ID NO: 100

GGAATTCCATATGGATCCGCAAGGGTATCC

SEQ ID NO: 101

CCGCTCGAGCTCGGCAGACATCTTATG

SEQ ID NO: 102

ACGACTGGCTGATTTGGCACGCAGTCGGTCATA

SEQ ID NO: 103

GTGCCAAATCAGCCAGTCGTTTCAGCGGCGT

SEQ ID NO: 104

GAAGGAGATATACATATGGATACGCCGTCTGTAGATTCTGG

SEQ ID NO: 105

GTGGTGGTGCTCGAGTTACCAAATCAGCCAGTCGTTTCAGC

SEQ ID NO: 106

GAAGGAGATATACATATGGATACGCCGTCTGTAGATTCTGG

SEQ ID NO: 107

GTGGTGGTGCTCGAGCCAAATCAGCCAGTCGTTTCAGC

SEQ ID NO: 108

CATATGATATCTCCTTCTTAAAGTTAAACAAAATTATTTCTAG

SEQ ID NO: 109

CTCGAGCACCACCACCAC

SEQ ID NO: 110

ICICICICICICICICICICIC

SEQ ID NO: 111

KLKLLLLLLKLK

主要保守

	220	230	240	250	260	270	280
SEQID3	QIDLAPEEFKKLVNEEVENNAATDKAPSTHTSPVVPVTTPGTKPDLNASFVSANAEQFYQYQPTTEIILSE						
SEQID4	QIDLAPEEFKKLVNEEVENNAATDKAPSTHTSPVVPVTTPGTKPDLNASFVSANAEQFYQYQPTTEIILSE						
SEQID12	QIDLAPEEFKKLVNEEVENNAATDKAPSTHTSPVVPVTTPGTKPDLNASFVSANAEQFYQYQPTTEIILSE						
SEQID16	QIDLAPEEFKKLVNEEVENNAATDKAPSTHTSPVVPVTTPGTKPDLNASFVSANAEQFYQYQPTTEIILSE						
SEQID5	QIDLAPEEFKKLVNEEVENNAATDKAPSTHTSPVVPVTTPGTKPDLNASFVSANAEQFYQYQPTTEIILSE						
SEQID14	QIDLAPEEFKKLVNEEVENNAATDKAPSTHTSPVVPVTTPGTKPDLNASFVSANAEQFYQYQPTTEIILSE						
SEQID6	QIDLAPEEFKKLVNEEVENNAATDKAPSTHTSPVVPVTTPGTKPDLNASFVSANAEQFYQYQPTTEIILSE						
SEQID8	QIDLAPEEFKKLVNEEVENNAATDKAPSTHTSPVVPVTTPGTKPDLNASFVSANAEQFYQYQPTTEIILSE						
SEQID9	QIDLAPEEFKKLVNEEVENNAATDKAPSTHTSPVVPVTTPGTKPDLNASFVSANAEQFYQYQPTTEIILSE						
SEQID11	QIDLAPEEFKKLVNEEVENNAATDKAPSTHTSPVVPVTTPGTKPDLNASFVSANAEQFYQYQPTTEIILSE						
SEQID7	QIDLAPEEFKKLVNEEVENNAATDKAPSTHTSPVVPVTTPGTKPDLNASFVSANAEQFYQYQPTTEIILSE						
SEQID13	QIDLAPEEFKKLVNEEVENNAATDKAPSTHTSPVVPVTTPGTKPDLNASFVSANAEQFYQYQPTTEIILSE						
SEQID15	QIDLAPEEFKKLVNEEVENNAATDKAPSTHTSPVVPVTTPGTKPDLNASFVSANAEQFYQYQPTTEIILSE						
SEQID2	QIDLATDNFSKLVNEEVENNAATDKAPSTHTSTVVPVTTEGTPDLNASFVSANAEQFYQYQPTTEIILSE						
SEQID10	QIDLATDNFSKLVNEEVENNAATDKAPSTHTSTVVPVTTEGTPDLNASFVSANAEQFYQYQPTTEIILSE						
	*****::*.*****.***.*** *****:*****						
主要保守	QIDLAPEEFKKLVNEEVENNAATDKAPSTHTSPVVPVTTPGTKPDLNASFVSANAEQFYQYQPTTEIILSE						

	290	300	310	320	330	340	350
SEQID3	GRLVDSMGNGVVGVNYTSSGRGVTGENGKFNFSWGETISFGIDTFELGSVRGNKSTIALTELGDEV RGA						
SEQID4	GRLVDSMGNGVVGVNYTSSGRGVTGENGKFNFSWGETISFGIDTFELGSVRGNKSTIALTELGDEV RGA						
SEQID12	GRLVDSMGNGVVGVNYTSSGRGVTGENGKFNFSWGETISFGIDTFELGSVRGNKSTIALTELGDEV RGA						
SEQID16	GRLVDSQGYGVAGVNYTNSGRGVTGENGEFSFSWGETISFGIDTFELGSVRGNKSTIALTELGDEV RGA						
SEQID5	GRLVDSQGYGVAGVNYTNSGRGVTGENGEFSFSWGETISFGIDTFELGSVRGNKSTIALTELGDEV RGA						
SEQID14	GRLVDSQGYGVAGVNYTNSGRGVTGENGEFSFSWGETISFGIDTFELGSVRGNKSTIALTELGDEV RGA						
SEQID6	GRLVDSQGYGVAGVNYTNSGRGVTGENGEFSFSWGETISFGIDTFELGSVRGNKSTIALTELGDEV RGA						
SEQID8	GRLVDSQGYGVAGVNYTNSGRGVTGENGEFSFSWGETISFGIDTFELGSVRGNKSTIALTELGDEV RGA						
SEQID9	GRLVDSQGDGVGVNYTNSGRGVTGENGEFSFSWGETISFGIDTFELGSVRGNKSTIALTELGDEV RGA						
SEQID11	GRLVDSQGYGVAGVNYTNSGRGVTGENGEFSFSWGEAISFGIDTFELGSVRGNKSTIALTELGDEV RGA						
SEQID7	GRLVDSQGYGVAGVNYTNSGRGVTGENGEFSFSWGETISFGIDTFELGSVRGNKSTIALTELGDEV RGA						
SEQID13	GRLVDSQGYGVAGVNYTNSGRGVTGENGEFSFSWGETISFGIDTFELGSVRGNKSTIALTELGDEV RGA						
SEQID15	GRLVDSQGYGVAGVNYTNSGRGVTGENGEFSFSWGETISFGIDTFELGSVRGNKSTIALTELGDEV RGA						
SEQID2	GQLVDSLGNAGVAGVDYNTNSGRGVTDENGKFSFSWGETISFGIDTFELGSVRGNKSTIALTELGDEV RGA						
SEQID10	GQLVDSLGNAGVAGVDYNTNSGRGVTDENGKFSFSWGETISFGIDTFELGSVRGNKSTIALTELGDEV RGA						
	*:**** * **.*:***.*****.***:*.*****:*****:*****						
主要保守	GRLVDSQGYGVAGVNYTNSGRGVTGENGEFSFSWGETISFGIDTFELGSVRGNKSTIALTELGDEV RGA						

	360	370	380	390	400	410	420
SEQID3	NIDQLIHRYSQAGKNDEREVPDVRKVFAEYPNVINEIINLSLSNGEALSEGDAQTFERTNEFLEQFESGQ						
SEQID4	NIDQLIHRYSQAGKNDEREVPDVRKVFAEYPNVINEIINLSLSNGEALSEGDAQTFERTNEFLEQFESGQ						
SEQID12	NIDQLIHRYSQAGKNDEREVPDVRKVFAEYPNVINEIINLSLSNGEALSEGDAQTFERTNEFLEQFESGQ						
SEQID16	NIDQLIHRYSTTGQNNTRVVPDDVRKVFAEYPNVINEIINLSLSNGATLDEGDQNVVLPNEFIEQFKTGQ						
SEQID5	NIDQLIHRYSTTGQNNTRVVPDDVRKVFAEYPNVINEIINLSLSNGATLDEGDQNVVLPNEFIEQFNTGQ						
SEQID14	NIDQLIHRYSTTGQNNTRVVPDDVRKVFAEYPNVINEIINLSLSNGATLDEGDQNVVLPNEFIEQFNTGQ						
SEQID6	NIDQLIHRYSTTGQNNTRVVPDDVRKVFAEYPNVINEIINLSLSNGATLDEGDQNVVLPNEFIEQFKTGQ						
SEQID8	NIDQLIHRYSTTGQNNTRVVPDDVRKVFAEYPNVINEIINLSLSNGATLDEGDQNVVLPNEFIEQFKTGQ						
SEQID9	NIDQLIHRYSKAGQNHTRVVPDEVKVFAYPNVINEIINLSLSNGATLDEGDQNVVLPNEFIEQFKTGQ						
SEQID11	NIDQLIHRYSTTGQNNTRVVPDDVRKVFAEYPNVINEIINLSLSNGATLDEGDQNVVLPNEFIEQFNTGQ						
SEQID7	NIDQLIHRYSTTGQNNTRVVPDDVRKVFAEYPNVINEIINLSLSNGATLDEGDQNVVLPNEFIEQFKTGQ						
SEQID13	NIDQLIHRYSTTGQNNTRVVPDDVRKVFAEYPNVINEIINLSLSNGATLDEGDQNVVLPNEFIEQFNTGQ						
SEQID15	NIDQLIHRYSTTGQNNTRVVPDDVRKVFAEYPNVINEIINLSLSNGATLDEGDQNVVLPNEFIEQFNTGQ						
SEQID2	NIDQLIHRYSTTGQNNTRVVPDDVRKVFAEYPNVINEIINLSLSNGATLDEGDQNVVLPNEFIEQFKTGQ						
SEQID10	NIDQLIHRYSTTGQNNTRVVPDDVRKVFAEYPNVINEIINLSLSNGATLDEGDQNVVLPNEFIEQFKTGQ						
	*****:***. * **: ***** *****:***.***.***:*****:***						
主要保守	NIDQLIHRYSTTGQNNTRVVPDDVRKVFAEYPNVINEIINLSLSNGATLDEGDQNVVLPNEFIEQFKTGQ						

	430	440	450	460	470	480	490
SEQID3	AKEIDTAICDSLGGCNSQRWFSLTARNVNEGQIQGVINKLWGVDKDYKSVTKFHVHFDSTNFGSTGNAR						
SEQID4	AKEIDTAICDSLGGCNSQRWFSLTARNVNDGQIQGVINKLWGVDTNYKSVSKFHVHFDSTNFGSTGNAR						
SEQID12	AKEIDTAICDSLGGCNSQRWFSLTARNVNEGQIQGVINKLWGVDKDYKSVTKFHVHFDSTNFGSTGNAR						
SEQID16	AKEIDTAICAKTDGCEARWFSLTARNVNDGQIQGVINKLWGVDKDYKSVTKFHVHFDSTNFGSTGNAR						
SEQID5	AKEIDTAICAKTDGCEARWFSLTARNVNDGQIQGVINKLWGVDTNYKSVSKFHVHFDSTNFGSTGNAR						
SEQID14	AKEIDTAICAKTDGCEARWFSLTARNVNDGQIQGVINKLWGVDTNYKSVSKFHVHFDSTNFGSTGNAR						
SEQID6	AKEIDTAICAKTDGCEARWFSLTARNVNDGQIQGVINKLWGVDTNYKSVSKFHVHFDSTNFGSTGNAR						
SEQID8	AKEIDTAICAKTDGCEARWFSLTARNVNDGQIQGVINKLWGVDTNYKSVSKFHVHFDSTNFGSTGNAR						
SEQID9	AKEIDTAICAKTDGCEARWFSLTARNVNDGQIQGVINKLWGVDTNYKSVSKFHVHFDSTNFGSTGNAR						
SEQID11	AKEIDTAICAKTDGCEARWFSLTARNVNDGQIQGVINKLWGVDTNYKSVSKFHVHFDSTNFGSTGNAR						
SEQID7	AKEIDTAICAKTDGCEARWFSLTARNVNDGQIQGVINKLWGVDTNYKSVSKFHVHFDSTNFGSTGNAR						
SEQID13	AKEIDTAICAKTDGCEARWFSLTARNVNDGQIQGVINKLWGVDTNYKSVSKFHVHFDSTNFGSTGNAR						
SEQID15	AKEIDTAICAKTDGCEARWFSLTARNVNDGQIQGVINKLWGVDTNYKSVSKFHVHFDSTNFGSTGNAR						
SEQID2	AKEIDTAICAKTDGCEARWFSLTARNVNDGQIQGVINKLWGVDTNYQSVSKFHVHFDSTNFGSTGNAR						
SEQID10	AKEIDTAICAKTNGCEARWFSLTARNVNDGQIQGVINKLWGVDTNYQSVSKFHVHFDSTNFGSTGNAR						
主要保守	***** . ***. *****:*****:*****:*****:*****:*****:*****:*****						

	500	510	520	530	540	550	560
SEQID3	GQAVVNISNAAFPILMARNDKNYWLAFGKRAWDKNELAYITEAPSLVEPENVTTRDTATFNLPFISLGQV						
SEQID4	GQAVVNISNAAFPILMARNDKNYWLAFGKRAWDKNELAYITEAPSLVEPENVTTRDTATFNLPFISLGQV						
SEQID12	GQAVVNISNAAFPILMARNDKNYWLAFGKRAWDKNELAYITEAPSLVEPENVTTRDTATFNLPFISLGQV						
SEQID16	GQAVVNISNAAFPILMARNDKNYWLAFGKRAWDKNELAYITEAPSIQPENVTTRDTATFNLPFISLGQV						
SEQID5	GQAVVNISNAAFPILMARNDKNYWLAFGKRAWDKNELAYITEAPSLVEPENVTTRDTATFNLPFISLGQV						
SEQID14	GQAVVNISNAAFPILMARNDKNYWLAFGKRAWDKNELAYITEAPSLVEPENVTTRDTATFNLPFISLGQV						
SEQID6	GQAVVNISNAAFPILMARNDKNYWLAFGKRAWDKNELAYITEAPSLVEPENVTTRDTATFNLPFISLGQV						
SEQID8	GQAVVNISNAAFPILMARNDKNYWLAFGKRAWDKNELAYITEAPSLVEPENVTTRDTATFNLPFISLGQV						
SEQID9	GQAVVNISNAAFPILMARNDKNYWLAFGKRAWDKNELAYITEAPSIQPENVTRETATFNLPFISLGQV						
SEQID11	GQAVVNISNAAFPILMARNDKNYWLAFGKRAWDKNELAYITEAPSIQPENVTRETATFNLPFISLGQV						
SEQID7	GQAVVNISNAAFPILMARNDKNYWLAFGKRAWDKNELAYITEAPSIQPENVTRETATFNLPFISLGQV						
SEQID13	GQAVVNISNAAFPILMARNDKNYWLAFGKRAWDKNELAYITEAPSIQPENVTRETATFNLPFISLGQV						
SEQID15	GQAVVNISNAAFPILMARNDKNYWLAFGKRAWDKNELAYITEAPSIQPENVTRETATFNLPFISLGQV						
SEQID2	GQAVVNISNAAFPILMARNDKNYWLAFGKRAWDKNELAYITEAPSIQPENVTTRDTATFNLPFISLGQV						
SEQID10	GQAVVNISNAAFPILMARNDKNYWLAFGKRAWDKNELAYITEAPSIQPENVTTRDTATFNLPFISLGQV						
主要保守	*****:*****:*****:*****:*****:*****:*****:*****						

	570	580	590	600	610	620	630
SEQID3	GEGKLMVIGNPHYNSILRCPNGYSWEGGVNDKNGQCTRNSDSNMKNHFMQNVRLRLSDDKUTPDAKASMTV						
SEQID4	GEGKLMVIGNPHYNSILRCPNGYSWEGGVNDKNGQCTRNSDSNMKNHFMQNVRLRLSDDKUTPDAKASMTV						
SEQID12	GEGKLMVIGNPHYNSILRCPNGYSWEGGVNDKNGQCTRNSDSNMKNHFMQNVRLRLSDDKUTPDAKASMTV						
SEQID16	GEGKLMVIGNPHYNSILRCPNGYSWEGGVNDKNGQCTLSGSDSNMKNHFMQNVRLRLSDDKUTPDAKASMTV						
SEQID5	GEGKLMVIGNPHYNSILRCPNGYSWEGGVNDKNGQCTLSGSDSNMKNFMENVRLRLSDDKUTPDAKASMTV						
SEQID14	GEGKLMVIGNPHYNSILRCPNGYSWEGGVNDKNGQCTLSGSDSNMKNFMENVRLRLSDDKUTPDAKASMTV						
SEQID6	GEGKLMVIGNPHYNSILRCPNGYSWEGGVNDKNGQCTLSGSDSNMKNFMENVRLRLSDDKUTPDAKASMTV						
SEQID8	GEGKLMVIGNPHYNSILRCPNGYSWEGGVNDKNGQCTLSGSDSNMKNFMENVRLRLSDDKUTPDAKASMTV						
SEQID9	GEGKLMVIGNPHYNSILRCPNGYSWEGGVNDKNGQCTLSGSDSNMKNFMENVRLRLSDDKUTPDAKASMTV						
SEQID11	GEGKLMVIGNPHYNSILRCPNGYSWEGGVNDKNGQCTLSGSDSNMKNFMENVRLRLSNDRLPDAKASMTV						
SEQID7	GEGKLMVIGNPHYNSILRCPNGYSWEGGVNDKNGQCTLSGSDSNMKNFMENVRLRLSNDRLPDAKASMTV						
SEQID13	GEGKLMVIGNPHYNSILRCPNGYSWEGGVNDKNGQCTLSGSDSNMKNFMENVRLRLSNDRLPDAKASMTV						
SEQID15	GEGKLMVIGNPHYNSILRCPNGYSWEGGVNDKNGQCTLSGSDSNMKNFMENVRLRLSNDRLPDAKASMTV						
SEQID2	GEGKLMVIGNPHYNSILRCPNGYSWEGGVNSKGECTLSGSDSNMKNHFMQNVRLRLSNDIWPNTKSIMTV						
SEQID10	GEGKLMVIGNPHYNSILRCPNGYSWEGGVNSKGECTLSGSDSNMKNHFMQNVRLRLSNDIWPNTKSIMTV						
主要保守	*****:*****:*****:*****:*****:*****:*****:*****						

	780	790	800	810	820	830	840
SEQID3	PNRVRQQRATGIWVYERYPAVDGALP-YTIDSKTG	EVKWKYQVENKPD	DKPKLEVASWLEDVDGKQETRY				
SEQID4	PNRVRQQRATGIWVYERYPAVDGALP-YTIDSKTG	EVKWKYQVENKPD	DKPKLEVASWLEDVDGKQETRY				
SEQID12	PDRVRQRRATGIWVYERYPVVEGELP-YTIDSKTG	KVTWKYQIDNKP	DKPKLEVASWQEEVDGKQVTQF				
SEQID16	PNRVRQQRATGIWVYERYPAVDSAQPPYTIDPDTG	KVTWKYQEEGKPD	DKPKLEVASWQEDVDGKQVTRY				
SEQID5	PNRVRQQRATGIWVYERYPAVDGALP-YTIDSKTG	EVKWKYQVENKPD	DKPKLEVASWLEDVDGKQETRY				
SEQID14	PNRVRQQRATGIWVYERYPAVDGALP-YTIDSKTG	EVKWKYQVENKPD	DKPKLEVASWLEDVDGKQETRY				
SEQID6	PNRVRQQRATGIWVYERYPAVDGALP-YTIDSKTG	EVKWKYQVENKPD	DKPKLEVASWLEDVDGKQETRY				
SEQID8	PNRVRQQRATGIWVYERYPAVDGALP-YTIDSKTG	EVKWKYQVENKPD	DKPKLEVASWLEDVDGKQETRY				
SEQID9	PNRVRQRRSTPIWVYERYPAVDGKPP-YTIDDTTKE	VIWKYQQENKPD	DKPKLEVASWQEEVEGKQVTQF				
SEQID11	PDRVRQRRSTPIWVYERYPAVDGKPP-YTIDDTTKE	VIWKYQQENKPD	DKPKLEVASWQEEVEGKQVTQF				
SEQID7	PDRVRQRRSTPIWVYERYPAVDGKPP-YTIDDTTKE	VIWKYQQENKPD	DKPKLEVASWQEEVEGKQVTQF				
SEQID13	PDRVRQRRSTPIWVYERYPAVDGKPP-YTIDDTTKE	VIWKYQQENKPD	DKPKLEVASWQEEVEGKQVTQF				
SEQID15	PDRVRQRRSTPIWVYERYPAVDGKPP-YTIDDTTKE	VIWKYQQENKPD	DKPKLEVASWQEEVEGKQVTQF				
SEQID2	PDRVRQRRATGIWVYERYPAADGAQPPYTIDPNTG	EVTKYQQDNKP	DKPKLEVASWQEEVEGKQVTRY				
SEQID10	PDRVRQQRATGIWVYERYPAVDGALP-PPTYIDETTKE	VIWKYQQDNKPD	DKPKLEVASWLEDVDGKQVKRY				
	*:*****: . ***** .: . * **** * : * **** :.***.***** *:**** .:.						
主要保守	PNRVRQQRATGIWVYERYPAVDGALPPTYIDSKTG						

	850	860	870	880	890	900	910
SEQID3	AFIDEADHKTE	DSLKAAKAKI	FEKFPGLKEC	KDPTYHYE	VNCLEYPGTG	VPVTGGMYVP	QYTQLSLNAD
SEQID4	AFIDEADHKTE	DSLKAAKAKI	FEKFPGLKEC	KDPTYHYE	VNCLEYPGTG	VPVTGGMYVP	QYTQLSLNAD
SEQID12	AFIDEADHKTE	SLDAKKKILE	KFKGLEECKD	STYHYEIN	CLEYPGTNVP	ATGGMYVPRY	TQLNLSAD
SEQID16	AFIDEAEHSTE	ESLEAAKAKI	FEKFPGLQEC	KDSTYHYE	INCLERRPGT	DVPVTGGMYV	PRYTQLNLDA
SEQID5	AFIDEADHKTE	DSLKAAKEKIF	AAFPGLKECT	NPAYHYE	VNCLEYPGTG	VPVTGGMYVP	QYTQLSLNAD
SEQID14	AFIDEADHKTE	DSLKAAKEKIF	AAFPGLKECT	NPAYHYE	VNCLEYPGTG	VPVTGGMYVP	QYTQLSLNAD
SEQID6	AFIDEADHKTE	DSLKAAKEKIF	AAFPGLKECT	NPAYHYE	VNCLEYPGTG	VPVTGGMYVP	QYTQLSLNAD
SEQID8	AFIDEADHKTE	DSLKAAKEKIF	AAFPGLKECT	NPAYHYE	VNCLEYPGTG	VPVTGGMYVP	QYTQLSLNAD
SEQID9	AFIDEADHKTE	PESLAAAKQRI	LDAFFGLEVC	KDSYHYE	VNCLEYPGTG	VPVTGGMYVP	QYTQLDLSAD
SEQID11	AFIDEADHKTE	PESLAAAKQRI	LDAFFGLEVC	KDSYHYE	VNCLEYPGTG	VPVTGGMYVP	QYTQLDLSAD
SEQID7	AFIDEADHKTE	PESLAAAKQRI	LDAFFGLEVC	KDSYHYE	VNCLEYPGTG	VPVTGGMYVP	QYTQLDLGAD
SEQID13	AFIDEADHKTE	PESLAAAKQRI	LDAFFGLEVC	KDSYHYE	VNCLEYPGTG	VPVTGGMYVP	QYTQLSLNAD
SEQID15	AFIDEADHKTE	PESLAAAKQRI	LDAFFGLEVC	KDSYHYE	VNCLEYPGTG	VPVTGGMYVP	QYTQLSLNAD
SEQID2	AFIDEAEYTTE	ESLEAAKAKI	FEKFPGLQEC	KDSTYHYE	INCLERRPGT	DVPVTGGMYV	PRYTQLNLDA
SEQID10	AFIDEAEHETNE	SLAAKAKI	KAFFGLEECK	DPTYHYE	VNCLEYPGTN	VPVTGGMYVPR	YTQLNLSAD
主要保守	*****:	* : ** ** *	: * : * : * : .	****:****	***:***	*****:*****	*****:***
	AFIDEADHKTE	ESLKA	AKA	KIF2	AFPGL	EECKD	STYHYE

	920	930	940	950	960	970	980
SEQID3	TAKAMVQAADL	GTNIQRLYQHE	LYFRTNGRKGE	RLSSVDLERLY	QNM	SVWLWNKIE	RYENDKDDDEL
SEQID4	TAKAMVQAADL	GTNIQRLYQHE	LYFRTNGRKGE	RLSSVDLERLY	QNM	SVWLWNKIE	RYENDKDDDEL
SEQID12	TAKAMVQAADL	GTNIQRLYQHE	LYFRTNGRKGE	RLSSVDLERLY	QNM	SVWLWNEIE	YSYSSKEDEL
SEQID16	TAKAMVQAADL	GTNIQRLYQHE	LYFRTNGRKGE	RLSSVDLERLY	QNM	SVWLWNKIE	RYENDKDDDEL
SEQID5	TAKAMVQAADL	GTNIQRLYQHE	LYFRTNGRKGE	RLSSVDLERLY	QNM	SVWLWNTSY	RYEEGKNDEL
SEQID14	TAKAMVQAADL	GTNIQRLYQHE	LYFRTNGRKGE	RLSSVDLERLY	QNM	SVWLWNTSY	RYEEGKNDEL
SEQID6	TAKAMVQAADL	GTNIQRLYQHE	LYFRTNGRKGE	RLSSVDLERLY	QNM	SVWLWNTSY	RYEEGKNDEL
SEQID8	TAKAMVQAADL	GTNIQRLYQHE	LYFRTNGRKGE	RLSSVDLERLY	QNM	SVWLWNTSY	RYEEGKNDEL
SEQID9	TAKAMVQAADL	GTNIQRLYQHE	LYFRTNGRKGE	RLSSVDLERLY	QNM	SVWLWNETKY	RYEEGKEDEL
SEQID11	TAKAMVQAADL	GTNIQRLYQHE	LYFRTNGRKGE	RLSSVDLERLY	QNM	SVWLWNETKY	RYEEGKEDEL
SEQID7	TAKAMVQAADL	GTNIQRLYQHE	LYFRTNGRKGE	RLSSVDLERLY	QNM	SVWLWNETKY	RYEEGKEDEL
SEQID13	TAKAMVQAADL	GTNIQRLYQHE	LYFRTNGRKGE	RLSSVDLERLY	QNM	SVWLWNKIE	RYENDKDDDEL
SEQID15	TAKAMVQAADL	GTNIQRLYQHE	LYFRTNGRKGE	RLSSVDLERLY	QNM	SVWLWNKIE	RYENDKDDDEL
SEQID2	TAKAMVQAADL	GTNIQRLYQHE	LYFRTNGRKGE	RLSSVDLERLY	QNM	SVWLWNTKY	RYEEGKEDEL
SEQID10	TAKAMVQAADL	GTNIQRLYQHE	LYFRTNGRKGE	RLSSVDLERLY	QNM	SVWLWNEIE	YSYSSKEDEL
主要保守	*****:*****	*****:*****	*****:*****	*****:*****	*****:*****	*****:*****	*****:*****
	TAKAMVQAADL	GTNIQRLYQHE	LYFRTNGRKGE	RLSSVDLERLY	QNM	SVWLWN3TE	RYEEGKEDEL

	990	1000	1010	1020	1030	1040	1050
SEQID3	TFTEFLNCYAN	DAYTGGTQCS	DELKKS	SLVDNNMIYGE	KS	VN	KAGMMNPSYPL
SEQID4	TFTEFLNCYAN	DAYTGGTQCS	DELKKS	SLVDNNMIYGE	KS	VN	KAGMMNPSYPL
SEQID12	TFTEFLNCYAN	DAYTGGTQCS	DELKKS	SLVDNNMIYGE	KS	VN	KAGMMNPSYPL
SEQID16	TFTEFLNCYAN	NAYSEGTQCS	ADLKKSLVD	NNMIYGDGSS	-KAGMMNPSY	PLNYMEKPL	TRLMLGRSWWD
SEQID5	TFTEFLNCYAN	DAYAGGTQCS	ADLKKSLVD	NNMIYGDGSS	-KAGMMNPSY	PLNYMEKPL	TRLMLGRSWWD
SEQID14	TFTEFLNCYAN	DAYAGGTQCS	ADLKKSLVD	NNMIYGDGSS	-KAGMMNPSY	PLNYMEKPL	TRLMLGRSWWD
SEQID6	TFTEFLNCYAN	DAYAGGTQCS	ADLKKSLVD	NNMIYGDGSS	-KAGMMNPSY	PLNYMEKPL	TRLMLGRSWWD
SEQID8	TFTEFLNCYAN	DAYAGGTQCS	ADLKKSLVD	NNMIYGDGSS	-KAGMMNPSY	PLNYMEKPL	TRLMLGRSWWD
SEQID9	TFTEFLNCYTN	NAYVG-TQCS	AELKKS	SLIDNKMIYGE	ESS-KAGMMNPSY	PLNYMEKPL	TRLMLGRSWWD
SEQID11	TFTEFLNCYTN	NAYVG-TQCS	AELKKS	SLIDNKMIYGE	ESS-KAGMMNPSY	PLNYMEKPL	TRLMLGRSWWD
SEQID7	TFTEFLNCYTN	NAYVG-TQCS	AELKKS	SLIDNKMIYGE	ESS-KAGMMNPSY	PLNYMEKPL	TRLMLGRSWWD
SEQID13	TFTEFLNCYAN	NAYDGGTQCS	AELKKS	SLIDNKMIYGE	-GS-KAGMMNPSY	PLNYMEKPL	TRLMLGRSWWD
SEQID15	TFTEFLNCYAN	NAYDGGTQCS	AELKKS	SLIDNKMIYGE	-GS-KAGMMNPSY	PLNYMEKPL	TRLMLGRSWWD
SEQID2	TFTEFLNCYAN	DAYAGGTQCS	ADLKKSLVD	NNMIYGDGSS	-KAGMMNPSY	PLNYMEKPL	TRLMLGRSWWD
SEQID10	TFTEFLNCYAN	DAYTKGTLCS	AELKKS	SLIDNKMIYGE	GS--KAGMMNPSY	PLNYMEKPL	TRLMLGRSWWD
主要保守	*****:***	* ** :***:***:***:***	:*****	*****:*****	*****:*****	*****:*****	*****:*****
	TFTEFLNCYAN	DAYAGGTQCS	AELKKS	SLVDNNMIYGE	GSSNKAGMMNPSY	PLNYMEKPL	TRLMLGRSWWD

	1060	1070	1080	1090	1100	1110	1120
SEQID3	LN	IKVD	VEKYP	GAVSA	EGEKVT	TETISL	YSNPTKWFAGNMQSTGLWAPAQKEVTI
SEQID4	LN	IKVD	VEKYP	GAVSA	EGEKVT	TETISL	YSNPTKWFAGNMQSTGLWAPAQKEVTI
SEQID12	LN	IKVD	VEKYP	GAVSE	EGQEV	TETISL	YSNPTKWFAGNMQSTGLWAPAQKEVTI
SEQID16	LN	IKVD	VEKYP	GAVSA	EGEKVT	TETISL	YSNPTKWFAGNMQSTGLWAPAQKEVTI
SEQID5	LN	IKVD	VEKYP	GAVSE	EGQNV	TETISL	YSNPTKWFAGNMQSTGLWAPAQKEVTI
SEQID14	LN	IKVD	VEKYP	GAVSE	EGQNV	TETISL	YSNPTKWFAGNMQSTGLWAPAQKEVTI
SEQID6	LN	IKVD	VEKYP	GAVSE	EGQNV	TETISL	YSNPTKWFAGNMQSTGLWAPAQKEVTI
SEQID8	LN	IKVD	VEKYP	GAVSE	EGQNV	TETISL	YSNPTKWFAGNMQSTGLWAPAQKEVTI
SEQID9	LN	IKVD	VEKYP	GVVNT	NGETVT	QININ	LYSAPT
SEQID11	LN	IKVD	VEKYP	GVVNT	NGETVT	QININ	LYSAPT
SEQID7	LN	IKVD	VEKYP	GAVSE	EGQNV	TETISL	YSNPTKWFAGNMQSTGLWAPAQKEVTI
SEQID13	LN	IKVD	VEKYP	GAVSA	EGEV	TETIN	LYSAPT
SEQID15	LN	IKVD	VEKYP	GAVSA	EGEV	TETIN	LYSAPT
SEQID2	LN	IKVD	VEKYP	GSVSA	KGESVT	ENISL	YSNPTKWFAGNMQSTGLWAPAQDVTIKSSASVPVT
SEQID10	LN	IKVD	VEKYP	GAVSV	GGEEV	TETISL	YSNPTKWFAGNMQSTGLWAPAQKEVTI
*****	*****	*****	*****	*****	*****	*****	*****
主要保守	LN	IKVD	VEKYP	GAVS	EGENV	TETISL	YSNPTKWFAGNMQSTGLWAPAQKEVTI

	1130	1140	1150	1160	1170	1180	1190
SEQID3	DL	TGRE	KHEVAL	NRPPK	VTKTY	ELKANG	EVKFTVPYGG
SEQID4	DL	TGRE	KHEVAL	NRPPK	VTKTY	ELKANG	EVKFTVPYGG
SEQID12	DL	TGRE	KHEVAL	NRPPK	VTKTY	ELKANG	EVKFTVPYGG
SEQID16	DL	TGRE	KHEVAL	NRPPK	VTKTY	DLKAND	KVTFKVPYGG
SEQID5	DL	TGRE	KHEVAL	NRPPR	VTKTYS	LASGT	VKFKVPYGG
SEQID14	DL	TGRE	KHEVAL	NRPPR	VTKTYS	LASGT	VKFKVPYGG
SEQID6	DL	TGRE	KHEVAL	NRPPR	VTKTYS	LASGT	VKFKVPYGG
SEQID8	DL	TGRE	KHEVAL	NRPPR	VTKTYS	LASGT	VKFKVPYGG
SEQID9	DL	TGRE	KHEVSL	NRPPR	VTKTY	DLKAND	KVTFKVPYGG
SEQID11	DL	TGRE	KHEVSL	NRPPR	VTKTY	DLKAND	KVTFKVPYGG
SEQID7	DL	TGRE	KHEVAL	NRPPR	VTKTYS	LASGT	VKFKVPYGG
SEQID13	DL	TGRE	KHEVAL	NRPPR	VTKTYS	LASGT	VKFKVPYGG
SEQID15	DL	TGRE	KHEVAL	NRPPR	VTKTYS	LASGT	VKFKVPYGG
SEQID2	DL	TGRE	KHEVAL	NRPPR	VTKTY	LEANG	EVTFKVPYGG
SEQID10	DL	TGRE	KHEVAL	NRPPR	VTKTYS	LASGT	VKFKVPYGG
*****	*****	*****	*****	*****	*****	*****	*****
主要保守	DL	TGRE	KHEVAL	NRPPR	VTKTYS	LASGT	VKFKVPYGG

	1200	1210	1220	1230	1240	1250	1260
SEQID3	WK	NALNS	PAPLGE	ESDAF	VYTT	PKKNLE	AS---NFTGGVAEFAKDLDTF
SEQID4	WK	NALNS	PAPLGE	ESDAF	VYTT	PKKNLE	AS---NYKGGQEQFAEELDTF
SEQID12	WK	NALNS	PAPLGE	ESDAF	VYTT	PKKNLE	AS---NFTGGVAEFAKDLDTF
SEQID16	WK	NALNS	PAPLGE	ESDSF	VYTT	APKNNL	NASNYSNYTDGVAEFAKELDTF
SEQID5	WK	NALNS	PAPLGE	ESDAF	VYTT	PKKNL	NAS---NYTGGLEQFANDLDTF
SEQID14	WK	NALNS	PAPLGE	ESDAF	VYTT	PKKNL	NAS---NYTGGLEQFANDLDTF
SEQID6	WK	NALNS	PAPLGE	ESDAF	VYTT	PKKNL	NAS---NYTGGLEQFANDLDTF
SEQID8	WK	NALNS	PAPLGE	ESDAF	VYTT	PKKNL	NAS---NYTGGLEQFANDLDTF
SEQID9	WQ	HD	LNS	PAPLGE	ESAS	FVYTT	PKKNLNAS---NYTGGLEQFANDLDTF
SEQID11	WQ	HD	LNS	PAPLGE	ESAS	FVYTT	PKKNLNAS---NYTGGLEQFANDLDTF
SEQID7	WK	NALNS	PAPLGE	ESDAF	VYTT	PKKNL	NAS---NYTGGLEQFANDLDTF
SEQID13	WK	NALNS	PAPLGE	ESAS	FVYTT	PKKNLE	AS---NYKGGKQFAEDLDTF
SEQID15	WK	NALNS	PAPLGE	ESAS	FVYTT	PKKNLE	AS---NYKGGKQFAEDLDTF
SEQID2	WK	NALNS	PAPLGE	ESAS	FVYTT	PKKNLE	AS---NFTGGVAEFAKDLDTF
SEQID10	WK	NALNS	PAPLGE	ESAS	FVYTT	PKKNL	NAS---NYTGGLEQFAKDLDTF
*****	*****	*****	*****	*****	*****	*****	*****
主要保守	WK	NALNS	PAPLGE	ESDAF	VYTT	PKKNL	NASNYSNYTGGLEQFANDLDTF

	1270	1280	1290	1300	1310	1320	1330
SEQID3	TYKNLTG	HKHRTND	VQISIGDA	HSGYPVM	NSSFSTNST	TLPTTPLN	DWLIWHEV
SEQID4	TYKNLTG	HKHRTND	VQISIGDA	HSGYPVM	NSSFSTNST	TLPTTPLN	DWLIWHEA
SEQID12	TYKNLTG	HKHRTND	VQISIGDA	HSGYPVM	NSSFSTNST	TLPTTPLN	DWLIWHEV
SEQID16	TYKALTG	HKHRTND	VQISIGDA	HSGYPVM	NSSFSTNST	TLPTTPLN	DWLIWHEV
SEQID5	TYKNLPG	HKHRTND	VQISIGDA	HSGYPVM	NSSFSPNST	TLPTTPLN	DWLIWHEV
SEQID14	TYKNLPG	HKHRTND	VQISIGDA	HSGYPVM	NSSFSPNST	TLPTTPLN	DWLIWHEV
SEQID6	TYKNLPG	HKHRTND	VQISIGDA	HSGYPVM	NSSFSPNST	TLPTTPLN	DWLIWHEV
SEQID8	TYKNLTG	HKHRTND	VQISIGDA	HSGYPVM	NSSFSTNST	TLPTTPLN	DWLIWHEV
SEQID9	TYKNLPG	HKHRTND	VQISIGDA	HSGYPVM	NSSFSPNST	TLPTTPLN	DWLIWHEV
SEQID11	TYKNLPG	HKHRTND	VQISIGDA	HSGYPVM	NSSFSPNST	TLPTTPLN	DWLIWHEV
SEQID7	TYKNLTG	HKHRTND	VQISIGDA	HSGYPVM	NSSFSPNST	TLPTTPLN	DWLIWHEV
SEQID13	TYEALTG	HKHRTND	VQISIGDA	HSGYPVM	NSSFSPNST	TLPTTPLN	DWLIWHEV
SEQID15	TYEALTG	HKHRTND	VQISIGDA	HSGYPVM	NSSFSPNST	TLPTTPLN	DWLIWHEV
SEQID2	TYKNLTG	HKHRTND	VQISIGDA	HSGYPVM	NSSFSTNST	TLPTTPLN	DWLIWHEV
SEQID10	TYKNLTG	HKHRTND	VQISIGDA	HSGYPVM	NSSFSTNST	TLPTTPLN	DWLIWHEV
主要保守	** : *.*****:*****.*****.*****.*****						
	TYKNLTG	HKHRTND	VQISIGDA	HSGYPVM	NSSFSPNST	TLPTTPLN	DWLIWHEV

	1340	1350	1360	1370	1380	1390	1400
SEQID3	EVANNVL	ALYMQDR	YLGKMN	RVADDIT	VAPEYLEE	SNGQAWA	RGGAGDR
SEQID4	EVANNVL	ALYMQDR	YLGKMN	RVADDIT	VAPEYLEE	SNNQAWA	RGGAGDR
SEQID12	EVANNVL	ALYMQDR	YLGKMN	RVADDIT	VAPEYLEE	SNNQAWA	RGGAGDR
SEQID16	EVANNVL	ALYMQDR	YLGKMN	RVADDIT	VAPEYLD	ESNGQAW	RGGAGDR
SEQID5	EVANNVL	ALYMQDR	YLGKMN	RVADDIT	VAPEYLEE	SNNQAWA	RGGAGDR
SEQID14	EVANNVL	ALYMQDR	YLGKMN	RVADDIT	VAPEYLEE	SNNQAWA	RGGAGDR
SEQID6	EVANNVL	ALYMQDR	YLGKMN	RVADDIT	VAPEYLEE	SNGQAWA	RGGAGDR
SEQID8	EVANNVL	ALYMQDR	YLGKMN	RVADDIT	VAPEYLEE	SNGQAWA	RGGAGDR
SEQID9	EVANNVL	ALYMQDR	YLGKMN	RVADDIT	VAPEYLEE	SNGQAWA	RGGAGDR
SEQID11	EVANNVL	ALYMQDR	YLGKMN	RVADDIT	VAPEYLEE	SNGQAWA	RGGAGDR
SEQID7	EVANNVL	ALYMQDR	YLGKMN	RVADDIT	VAPEYLEE	SNGQAWA	RGGAGDR
SEQID13	EVANNVL	ALYMQDR	YLGKMN	RVADDIT	VAPEYLEE	SNGQAWA	RGGAGDR
SEQID15	EVANNVL	ALYMQDR	YLGKMN	RVADDIT	VAPEYLEE	SNGQAWA	RGGAGDR
SEQID2	EVANNVL	ALYMQDR	YLGKMN	RVADDIT	VAPEYLD	ESNGQAW	RGGAGDR
SEQID10	EVANNVL	ALYMQDR	YLGKMN	RVADDIT	VAPEYLD	ESNGQAW	RGGAGDR
主要保守	*****:***.*****:****.***						
	EVANNVL	ALYMQDR	YLGKMN	RVADDIT	VAPEYLEE	SNGQAWA	RGGAGDR

	1410	1420	1430	1440	1450	1460	1470
SEQID3	PEGD-LPK	FYSRE	EGMKGWN	LFLMHRK	ARGDEV	GKTFGER	NYCAES
SEQID4	PEGN-LPK	FYSRE	EGMKGWN	LFLMHRK	ARGDEV	GKTFGER	NYCAES
SEQID12	PDGTPLP	EFYSRE	EGMKGWN	LFLMHRK	ARGDEV	SNDKFGG	RNYCAE
SEQID16	PDGE-LPK	FYSDR	KMGKWN	LFLMHRK	ARGDDV	SNDKFGG	RNYCAE
SEQID5	PDGTPLP	EFYSRE	EGMKGWN	LFLMHRK	ARGDEV	SNDKFGG	KNYCAE
SEQID14	PDGTPLP	EFYSRE	EGMKGWN	LFLMHRK	ARGDEV	SNDKFGG	KNYCAE
SEQID6	PDGTPLP	EFYSRE	EGMKGWN	LFLMHRK	ARGDEV	SNDKFGG	KNYCAE
SEQID8	PEGE-LPK	FFSDR	EGMKGWN	LFLMHRK	ARGDDV	GDKTFGG	KNYCAE
SEQID9	PDGTPLP	EFYSRE	EGMKGWN	LFLMHRK	ARGDEV	SNDKFGG	KNYCAE
SEQID11	PDGTPLP	EFYSRE	EGMKGWN	LFLMHRK	ARGDEV	SNDKFGG	KNYCAE
SEQID7	PEGE-LPK	FFSDR	EGMKGWN	LFLMHRK	ARGDDV	GDKTFGG	KNYCAE
SEQID13	PEGS-LPA	FYSRE	EGMKGWN	LFLMHRK	ARGDDV	GDKTFGN	RNYCAE
SEQID15	PEGS-LPA	FYSRE	EGMKGWN	LFLMHRK	ARGDDV	GDKTFGN	RNYCAE
SEQID2	PDGE-LPK	FYSDR	KMGKWN	LFLMHRK	ARGDDV	GNSTFGG	KNYCAE
SEQID10	PDGK-LPA	FYSRE	EGMKGWN	LFLMHRK	ARGDDV	GNSTFGG	KNYCAE
主要保守	*** ** *:***:***.*** :*****:***.*****:***						
	PDGTPLP	2FYSRE	EGMKGWN	LFLMHRK	ARGDEV	GDKTFGG	KNYCAE

图 1

图 2



图 3

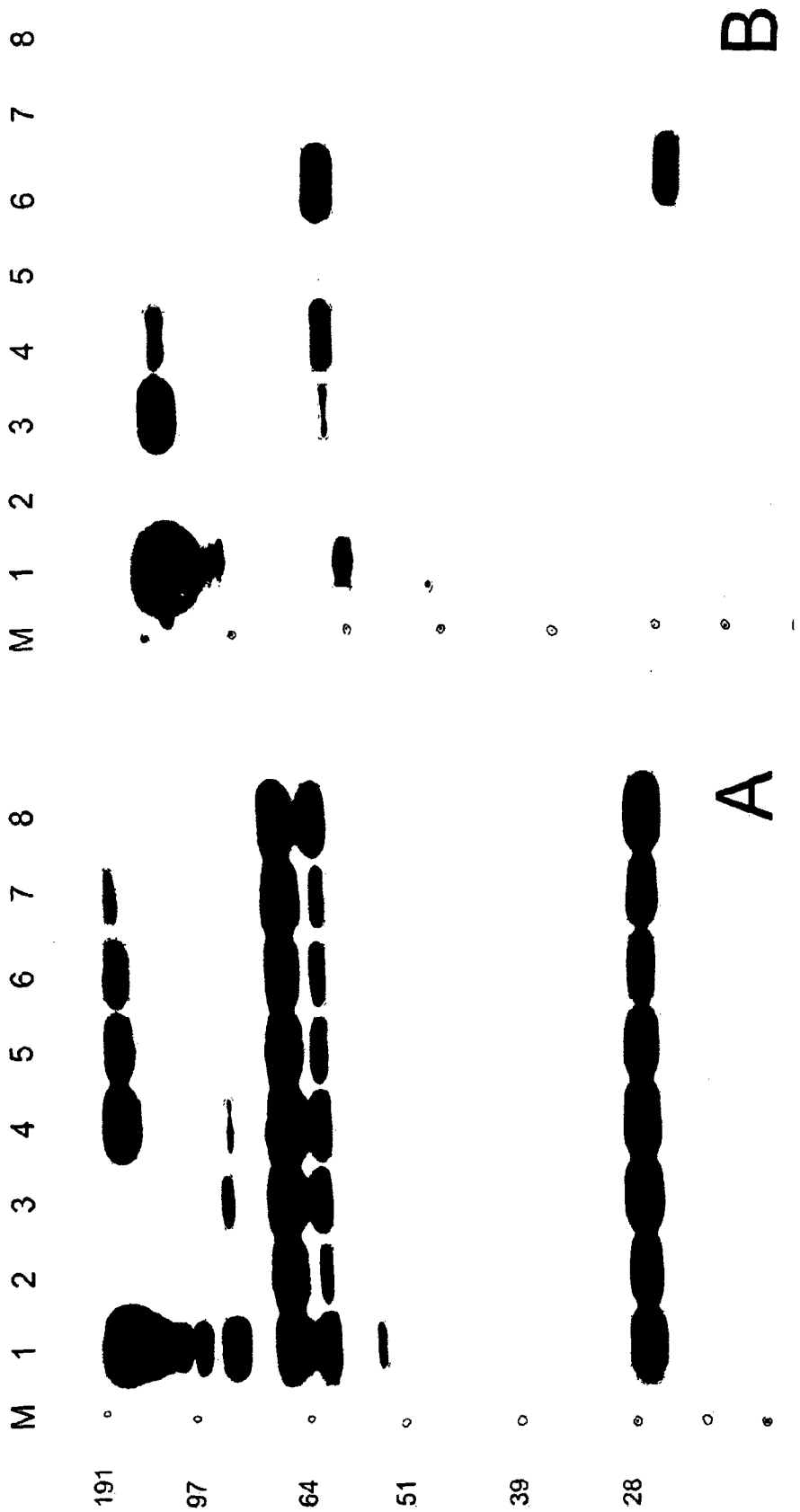


图 4

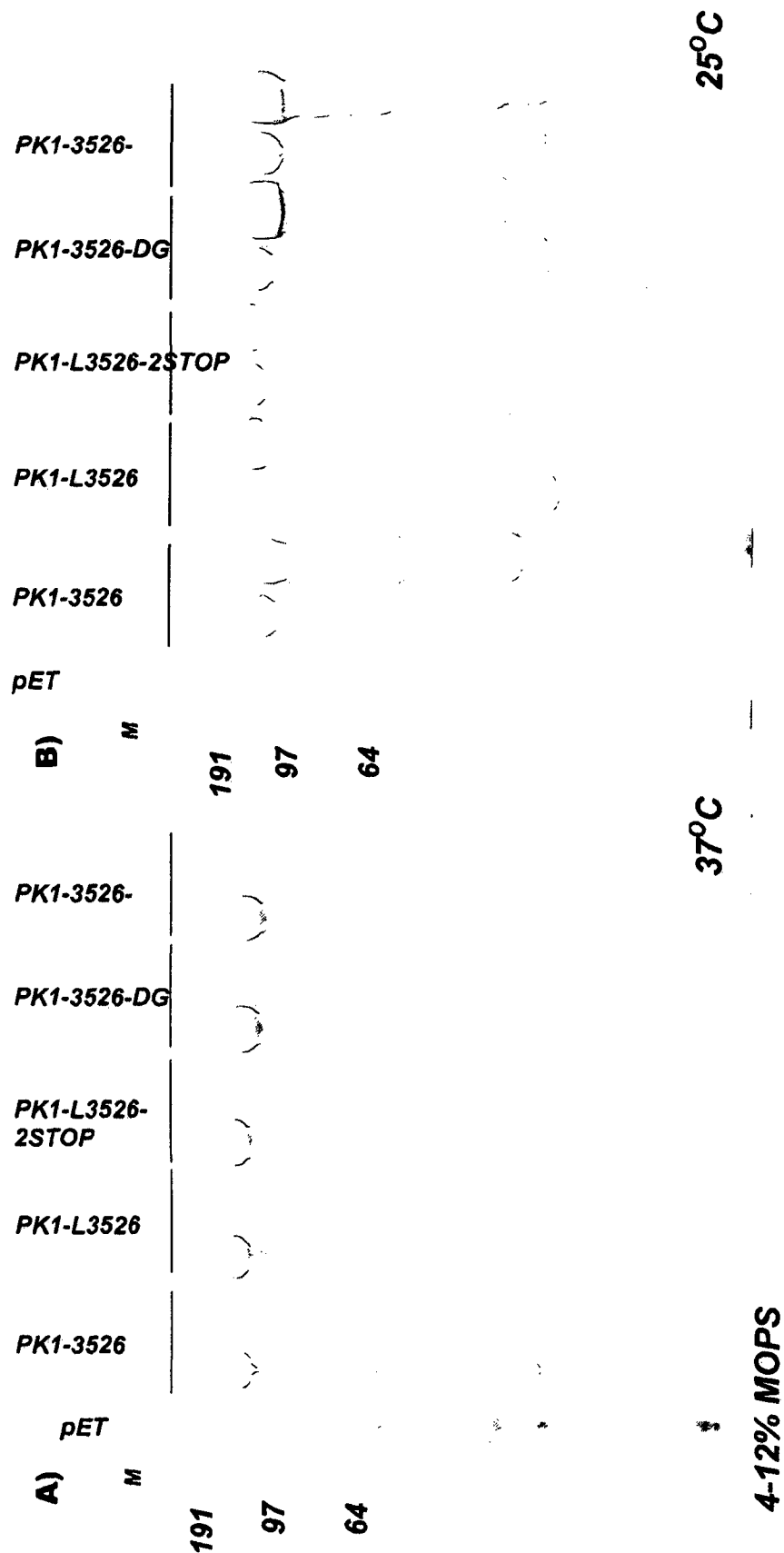


图 5

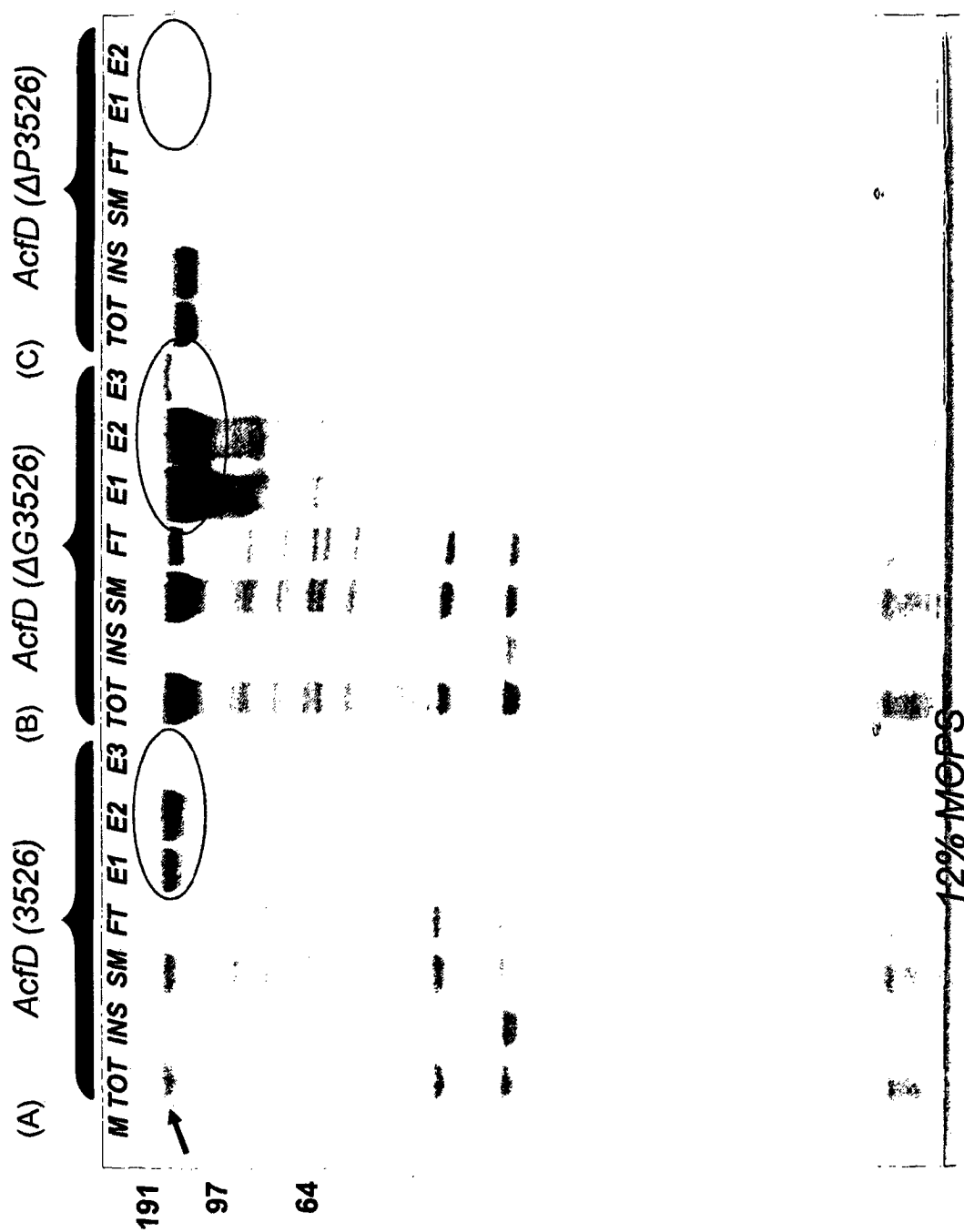


图 6

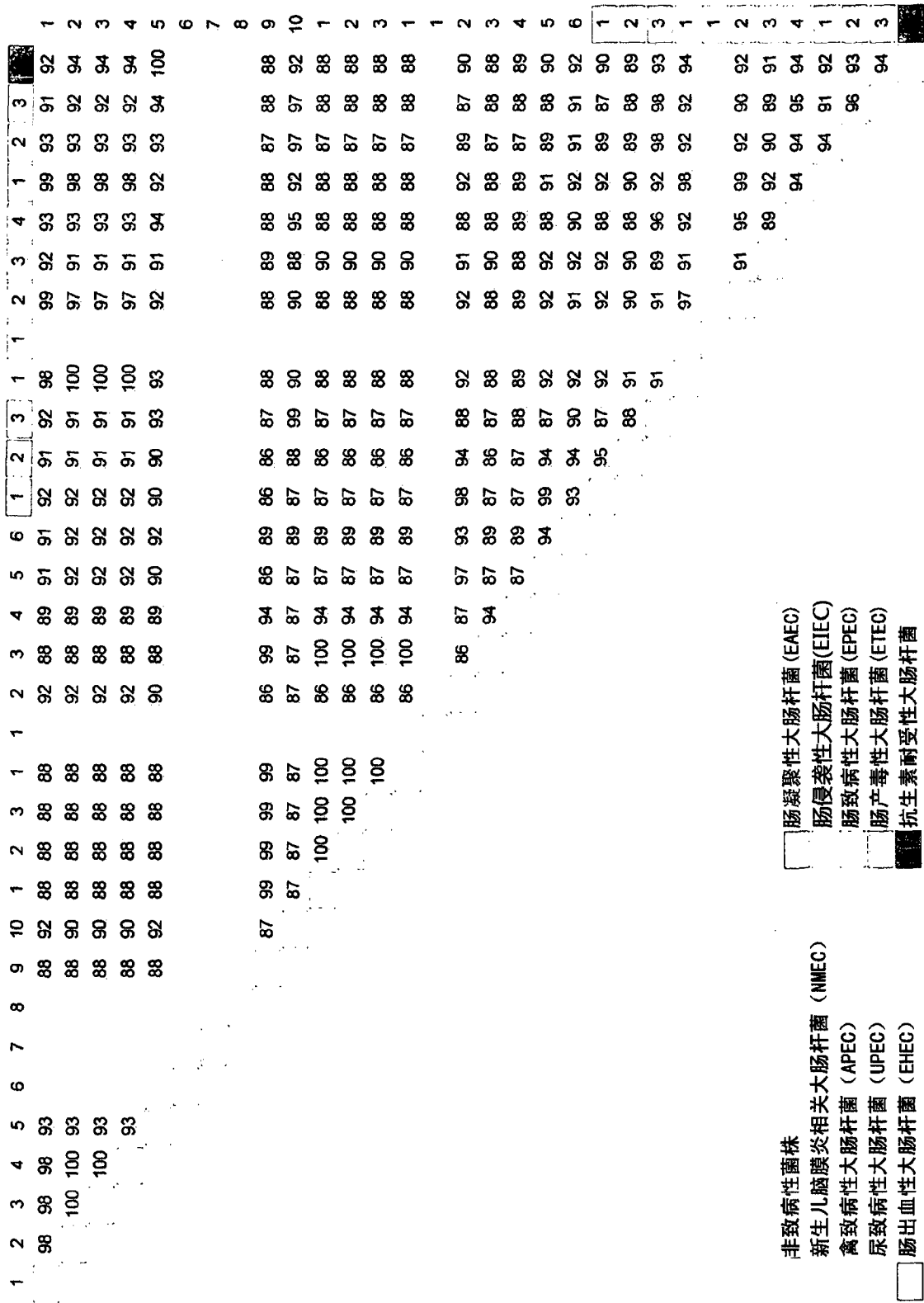


图 7

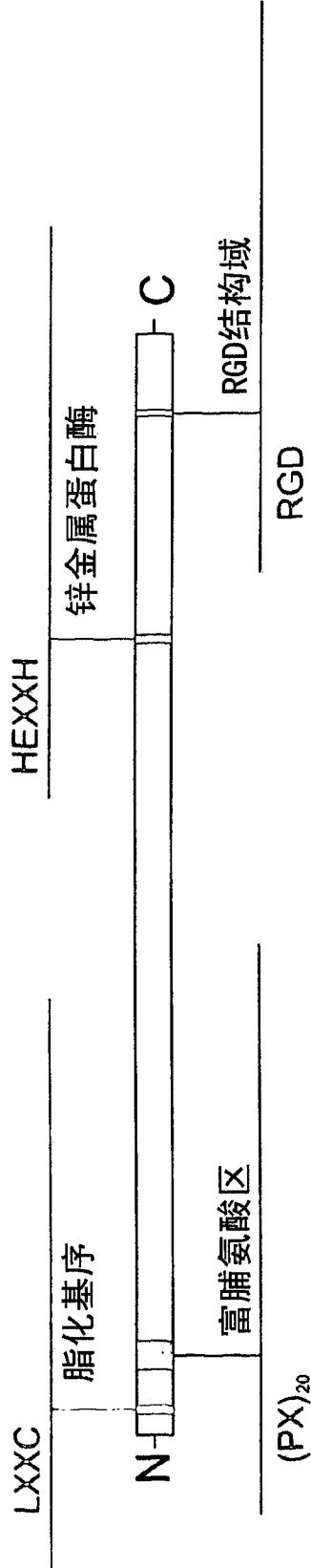


图 8

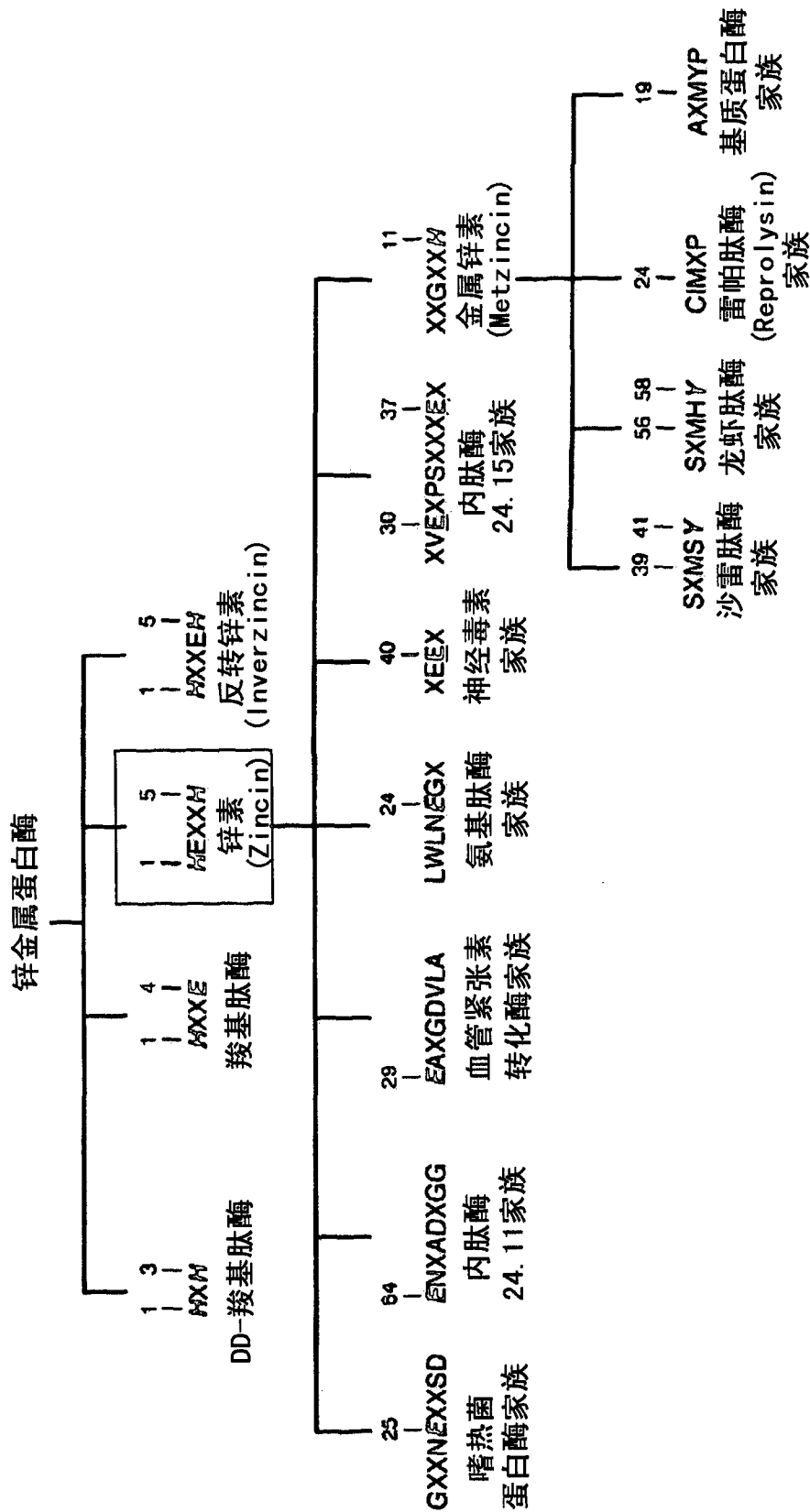


图 9

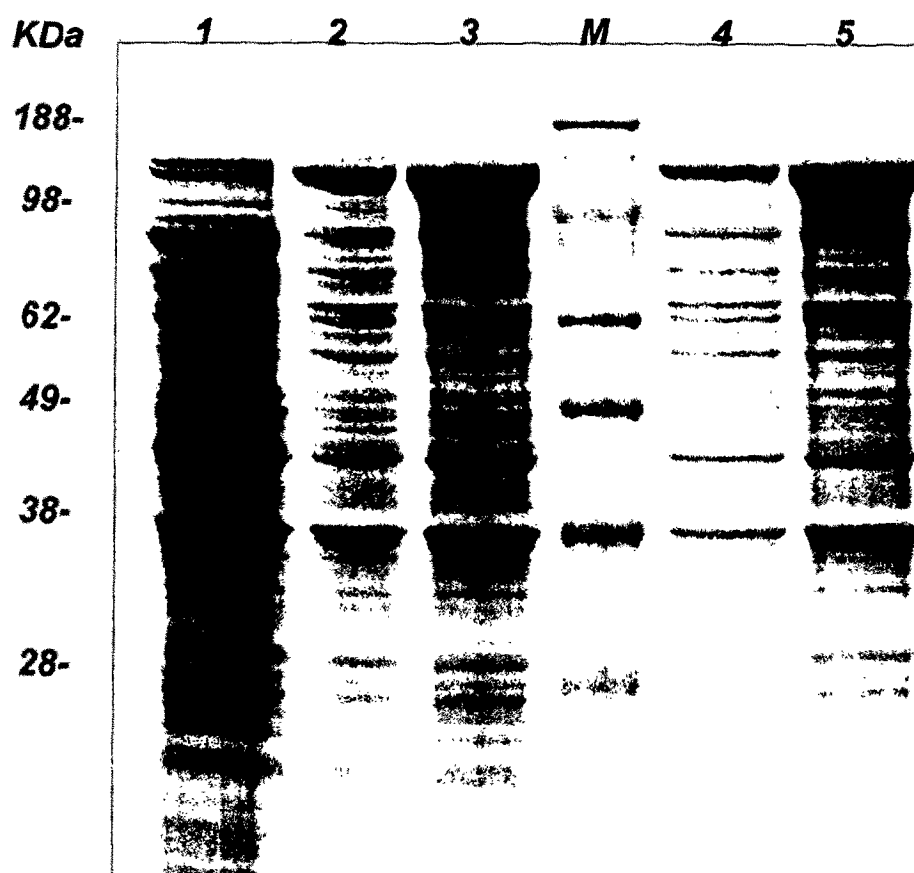


图 10