



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0121815
(43) 공개일자 2022년09월01일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C12N 1/20 (2006.01) C07K 14/805 (2006.01)
C12N 1/38 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C12N 1/20 (2021.05)
C07K 14/805 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2022-7021803
(22) 출원일자(국제) 2020년11월25일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2022년06월27일
(86) 국제출원번호 PCT/US2020/062167
(87) 국제공개번호 WO 2021/108502
국제공개일자 2021년06월03일
(30) 우선권주장
62/941,076 2019년11월27일 미국(US)
63/008,233 2020년04월10일 미국(US)

(71) 출원인
에벨로 바이오사이언시즈, 인크.
미국 02139 메사추세츠주 캄브릿지 메모리얼 드라
이브 620
(72) 발명자
크라비츠, 발레리아
미국 02139 메사추세츠주 캄브릿지 메모리얼 드라
이브 620 에벨로 바이오사이언시즈, 인크. 내
레이, 마나스
미국 02139 메사추세츠주 캄브릿지 메모리얼 드라
이브 620 에벨로 바이오사이언시즈, 인크. 내
시조바, 마리아
미국 02139 메사추세츠주 캄브릿지 메모리얼 드라
이브 620 에벨로 바이오사이언시즈, 인크. 내
(74) 대리인
양영준, 이상남

전체 청구항 수 : 총 56 항

(54) 발명의 명칭 **헤모글로빈-의존성 박테리아를 배양하기 위한 방법 및 조성물**

(57) 요약

햄-함유 폴리펩타이드(예컨대, 동물로부터 공급되지 않고/않거나 재조합적으로 생성될 수 있는 햄-함유 폴리펩타이드)와 함께 박테리아(예컨대, 헤모글로빈-의존성 박테리아)를 배양시키는 것과 관련된 조성물 및 방법이 본 명세서에 제공된다.

(52) CPC특허분류

C12N 1/38 (2013.01)

C07K 2319/21 (2013.01)

C07K 2319/23 (2013.01)

C07K 2319/43 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

헤모글로빈-의존성 박테리아를 배양시키는 방법으로서, 헴-함유 폴리펩타이드를 포함하는 성장 배지에서 상기 헤모글로빈-의존성 박테리아를 인큐베이션시키는 단계를 포함하되, 상기 헴-함유 폴리펩타이드는:

- (i) 물고기 폴리펩타이드;
- (ii) 조류(avian) 폴리펩타이드; 또는
- (iii) 비-동물-유래 폴리펩타이드

인, 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 헴-함유 폴리펩타이드는 헤모글로빈인, 방법.

청구항 3

제2항에 있어서, 상기 헤모글로빈은 공생 헤모글로빈, 비-공생 헤모글로빈 및/또는 절단된 헤모글로빈인, 방법.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 헴-함유 폴리펩타이드는 레그헤모글로빈(leghemoglobin)인, 방법.

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 헴-함유 폴리펩타이드는 미오글로빈인, 방법.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 헴-함유 폴리펩타이드는 물고기 폴리펩타이드인, 방법.

청구항 7

제6항에 있어서, 상기 어류는 초어(*Ctenopharyngodon*), 멸치(*Engraulis*), 큰머리잉어(*Hypophthalmichthys*), 잉어(*Cyprinus*), 명태(*Theragra*), 오레오크로미스(*Oreochromis*), 대두어(*Hypophthalmichthys nobilis*), 가다랑어(*Katsuwonus*), 카틀라(*Catla*), 붕어(*Carassius*), 살모(*Salmo*), 청어(*Clupea*), 고등어(*Scomber*), 라베오(*Labeo*), 트리키우루스(*Trichiurus*), 가두스(*Gadus*), 사르디나(*Sardina*), 말로투스(*Mallotus*), 카노스(*Chanos*), 고등어, 연어(*Oncorhynchus*), 청어, 프로캄바루스(*Procambarus*), 브레보오르티아(*Brevoortia*), 밴댕이(*Sardinella*), 강청어(*Mylopharyngodon*), 가물치(*Channa*), 대구(*Gadus*), 콩치(*Cololabis*), 전갱이(*Trachurus*), 농어(*Larimichthys*), 멜라노그람무스(*Melanogrammus*), 메기(*Silurus*), 스프라투스(*Sprattus*), 시리누스(*Cirrhinus*), 이크타룰루스(*Ictalurus*), 마이크로메시스티우스(*Micromesistius*), 테누알로사(*Tenualosa*), 갯장어(*Muraenesox*), 정어리(*Sardinops*), 세텐그라우리스(*Cetengraulis*), 폴라키우스, 점다랑어(*Euthynnus*), 줄무늬고등어(*Rastrelliger*), 드렁허리(*Monopterus*), 민대구(*Merluccius*), 줄무늬고등어, 미꾸리(*Misgurnus*), 쏘가리(*Siniperca*), 선농어(*Lates*), 정어리, 물천구(*Harpadon*), 삼치(*Scomberomorus*), 에트말로사(*Ethmalosa*), 오레오크로미스, 브레보오르티아, 오피스토네마(*Opisthonema*), 새가라지(*Selar*), 셀라로이데스(*Selaroides*) 또는 까나리(*Ammodytes*) 속인, 방법.

청구항 8

제6항 또는 제7항에 있어서, 상기 물고기 폴리펩타이드는 재조합적으로 발현된, 방법.

청구항 9

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 헴-함유 폴리펩타이드는 조류 폴리펩타이드인, 방법.

청구항 10

제9항에 있어서, 상기 새는 갈루스(*Gallus*), 멜레아그리스(*Meleagris*), 오리(*Anas*), 기러기(*Anser*), 흑기러기(*Branta*), 흰기러기(*Chen*), 아겔라스테스(*Agelastes*), 누미다(*Numida*), 구테라(*Guttera*), 아크릴리움(*Acryllium*) 또는 콜럼바(*Columba*) 속인, 방법.

청구항 11

제9항 또는 제10항에 있어서, 상기 조류 폴리펩타이드는 재조합적으로 발현된, 방법.

청구항 12

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 비-동물-유래 폴리펩타이드는 식물(예를 들어, 콩), 박테리아, 사이아노박테리아, 진균, 조류(algae), 곡물, 협과 및/또는 원생동물로부터 정제된, 방법.

청구항 13

제12항에 있어서, 상기 비-동물-유래 폴리펩타이드는 아라비도시스(*Arabidopsis*), 니코티아나(*Nicotiana*), 아시도보락스(*Acidovorax*), 아퀴펙스(*Aquifex*), 써모필러스(*Thermophilus*), 바실러스, 에스케리키아(*Escherichia*), 브레비바실러스(*Brevibacillus*), 코리네박테리움(*Corynebacterium*), 프리고리박테리움(*Frigoribacterium*), 메틸아시디필룸(*Methylococcus*), 리조븀(*Rhizobium*), 시네코코커스(*Synechococcus*), 시네코시스티스(*Synechocystis*), 노스톡(*Nostoc*), 푸사리움(*Fusarium*), 아스퍼질러스(*Aspergillus*), 사카로마이세스(*Saccharomyces*), 피키아(*Pichia*), 쉬조사카로마이세스(*Schizosaccharomyces*), 트리코더마(*Trichoderma*), 마이셀리오테라(*Myceliophthora*), 클루이베라(*Kluyvera*), 클라미도모나스(*Chlamydomonas*), 오리자(*Oryza*), 마그나포르테(*Magnaporthe*), 제아(*Zea*), 호르데움(*Hordeum*), 글리신(*Glycine*), 시세르(*Cicer*), 파세올루스(*Phaseolus*), 루피누스(*Lupinus*), 메디카고(*Medicago*), 브라시카(*Brassica*), 트리티쿰(*Triticum*), 고시피움(*Gossypium*), 지자니아(*Zizania*), 헬리안투스(*Helianthus*), 베타(*Beta*), 페니세툼(*Pennisetum*), 케노포디움(*Chenopodium*), 세사뮴(*Sesamum*), 리눔(*Linum*), 비냐(*Vigna*), 리시너스(*Ricinus*), 피섬(*Pisum*), 테트라하이메나(*Tetrahymena*) 또는 파라메시움(*Paramecium*) 속의 유기체로부터 정제된, 방법.

청구항 14

제12항 또는 제13항에 있어서, 상기 비-동물-유래 폴리펩타이드는 상기 글리신(*Glycine*) 속의 유기체로부터 정제된, 방법.

청구항 15

제12항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 비-동물-유래 폴리펩타이드는 콩 레그헤모글로빈인, 방법.

청구항 16

제15항에 있어서, 상기 콩 레그헤모글로빈은 콩 뿌리 또는 콩 뿌리혹으로부터 정제된, 방법.

청구항 17

제15항에 있어서, 상기 콩 레그헤모글로빈은 재조합적으로 발현된, 방법.

청구항 18

제1항 내지 제5항 및 제12항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 비-동물-유래 폴리펩타이드는 재조합적으로 발현된, 방법.

청구항 19

제1항 내지 제5항 및 제12항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 헴-함유 폴리펩타이드는 서열번호 1 내지 29, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 114 중 임의의 하나, 또는 이들의 조합의 아미노산 서열과 적어도 70% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는, 방법.

청구항 20

제19항에 있어서, 상기 헵-함유 폴리펩타이드는 서열번호 1 내지 29, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 114 중 임의의 하나, 또는 이들의 조합의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는, 방법.

청구항 21

제1항 내지 제5항 및 제12항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 헵-함유 폴리펩타이드는 서열번호 4의 아미노산 서열과 적어도 70% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는, 방법.

청구항 22

제21항에 있어서, 상기 헵-함유 폴리펩타이드는 서열번호 4의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는, 방법.

청구항 23

제21항 또는 제22항에 있어서, 상기 헵-함유 폴리펩타이드는 서열번호 4의 아미노산 서열을 포함하는, 방법.

청구항 24

제1항 내지 제5항 및 제12항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 헵-함유 폴리펩타이드는 서열번호 114 또는 UniProtKB - P02236(LGB2_SOYBN)의 아미노산 서열과 적어도 70% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는, 방법.

청구항 25

제24항에 있어서, 상기 헵-함유 폴리펩타이드는 서열번호 114 또는 UniProtKB - P02236(LGB2_SOYBN)의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는, 방법.

청구항 26

제24항 또는 제25항에 있어서, 상기 헵-함유 폴리펩타이드는 서열번호 114 또는 UniProtKB - P02236(LGB2_SOYBN)의 아미노산 서열을 포함하는, 방법.

청구항 27

제8항, 제11항, 제17항 및 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 재조합적으로 발현된 폴리펩타이드는 이중성 폴리펩타이드를 포함하는, 방법.

청구항 28

제27항에 있어서, 상기 이중성 폴리펩타이드는 히스티딘 태그, TAP(탠덤 친화도 정제) 태그, TEV 절단 부위, FLAG 태그, GST 태그 및/또는 면역글로불린 도메인을 포함하는, 방법.

청구항 29

제8항, 제11항, 제17항, 제18항, 제27항 및 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 재조합 폴리펩타이드는 숙주 세포에서 외인성 핵산으로부터 발현되고 정제된, 방법.

청구항 30

제29항에 있어서, 상기 외인성 핵산은 벡터에 있는, 방법.

청구항 31

제30항에 있어서, 상기 벡터는 발현 벡터인, 방법.

청구항 32

제29항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 숙주 세포는 박테리아, 효모, 곤충 또는 포유류 세포주인, 방법.

청구항 33

제32항에 있어서, 상기 숙주 세포는 피키아 파스토리스(*Pichia Pastoris*)인, 방법.

청구항 34

제12항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 헴-함유 폴리펩타이드는 피키아 파스토리스에서 재조합적으로 발현된 콩 레그헤모글로빈인, 방법.

청구항 35

제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 헤모글로빈-의존성 박테리아는 악티노마이세스(*Actinomyces*), 알리스티페스(*Alistipes*), 아나에로부티리쿰(*Anaerobutyricum*), 바실러스(*Bacillus*), 박테로이데스(*Bacteroides*), 클로아시바실러스(*Cloacibacillus*), 클로스트리디움(*Clostridium*), 콜린셀라(*Collinsella*), 큐티박테리움(*Cutibacterium*), 에이센베르기엘라(*Eisenbergiella*), 에리시펠로트리카세아(*Erysipelotrichaceae*), 유박테리움(*Eubacterium*)/모기박테리움(*Mogibacterium*), 파칼리박테리움(*Faecalibacterium*), 푸르니에텔라(*Fournierella*), 푸소박테리움(*Fusobacterium*), 메가스파에라(*Megasphaera*), 파라박테로이데스(*Parabacteroides*), 펩토니필러스(*Peptoniphilus*), 펩토스트렙토코커스, 포르피로모나스(*Porphyromonas*), 프레보텔라(*Prevotella*), 프로피오니박테리움(*Propionibacterium*), 라리마이크로비움(*Rarimicrobium*), 셔틀워티아(*Shuttleworthia*), 투리시박터(*Turicibacter*) 또는 베일로넬라(*Veillonella*) 속의 박테리아인, 방법.

청구항 36

제1항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 헤모글로빈-의존성 박테리아는 프레보텔라 속인, 방법.

청구항 37

제36항에 있어서, 상기 헤모글로빈-의존성 박테리아는 프레보텔라 알벤시스(*Prevotella albensis*), 프레보텔라 암니(*Prevotella amnii*), 프레보텔라 베르겐시스(*Prevotella bergensis*), 프레보텔라 비비아(*Prevotella bivia*), 프레보텔라 브레비스(*Prevotella brevis*), 프레보텔라 브리안티(*Prevotella bryantii*), 프레보텔라 부카에(*Prevotella buccae*), 프레보텔라 부칼리스(*Prevotella buccalis*), 프레보텔라 콕리(*Prevotella copri*), 프레보텔라 덴탈리스(*Prevotella dentalis*), 프레보텔라 덴티콜라(*Prevotella denticola*), 프레보텔라 디시엔스(*Prevotella disiens*), 프레보텔라 히스티콜라(*Prevotella histicola*), 프레보텔라 인터메디아(*Prevotella intermedia*), 프레보텔라 마쿨로사(*Prevotella maculosa*), 프레보텔라 마르쉬(*Prevotella marshii*), 프레보텔라 멜라니노게니카(*Prevotella melaninogenica*), 프레보텔라 미칸스(*Prevotella micans*), 프레보텔라 멀티포르미스(*Prevotella multiformis*), 프레보텔라 니그레스센스(*Prevotella nigrescens*), 프레보텔라 오랄리스(*Prevotella oralis*), 프레보텔라 오리스(*Prevotella oris*), 프레보텔라 오울로럼(*Prevotella oulorum*), 프레보텔라 팔렌스(*Prevotella pallens*), 프레보텔라 살리바에(*Prevotella salivae*), 프레보텔라 스테르코레아(*Prevotella stercorea*), 프레보텔라 탄네라에(*Prevotella tannerae*), 프레보텔라 티모넨시스(*Prevotella timonensis*), 프레보텔라 제주니(*Prevotella jejuni*), 프레보텔라 아우란티아카(*Prevotella aurantiaca*), 프레보텔라 바로니아에(*Prevotella baroniae*), 프레보텔라 콜로란스(*Prevotella colorans*), 프레보텔라 코르포르시스(*Prevotella corporis*), 프레보텔라 덴타시니(*Prevotella dentasini*), 프레보텔라 에노에카(*Prevotella enoecca*), 프레보텔라 팔세니(*Prevotella falsenii*), 프레보텔라 푸스카(*Prevotella fusca*), 프레보텔라 헤파리놀리티카(*Prevotella heparinolytica*), 프레보텔라 로에스케이(*Prevotella loescheii*), 프레보텔라 멀티사카리보락스(*Prevotella multisaccharivorax*), 프레보텔라 난세이엔시스(*Prevotella nanceiensis*), 프레보텔라 오리자에(*Prevotella oryzae*), 프레보텔라 팔루디비벤스(*Prevotella paludivivens*), 프레보텔라 플레우리티디스(*Prevotella pleuritidis*), 프레보텔라 루미니콜라(*Prevotella ruminicola*), 프레보텔라 사카로리티카(*Prevotella saccharolytica*), 프레보텔라 스코포스(*Prevotella scopos*), 프레보텔라 샤히(*Prevotella shahii*), 프레보텔라 주글레오포르만스(*Prevotella zoogloformans*) 또는 프레보텔라 베로랄리스(*Prevotella veroralis*)인, 방법.

청구항 38

제36항에 있어서, 상기 헤모글로빈-의존성 박테리아는 프레보텔라 히스티콜라(*Prevotella histicola*) 종인, 방법.

청구항 39

제36항에 있어서, 상기 프레보텔라는 프레보텔라 균주 B 50329(NRRL 수탁 번호 B 50329)의 뉴클레오티드 서열과 적어도 99%의 게놈, 16S 및/또는 CRISPR 서열 동일성을 포함하는, 방법.

청구항 40

제36항에 있어서, 상기 프레보텔라는 프레보텔라 균주 B 50329(NRRL 수탁 번호 B 50329)인, 방법.

청구항 41

제36항에 있어서, 상기 프레보텔라는 프레보텔라 균주 C(PTA-126140)의 뉴클레오티드 서열과 적어도 99%의 게놈, 16S 및/또는 CRISPR 서열 동일성을 포함하는, 방법.

청구항 42

제36항에 있어서, 상기 프레보텔라는 프레보텔라 균주 C(PTA-126140)인, 방법.

청구항 43

제36항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 헤모글로빈-의존성 박테리아는 표 1에 열거된 하나 이상의 단백질을 포함하는 프레보텔라 박테리아의 균주인, 방법.

청구항 44

제36항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 헤모글로빈-의존성 박테리아는 표 2에 열거된 단백질이 실질적으로 없는 프레보텔라 균주로부터 유래된, 방법.

청구항 45

제1항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 헤모글로빈-의존성 박테리아는, 상기 헴-함유 폴리펩타이드가 없다는 것을 제외하고 동일한 성장 배지에서 상기 헤모글로빈-의존성 박테리아가 성장하는 속도에 비해서, 상기 헴-함유 폴리펩타이드를 포함하는 성장 배지에서 증가된 속도로 성장하는, 방법.

청구항 46

제1항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 헤모글로빈-의존성 박테리아는, 상기 헴-함유 폴리펩타이드가 없다는 것을 제외하고 동일한 성장 배지에서 상기 헤모글로빈-의존성 박테리아가 성장하는 세포 밀도에 비해서, 헴-함유 폴리펩타이드를 포함하는 성장 배지에서 더 높은 세포 밀도로 성장하는, 방법.

청구항 47

제1항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법은 1% 초과 CO₂를 포함하는 혐기성 분위기 하에서 상기 헤모글로빈-의존성 박테리아를 인큐베이션시키는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 48

제1항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 성장 배지는 적어도 0.001 g/l의 상기 헴-함유 폴리펩타이드를 포함하는, 방법.

청구항 49

헤모글로빈-의존성 박테리아를 배양시키는 방법으로서, (a) 헴-함유 폴리펩타이드 및 헤모글로빈-의존성 박테리아를 성장 배지에 첨가하는 단계; 및 (b) 상기 성장 배지에서 상기 헤모글로빈-의존성 박테리아를 인큐베이션시키는 단계를 포함하되, 상기 헴-함유 폴리펩타이드는:

- (i) 물고기 폴리펩타이드;
- (ii) 조류 폴리펩타이드; 또는
- (iii) 비-동물-유래 폴리펩타이드

인, 방법.

청구항 50

헴-함유 폴리펩타이드를 포함하는 성장 배지에 헤모글로빈-의존성 박테리아를 포함하는 바이오리액터로서, 상기 헴-함유 폴리펩타이드는:

- (i) 물고기 폴리펩타이드;
- (ii) 조류 폴리펩타이드; 또는
- (iii) 비-동물-유래 폴리펩타이드

인 바이오리액터.

청구항 51

바이오리액터에서 헤모글로빈-의존성 박테리아를 배양시키는 방법으로서, 제50항의 바이오리액터에서 상기 헤모글로빈-의존성 박테리아를 인큐베이션시키는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 52

제50항 또는 제51항에 있어서, 상기 바이오리액터는 약 1 ℓ, 약 20 ℓ, 약 3,500 ℓ, 또는 약 20,000 ℓ 바이오리액터인, 방법.

청구항 53

조성물로서,

- a) 헤모글로빈-의존성 박테리아, 및
- b) 헴-함유 폴리펩타이드를 포함하는 성장 배지를 포함하되, 상기 헴-함유 폴리펩타이드는
 - (i) 물고기 폴리펩타이드;
 - (ii) 조류 폴리펩타이드; 또는
 - (iii) 비-동물-유래 폴리펩타이드

인, 조성물.

청구항 54

헤모글로빈-의존성 박테리아를 배양시키는 데 사용하기 위한 성장 배지로서, 헴-함유 폴리펩타이드를 포함하되, 상기 헴-함유 폴리펩타이드는:

- (i) 물고기 폴리펩타이드;
- (ii) 조류 폴리펩타이드; 또는
- (iii) 비-동물-유래 폴리펩타이드

인, 성장 배지.

청구항 55

헤모글로빈-의존성 박테리아의 성장을 용이하게 하기 위해 성장 배지에서 보충물로서 사용하기 위한 헴-함유 폴리펩타이드로서,

- (i) 물고기 폴리펩타이드;
- (ii) 조류 폴리펩타이드; 또는
- (iii) 비-동물-유래 폴리펩타이드

인, 헴-함유 폴리펩타이드.

청구항 56

박테리아 조성물로서,

(a) 헤모글로빈-의존성 박테리아, 및

(b) 헴-함유 폴리펩타이드

를 포함하되, 상기 헴-함유 폴리펩타이드는:

(i) 물고기 폴리펩타이드;

(ii) 조류 폴리펩타이드; 또는

(iii) 비-동물-유래 폴리펩타이드

인, 박테리아 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 상호참조

[0002] 본 출원은 2019년 11월 27일자로 출원된 미국 특허 가출원 제62/941,076호; 및 2020년 4월 10일자로 출원된 미국 특허 가출원 제63/008,233호의 이익을 주장하며; 이들 기초출원 각각의 내용은 이들의 전문이 본 명세서에 참조에 의해 인용된다.

배경 기술

[0003] 사람의 마이크로바이옴 조성은 이들의 건강 및 웰빙에 중요한 역할을 할 수 있다. 확실히, 개체의 마이크로바이옴의 붕괴는 염증성 장질환, 면역 장애, 2형 당뇨병, 신경퇴행성 장애, 심혈관 질환 및 암을 포함하는 수많은 질환과 관련되어 왔다. 따라서, 마이크로바이옴 조절은 이러한 질환에 대한 매력적인 치료 전략이다.

발명의 내용

[0004] 사람의 마이크로바이옴을 조절하는 한 가지 방법은, 예를 들어, 박테리아 조성물(예를 들어, 박테리아 조성물(예를 들어, 약제학적 조성물에서), 예를 들어, 치료용으로 제형화된 유익한 박테리아 중 1가지 이상의 균주를 이들에게 경구 투여하는 것에 의한다. 그러나, 이러한 요법의 개발은 많은 박테리아 균주, 특히, 성장을 위해 헤모글로빈(또는 이의 유도체, 예컨대, 헤민(hemin))을 필요로 하는 박테리아 균주의 대규모 생산이 어려운 것으로 입증되었다는 사실에 의해 방해되었다.

[0005] 헤모글로빈은 폐에서 대기 중의 산소를 포획하고 이를 신체의 나머지로 운반하는 적혈구의 철-함유 금속 단백질이다. 철은 박테리아를 포함하는 거의 모든 형태의 생명체에 대해 필수 영양소이다. 헤모글로빈은 인간에서의 가장 흔한 철 저장소이며, 인간 마이크로바이옴을 구성하는 다수의 박테리아는 이들의 주요 철 공급원으로서 헤모글로빈 또는 이의 유도체를 사용한다. 종종, 이러한 헤모글로빈-의존성 박테리아는 최적의 시험관내 성장을 위해 헤모글로빈 또는 헤민의 존재를 필요로 한다. 그러나, 상업적 헤모글로빈 및 이의 유도체는 전형적으로 동물 공급원으로부터, 예컨대, 돼지 혈액으로부터 정제되며, 이는 특히 정제된 헤모글로빈을 비싸게 만든다. 게다가, GMP(우수 의약품 제조 관리 기준(good manufacturing practice))-등급 헤모글로빈은 쉽게 조달되지 않아서, 약제학적 목적을 위한 헤모글로빈-의존성 박테리아의 대규모 제조 및/또는 GMP 등급 제조를 특히 어렵게 만든다.

[0006] 따라서, 예를 들어, 동물로부터 공급된 헤모글로빈에 대한 필요 없이(예를 들어, 돼지 또는 소 헤모글로빈에 대한 필요 없이) 헤모글로빈-의존성 박테리아를 성장시키기 위한 개선된 조성물 및 방법에 대한 큰 요구가 있다.

[0007] 특정 양상에서, 프레보텔라(*Prevotella*) 속, 예컨대, 프레보텔라 히스티콜라(*Prevotella histicola*)의 박테리아를 포함하는 헤모글로빈-의존성 박테리아의 시험관내 배양을 용이하게 하기 위해 성장 배지에서 사용될 수 있는 헴(heme)-함유 폴리펩타이드(동물로부터 공급되지 않음)가 본 명세서에 제공된다. 본 명세서에 제공된 헴-함유

폴리펩타이드(예를 들어, 동물로부터 공급되지 않음)는, 예를 들어, 치료용의 및/또는 박테리아 조성물(예를 들어, 박테리아 조성물(예를 들어, 약제학적 조성물))에서의 헤모글로빈-의존성 박테리아의 대규모 제조 및/또는 GMP 등급 제조를 가능하게 할 수 있다. 특정 실시형태에서, 헴-함유 폴리펩타이드는 물고기(즉, 어류) 폴리펩타이드 또는 조류(avian)(즉, 새) 폴리펩타이드일 수 있다. 일부 실시형태에서, 헴-함유 폴리펩타이드는 비-동물-유래 폴리펩타이드, 예컨대, 식물 폴리펩타이드(예를 들어, 곡물 또는 협과(legume) 폴리펩타이드), 박테리아 폴리펩타이드, 사이노박테리아 폴리펩타이드, 진균 폴리펩타이드, 조류(algae) 폴리펩타이드 또는 원생동물 폴리펩타이드일 수 있다. 일부 실시형태에서, 헴-함유 폴리펩타이드는 협과 폴리펩타이드(예를 들어, 레그헤모글로빈(leghemoglobin), 예를 들어, 콩 레그헤모글로빈)일 수 있다. 특정 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 헴-함유 폴리펩타이드는 이들의 천연 공급원으로부터 얻을 수 있다(예를 들어, 어류, 새, 식물, 박테리아, 사이노박테리아, 진균, 조류 또는 원생동물로부터 분리시킴). 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 헴-함유 폴리펩타이드는 재조합적으로 발현된다. 특히, 개시된 헴-함유 폴리펩타이드의 재조합 발현은, 특히, 헴-함유 폴리펩타이드의 비용 효과적인 채식주의자, 코셔(kosher) 및 GMP-등급 생산을 용이하게 하며; 이는 박테리아 세포 배양 적용분야에서 사용하기 위한 헴-함유 폴리펩타이드를 생산하는 매력적인 방법이다.

[0008]

특정 양상에서, (예를 들어, 박테리아 조성물(예를 들어, 약제학적 조성물))에서 사용하기 위한 그리고/또는 치료 용도를 위한) 헤모글로빈-의존성 박테리아의 배양을 용이하게 하는 방법 및 조성물이 본 명세서에 제공된다. 헤모글로빈-의존성 박테리아의 성장은 본 명세서에 제공된 헴-함유 폴리펩타이드의 세포 배양 배지에 포함을 통해 달성된다. 특정 실시형태에서, 헴-함유 폴리펩타이드는 헤모글로빈 또는 이의 변이체, 예컨대, 공생 헤모글로빈, 비-공생 헤모글로빈 및/또는 헤모글로빈-의존성 박테리아의 성장을 지원할 수 있는 절단된 헤모글로빈이다. 특정 실시형태에서, 헴-함유 폴리펩타이드는 레그헤모글로빈(예를 들어, 콩 레그헤모글로빈(재조합적으로 발현된(예를 들어, 피키아 파스토리스(*Pichia pastoris*) 또는 천연 공급된)) 또는 헤모글로빈-의존성 박테리아의 성장을 지원할 수 있는 미오글로빈이다. 특정 실시형태에서, 헴-함유 폴리펩타이드는 그 외의 헤모글로빈-의존성 박테리아의 성장을 지원하기 위해 헤모글로빈을 대체할 수 있는 사이토크롬 또는 과산화효소이다. 본 명세서에 제공된 헴-함유 폴리펩타이드 부류의 비제한적 예는 안드로글로빈, 사이토글로빈, 글로빈 E, 글로빈 X, 글로빈 Y, 헤모글로빈, 미오글로빈, 에리트록루오린, 베타 헤모글로빈, 알파 헤모글로빈, 프로토크로빈, 사이아노글로빈, 사이토글로빈, 히스토글로빈, 뉴로글로빈, 클로로크루오린, 절단된 2/2 글로빈, 헤모글로빈 3(예를 들어, Glb3), 사이토크롬 및/또는 헤모글로빈-의존성 박테리아의 성장을 지원할 수 있는 과산화효소(예를 들어, 사이토크롬 c 과산화효소)를 포함한다.

[0009]

따라서, 특정 양상에서, 본 명세서에 제공된 헴-함유 폴리펩타이드를 포함하는 성장 배지에서 (예를 들어, 박테리아 조성물(예를 들어, 약제학적 조성물))에서 사용하기 위한 그리고/또는 치료적 용도를 위한) 헤모글로빈-의존성 박테리아를 배양하기 위한 방법 및 조성물이 본 명세서에 제공된다. 일부 양상에서, 통상적인 헤모글로빈(예를 들어, 돼지 헤모글로빈)이 없는 조건(예를 들어, 동물로부터 공급된 헤모글로빈을 포함하지 않는 조건)에서 헤모글로빈-의존성 박테리아를 배양하는 데 유용한 본 명세서에 제공된 헴-함유 폴리펩타이드 또는 이의 유도체를 포함하는 조성물(예를 들어, 성장 배지)뿐만 아니라 이러한 조성물의 제조 및/또는 이용 방법이 본 명세서에 제공된다.

[0010]

일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법 및 조성물에서 사용되는 헴-함유 폴리펩타이드는 물고기 폴리펩타이드이다. 특정 실시형태에서, 물고기 헴-함유 폴리펩타이드는 어류, 어분 및/또는 어류 단백질 가수분해물로부터 정제된다. 일부 실시형태에서, 물고기 헴-함유 폴리펩타이드는 재조합적으로 발현된다. 일부 실시형태에서, 물고기 헴-함유 폴리펩타이드는 초어(*Ctenopharyngodon*), 멸치(*Engraulis*), 큰머리잉어(*Hypophthalmichthys*), 잉어(*Cyprinus*), 명태(*Theragra*), 오레오크로미스(*Oreochromis*), 대두어(*Hypophthalmichthys nobilis*), 가다랑어(*Katsuwonus*), 카틀라(*Catla*), 붕어(*Carassius*), 살모(*Salmo*), 청어(*Clupea*), 고등어(*Scomber*), 라베오(*Labeo*), 트리키우루스(*Trichiurus*), 가두스(*Gadus*), 사르디나(*Sardina*), 말로투스(*Mallotus*), 카노스(*Chanos*), 고등어, 연어(*Oncorhynchus*), 청어, 프로캄바루스(*Procambarus*), 브레보오르티아(*Brevoortia*), 뱀장어(*Sardinella*), 강청어(*Mylopharyngodon*), 가물치(*Channa*), 대구(*Gadus*), 콩치(*Cololabis*), 전갱이(*Trachurus*), 농어(*Larimichthys*), 멜라노그람무스(*Melanogrammus*), 메기(*Silurus*), 스프라투스(*Sprattus*), 시리누스(*Cirrhinus*), 이크탈루루스(*Ictalurus*), 마이크로메시스티우스(*Micromesistius*), 테누알로사(*Tenualosa*), 갯장어(*Muraenesox*), 정어리(*Sardinops*), 세텐그라우리스(*Cetengraulis*), 폴라키우스, 점다랑어(*Euthynnus*), 줄무늬고등어(*Rastrelliger*), 드렁허리(*Monopterus*), 민대구(*Merluccius*), 줄무늬고등어, 미꾸리(*Misgurnus*), 쏘가리(*Siniperca*), 선농어(*Lates*), 정어리, 물천구(*Harpadon*), 삼치(*Scomberomorus*), 에트말로사(*Ethmalosa*), 오레오크로미스, 브레보오르티아, 오피스토네마(*Opisthonema*), 새가라지(*Selar*), 셀라로이데스(*Selaroides*) 또는 까나리(*Ammodytes*) 속 어류의 헴-함유 폴리펩타이드이다. 따라서, 재조합 또는 천연 물고기

헴-함유 폴리펩타이드를 포함하는 성장 배지에서 (예를 들어, 박테리아 조성물(예를 들어, 약제학적 조성물)에서 사용하기 위한 그리고/또는 치료적 용도를 위한) 헤모글로빈-의존성 박테리아를 배양하기 위한 방법 및 조성물이 본 명세서에 제공된다. 일부 양상에서, 통상적인 헤모글로빈(예를 들어, 돼지 헤모글로빈)이 없는 조건(예를 들어, 동물로부터 공급된 헤모글로빈을 포함하지 않는 조건)에서 헤모글로빈-의존성 박테리아(예를 들어, 박테리아 조성물(예를 들어, 약제학적 조성물)에서 사용하기 위한 및/또는 치료적 용도를 위한)을 배양시키는 데 유용한 재조합 또는 천연 물고기 헴-함유 폴리펩타이드를 포함하는 조성물(예를 들어, 성장 배지)뿐만 아니라 이러한 조성물의 제조 및/또는 이용 방법이 본 명세서에 제공된다.

[0011]

일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법 및 조성물에서 사용되는 헴-함유 폴리펩타이드는 조류 폴리펩타이드이다. 특정 실시형태에서, 조류 헴-함유 폴리펩타이드는 새, 새 모이(예를 들어, 닭 모이) 및/또는 새 단백질 가수분해물로부터 정제된다. 일부 실시형태에서, 조류 헴-함유 폴리펩타이드는 재조합적으로 발현된다. 특정 실시형태에서, 조류 헴-함유 폴리펩타이드는 갈루스(*Gallus*), 멜레아그리스(*Meleagris*), 오리(*Anas*), 기러기(*Anser*), 흑기러기(*Branta*), 흰기러기(*Chen*), 아젤라스테스(*Agelastes*), 누미다(*Numida*), 구테라(*Guttera*), 아크릴리움(*Acryllium*) 또는 콜롬바(*Columba*) 속 새의 헴-함유 폴리펩타이드이다. 따라서, 재조합 또는 천연 조류 헴-함유 폴리펩타이드를 포함하는 성장 배지에서 (예를 들어, 박테리아 조성물(예를 들어, 약제학적 조성물)에서 사용하기 위한 그리고/또는 치료적 용도를 위한) 헤모글로빈-의존성 박테리아를 배양하기 위한 방법 및 조성물이 본 명세서에 제공된다. 일부 양상에서, 통상적인 헤모글로빈(예를 들어, 돼지 헤모글로빈)이 없는 조건(예를 들어, 동물로부터 공급된 헤모글로빈을 포함하지 않는 조건)에서 헤모글로빈-의존성 박테리아를 배양시키는 데 유용한 (예를 들어, 박테리아 조성물(예를 들어, 약제학적 조성물)에서 사용하기 위한 및/또는 치료적 용도를 위한) 재조합 또는 천연 조류 헴-함유 폴리펩타이드를 포함하는 조성물(예를 들어, 성장 배지)뿐만 아니라 이러한 조성물의 제조 및/또는 이용 방법이 본 명세서에 제공된다.

[0012]

특정 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법 및 조성물에서 사용되는 헴-함유 폴리펩타이드는 조류 유래가 아니다. 특정 실시형태에서, 비-동물-유래 헴-함유 폴리펩타이드는 식물(예를 들어, 곡물, 협과) 박테리아, 사이아노박테리아, 진균, 조류 및/또는 원생동물과 같은 공급원으로부터 정제된다. 일부 실시형태에서, 비-동물-유래 헴-함유 폴리펩타이드는 재조합적으로 발현된다. 일부 실시형태에서, 비-동물-유래 헴-함유 폴리펩타이드는 아라비도시스(*Arabidopsis*), 니코티아나(*Nicotiana*), 아시도보락스(*Acidovorax*), 아퀴펙스(*Aquifex*), 써모필러스(*Thermophilus*), 바실러스, 에스케리키아(*Escherichia*), 브레비바실러스(*Brevibacillus*), 코리네박테리움(*Corynebacterium*), 프리고리박테리움(*Frigoribacterium*), 메틸아시디필룸(*Methylococcus*), 리조븀(*Rhizobium*), 시네크코커스(*Synechococcus*), 시네크코시스티스(*Synechocystis*), 노스톡(*Nostoc*), 푸사리움(*Fusarium*), 아스페르길러스(*Aspergillus*), 사카로마이세스(*Saccharomyces*), 피키아(*Pichia*), 쉬조사카로마이세스(*Schizosaccharomyces*), 트리코더마(*Trichoderma*), 마이셀리오프테라(*Myceliophthora*), 클루이베라(*Kluyvera*), 클라미도모나스(*Chlamydomonas*), 오리자(*Oryza*), 마그나포르테(*Magnaporthe*), 제아(*Zea*), 호르데움(*Hordeum*), 글리신(*Glycine*), 시세르(*Cicer*), 파세올루스(*Phaseolus*), 루피누스(*Lupinus*), 메디카고(*Medicago*), 브라시카(*Brassica*), 트리티쿰(*Triticum*), 고시피움(*Gossypium*), 지자니아(*Zizania*), 헬리안투스(*Helianthus*), 베타(*Beta*), 페니세툼(*Pennisetum*), 케노포디움(*Chenopodium*), 세사뭉(*Sesamum*), 리눔(*Linum*), 비냐(*Vigna*), 리시너스(*Ricinus*), 피섬(*Pisum*), 테트라하이메나(*Tetrahymena*) 또는 파라메시움(*Paramecium*) 속 유기체의 헴-함유 폴리펩타이드이다. 일부 실시형태에서, 비-동물-유래 폴리펩타이드는 이들 유기체의 가공 형태(예를 들어, 대두분말, 완두콩가루, 녹두가루 등)로부터 정제될 수 있다. 따라서, 재조합 또는 천연 비-동물-유래 헴-함유 폴리펩타이드를 포함하는 성장 배지에서 (예를 들어, 박테리아 조성물(예를 들어, 약제학적 조성물)에서 사용하기 위한 그리고/또는 치료적 용도를 위한) 헤모글로빈-의존성 박테리아를 배양하기 위한 방법 및 조성물이 본 명세서에 제공된다. 일부 양상에서, 통상적인 헤모글로빈(예를 들어, 돼지 헤모글로빈)이 없는 조건(예를 들어, 동물로부터 공급된 헤모글로빈을 포함하지 않는 조건)에서 헤모글로빈-의존성 박테리아(예를 들어, 박테리아 조성물을 배양시키는 데 유용한 (예를 들어, 약제학적 조성물)에서 사용하기 위한 및/또는 치료적 용도를 위한) 재조합 또는 천연 비-동물-유래 헴-함유 폴리펩타이드를 포함하는 조성물(예를 들어, 성장 배지)뿐만 아니라 이러한 조성물의 제조 및/또는 이용 방법이 본 명세서에 제공된다.

[0013]

본 명세서에 제공된 방법 및 조성물에서 유용한 예시적인 헴-함유 폴리펩타이드 및 핵산 서열은, 예를 들어, 표 3에 열거된다. 일부 실시형태에서, 헴-함유 폴리펩타이드는 서열번호 1 내지 29, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43 또는 114 중 임의의 아미노산 서열과 적어도 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% 이상의 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 헴-함유 폴리펩타이드는 서열번호 1 내지 29,

31, 33, 35, 37, 39, 41, 43 또는 114 중 임의의 아미노산 서열을 포함한다.

- [0014] 일부 실시형태에서, 헴-함유 폴리펩타이드는 서열번호 4의 아미노산 서열과 적어도 70% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다.
- [0015] 일부 실시형태에서, 헴-함유 폴리펩타이드는 서열번호 4의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다.
- [0016] 일부 실시형태에서, 헴-함유 폴리펩타이드는 서열번호 4의 아미노산 서열을 포함한다.
- [0017] 일부 실시형태에서, 헴-함유 폴리펩타이드는 서열번호 114 또는 UniProtKB - P02236(LGB2_SOYBN)의 아미노산 서열과 적어도 70% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다.
- [0018] 일부 실시형태에서, 헴-함유 폴리펩타이드는 서열번호 114 또는 UniProtKB - P02236(LGB2_SOYBN)의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다.
- [0019] 일부 실시형태에서, 헴-함유 폴리펩타이드는 서열번호 114 또는 UniProtKB - P02236(LGB2_SOYBN)의 아미노산 서열을 포함한다.
- [0020] 특정 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 헴-함유 폴리펩타이드는 재조합적으로 발현된다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 재조합 헴-함유 폴리펩타이드는 이중성 폴리펩타이드, 예컨대, 히스티딘 태그, TAP(탄덤 친화도 정제) 태그, TEV 절단 부위, FLAG 태그, GST 태그 및/또는 면역글로불린 도메인을 추가로 포함한다. 일부 실시형태에서, 이러한 이중성 폴리펩타이드는 헴-함유 폴리펩타이드의 정제 및/또는 검출을 향상시키거나 용이하게 한다. 일부 실시형태에서, 재조합 폴리펩타이드는 숙주 세포에서(예를 들어, 숙주 세포에 존재하는 발현 벡터와 같은 외인성 핵산으로부터) 발현된다. 일부 실시형태에서, 숙주 세포는 박테리아 세포, 효모 세포, 곤충 세포 또는 포유류 세포(예를 들어, 포유류 세포주)이다. 일부 실시형태에서, 숙주 세포는 효모 세포이다. 일부 실시형태에서, 숙주 세포는 피키아 파스토리스이다. 피키아 파스토리스가 코마가타엘라(*Komagataella*) 종, 예컨대, 코마가타엘라 파피(*Komagataella phaffii*), 코마가타엘라 파스토리스(*Komagataella pastoris*) 또는 코마가타엘라 슈도파스토리스(*Komagataella pseudopastoris*)로서 재분류되었지만, "피키아 파스토리스"라는 용어가 여전히 사용되고, 임의의 적절한 코마가타엘라 종을 지칭할 수 있다는 것이 이해될 것이다. 피키아 파스토리스 숙주 세포를 이용하는 대표적인 재조합 헴-함유 폴리펩타이드는 본 명세서에 전문이 참조에 의해 인용되는 미국 특허 제9,938,327호; 제10,273,492호; 제10,798,958호에, 특히 이들에 개시된 헴-함유 폴리펩타이드 작제물에 대해 개시되어 있다. 일부 실시형태에서, 숙주 세포는 에스케리키아 콜라이이다.
- [0021] 특정 양상에서, (예를 들어, 박테리아 조성물(예를 들어, 약제학적 조성물)에서 사용하기 위한 그리고/또는 치료적 용도를 위한) 헤모글로빈-의존성 박테리아를 배양시키는 데 사용하기 위한 성장 배지, 본 명세서에 제공된 헴-함유 폴리펩타이드(예를 들어, 동물로부터 공급되지 않은 헴-함유 폴리펩타이드)를 포함하는 성장 배지가 본 명세서에 제공된다. 일부 실시형태에서, 성장 배지는 (예를 들어, 박테리아 조성물(예를 들어, 약제학적 조성물)에서 사용하기 위한 그리고/또는 치료적 용도를 위한) 헤모글로빈-의존성 박테리아를 포함한다. 특정 실시형태에서, 헤모글로빈-의존성 박테리아에 대한 성장 배지에서 통상적인 헤모글로빈 또는 이의 유도체의 대체물로서 사용하기 위한 헴-함유 폴리펩타이드(예를 들어, 동물로부터 공급되지 않은 헴-함유 폴리펩타이드)가 본 명세서에 제공된다.
- [0022] 특정 양상에서, 헤모글로빈-의존성 박테리아(예를 들어, 박테리아 조성물(예를 들어, 약제학적 조성물)에서 사용하기 위한 그리고/또는 치료적 용도를 위한) 헤모글로빈-의존성 박테리아를 배양시키는 방법이 본 명세서에 제공되며, 상기 방법은 본 명세서에 제공된 헴-함유 폴리펩타이드(예를 들어, 동물로부터 공급되지 않은 헴-함유 폴리펩타이드)를 포함하는 성장 배지에서 헤모글로빈-의존성 박테리아를 인큐베이션시키는 단계를 포함한다. 일부 양상에서, (예를 들어, 박테리아 조성물(예를 들어, 약제학적 조성물)에서 사용하기 위한 그리고/또는 치료적 용도를 위한) 헤모글로빈-의존성 박테리아를 배양시키는 방법이 본 명세서에 제공되며, 상기 방법은 (a) 본 명세서에 제공된 헴-함유 폴리펩타이드(예를 들어, 동물로부터 공급되지 않은 헴-함유 폴리펩타이드) 및 헤모글로빈-의존성 박테리아를 성장 배지에 첨가하는 단계; 및 (b) 성장 배지에서 헤모글로빈-의존성 박테리아를 인큐베이션시키는 단계를 포함한다.
- [0023] 특정 양상에서, 본 명세서에 제공된 헴-함유 폴리펩타이드 및 헤모글로빈-의존성 박테리아를 포함하는 성장 배지를 포함하는 조성물이 본 명세서에 제공된다.
- [0024] 특정 양상에서, 헤모글로빈-의존성 박테리아 본 명세서에 제공된 헴-함유 폴리펩타이드(예를 들어, 동물로부터

공급되지 않은 헴-함유 폴리펩타이드)를 포함하는 성장 배지에서(예를 들어, 박테리아 조성물(예를 들어, 약제학적 조성물)에서 사용하기 위한 그리고/또는 치료적 용도를 위한) 헤모글로빈-의존성 박테리아를 포함하는 바이오리액터가 본 명세서에 제공된다. 일부 실시형태에서, (예를 들어, 박테리아 조성물(예를 들어, 약제학적 조성물)에서 사용하기 위한 그리고/또는 치료적 용도를 위한) 헤모글로빈-의존성 박테리아를 배양시키는 방법이 본 명세서에 제공되며, 상기 방법은 본 명세서에 제공된 바이오리액터에서 헤모글로빈-의존성 박테리아를 인큐베이션시키는 단계를 포함한다.

[0025] 일부 실시형태에서, 성장 배지는 적어도 0.001 g/l, 적어도 0.005 g/l, 적어도 0.01 g/l, 적어도 0.02 g/l, 적어도 0.03 g/l, 적어도 0.04 g/l, 적어도 0.05 g/l, 적어도 0.06 g/l, 적어도 0.07 g/l, 적어도 0.08 g/l, 적어도 0.09 g/l, 적어도 0.1 g/l, 적어도 0.2 g/l, 적어도 0.3 g/l, 적어도 0.4 g/l, 적어도 0.5 g/l, 적어도 0.75 g/l, 적어도 1 g/l, 적어도 1.25 g/l, 적어도 1.5 g/l, 적어도 1.75 g/l, 적어도 2 g/l, 적어도 2.25 g/l, 적어도 2.5 g/l, 적어도 2.75 g/l, 적어도 3 g/l, 적어도 3.25 g/l, 적어도 3.5 g/l, 적어도 3.75 g/l, 적어도 4 g/l 또는 적어도 4.25 g/l의 본 명세서에 제공된 헴-함유 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 실시형태에서, 성장 배지는 적어도 0.005 g/l 및 1 g/l 이하의 헴-함유 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 실시형태에서, 성장 배지는 약 0.02 g/l의 헴-함유 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 실시형태에서, 성장 배지는 약 0.05 g/l의 헴-함유 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 실시형태에서, 성장 배지는 약 0.1 g/l의 헴-함유 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 실시형태에서, 성장 배지는 약 0.2 g/l의 헴-함유 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 실시형태에서, 성장 배지는 약 0.5 g/l의 헴-함유 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 실시형태에서, 성장 배지는 약 1 g/l의 헴-함유 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 실시형태에서, 성장 배지는 효모 추출물, 소이 펩톤(Soy peptone) A2SC 19649, 소이 펩톤 E110 19885, 인산이칼륨, 인산일칼륨, L-시스테인-HCl, 염화암모늄, 글루시텍스 21 D 및/또는 글루코스를 포함한다. 일부 실시형태에서, 성장 배지는 약 5 g/l 글루코스, 약 10 g/l 효모 추출물 19512, 약 10 g/l 소이 펩톤 A2 SC 19649, 약 10 g/l 소이 펩톤 E110 19885, 약 2.5 g/l 인산이칼륨 K2HPO4, 및 약 0.5 g/l L-시스테인-HCl을 포함한다. 일부 실시형태에서, 성장 배지는 pH가 5.5 내지 7.5이다. 특정 실시형태에서, 성장 배지는 pH가 약 6.5이다. 본 명세서에 제공된 방법 및 조성물의 일부 실시형태에서, 성장 배지는 헤모글로빈 또는 이의 유도체를 포함하지 않는다. 특정 실시형태에서, 성장 배지는 동물 생성물을 포함하지 않는다. 특정 실시형태에서, 성장 배지는 동물로부터 공급된 헴-함유 폴리펩타이드를 포함하지 않는다.

[0026] 본 명세서에 제공된 방법 및 조성물의 일부 실시형태에서, (예를 들어, 박테리아 조성물(예를 들어, 약제학적 조성물)에서 사용하기 위한 그리고/또는 치료적 용도를 위한) 헤모글로빈-의존성 박테리아는, 최적의 성장을 위해(즉, 본 명세서에 제공된 헴-함유 폴리펩타이드의 부재 하에 최적의 성장을 위해) 헤모글로빈 또는 헤모글로빈 유도체의 존재를 필요로 하는 임의의 박테리아일 수 있다. 본 명세서에 제공된 방법 및 조성물의 일부 실시형태에서, 헤모글로빈-의존성 박테리아는 악티노마이세스(*Actinomyces*), 알리스티페스(*Alistipes*), 아나에로부티리쿰(*Anaerobutyricum*), 바실러스(*Bacillus*), 박테로이데스(*Bacteroides*), 클로아시바실러스(*Cloacibacillus*), 클로스트리디움(*Clostridium*), 콜린셀라(*Collinsella*), 큐티박테리움(*Cutibacterium*), 에이센베르기엘라(*Eisenbergiella*), 에리시펠로트리카세아(*Erysipelotrichaceae*), 유박테리움(*Eubacterium*)/모기박테리움(*Mogibacterium*), 파칼리박테리움(*Faecalibacterium*), 푸르니에렐라(*Fournierella*), 푸소박테리움(*Fusobacterium*), 메가스파에라(*Megasphaera*), 파라박테로이데스(*Parabacteroides*), 펩토니필러스(*Peptoniphilus*), 펩토스트렙토코커스, 포르피로모나스(*Porphyromonas*), 프레보텔라(*Prevotella*), 프로피오니박테리움(*Propionibacterium*), 라리마이크로비움(*Rarimicrobium*), 셔틀워티아(*Shuttleworthia*), 투리시박터(*Turicibacter*) 또는 베일로넬라(*Veillonella*) 속의 박테리아이다. 일부 실시형태에서, 헤모글로빈-의존성 박테리아는 프레보텔라 속이다. 일부 실시형태에서, 헤모글로빈-의존성 박테리아는 프레보텔라 알벤시스(*Prevotella albensis*), 프레보텔라 암니(*Prevotella amnii*), 프레보텔라 베르겐시스(*Prevotella bergensis*), 프레보텔라 비비아(*Prevotella bivia*), 프레보텔라 브레비스(*Prevotella brevis*), 프레보텔라 브리안티(*Prevotella bryantii*), 프레보텔라 부카에(*Prevotella buccae*), 프레보텔라 부칼리스(*Prevotella buccalis*), 프레보텔라 콕리(*Prevotella copri*), 프레보텔라 덴탈리스(*Prevotella dentalis*), 프레보텔라 덴티콜라(*Prevotella denticola*), 프레보텔라 디시엔스(*Prevotella disiens*), 프레보텔라 히스티콜라, 프레보텔라 인터메디아(*Prevotella intermedia*), 프레보텔라 마쿨로사(*Prevotella maculosa*), 프레보텔라 마르쉬(*Prevotella marshii*), 프레보텔라 멜라니노게니카(*Prevotella melaninogenica*), 프레보텔라 미칸스(*Prevotella micans*), 프레보텔라 멀티포르미스(*Prevotella multiformis*), 프레보텔라 니그레센스(*Prevotella nigrescens*), 프레보텔라 오랄리스(*Prevotella oralis*), 프레보텔라 오리스(*Prevotella oris*), 프레보텔라 오울로럼(*Prevotella oulorum*), 프레보텔라 팔렌스(*Prevotella pallens*), 프레보텔라 살리바에(*Prevotella salivae*), 프레보텔라 스

테르코레아(*Prevotella stercorea*), 프레보텔라 탄네라에(*Prevotella tannerae*), 프레보텔라 티모넨시스(*Prevotella timonensis*), 프레보텔라 제주니(*Prevotella jejunii*), 프레보텔라 아우란티아카(*Prevotella aurantiaca*), 프레보텔라 바로니아에(*Prevotella baroniae*), 프레보텔라 콜로란스(*Prevotella colorans*), 프레보텔라 코르포르시스(*Prevotella corporis*), 프레보텔라 덴타시니(*Prevotella dentasini*), 프레보텔라 에노에카(*Prevotella enoeca*), 프레보텔라 팔세니(*Prevotella falsenii*), 프레보텔라 푸스카(*Prevotella fusca*), 프레보텔라 헤파리놀리티카(*Prevotella heparinolytica*), 프레보텔라 로에스케이(*Prevotella loescheii*), 프레보텔라 멀티사카리보락스(*Prevotella multisaccharivorax*), 프레보텔라 난세이엔시스(*Prevotella nanceiensis*), 프레보텔라 오리자에(*Prevotella oryzae*), 프레보텔라 팔루디비벤스(*Prevotella paludivivens*), 프레보텔라 플레우리티디스(*Prevotella pleuritidis*), 프레보텔라 루미니콜라(*Prevotella ruminicola*), 프레보텔라 사카로리티카(*Prevotella saccharolytica*), 프레보텔라 스코포스(*Prevotella scopos*), 프레보텔라 샤히(*Prevotella shahii*), 프레보텔라 주글레오포르만스(*Prevotella zoogloeoformans*) 또는 프레보텔라 베로랄리스(*Prevotella veroralis*)이다. 일부 실시형태에서, 헤모글로빈-의존성 박테리아는 알리스티페스 인디스티нк투스(*Alistipes indistinctus*), 알리스티페스 샤히(*Alistipes shahii*), 알리스티페스 티모넨시스(*Alistipes timonensis*), 바실러스 코아굴란스(*Bacillus coagulans*), 박테로이데스 아시디파시엔스(*Bacteroides acidifaciens*), 박테로이데스 셀룰로실리티쿠스(*Bacteroides cellulosilyticus*), 박테로이데스 에게르티(*Bacteroides eggerthii*), 박테로이데스 인테스티날리스(*Bacteroides intestinalis*), 박테로이데스 유니포르미스(*Bacteroides uniformis*), 콜린셀라 아에로파시엔스(*Collinsella aerofaciens*), 클로아시바실러스 에브리엔시스(*Cloacibacillus evryensis*), 클로스트리디움 카다베리스(*Clostridium cadaveris*), 클로스트리디움 코클레아툼(*Clostridium cocleatum*), 큐티박테리움 아크네스(*Cutibacterium acnes*), 에이센베르기엘라 종(*Eisenbergiella sp.*), 에리시펠로트리카세에 종(*Erysipelotrichaceae sp.*), 유박테리움 할리(*Eubacterium hallii*)/아나에로부티리쿰 할리(*Anaerobutyricum hallii*), 유박테리움 인피룸(*Eubacterium infirmum*), 메가스파에라 마이크로누시포르미스(*Megasphaera micronuciformis*), 파라박테로이데스 디스타소니스(*Parabacteroides distasonis*), 펩토니필러스 라크리말리스(*Peptoniphilus lacrimalis*), 라리마이크로비움 호미니스(*Rarimicrobium hominis*), 셔틀워티아 사텔레스(*Shuttleworthia satelles*) 또는 투리시박터 산쿠이니스(*Turicibacter sanguinis*)이다.

[0027]

본 명세서에 제공된 방법 및 조성물의 일부 실시형태에서, (예를 들어, 박테리아 조성물(예를 들어, 약제학적 조성물)에서 사용하기 위한 그리고/또는 치료적 용도를 위한) 헤모글로빈-의존성 박테리아는 프레보텔라 히스티콜라 종의 균주이다. 일부 실시형태에서, 프레보텔라 히스티콜라 균주는 프레보텔라 균주 B 50329의 뉴클레오타이드 서열(예를 들어, 게놈 서열, 16S 서열, CRISPR 서열)에 대해 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 또는 적어도 99%의 서열 동일성(예를 들어, 적어도 99.1%의 서열 동일성, 적어도 99.2%의 서열 동일성, 적어도 99.3%의 서열 동일성, 적어도 99.4%의 서열 동일성, 적어도 99.5%의 서열 동일성, 적어도 99.6%의 서열 동일성, 적어도 99.7%의 서열 동일성, 적어도 99.8%의 서열 동일성, 적어도 99.9%의 서열 동일성)을 포함하는 균주이다. 특정 실시형태에서, 프레보텔라 히스티콜라 균주는 프레보텔라 균주 B 50329(NRRL 수탁 번호 B 50329)의 게놈 서열과 적어도 99%의 서열 동일성(예를 들어, 적어도 99.1%의 서열 동일성, 적어도 99.2%의 서열 동일성, 적어도 99.3%의 서열 동일성, 적어도 99.4%의 서열 동일성, 적어도 99.5%의 서열 동일성, 적어도 99.6%의 서열 동일성, 적어도 99.7%의 서열 동일성, 적어도 99.8%의 서열 동일성, 적어도 99.9% 또는 100%의 서열 동일성)을 포함하는 균주이다. 특정 실시형태에서, 프레보텔라 히스티콜라 균주는 프레보텔라 균주 B 50329(NRRL 수탁 번호 B 50329)의 16S 서열과 적어도 99%의 서열 동일성(예를 들어, 적어도 99.1%의 서열 동일성, 적어도 99.2%의 서열 동일성, 적어도 99.3%의 서열 동일성, 적어도 99.4%의 서열 동일성, 적어도 99.5%의 서열 동일성, 적어도 99.6%의 서열 동일성, 적어도 99.7%의 서열 동일성, 적어도 99.8%의 서열 동일성, 적어도 99.9% 또는 100%의 서열 동일성)을 포함하는 균주이다. 특정 실시형태에서, 프레보텔라 히스티콜라 균주는 프레보텔라 균주 B 50329(NRRL 수탁 번호 B 50329)이다.

[0028]

일부 실시형태에서, 프레보텔라 히스티콜라 균주는 프레보텔라 균주 C(2019년 9월 10일자로 기탁된 ATCC 수탁번호 PTA-126140)의 뉴클레오타이드 서열(예를 들어, 게놈 서열, 16S 서열, CRISPR 서열)에 대해 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 또는 적어도 99%의 서열 동일성(예를 들어, 적어도 99.1%의 서열 동일성, 적어도 99.2%의 서열 동일성, 적어도 99.3%의 서열 동일성, 적어도 99.4%의 서열 동일성, 적어도 99.5%의 서열 동일성, 적어도 99.6%의 서열 동일성, 적어도 99.7%의 서열 동일성, 적어도 99.8%의 서열 동일성, 적어도 99.9%의 서열 동일성)을 포함하는 균주이다. 특정 실시형태에서, 프레보텔라 히스티콜라 균주는 프레보텔라 균주 C(PTA-126140)의 게놈 서열과 적어도 99%의 서열 동일성(예를 들어, 적어도 99.1%의 서열 동일성, 적어도 99.2%의 서열 동일성, 적어도 99.3%의 서열 동일성, 적어도 99.4%의 서열 동일성, 적어도 99.5%의 서열 동일성, 적어도 99.6%의 서열 동일성, 적어도 99.7%의 서열 동일성, 적어도 99.8%의 서열 동일성, 적어도 99.9% 또는 100%의 서열 동일성)을 포함하는 균주이다.

서열 동일성)을 포함하는 균주이다. 특정 실시형태에서, 프레보텔라 히스티콜라 균주는 프레보텔라 균주 C(PTA-126140)의 16S 서열과 적어도 99%의 서열 동일성(예를 들어, 적어도 99.1%의 서열 동일성, 적어도 99.2%의 서열 동일성, 적어도 99.3%의 서열 동일성, 적어도 99.4%의 서열 동일성, 적어도 99.5%의 서열 동일성, 적어도 99.6%의 서열 동일성, 적어도 99.7%의 서열 동일성, 적어도 99.8%의 서열 동일성, 적어도 99.9% 또는 100%의 서열 동일성)을 포함하는 균주이다. 특정 실시형태에서, 프레보텔라 히스티콜라 균주는 프레보텔라 균주 C(PTA-126140)이다.

[0029] 일부 실시형태에서, (예를 들어, 박테리아 조성물(예를 들어, 약제학적 조성물)에서 사용하기 위한 그리고/또는 치료적 용도를 위한) 헤모글로빈-의존성 박테리아는 표 1에 열거된 하나 이상의 단백질을 포함하는 프레보텔라 박테리아의 균주이다. 일부 실시형태에서, (예를 들어, 박테리아 조성물(예를 들어, 약제학적 조성물)에서 사용하기 위한 그리고/또는 치료적 용도를 위한) 헤모글로빈-의존성 박테리아는 표 2에 열거된 단백질 중 하나 이상이 실질적으로 없는 프레보텔라 균주로부터 유래된다.

[0030] 일부 실시형태에서, 성장 배지는 적어도 0.001 g/l, 적어도 0.005 g/l, 적어도 0.01 g/l, 적어도 0.02 g/l, 적어도 0.03 g/l, 적어도 0.04 g/l, 적어도 0.05 g/l, 적어도 0.06 g/l, 적어도 0.07 g/l, 적어도 0.08 g/l, 적어도 0.09 g/l, 적어도 0.1 g/l, 적어도 0.2 g/l, 적어도 0.3 g/l, 적어도 0.4 g/l, 적어도 0.5 g/l, 적어도 0.75 g/l, 적어도 1 g/l, 적어도 1.25 g/l, 적어도 1.5 g/l, 적어도 1.75 g/l, 적어도 2 g/l, 적어도 2.25 g/l, 적어도 2.5 g/l, 적어도 2.75 g/l, 적어도 3 g/l, 적어도 3.25 g/l, 적어도 3.5 g/l, 적어도 3.75 g/l, 적어도 4 g/l 또는 적어도 4.25 g/l의 본 명세서에 제공된 헴-함유 폴리펩타이드(예를 들어, 동물로부터 공급되지 않은 헴-함유 폴리펩타이드, 예를 들어, 본 명세서에 기재된 헴-함유 폴리펩타이드)를 포함한다. 일부 실시형태에서, 성장 배지는 적어도 0.005 g/l 및 1 g/l 이하의 헴-함유 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 실시형태에서, 성장 배지는 약 0.05 g/l의 헴-함유 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 실시형태에서, 성장 배지는 약 0.1 g/l의 헴-함유 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 실시형태에서, 성장 배지는 약 0.02 g/l의 헴-함유 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 실시형태에서, 성장 배지는 약 0.2 g/l의 헴-함유 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 실시형태에서, 성장 배지는 약 0.5 g/l의 헴-함유 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 실시형태에서, 성장 배지는 약 1 g/l의 본 명세서에 제공된 헴-함유 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 실시형태에서, 성장 배지는 효모 추출물, 소이 펩톤 A2SC 19649, 소이 펩톤 E110 19885, 인산이칼륨, 인산일칼륨, L-시스테인-HCl, 염화암모늄, 글루시텍스 21 D 및/또는 글루코스를 포함한다. 일부 실시형태에서, 성장 배지는 약 5 g/l 글루코스, 약 10 g/l 효모 추출물 19512, 약 10 g/l 소이 펩톤 A2 SC 19649, 약 10 g/l 소이 펩톤 E110 19885, 약 2.5 g/l 인산이칼륨 K2HPO4 및 약 0.5 g/l L-시스테인-HCl을 포함한다. 일부 실시형태에서, 성장 배지는 pH가 5.5 내지 7.5이다. 특정 실시형태에서, 성장 배지는 pH가 약 6.5이다.

[0031] 본 명세서에 제공된 방법 및 조성물의 일부 실시형태에서, 성장 배지는 통상적인 헤모글로빈(예를 들어, 돼지 헤모글로빈)(예를 들어, 동물로부터 공급된 헤모글로빈을 포함하지 않음) 또는 이의 유도체를 포함하지 않는다. 특정 실시형태에서, 성장 배지는 동물 생성물을 포함하지 않는다. 특정 실시형태에서, 성장 배지는 동물로부터 공급된 헴-함유 폴리펩타이드를 포함하지 않는다.

[0032] 본 명세서에 제공된 방법 및 조성물의 일부 실시형태에서, (예를 들어, 박테리아 조성물(예를 들어, 약제학적 조성물)에서 사용하기 위한 그리고/또는 치료적 용도를 위한) 헤모글로빈-의존성 박테리아는, 헴-함유 폴리펩타이드가 없다는 것을 제외하고 동일한 성장 배지에서 헤모글로빈-의존성 박테리아가 성장하는 속도에 비해서, 본 명세서에 제공된 헴-함유 폴리펩타이드(예를 들어, 동물로부터 공급되지 않은 헴-함유 폴리펩타이드)를 포함하는 성장 배지에서 증가된 속도로 성장한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 헴-함유 폴리펩타이드를 포함하는 성장 배지에서 헤모글로빈-의존성 박테리아가 성장하는 속도는, 헴-함유 폴리펩타이드가 없다는 것을 제외하고 동일한 성장 배지에서 헤모글로빈-의존성 박테리아가 성장하는 속도보다 적어도 5%, 적어도 10%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 적어도 100%, 적어도 110%, 적어도 120%, 적어도 130%, 적어도 140%, 적어도 150%, 적어도 160%, 적어도 170%, 적어도 180%, 적어도 190%, 적어도 200%, 적어도 210%, 적어도 220%, 적어도 230%, 적어도 240%, 적어도 250%, 적어도 260%, 적어도 270%, 적어도 280%, 적어도 290%, 적어도 300%, 적어도 310%, 적어도 320%, 적어도 330%, 적어도 340%, 적어도 350%, 적어도 360%, 적어도 370%, 적어도 380%, 적어도 390% 또는 적어도 400% 더 높다. 일부 실시형태에서, 성장 속도는 200% 내지 400%만큼 증가된다.

[0033] 본 명세서에 제공된 방법 및 조성물의 특정 실시형태에서, (예를 들어, 박테리아 조성물(예를 들어, 약제학적 조성물)에서 사용하기 위한 그리고/또는 치료적 용도를 위한) 헤모글로빈-의존성 박테리아는, 헴-함유 폴리펩타이드 없다는 것을 제외하고 동일한 성장 배지에서 헤모글로빈-의존성 박테리아가 성장하는 속도에 비해서, 본

명세서에 제공된 헴-함유 폴리펩타이드를 포함하는 성장 배지에서 보다 높은 세포 밀도로 성장한다. 일부 실시 형태에서, 헤모글로빈-의존성 박테리아는, 헴-함유 폴리펩타이드가 없다는 것을 제외하고 동일한 성장 배지에서 헤모글로빈-의존성 박테리아가 성장하는 세포 밀도보다 적어도 5%, 적어도 10%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 적어도 100%, 적어도 110%, 적어도 120%, 적어도 130%, 적어도 140%, 적어도 150%, 적어도 160%, 적어도 170%, 적어도 180%, 적어도 190%, 적어도 200%, 적어도 210%, 적어도 220%, 적어도 230%, 적어도 240%, 적어도 250%, 적어도 260%, 적어도 270%, 적어도 280%, 적어도 290%, 적어도 300%, 적어도 310%, 적어도 320%, 적어도 330%, 적어도 340%, 적어도 350%, 적어도 360%, 적어도 370%, 적어도 380%, 적어도 390% 또는 적어도 400% 더 높은 본 명세서에 제공된 헴-함유 폴리펩타이드를 포함하는 성장 배지에서의 세포 밀도로 성장한다. 일부 실시형태에서, 박테리아 세포 밀도는 200% 내지 400% 이상이다.

[0034] 특정 양상에서, (예를 들어, 박테리아 조성물(예를 들어, 약제학적 조성물)에서 사용하기 위한 그리고/또는 치료적 용도를 위한) 본 명세서에 개시된 헤모글로빈-의존성 박테리아 및 본 명세서에 개시된 헴-함유 폴리펩타이드를 포함하는 조성물이 본 명세서에 제공된다.

도면의 간단한 설명

[0035] 도 1은 다양한 공급원의 헤모글로빈에 따른 균주 A(프레보텔라 히스티콜라 균주 B 50329(NRRL 수탁번호 B 50329))에 대한 성장 곡선을 나타낸다.

도 2는 다양한 공급원 및 농도의 헤모글로빈에 따른 균주 A(프레보텔라 히스티콜라 균주 B 50329(NRRL 수탁번호 B 50329))에 대한 성장 곡선을 나타낸다.

도 3은 다양한 공급원 및 농도의 헤모글로빈에 따른 파라박테로이데스 균주 A에 대한 성장 곡선을 나타낸다.

도 4는 다양한 공급원 및 농도의 헤모글로빈에 따른 박테로이데스 균주 B에 대한 성장 곡선을 나타낸다.

도 5는 다양한 공급원 및 농도의 헤모글로빈에 따른 알리스티페스 균주 C에 대한 성장 곡선을 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0036] 특정 양상에서, (예를 들어, 박테리아 조성물(예를 들어, 약제학적 조성물)에서 사용하기 위한 그리고/또는 치료 용도를 위한) 헤모글로빈-의존성 박테리아의 배양을 가능하게 하는 방법 및 조성물이 본 명세서에 제공된다. 구체적으로는, 헤모글로빈-의존성 박테리아의 성장을 용이하게 하기 위해 배양 배지에 첨가될 수 있는 헴-함유 폴리펩타이드가 본 명세서에 개시된다. 특정 실시형태에서, 헴-함유 폴리펩타이드는 물고기 폴리펩타이드, 조류 폴리펩타이드, 또는 비-동물-유래 폴리펩타이드일 수 있다. 이들 헴-함유 폴리펩타이드는 다양한 유기체 또는 이의 가공 형태(예를 들어, 가루, 단백질 가수분해물, 으갠 가루 등)으로부터 직접 정제될 수 있다. 대안적으로, 이들 헴-함유 폴리펩타이드는 재조합적으로 생성되고, 예를 들어, 숙주 세포에서 재조합적으로 발현될 수 있다.

[0037] 따라서, 특정 양상에서, 본 명세서에 제공된 헴-함유 폴리펩타이드를 포함하는 성장 배지에서 헤모글로빈-의존성 박테리아를 배양시키기 위한 방법 및 조성물이 본 명세서에 제공된다. 일부 양상에서, 헤모글로빈-의존성 박테리아를 배양하는 데 유용한 본 명세서에 제공된 헴-함유 폴리펩타이드를 포함하는 조성물(예를 들어, 성장 배지)뿐만 아니라 이러한 조성물의 제조 및/또는 이용 방법이 본 명세서에 제공된다.

[0038] 정의

[0039] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 "혐기성 조건"은 정상 대기 조건에 비해서, 감소된 산소 수준을 갖는 조건이다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 혐기성 조건은 산소 수준이 8% 이하의 산소 부분압(pO_2)인 조건이다. 일부 예에서, 혐기성 조건은 pO_2 가 2% 이하인 조건이다. 일부 예에서, 혐기성 조건은 pO_2 가 0.5% 이하인 조건이다. 특정 실시형태에서, 혐기성 조건은 산소 이외의 기체, 예컨대, 질소 및/또는 이산화탄소(CO_2)가 있는 바이오리액터 및/또는 배양 플라스크를 퍼징함으로써 달성될 수 있다.

[0040] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "박테리아 조성물"은 약제학적 조성물 및/또는 치료용 조성물을 포함한다. 박테리아 조성물은 약제학적 조성물일 수 있다. 박테리아 조성물은 의약품, 의료 식품, 식료품 또는 식이보충제일 수 있다.

- [0041] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 헤모글로빈의 "유도체"는 헤모글로빈-의존성 박테리아의 성장을 용이하게 할 수 있는 헤모글로빈으로부터 유래된 화합물을 포함한다. 헤모글로빈의 유도체의 예는 헤민 및 프로토포포르피린을 포함한다.
- [0042] 용어 "유전자"는 생물학적 기능과 관련된 임의의 핵산을 지칭하기 위해 광범위하게 사용된다. 용어 "유전자"는 특정 게놈 서열뿐만 아니라 해당 게놈 서열에 의해 암호화된 cDNA 또는 mRNA에도 적용된다.
- [0043] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 "헴-함유 폴리펩타이드"는 헴 모이머티에 공유적으로 또는 비공유적으로 결합하는 폴리펩타이드를 지칭한다.
- [0044] 2개의 핵산 분자의 핵산 서열 사이의 "동일성"은, 예를 들어, 문헌[Pearson *et al.* (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:2444]에서와 같은 디폴트 파라미터를 사용하여, "FASTA" 프로그램과 같은 공지된 컴퓨터 알고리즘을 사용하여 동일성 백분율로서 결정될 수 있다(다른 프로그램은 GCG 프로그램 패키지(Devereux, J., *et al.*, Nucleic Acids Research 12(I):387 (1984)), BLASTP, BLASTN, FASTA(문헌[Atschul, S. F., *et al.*, J Molec Biol 215:403 (1990)]); 문헌[Guide to Huge Computers, Martin J. Bishop, ed., Academic Press, San Diego, 1994], 및 문헌[Carillo *et al.* (1988) SIAM J Applied Math 48:1073]을 포함한다). 예를 들어, 국립 생명공학 정보 센터 데이터베이스의 BLAST 기능을 사용하여 정체를 확인할 수 있다. 다른 상업적으로 또는 공개적으로 이용가능한 프로그램에는, DNASTar "MegAlign" 프로그램(위스콘신주 메디슨에 소재) 및 위스콘신 대학교 Genetics Computer Group(UWG)의 "Gap" 프로그램(위스콘신주 메디슨에 소재)이 포함된다.
- [0045] "마이크로바이옴"은 광범위하게 대상체 또는 환자의 신체 부위 상에 또는 그 안에 존재하는 미생물을 지칭한다. 마이크로바이옴의 미생물에는 박테리아, 바이러스, 진핵 미생물 및/또는 바이러스가 포함될 수 있다. 마이크로바이옴의 개별 미생물은 대사 활성, 휴면성, 잠복성일 수 있거나, 포자로서 존재할 수 있거나, 플랑크톤으로 또는 바이오 필름에 존재할 수 있거나, 지속 가능하거나 일시적인 방식으로 마이크로바이옴에 존재할 수 있다. 마이크로바이옴은 공생 또는 건강 상태 마이크로바이옴 또는 질환 상태 마이크로바이옴일 수 있다. 마이크로바이옴은 대상체 또는 환자에 고유할 수 있거나, 또는 건강 상태(예를 들어, 전암성 또는 암성 상태) 또는 치료 조건(예를 들어, 항생제 치료, 상이한 미생물에 대한 노출)의 변화로 인해 마이크로바이옴의 성분이 조절, 도입, 또는 고갈될 수 있다. 일부 양상에서, 마이크로바이옴은 점막 표면에서 발생한다. 일부 양상에서, 마이크로바이옴은 장내 마이크로바이옴이다. 일부 양상에서, 마이크로바이옴은 중양 마이크로바이옴이다.
- [0046] "비-인간-유래 폴리펩타이드"는 동물 공급원으로부터 정제되지 않은 폴리펩타이드를 지칭한다. 비-동물-유래 폴리펩타이드는 비-동물 공급원으로부터 정제된 폴리펩타이드와 재조합적으로 발현된 폴리펩타이드를 둘 다 포함한다. 따라서, 예를 들어, 용어 "비-동물-유래 폴리펩타이드"는 동물 폴리펩타이드를 암호화하는, 예를 들어, 동물 유전자에 의해 암호화된 폴리펩타이드에 대응하는 서열로부터 재조합적으로 발현된 폴리펩타이드를 포함한다.
- [0047] "균주"는 동일한 박테리아 종의 밀접하게 관련된 구성원과 구별될 수 있도록 유전적 특징을 갖는 박테리아 종의 구성원을 지칭한다. 유전자 서명은 적어도 하나의 유전자의 전부 또는 일부의 부재, 적어도 조절 영역(예를 들어, 프로모터, 종결자, 리보스위치, 리보솜 결합 부위)의 전부 또는 일부의 부재, 적어도 하나의 천연 플라스미드의 부재("경화(curing)"), 적어도 하나의 재조합 유전자의 존재, 적어도 하나의 돌연변이 유전자의 존재, 적어도 하나의 외래 유전자(다른 종으로부터 유래된 유전자)의 존재, 적어도 하나의 돌연변이 조절 영역(예를 들어, 프로모터, 종결자, 리보스위치, 리보솜 결합 부위), 적어도 하나의 비-천연 플라스미드의 존재, 적어도 하나의 항생제 내성 카세트의 존재 또는 이들의 조합일 수 있다. 상이한 균주 사이의 유전자 서명은 임의로 PCR 증폭에 이어서 관심있는 게놈 영역(들) 또는 전체 게놈의 DNA 서열분석에 의해 확인될 수 있다. (동일 종의 또 다른 균주와 비교하여)한 균주가 항생제 내성을 얻거나 잃었거나 생합성 능력을 얻거나 잃은 경우(예컨대, 영양 요구성 균주), 균주는 항생제 또는 영양소/대사산물을 각각 사용한 선택 또는 역선택에 의해 구별될 수 있다.
- [0048] **헤모글로빈-의존성 박테리아**
- [0049] 일부 양상에서, 헤모글로빈-의존성 박테리아를 배양하기 위한 방법 및 조성물이 본 명세서에 제공된다. 헤모글로빈-의존성 박테리아는(예를 들어, 대상체, 예를 들어, 인간에서) 박테리아 조성물(예를 들어, 약제학적 조성물)에서 사용하기 위한 것 및/또는 치료 용도를 위한 것일 수 있다. 본 명세서에 사용되는 바와 같은 "헤모글로빈 의존성 박테리아"는, 통상적인 헤모글로빈(예를 들어, 동물 헤모글로빈, 예를 들어, 돼지 헤모글로빈), 헤모글로빈 유도체 또는 본 명세서에 개시된 헴-함유 폴리펩타이드를 함유하는 동일한 성장 배지에 비해서, 통상적인 헤모글로빈(예를 들어, 돼지 헤모글로빈), 헤모글로빈 유도체 또는 본 명세서에 개시된 헴-함유 폴리펩타이드

드가 없는 성장 배지에서 배양시킬 때 성장 속도가 느려지고/지거나 최대 세포 밀도가 감소되는 박테리아를 지칭한다. 일부 실시형태에서, 헤모글로빈-의존성 박테리아는 악티노마이세스, 알리스티페스, 아나에로부터리쿰, 바실러스, 박테로이데스, 클로아시바실러스, 클로스트리디움, 콜린셀라, 큐티박테리움, 에이센베르기엘라, 에리시펠로트리카세아, 유박테리움/모기박테리움, 파칼리박테리움, 푸르니에텔라, 푸소박테리움, 메가스파에라, 파라박테로이데스, 펙토니필러스, 펙토스트렙토코커스, 포르피로모나스, 프레보텔라, 프로피오니박테리움, 라리마이크로비움, 셔틀워티아, 투리시박터 또는 베일로넬라 속의 박테리아로부터 선택된다.

[0050] 일부 실시형태에서, 헤모글로빈-의존성 박테리아는 프레보텔라 속이다. 일부 실시형태에서, 헤모글로빈-의존성 박테리아는 프레보텔라 알벤시스, 프레보텔라 암니, 프레보텔라 베르겐시스, 프레보텔라 비비아, 프레보텔라 브레비스, 프레보텔라 브리안티, 프레보텔라 부카에, 프레보텔라 부칼리스, 프레보텔라 콕리, 프레보텔라 덴탈리스, 프레보텔라 덴티콜라, 프레보텔라 디시엔스, 프레보텔라 히스티콜라, 프레보텔라 멜라노게니카(*Prevotella melanogenica*), 프레보텔라 인터메디아, 프레보텔라 마쿨로사, 프레보텔라 마르쉬, 프레보텔라 멜라니노게니카, 프레보텔라 미칸스, 프레보텔라 멀티포르미스, 프레보텔라 니그레센스, 프레보텔라 오칼리스, 프레보텔라 오리스, 프레보텔라 오울로럼, 프레보텔라 팔렌스, 프레보텔라 살리바에, 프레보텔라 스테르크로아, 프레보텔라 탄네라에, 프레보텔라 티모넨시스, 프레보텔라 제주니, 프레보텔라 아우란티아카, 프레보텔라 바로니아에, 프레보텔라 콜로란스, 프레보텔라 코르포르스, 프레보텔라 덴타시니, 프레보텔라 에노에카, 프레보텔라 팔세니, 프레보텔라 푸스카, 프레보텔라 헤파리놀리티카, 프레보텔라 로에스케이, 프레보텔라 멀티사카리보락스, 프레보텔라 난세이엔시스, 프레보텔라 오리자에, 프레보텔라 팔루디비벤스, 프레보텔라 플레우리티디스, 프레보텔라 루미니콜라, 프레보텔라 사카로리티카, 프레보텔라 스코포스, 프레보텔라 샤히, 프레보텔라 주글레오포르만스 또는 프레보텔라 베로탈리스 중의 박테리아이다.

[0051] 일부 실시형태에서, 헤모글로빈-의존성 박테리아는 알리스티페스 인디스틴쿠스, 알리스티페스 샤히, 알리스티페스 티모넨시스, 바실러스 코아굴란스, 박테로이데스 아시디파시엔스, 박테로이데스 셀룰로실리티쿠스, 박테로이데스 에게르티, 박테로이데스 인테스티날리스, 박테로이데스 유니포르미스, 콜린셀라 아에로파시엔스, 클로아시바실러스 에브리엔시스, 클로스트리디움 카다베리스, 클로스트리디움 코클레아툼, 큐티박테리움 아크네스, 에이센베르기엘라 종, 에리시펠로트리카세아 종, 유박테리움 할리/아나에로부터리쿰 할리, 유박테리움 인퍼툼, 메가스파에라 마이크로누시포르미스, 파라박테로이데스 디스타소니스, 펙토니필러스 라크리말리스, 라리마이크로비움 호미니스, 셔틀워티아 사텔레스 또는 투리시박터 산쿠이니스이다.

[0052] 일부 실시형태에서, 헤모글로빈-의존성 프레보텔라 균주는 프레보텔라 균주 B 50329(NRRL 수탁 번호 B 50329)이다. 일부 실시형태에서, 헤모글로빈-의존성 프레보텔라 균주는 프레보텔라 균주 B 50329의 뉴클레오타이드 서열(예를 들어, 유전자 서열, 16S 서열, CRISPR 서열)에 대해 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 또는 적어도 99%의 서열 동일성(예를 들어, 적어도 99.5%의 서열 동일성, 적어도 99.6%의 서열 동일성, 적어도 99.7%의 서열 동일성, 적어도 99.8%의 서열 동일성, 적어도 99.9%의 서열 동일성)을 포함하는 균주이다.

[0053] 일부 실시형태에서, 프레보텔라 히스티콜라 균주는 프레보텔라 균주 C(2019년 9월 10일자로 기탁된 ATCC 수탁번호 PTA-126140)의 뉴클레오타이드 서열(예를 들어, 게놈 서열, 16S 서열, CRISPR 서열)에 대해 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 또는 적어도 99%의 서열 동일성(예를 들어, 적어도 99.1%의 서열 동일성, 적어도 99.2%의 서열 동일성, 적어도 99.3%의 서열 동일성, 적어도 99.4%의 서열 동일성, 적어도 99.5%의 서열 동일성, 적어도 99.6%의 서열 동일성, 적어도 99.7%의 서열 동일성, 적어도 99.8%의 서열 동일성, 적어도 99.9%의 서열 동일성)을 포함하는 균주이다. 특정 실시형태에서, 프레보텔라 히스티콜라 균주는 프레보텔라 균주 C(PTA-126140)의 게놈 서열과 적어도 99%의 서열 동일성(예를 들어, 적어도 99.1%의 서열 동일성, 적어도 99.2%의 서열 동일성, 적어도 99.3%의 서열 동일성, 적어도 99.4%의 서열 동일성, 적어도 99.5%의 서열 동일성, 적어도 99.6%의 서열 동일성, 적어도 99.7%의 서열 동일성, 적어도 99.8%의 서열 동일성, 적어도 99.9% 또는 100%의 서열 동일성)을 포함하는 균주이다. 특정 실시형태에서, 프레보텔라 히스티콜라 균주는 프레보텔라 균주 C(PTA-126140)의 16S 서열과 적어도 99%의 서열 동일성(예를 들어, 적어도 99.1%의 서열 동일성, 적어도 99.2%의 서열 동일성, 적어도 99.3%의 서열 동일성, 적어도 99.4%의 서열 동일성, 적어도 99.5%의 서열 동일성, 적어도 99.6%의 서열 동일성, 적어도 99.7%의 서열 동일성, 적어도 99.8%의 서열 동일성, 적어도 99.9% 또는 100%의 서열 동일성)을 포함하는 균주이다. 특정 실시형태에서, 프레보텔라 히스티콜라 균주는 프레보텔라 균주 C(PTA-126140)이다.

[0054] 일부 실시형태에서, 헤모글로빈-의존성 프레보텔라 균주는 표 1에 열거된 하나 이상의(예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 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, 35개 이상의) 단백질을 및/또는 표 1에 열거된 단백질을 암호화하는 하나 이상의(예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 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, 35개 이상의) 유전자를 포함하는 프레보텔라 박테리아 균주이다. 일부 실시형태에서, 헤모글로빈-의존성 프레보텔라 균주는 표 1에 열거된 모든 단백질을 및/또는 표 1에 열거된 단백질을 암호화하는 모든 유전자를 포함한다.

표 1

예시적인 프레보텔라 단백질

서열 번호	명칭	Uniprot ID	아미노산 서열
45	클러스터: 특성규명되지 않은 단백질	G6ADE1	MNLKTFKTVLCFALFAVSAITAKAADHLAIVG EAVWGGWDLVKATAMVKSNNPDVFMATVHLNA GKGFKFLTEREWGKLEYRSGASDVVLKSGIRYK LYASIGASEDGKFKVSESANYEIIICDLARKTVE VKKVAYQAKEIRYAALWMIGDATAGWDYNNNGV LLSQDSGNPTCYTATVELKEGEFKFTTNKQWGY DHSVYIFRDVNDQNKIVFGGEDNKWRITEDGMY NVTVDVPTKTIKQIDDPAGHKPQFGNDVILV GDATIAGWNLDNAIYLEHTGQAGRVFKTTTYLE AGKGFKFLSMLSYDDIDYRPANNTVLNPGVPGT FVPSLPSSDTKFSVERSGNYDIVCNMNRRTVV VTLSNQVLVNYPALWLIGSATSAGWNP GKAVE LKRSEADPAVYTARVQLKKGEFKILT SKNVGFD

[0055]

			QPTYYRDSTNEHRIVFGVDGDEVAKKDCKWTLSENAEGTYDVTVDIEAMTIFCDKVNMDPEPSVESTDKELLLIGDATYSAWDLPKSIVMTPVGPTTFKAVTHLEAGKEFKELTELAWKRYEYRAESLRKELQEGSMSMLVPYRYTNDKDDKDHDFKFVVKESGNYEIVCDLYIPALIIRKVRYPQDTPVTYSSLWIVGSATPGGWTIERGKMTQDENYPTKFTAKANLVPGELKFATNKFADFTQDFFFRGKDDYTAVLGGNNDKWNITEAGTYSVTIDVASKRVTITKPARNAPTGISTVDSSDEAPAHEYFTLNGIKVTPSSGIYIKRQGGRTTKVVMK
46	니코틴아미드_리보 사이드_수송체_P nuC	P24520	MDTYQILDIIGCIVGLIYIYQYKASIWLWMTGIIIMPIYMFVYYEAGLYADFGMQIYYTLAAYGYLYWKLGGKKGTEDKEIPITHFPRRYIIPAIIVFFVLWIALYIILICFTNSTVPVLDSFGNALSFILGLWALAKKYLEQWWIWIIVDAELSALYIYKGIPFTAMLYALYTVIAVAGYFKWRRYIKQQK
47	펙테이트_삼당류- 리아제	Q8GCB2	MRVRLYKNILLFLWVNTLACVSADTSRTVESQPIENGLIITESKGWLETIYAKWKPVAEADGYYVYVKGQYADYSKVDSELIRVYNGYVRVDIPGLKAGTYSLKIVAVKGGKETQSSEVTGLKVLNYVREGFAHKNYSGVGAYNDDGTLKSGAVVIYVNKDNAKTVSAHLGKTTFIGLQAILNAYQKGNITTPLSVRILGLLRNGDTDTFGSSTEGIQIKGQADSEMNIITIEGIGEDASIYGFGFLVRNAKSVEFRNLGIMRAMDDGVSLDTNNSNIWIHMDLFYGKASGGDHIKGDGSIDVKTDSKYVTIDNCHFWDTGKTSMSGMKKETGPNIITYHHNWFHDSDSRHARVRTMSVHLWNNYDGCACYGIGATMGCSVFSENNYFRATKNPILISKQGSDAKGTGKFSGEPGGMVKEYGSLFTEKGAESTYTPISYADNNSSFDYHAISRNEKVPASVKTLNGGNIYNNFDTDAALMYSYTPDATA LVPSQVTGFYAGRLNHGSLQFKFNNAVEDTNS TPIPALEALIDAYSGK
48	글리코실트랜스퍼라 제_GtfI	Q9AET5	MKYNIAYCIEGFYNHGGMERILSVCANLLSDIYSITIIIVANQRGREHAYNLAQNVNVVDLGVSCKNYKEYKKSRLTRYLQDHQFSVVISLAGLELFFLPQIKDGSKKVMWFHFAFDVSKMFLSERFHGWKLNLLYYIHTIRRIYFAKKFDTIIVLSKSDCDSWSRFCNNVKYIYNPITIDRKVISNLSEESVIAVGRLGWQKGFDFLIDSWVLVDDKHPDWHLDIFGEGPDRLQLQHQIDRKGLHDKVRLCGVTKQIEEYGKHSIYVMSSRAEGFPLALLEASSCGLPMISFNCHQGPNEIIQEGENGFLVDKVGDIYTLSDRICKLIE

[0056]

			DNNLRNMMGKKALDSSFRFEGEVIKKDWISLLK QLI
49	클러스터 : 단백질 TonB	A0A096B75 9	MKRLFFMFLFLGTITMNSLAQEEKPIKYETKNF SLPDKMPLYPGGDGALRAFLSLNLHYPEKAQAF GVEGRSLMKFCVSSDGSIKDISAVDCKITNYNR TEFNKLPLSKQESLKKECAKAFKAEARVIRLM PKWEPAELNGKKMNVYYSLPFTFKLR
50	클러스터 : 특정 규명되지 않은 단백질	G6AEN6	MNYPLFIARKIYNGGDRTRKVKSPAIRIATIGV AIGLAVMIISVGVLGFKHTIRNKVVFGSDIT VANFLTQSSEQYPIQITDSLVLKSLQITPGIKH VQRYDYTQGILKTDNDFLGVLLKGVGPDFDSTF IHENMVEGSLPHFDNESQQKIVISKTIADKLN LKVGQRIFAYFINKQGVTRKFTITGIYATNMK QFDSQICFTDIYTTNKLNGWEPDQYSGAELQVD NFSQLTPISMRVLNKVKNTVDHYGGTYSSENII EQNPQIFSWLDLMDMNWVWIIALMISVAGVTMI SGLLIILERTQMIGILKALGSRNRQIRHIFLW FATFIIGKGLLWGNIIIGLCILFQSWTGLVKLD PQTYVNTVPVEINIPLIINALNMVMTMLVCLVIL IAPSYLISHIHPAKSMHYE
51	이 작용성_(p)p pGpp_신타제/가수 분해 효소_RelA	P9WHG9	MEDKFIYTDKERKLSYQILDELKDTLDKSFLEN DLPMLQVQLKDSVAKNTIHRNVFGLNPILCSLQ TAAIAVKDIGLKRDSVIAILLHQSVQDGYITLE DIDNRFKGSVAKIIHGLIRIQTLYQKNPIIESE NFRNLLLSFAEDMRVILIMIADRVNLMRQIRDA EDKEAQHKVAEEASYLYAPLAHKLGLYQLKREL EDLSLKYLEHDAYYLIKDKLNATKASRDAYINQ FIAPVRERLTAGGLRFHIKGRTKSIHSIWQKMK KQKCGFEGYIDLFAIRIILDAPLEKEKIQWQA YSIVTDMYQPNPKRLRDWLSVPKSNGYECLHIT VLGPEKKWVEVQIRTERMDEIAEHGLAAHWRYK GIKEEGGLDDWLASIRAALEAGDNLEVMDQFKS DLYEKEIYVFTPKGDLKFKPGATILDFAYHIH SKVGNQCVGGKINAKNVSLRTELHSGDTVEILT SATQKPKAEWLKIVKSSRAKAKIRLALKETQIK DGLYAKELLERRFKNKKIEIEESTMGHLLRKL FKEVSEFYKQVADEKLDPNYIIIEYQKVYNHDH NLNQPKETESAENFEFENPTNEFLKKNDDVLVI DKNLKGDLDFSLAKCCHPIYGDVFGFVTVNGGI KIHRDCPNAPEMRKRFGYRIVKARWSGKGSSQ YAITLRVIGNDDIGIVSNITNVISKDEKIVMRS INIDSHDGLFSGNLVVLDDNSKLNMLIKKLRT VKGVKQVTRI

[0057]

52	비타민_B12_유입_시스템_투과효소_단백질_BtuC	P06609	MKRRIFLFVALSVSIVILFGLNLIIGSVHIPLS DILTILSGSFTGKESWRFIIWDSRLPQALTAML CGSSLAVCGMLQTAFRNPLAGPDVFGISSGAS LGVALVMLLLGGTVETSMFTASGFLAILIVAF GAILVTAFILFLSSVVRNSVLLLIIVGIMVGIVA SSAVTLLNFFSSEDGVKGYIIVWGMGNFGGVSMS HIPLFAFLCLAGIIASFLLVKPLNILLGPGYA ESLGISIRRI RNILLVVGILTAVTTAFCGPIS FIGLAAPHVARLLFR TENHQKLLPGTLLVGTVV ALLCNLICFLPRESGMIPLNAVTP LIGAPIIIY VIMKRH
53	NADH- 퀴논_산화환원효소_서브유닛_C/D	P33599	MKLENKEFGFDSFATEMARLKNEKHFDYLVTVV GEDFGTEEGLGCIYILENTSTHERCSVKQLAKK VGEEFVIPSVIKLWADADLLEREVDYFYGIKFL GHPDMRRLFLRNDFKGYPLRKDYMDPAKNMYT TEDDVLDTTTEWNLDKNGELVGTQHALFTDDN FVVNIGPQHPSTHGVLRLQTVLDGETVTNIYPH LGYIHRGIEKLCEQFTYPQTLALTRMNYLSAM MNRHALVGVI EEGMGIELSERILYIRTIMDELQ RIDNHLLYTACCAQDLGALTAFLYGMRDREHVL NVMEETTGGRLIQNYRIGGLQADIDPNFVSNV KELCKYL RPMIQEYVDVFGDNVITHQRFEVG MDEKDCISYGVTPAGRASGWKNDVRKYHPYAM YDKVNFEETLTNGDSMDRYFCHIKEYQSLNI IEQLIDNIPEGEFYIKQKPIIKVPEGQWYFSVE GASGEFGAYLDSRGDKTAYRLKFRPMGLTLVGA MDKMLRGQKIADLVTTGAALDFVIPDIDR
54	FKBP- 타입_헵터달- 프롤린_시스- 트랜스_이소머라제	P45523	MRTSTQSKDMGKKQEYKLRNEEF LHNISKKDSI KTLPHGIFYEIIKEGSGEGTVQPR SIVICNYRG SLISGQVFDDSWQKPTPEAFRLNELITGLQIAL CAMHKGDSWRIYIPYQEGYGSKR NADIPAFSTL IFDIELINIA
55	추정적_아세토락테 이트_신타제_소형_ 서브유닛	P9WKJ3	MADNKIAKESVKREVIAGERLYTLLVYSENVAG VLNQIAAVFTRRQVNIESLNV SASSIEG IHKYT ITAWSDAATIEKITKQVEKKIDVIKADYYEDSD LFIHEVGLYKIATPILLENAEVSRAIRKR NARM MEVNPTYSTVLLAGMTDEVTALYHDLKNFDCLL QYSRSGRVAVTRGFSEPVSDFLKSEEESSVL
56	세린/트레오닌_ 수송체_SstT	P0AGE4	MKKKVKIGLLPRVIAILLGIFFGYFMPTPLAR VFLTNGIFSQFLGFMIPLI IIGLVTPAIADIG KGAGKLLLVTVIIAYVDTVVAGGLAYGTGLCLF PSMIAS TGGAMP HIDKATELAPYFSINIPAMAD VMSGLVFSFMLGLGIAYGGLTATKNIFNEFKYV IEKVIAKAIIPLLPLYIFGVFLNMAHNGQAQQI

[0058]

			LLVFSQIIIVILVLHVFIIVYQFCIAGAIIRN PFRLWNMPAYLTALGTSSSAATIPVTLEQTM KNGVGKEIAGFVVPICATIHLSGSAMKITACAL TICLLVGLPHDPALFIYFILMLSIIMVAAPGVP GGAIMAALAPLASILGFNSEAALMIALYIAMD SFGTACNVTGDGATLVVNKMFVGKKER
57	클러스터 : 특성 규명되지 않은 단백질	G6AJ07	MKKLLLLVCAAVMSLSASAQAGDKALGAQLVFG SETNSLGFGVGQYFTDHIRGEFSFDYFLKNK GISMWDINANVHYLFDVADKFKVYPLAGLYTN WSYKYEYAGAPVVEGSDGRLAVNLGGGVEYELT KNLNVNAEAKYQIIISNYNLVLGVGVAYKF
58	이형세포_분화 _ATP-결합 _단백질	P22638	MHFYCTKSSLDTMSERYVKRMIAKLASQGKTVI SIAHRFSTIMDAKHIIILLAKGVVAEGTHQELL KTSEDYRKLWSDQND EID
59	UDP-2,3- 디아실글루코사민 _가수분해효소	Q9I2V0	MKNVYFLSDAHLGSLAIAHRRTQERRLVRF LDS IKHKASAVYLLGDMFDFWDEYKYVVPKGFTRFL GKVSELTDMGVEVHFFTGNDLWYGYLEEECG VILHRKPVIMEIYGVFYLAHGDGLGDPDPMFQ FLRKVFHNRCQRLNFFHPWGMQLGLNWAKK SRLKRADGKEMPYLGEDKEYLVRYTKDYMRS HK DIDYYIYGHRHIELDLTLSGKVRMLILGDW IWQ FTYAVFDGEHMFLEEYIEGESKP
60	헤파타성_글리세 롤-3-포스페이트_ 탈수소효소	P0A9C0	MNSKQNDNYDVIIIGGGITGAGTARDCALRGLK VLLVEKFDFGTNGATGRNHGLLHSGARYAVTDPE SATECIKENMVLRRIAKHCIETDGLFITLPED DINYQKTFVEACARAGISANIIISPEALRLDPS VNPDLLGAVRVPDASVDPFHLTTANVLDARQHG ADVLTYHEVVAILTSNGRVEGVRLRNNHTGEEI EKHAVLVINAAGIWGHDIKMAKIMMFPKAG TLLVFGHRVNMVINRCRKPANADILVPDDAVC VIGTTSRVPYDVTVDNLKITSEEVDTLIREGEK LAPSLATTRILRAYAGVRPLVAADNDPTGRSIS RGIVCLDHEKRDGLTGMITITGGKMMTYRLMAE QATDLACKKLGINKTCETATTPPGTAGKDS DN PHHTYSTAHKAAKGRQGNRVKEIDERTEDDRAL ICECEEVSVEAKYAI EELHVHDLNLNRRRTRV GMGTCQGELCACRAAGVMCENGKVDKAMTDLT KFINERWKGMRPVAWGSTLDEAQLTTIIYQGLC GLGI
61	헤파타성_글리세 롤-3-포스페이트_ 탈수소효소	P13033	MRYDTIIIGGGLSGLTAGITLAKAGQKVCIVSA GQSSLHFHSGSFDLLGYDADGEVVTPLQAIAD LKAHEHPYSKIGISNIEHLASQAKTLLCEAGISV MGNYEQNHRYRVTPLGTLKPAWLTTEGYAMIDDP EILPWKKVELLN IQGFMDFTQFIAENLRMMGV

[0059]

			ECQIKTFTTDELSTARQSPTMRAITNIAKVLAN KDALSKVSEIRINAI SGDPDALLLPVVGFSNAE SLDEMKQWIKKPVQYIATLPPSVSGVVRTTILK RLFAQAGGTLLIGDSATTQFSGNHLVSITTDH LPDEKLYADHFILASGSFMSHGIRSNYAGVYEP VFKLDVDAAEKRDDWSVTNAFEAQPYMEFGVHT DKDFHATKDGKN IENLYAIGSVLSGHNSIKHAD GTGVSLLTALYVAKKITGKG
62	험기성_글리세 롤-3-포스페이트_ 탈수소효소	P0A996	MAEGIQLKNI SGNNLEQCLKCSICTAYCPVSAV EPKYPGPKQSGPDQERYRLKDSKFDEALKMCL NCKRCEVACPSGVRIADI IQASRITYSTHRPIP RDIMLANTDFVGTMANMVAPIVNATLGLKPVKA VLHGVMGIDKHRTFPAYSSQKFETWYKRMAAKK QDSYSKHVSYPFHGCYVNYNFPQLGKDLVKIMNA VGYGVHLLLEKEKCCGVALIANGLSGQARRQGKV NIRSIRKAAEQNRIVLTTSSTCTFTMRDEYEHL LDIKTDDVRENITLATRFLYRLIEKGDIKLAFR KDFKMRTAYHSACHMEKMGWIIYSTELLKMIPG LELIMLDSQCCGIAGTYGFKKENYQRSQEIGEG LFKQIKELNPDVCVSTDCETCKWQIEMSTGYEVK NPISILADALDVEETIKLNQ
63	글리세롤_흡수_ 항상제_단백질	P18156	MMIKNIVLSIPISLIYLNHLIMEYSMTTQFLM ELIGTLILVLFVDGVCACVTLNKSKGQKAGWVV ITIAWGLAVCMGVLVAGPYTGAHLNPAVSIGLA VAGMFPWSSVPYYIVAQMIGGFLGGLLVWFFYK DHYDATDDEAAKLGTFCTSPAIRNYKMNFLSEV IATLVLVFIIISFSVDGNTGDAEHFKFGLAALG PIPVTLIIIALGMSLGTTGYAMNPARDLSPRL AHAVCMKGDNDWSYSWIPVLGPITIGAIAGFCG AALLLV
64	세린/트레오닌- 단백질_키나제_St kP	Q97PA9	MSEKIIPSNEPAQAASEPIKASYTEYTVIPSQG YCQFVKCKKGDQPVVLKGLKEAYRERVLLRNAL KREFKQCQRLNHPGIVRYQGLVDVEGYGLCIEE EYVDGRTLQAYLKESHTDDEKITIVNQIADALR YAHQQGVVAHRNLKPSNILITKQGDHVKLIDFNV LSLDDVKPTADTTRFMAPELKDETMTADGTADI YSLGTIMKVMGLTLAYSEVIKRCCAFKRSDRY DIDEFLADFNHDGSSFSMPKIGKGTVVIGFIAV VVIALAALAYNYGGALVDQVGKIDVTSIFKSDA ETAPEDSAMVKSVEQNNNDSVADEAPATGKLAF MNTMKPALYKDLDRLEFAKHSDDRAKLNRAIKVY YRGLIQANDTLDNEQRAELDRVFGNYVKQKKA LK

[0060]

65	클러스터 : D-알라닌-D-알라 닌 디펩티다제	G6AHI1	MLVAQLFVGVLQAQKPVQNRQAVGQSMERQGL VNVKAVVPSIKVALMYARTDNFCHRMALS
66	헝기성_C4-디카복 실레이트_수송체 _DcuA	P0ABN5	MITGLVIIQLLIVLALIFIGARVGGIGLGIYGM IGVFILVYGFLAPGSAPIDVMMIIVAVITAAS ALQASGGLEYLVGVAAKFLQKHPDHITYFGPIT CWLFCVVAGTAHTSYSMLPIIAEIAQTNKIRPE RPLSLSVIAASLGITCSPVSAATAALISQDLLG AKGIELGTVLMICIPTAFISILVAAFVENHIGK ELEDDPEYKRRVAAGLINPEACEEVQKAENEH DPSAKHAVWAFLEGVALLVFGFLPQLRPEGVS MSQTIEMIMMSDAALILLVGKGVGDAVNGNIF KAGMNAVVAIFGIAMGNTFYVGNEKILDAALS SMISSTPILFAVALFLLSIMLFSQAATVTTLYP VGIALGINPLLLIAMFPACNGYFFLPNYPTVA AIDFDRGTTRVGKYVINHSFQIPGFITTIVSI LLGVLMVQFFR
67	L-아스파라기나제 _2	P00805	MRILKITFVTVLALVMSTVVFQAQPKIRIIATG GTIAGVSASATSSAYGAGQVGVQTLIDAVPQIK DIADVSGEQLVNIGSQDMNDEVWLKLAKRINDL LNKEGYDGVLTHTGDTMEETAYFLSLTVHTDK PVVMVGSMRPSTAISADGPANLYNGICTLVDP SKGHGVMCMNNELFEAKSVIKHTTDDVSTFKG GLYGEMGYVYNGKPYFLHKPVAQGLTSEFNVD NLTSLPKVGIVYGYANCSPLPQAFVNAKFDGI VLAGVGDGNFYKDVFDVALKAQNSGIQIVRSSR VPFGPTNLNGEVDDAKYHFVASLNLNPQKARVL LMLALTKTKDWQKIQQYFNEY
68	트레할로스_신타 제/아밀라제_TreS	P9WQ19	MALACAMTMSASAQMGTNPKWLGDAIFYQIYPS SYMDDGNGIGDLPGITQKLDYIKSLGVNAIWL NPVFESGWFDGGYDVIDFYKIDPRFGTNTDMVN LVKEAHKRGIKVCLDLVAGHTSTKCPWFKESAN GDRNSRYSDFIWTDSISEADKKEIAERHKEAN PASSTHGRYVEMNAKRGKYYEKNFFECQPALNY GFAKPDNPQWEQPVTAQGPQAVRREMRNIMAF WFDKGVDFRVDMASSLVKNDWGKKEVSKLWNE MREWKDKNYPECVLISEWSDPAVAIPAGFNIDF MIHFGIKGYPSLFFDRNTPWGKPPWQDISKDY KFCYFDKAGKGEVKEFVDNFSEAYNATKNLGYI AIPSANHDYQRPNIGTRNTPEQLKVAMTFFLT PGVPFIYYGDEIGMKYQMDLPSKEGSNERAGTR TPMQWTSAGTAGFSTCNPSQLYFPVDTEKGKLT VEAQQNDPRSLNLYTRELTRLRHSQPALRGNGE WILVSKESQPYPMVYKRTSGGETVVVAINPSDK

[0061]

			KVSANIAHLGKAKSLIMTGKASYKTGKTEDAVE LNGVSAAVFKIAE
69	리비톨-5- 포스페이트- 사이티딜일트랜스 퍼라제	Q720Y7	MNIAVIFAGGSGLRMHTKSRPKQFLDLNGKPII IYTLELFDNHPGIDAIIVACIESWIPFLEKQLR KFEINKVVKIVPGGESGQASIYNGLCAAEEAYIK SKNVASEDTTVLIHDGVRPLITEETITDNINKV AEVGSCITCIPATETLVVKQHDGSLEIPSRADS LIARAPQSFLSDILTAHRRRAIDEKKNDFIDSC TMMSHYGYRLGTIIGPMENIKITPTDFFVLRA MVKVHEDQQIFGL
70	UDP-Glc: 알파-D- GlcNAc- 디포스포운데카 프렌올	B5L3F2	MTEKKSVSIVLCTYNGTKYLQEQ LDSILAQTYP LHEII IQDDGSTDNTWQILEKYEKYPLIHIYH NEGTHGVNANFLSAMHRTTGDFIAIADQDDIWE TDKIANQMTTIGNKLLCSGLTRPFSSDGSFAYF DNRPRNVSI FRMMFLGLPGHTMLFRRELLRMMP PVTHSFFNVSLYDAALSILAASHDSIAFCNKVL VNFRRHADATTYNDYSRSLPSWQNGLYELLWGL RHYHQARSIALPIYRGKLALMEGITNYHDFIE AKAIMRLETQKGLWAFRLQYLLTKNHQRLFQT SGGSFIKMIRAWLYPVMQLYMYHHALRRCK
71	UDP-N- 아세틸글루코사민	P33038	MESFIEGGHRLSGTIAPQGAKNEALEVICATL LTTEEVIIRNIPNILDVNLIKLLQDIGVKVKK LGANDFSFQADEVKLDYLESIDFVKKCSSLRGS VLMIGPLLGRFGKATIAKPGGDKIGRRRLDTHF LGFKNLGARFVRIEDRDVYEIQADKLVG DYMLL DEASVTGTANIIMS AVMAEGTTTIYNAACEPYI QQLCHLLNAMGAKITGIASNLITIEGVTSLHGA EHRILPDMIEVGSFIGMAAMVG DGVR IKDVSIP NLGLILDTRRLGVQIIEDEDDLIIPRQDHYVI DSFIDGTIMTISDAPWPGLTPDLISVLLVVATQ AQGSVLFHQMFESRLEFFVDKLIDMGAQIILCD PHRAVVVGHDHAKKL RAGRMSSPDIRAGIALLI AALTAEGTSRIDNIAQIDRGYENIEGRLNALGA KVQRVEIC
72	센서_단백질_E vgS	P30855	MERSGNFYKAIRLG YILISILIGCMAYNSLYEW QEIEALELGNKKIDELRKEINNINI QMIKFSLL GETILEWNDKDIEHYHARRMAMDSMLCRFKATY PAERIDSVRHLEDKERQMCQIVQILEQQQAIN DKITSQVPVIVQKSVQE QPKKSKRKGFLGIFGK KEEAKPTVTTMHRSFNRNM RTEQQAQSRRLSV HADSLAARNAELNRQLQGLVVQIDGKVQTDLQK REAEITAMRERSFIQIGGLTG FVILLLVISYII IHRNANRIKRYKQETADLIERLQQMAKRNEALI TSRKKAVHTITHELRTPLTAITGYAGLIQKNFN

[0062]

			ADKTGMYIRNIQQSSDRMREMLNTLLSFFRLDD GKEQPNFSTCRISIAHTLESEFMPIAINKGLA LTVTNHTDAVVLTDKERILQIGNLLSNAIKFT ENGAVSLTMGYDNGMLKLIVKDTGSGMTEEEQQ RVFGAFERLSNAAAKDGFGLGLSIVQRIVTMLG GTIQLKSEKKGSRFTVEIPMQSAEELPERINK TQIHNNRTLHDIVADNDKVLLMLKEMYAQEG IHCDTCTNAAELMEMIRKEYSLLLTDLNMPDI NGFELLELLRTSNVGSRIPIIIVTTASGSCNR EELLERGFSDCLLKPFSEISELMEVSDKCAMKGK QNEKPDFSSLLSYGNESVMLDKLIAETEKEMQS VRDGEQRKDFQELDALTHHLRSSWEILRADQPL RELYKQLHGSAPVDYEALNNAVTAVLDKGSEII RLAKEERRKYENG
73	포스페이트- 결합_단백질_P stS	Q7A5Q2	MKRSRFYITVGLILSLTLLMSACGQKKAKDGR DTPTSGTIKFASDESFSPIVEELLQNYQFRYPQ AHLPIYTDDNTGMKLLDQKVNLFITSHAMTK GEDAILRGKGPIPEVFFIGYDGIATVNRNPD SCITVDDVKILQGGIAKWNQLNPKNNRGSIEV VFDNKASATLHYVVDILGGKNIKSENIVAANK SKSVIDYVNKTPNAIGVIGSNWLNDRDTHNTT FKKDVTVASISKATVASPSNSWQPYQAYLLDGR YPFVRTIYALLADPHKALPYAFANYIANPIGQM IIFKAGLLPYRGNINIREVEVKNQ
74	이작용성_퓨린_ 생합성_단백질_ PurH	P9WHM7	MAGTKRIKTALISVFHKDGLDDLKLLDEEGVQ FLSTGGTQQFIESLGYECQKVEDVTSYPSILGG RVKTLHPKIFGGILARRDNEEDQKQMVETIPA IDLIVVDLYPFEQTVASGASAQDIIEKIDIGGI SLIRAGAKNFKDVIIVPSKAEPVLLQLLNTKG AETEIEDRKMFAERAFGVSSHDTAIHSWFAAE
75	다제약물_유출_ 펌프_서브유닛_Ac rA	P0AE06	MEEKGGRIGQRPYILKIITERNYIIIDMKKA KILLFVTALVAVLTSCGGGQKGLPTSDEYPVIT IGASNAQLKTTYPATIKGVQDVEVRPKVSGFIT KLNIHEGEYVHAGQVLFVIDNSTYQAAVRQAQA QVNSAQSAVAQAKANVQANASLNSANAQAATS RLTYNNSQNLNNKVIQDYELQSAKNTYETAQA SVRQAQSGIASAQAQAEAGVRQAQAMLSTA KDNLGFCYVKSPASGYVGSPLPFKEDALVSASSA QPVTTISNTSTIEVYFSMTEADVLLKSRTDDGL SNAIKKFPVLSLLADGSTYNHEGAIVKTSGMI DATTGTINVIARFPNPEHLLKSGSGGKIVIAKN NNRALLIPQEAVTQVQNMVFYKVDADKDVHYS EITVDPQNDGINYIVTSGLKMGERIVSKGVSSL EDGAKIKALTPAEYEEAIKKAELGENQSSASG FLKTMKGDSK

[0063]

76	세포 분열 단백질_FtsX	Q81X30	MAKRRNKARSHSLQVVTLCISTAMVLILIGMV VLTVFSTRNLSSYVKENLTVTMILQPDMSTEE AALCQIRSLHYINSLNFISKEQALKEGTREL ANPAEFAGQNPFTGEIELQLKANYANND SIKNI ERELRTYRGVSDITYPQNLVESVNHTLGKISLV LLVIAILLTIVSFSLMNNITRLSIYARRFSIHT MKLVGASWGFIRAPFLRRVMEGLVSALLAIAV LGVGLCLLYDYEPDITKVLSDVLTAGVMLA FGVLIATFCSWLSVNKFLRMKAGDLYKI
77	Fe(2+) 수송체_FeoB	Q9PMQ9	MKLSDLKTGETGVIVKVLGHGGFRKRIEMGFI QGKQVEVLLNAPLRDPVKYKIMGYEVSLRHSEA DQIEVISAEERQLEQAKADNEPQQGALSNNIP DESDHALTPFELTDAANRKSVINVALVGNPNC GKTSLFNFASGAHERVGNYSQVTVDAKVGRANY EGYEFHLVDLPGTYSLSAYSPEELYVRKQLVEK TPDVVINVIDASNLERNLTLTTQLIDMHVRMVC ALNMFDETEQRGDNIDYQKISELFGIPMVPVTF TNGRGVKELFHQVIAVYEGKEDETSQFRHIHIN HGHELEGGIKNIQEHLRAYPDICQRYSTRYLAI KLEHDKDVEELIKPLKDSDEIFKHRDIAAQRV KEETGNESETAIMDAKYGFHGALEEADYSTGQ KKDTYQTTTFIDQILTNKYFGFPFFLILFIME TATFVIGQYPMWDWIDGGVSWLGDFISSNMPDGP VKDMLVDGIIGGVGAVIVFLPQILILYFFISYM EDSGYMARAAFIMDKLMHKMGLHGKSFIPLIMG FGCNVPAVMATRTIESRRSRLVTMLILPLMSCS ARLPYVMITGSFFALKYRSLAMLSLYVIGILM SVIMSRVFSRFLVKGEDTPFVMELPPYRFP TWK AIGRHTWEKGKQYLKMGGIILVASIIVWALGY FPLDPKPDMDGQQRQEHSEFIGQIGHAVEPVFRP QGFWKLDVGLLAGVGAKIIVASTMGVLYSNDD SFKDDNSFSSEGGKYVKLHKQITQDVANLHGVS YNEAEPATLTAFCLLVLLYFPCIATIAAIK GETGSWGVALFAAGYTTLLAWVVSIVFQVGML FIG
78	뉴모리신	Q04IN8	MKKNLLKAVLPASLALFAVTFGSCSQDGLTGT KEDTGERVLDNTREIQNYLRTLPLAPMMSRASD PVPSDDGTTVPVDEGTSKTEEKGVNLGIPGSWV KTTRRYKMTQAFDESFLFDPTSDIVYPGCVLKG GTIANGTYAIITSHETGDVTFINLSPANPQEA RETSATVHNIRKSEYQEVWNKWANMQWKES PIT TIESVEKINSQEELATKLGAVNSPVANGSLNF GFNFNKKKNHILARLIQKYFSVSTDAPKKNIF ESIDKEALDGYQPVYISNINYGRIIYLSVESDE DEKVVDEAINFAMNQIKGVDVSVSADQSLHYRK VLANCDIRITVLGGGQTIQKEVLKGDIDSFQRF

[0064]

			LNADIPMEQMSPIISFSLRYAVDNSQARVVTSSNE FTVTQRDFVPEFKKVRMQLQVLGFSGTNTGPFPP NLDREAGLWGSISLSLNGQDNELVKISQSNPFF FNYREKKETMHPIGFGGIIVTVEFDKDPNESLED FVDHQMTFVSDLHSTRSIYNYNFGRTTFTHTL GTLYTKYKGDDPIFVLESNNKNVKIHTYVKVLD MKFFN
79	클러스터: 특성 규명되지 않은 단백질	G6AG77	MTKFIYAMSLFLLAAISIIKAQPIQKTSGLLHG SVVSSTDATAIAGATVRLYQLKKLVGGTVSDAS GNFDVKCPSSGSLQLRITAVGFKEVDTTLNVP VTPLSIYMRAGKHAMDEVTVTASEKRGMTSTTV IGQTAMEHLQPSSFADLLALLPGGMTKIPALGS ANVITLREAGPPSSQYATSSLGTFKVIDGQAIG TDANMQYIAGSFQGDADNSRNHVSYGVDREIP TDNIEKVEVVRGIPSVKYGELTSGLINITRKRS QSPLLLRLKADEYGKLVSVGKGFLLSGKWNLV DGGLLDARKEPRNRFETYRRLTF SARLRRKWNL GERYVLEWSGATDYSLNIDNVKTDPEIQIHRED SYRSSYLKMGMNHRLLLRRKALVGLQSVSLAYS ASLASDRIHQTEAVALQRDYVVPPLAYEGGEYDG LFLPMQYLCDYRVEGKPFYSTLRGETEWLARTS FISHHITAGGEFLLNKNYGRGQIFDITKPLHAS TARRPRSYKDIPATDILSFYAEDKATMPIGKHQ LTVMAGLRRTQMLNIPASYAVHGKLFDTDRVNV QWDFPSFLGFKSFVSGGLGMMTKMPTVLDLYPD YVYKDITEMNYWDIRPAYKRIHIRT YKLNQVNP DLRPARNKKWEIRLGMDKGAHHFSVTYFHEDMK DGFRSTTTMRPFYIKRYDTSVINPSALTGPSSL ASLPVVTDTLLDGYGRTEGSRITKQGIEFQYS SPRIPVIQTRITVNGAWFRTLYENSIPLFRSAP NVVVGTVAIADRYAGYYMSTDKYDKQIFTSNFI FDSYVDKLGILSATAECFWMSTNKRPTSSTP MGYMDITGTVHPYVEADQSDPYLRWLVLGTAG QDMDYRERSYMLVNFKATKRFRHL SLSFFADR VFYVAPDYE VNGFIVRRTFSPYFGMEIGLKI
80	세포_분열_ ATP-결합_단백질 _FtsE	P0A9R7	MLIDFKKVNIIYQDERLILKDIDFQATEGEFIYL IGRVGSGKSSLLKTFYGELDIDQEDA EAEVLG ESVLDIKQKRIPALRRQMGIIFQDFQLLHDSV AKNLKFVLQATGWKDEKIKQRIKEVLEQVGMI DKAAKMPSELSGGEQQRIAIARAFLNNPKIILA DEPTGNLDPETASNIVSILKDTCKNGTTVMST HNINLLSQFPGKVYRCMEQALVPVTNEAQT KDL EEDSTSVEPLIEPVLEEEAQAEDSKE

[0065]

81	디-/트리펩타이드_수송체	P0C2U3	MFENQPKALYALALANTGERFGYYTMIAVFALF LRANFGLEPGTAGLIYSIFLGLVYFLPLIGGIM ADKFGYGKMTIGIIVMFAGYLFLSVPLGGGTV AFGAMLAALLLISFGTGLFKGNLQVMVGNLYDT PELASKRDSAFSIFYMAINIGALFAPTAAVKIK EWAETSLGYAGNDAYHFSFAVACVSLIVSMGIY YAFRSTFKHVEGGTKKTEKAAAAVEELTPQQT KERIVALCLVFAVVIFFWMAFHQNGLTLYFAD EFVSPTSTGVQSMAFDVNLVMIVFIVYSIMAL FQSKTTKAKGIACAVILAAIAVLAYKYMNVNGQ VEVSAPIFQQFNPFYVVALTPISMAIFGSLAAK GKEPSAPRKIAYGMIVAGCAYLLMVLASQGLLT PHEQKLAKAAGETVPFASANWLGTYLVLT FGE LLLSPMGISFVSKVAPPKYKGAMMGWFWATAI GNILSVGGYLWGDLSLTVVWTVFIVLCLVSAS FMFLMMKRLEKVA
82	칼슘-수송_ATPasc	Q47910	MKKILIFVAGLCMSLAASAQIQRPKLVVGLVVD QMRWDYLYYYYNEYGTDGLRRLVDNGFSFENTH INYAPT VTAIGHSSVYTGSPAITGIAGNYFFQ DDKNVYCCEDPNVKSVDSDSKEGQMSPHRLLAS TIGDELQISNDFRSKVGVALKDRASILPAGHA ADAAWWDT SAGHFVTSTFYTDHLPQWVIDFNE KNHTAPNFNIKTSTQGVMT FKMEEAALKNENL GKGKETDMLAVSISSTDAIGHVYSTRGKENHDV YMQLDKDLAFLKTLDEQVGKGNLYLLFLTADHG AAHNYNMKEHRIPAGGWDRQSVKDLNGYLQG KFGIAPVMAEDDYQFFLNDSLIAASGLKKQQII DESVEYLKDPRLYL VFEERISEVTMPQWIK RMINGYFRGRSGEIGVTRPQVFGAKDSPTYKG TQHGQPFYPDTHIPFLLYGWNVKGATTQQTYI VDIAPTVCAMLHIQMPNGCIGTARNMALGN
83	폴리-베타-1,6-N-아세틸-D-글루코사민_신타제	Q5HKQ0	MDRQVFQTD SRQRWNRFKWTLRVLITIAILLGV VFVAMFALEGSPQMPFRHDYRSVVSASEPLLKD NKRAEVYKSFDRDFKEQKMHSNYAKVAARQHRF VGHTDNVTQKYIKEWTDPRMGIRSAWYVNWDX AYISLKNLKNLNMVLP EWYFINPKTDRIEARI DQRALKLMRRAHIPVLPMLTNNYNSAFRPEAIG RIMRDSTKRMGMINELVAACKHNGFAGINLDLE ELNINDNALLVTLVKDFARVFHANGLYVTQAVA PFNEDYDMQELAKYDDYLF L MAYDEYNAGSQAG PVSSQRWVEKATDWAANKVPNDKIVLGMATYGY NWAQQQGGTTMSFDQTMATALNAGAKVNFNDDT YNLNF SYQDEDDGTLHQVFFPDAVTTFNIMRFG ATYHLAGFGLWRLGTEDSRIWKYYGKDL SWESA ARMP IAKIMQLSGTDDVNFVGSGEVLNVTSEPH AGRIGIVL DKNQLIIEERYLSLPATYTVQRLG

[0066]

			KCKEKQLVLTFFDDGPDSRWTPKVLISILKHYKVP AAFFMVGLQIEKNIPVKDVFNQGCTIGNHTFT HHNMIENSDRRSFAELKLTRMLIESITGQSTIL FRAPYNADADPTDHEEIWPMIIASRRNYLFVGE SIDPNDWQQGVADQIYKRVLDGVHQEYGHILL LHDAGGDTREPTVTALPRIIETLQREGYQFISL EKYLGMSRQTLMPPIKKGKEYYAMQANLSLAEL IYHISDFLTALFLVFLVLGFMRLVEMYVLMIRE KRAENRRNYAPIDPLTAPAVSIVPAYNEEVNI VRTISNLKEQDYP SLKIYLVDDGSKDNTLQRVR EVFENDDKVVIISKNGGKASALNYGIAACSTD YIVCVDADTQLYKDAVSKLMKHFIADKTGKLG VAGNVKVGQNRNMLTYWQAI EYTTSQNFDRMAY SNINAITVIPGAIGAFKRDVLEAVGGFTDTLA EDCDLTMSINEHGYLIENENYAVAMTEAPESLR QFIKQIRIRWCFVGMQTFWKHRASLFAPSKGGFG MWAMPNMLIFQYIIP TFSPIADVLMLFGLFSGN ASQIFIYYLIFLLVDASVSIMAYIFEHESLWVL LWIIPQRFYRWIMYYVLFKSYLKAIKGELQTW GVLKRTGHVKAQTIS
84	ATP_신타제_서브 유닛_베타,_나트륨 _이온_특이적	P29707	MSQINGRISQIIGPVIDVYFDTKGENPEKVLPN IYDALRVKKADGQDLIEVQQQIGEDTVRCVAM DNTDGLQRGLEVVP TGSPIVMPAGEQIKGRMMN VIGQPIDGMSALQMEGAYPIHREAPKFEDLSTH KEMLQTGIKVIDLLEPYMKGGKIGLFGGAGVGK TVLIMELINNIAGHNGYSVFAGVGERTREGND LIRDMLESGVIRYGEKFRKAMDEGKWDLSLVDS EELQKSQATLVYQMNEPPGARASVALSGLTVA EEFRDHGGKNGEADIMFFIDNIFRFTQAGSEV SALLGRMPSAVGYQPTLASEMGAMQERITSTKH GSITSVQAVYVPADDLTD PAPATTFTHLDATTE LSRKITELGIYPAVDPLGSTSRILDPLIVGKEH YDCAQRVKQLLQKYNELQDI IAILGMDELSDDD KLVVNRARRVQRFLSQPFTVAEQFTGVKGMVMP IEETIKGFNAILNGEVDDLPEQAFNLVGTIEDV KEKAKQ LLEATKA
85	클러스터 : 특성 규명되지 않은 단백질	G6AGX5	MNPIYKIITSILFCVLSINTMAQDLTGHVTSKA DDKPIAYATVTLKENRLYAFTDEKGN YTIKNVP KGKYTVVFSCMGYASQTVVVMVNAGGATQNVRL AEDNLQLDEVQVVAHRKKDEITTSYTI DRKTLD NQQIMTSLSDIAQLLP GGKSVNPSLMNDSKLT LR SGTLERGNASFGTAVEVDGIRLSNNAAMGETAG VSTRSVSASNIESVEVVP GIASVEYGDLTNGVV KVKTRRGSSPFIVEGSINQHTRQIALHKGVDLG GNVGLLNFSIEHARSFLDAASPYTAYQRNVLSL RYMNVFMKKS LPLTLEVLNGSIGGYNSKADPD

[0067]

			RSLDDYNKVKDNNVGGNIHLGWLLNKRWITNVD LTAAFTYADRLSESYTNESSNATQPYIHTLTEG YNIAEDYDRNPSANIIIGPTGYWYLRGFNDSKP LNYSLKMKANWSKAFGKFRNRLLVGGEWTSSMN RGRGTYADMRYPASWREYRYDALPSLNNAIY AEDKLSMDVNERQNAELTAGIREDITSIPGSEY GSVGSFSPRMNARYVFRFGQNSWLNMTLHAGW GRSVKIPSFQVLYPSPSYRDMLAFASTSDADNR SYYAYTYTPSMARYNANLKWQRADQWDLGVEWR TKIADVLSFFRSKVSNPYMATDVYTPFTYKYT SPAMLQRSGIADVADRRFSIDPQTGIVTVSDASG VKSPVTLGYEERNITYVTNTRYVNADALQRYGLE WIVDFKQIKTLRTQVRLDGKYHYKAQDETLFA DVPVGLNTRQSDGRLYQYVGYYRGGAATTTNYT ANASASNGSVSGQVDLNATITTHIPKIRLIVAL RLESSLYAFSRATSSRGYVVSSGNEYFGVPYDD KTENQTVIVYPEYYSTWDAPDVLPFAEKLRAW ETNDRGLFNDLAQLVVRTNYPYTLNPNRLSAYW SANLSVTKEIGHVSVSFYANNFNTLSQVHST QTGLETSLFGSGYVPSFYYGLSLRLKI
--	--	--	--

[0068]

[0069]

일부 실시형태에서, 프레보텔라 박테리아는 표 2에 열거된 하나 이상(예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25개 또는 그 초과)의 단백질 및/또는 표 2에 열거된 단백질을 암호화하는 하나 이상(예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25개 또는 그 초과)의 유전자가 없거나 실질적으로 없는 프레보텔라 박테리아의 균주이다. 일부 실시형태에서, 프레보텔라 박테리아는 표 2에 열거된 모든 단백질 및/또는 표 2에 열거된 단백질을 암호화하는 모든 유전자가 없다.

표 2

기타 프로보텔라 단백질

서열 번호	명칭	Uniprot ID	아미노산 서열
86	UDP-Gal:알파-D-GlcNAc- 디포스포운데카 프렌올	Q03084	MERIDISVLMVYKKDNPAFLRESLESIFSQ TVEAAEVVLEDGPLTDALYDVIKSYEAIY STLKVVSYPENRGLGKTLNDGILLCKYNL VARMDADDICKPNRLEMEYNWLKSHEDY DVIGSWVDEFTDNKTRVKSIRKVPEAYDEI KNYAQYRCPINHPTAMYRKA AVLAVGGY LTEYFPEDYFLWLRMLNNGSKFYNIQESLL WFRYSEETVAKRGWAYACDEVRLVRM LKMGIYPFHVFCQSVVIRFTTRVMPLPIRQR LYNLIRKT

[0070]

87	ATP_신타제_서브유닛_베타	A1B8P0	MSQINGRISQIIGPVIDVYFDTKGENPEKVLP KIHDA LRVRKANGQDLII EVQQHIGEDTVR CVAMDNTDGLQRNLEVVP TGSPIVMPAGD QIKGRMMNVIGQPIDGMEALSMEGAYPIHR EAPKFEDLSTHKEMLQTGIKVIDLLEPYMK GGKIGLFGGAGVGKTVLIMELINNIAGHN GYSVFAGVGERTREGNDLIRDMLESGVIRY GEKFRKAMDEGKWDLSLVDQEELQKSQA TLVYGQMNEPPGARASVALSGLTVAAEFR DHGGKNGEAA DIMFFIDNIFRFTQAGSEVS ALLGRMP SAVGYQPTLASEMGTMQERITST KHGSITSVQAVYVPADDLTD PAPATTFTHL DATTELSRKITELGIYPAVDPLGSTSRILDPL IVGKDHYECAQRVKQLLQHYNELQDIIAIL GMDELSD EDKLVVNRARRVQRFLSQPFTV AEQFTGVKGVMVPIEETIKGFNAILNGEVD DLPEQAF LNVTIEDVKEKAKRLL EATK
88	세포_분열_ATP-결합_단백질_FtsE	O05779	MPIGNGQKYQLTIINHTEIIMLIDYKKVNIY QDERLILKD VDFQAETGEFIYLIGRVGSGKS SLLKTIY GELDIDSEDAEKAVVLDESM PNK RSRIPALRKQMG IIFQDFQLLHDSVAKNL KFVLQATGWTSKQKIERRIEVLAQVGMT DKKNKMPSEL SGGEQQRIAIARALLNTPKII IADEPTGNLD PETAA NIVSILKDS CQAGTTV IMSTHNINLIDQFP GKVYRCHEGELHQLTD KKEVSELA EETAPVETIDEPEQND
89	헤민_수송_시스템_투과효소_단백질_HmuU	Q56992	MKRNILLFICLATSILLFGLNLTTGSVQIPF ADILDILCGRFIGKESWEYIILENRLPQTLTA ILCGASLSVCGLMLQTA FRNPLAGPDVFGIS SGAGLGVALVM LLLGGTVSTSIFTVSGFLAI LTAA FVGAI AVTALILFLSTLV RNSVLLLI V GIMVGYVSSSAVSLLNFFASEEGVKSYMV WGMGNFGAVSMNHIPLFSILCLIGHASFLL VKPLNILL LGPQYAESLGISTRQIRNILLVVV GLLTAITTAFCGPISFIGLAIPHIARLLFR TEN HQILLPGIVLSGAAIALLCNFICYLPGESGIIP LNAVTP LIGAPIIIYVIIQRR
90	핵수로네이트_수송체	O34456	MKKYYPWVLVALLWFVALLNYMDRQML STMQEAMKVDIAELNHAEAFGALMAVFL WIYGIVSPFAGIADRVRNKWL VVGSI FVW SAVTYLMGYAESFDQLYWLRAF MGISEAL YIPAALSLIADWHEGKSRS LAIGHMTGLYV GQAVGGFGATLAAMFSWHA AFHWFGIIGI VYSLVLLFLKENPKHGQKSVLQGETKPSK

[0071]

			NPFRGLSIVFSTWAFWVILFYFAVPSLPGW ATKNWLPTLFANSLDIPMSSAGPMSTITIAV SSFIGVIMGGVISDRWVQRNLRGRVYTSI GLGLTVPALMLLGFHSLVSVVGAGLCFGI GYGMFDANNMPILCQFISSKYRSTAYGIMN MTGVFAGAAVTQVLGKWDGGLNGNGFA ILGGIVVLALVLQLSCLKPTTDNME
91	1,4-알파-글루칸- 분지_효소_G1gB	P9WN45	MVTKKTTTCKAPVKKTSAKTTKVKEPSHI GLVKNDAYLAPYEDAIRGRHEHALWKMN QLTQNGKLTLSDFANGHNYGLHQTADG WVFREWAPNATEIYLVGDFNGWNEQEAY QCHRIEGTGNWELTLPHDAMQHGGYYKM RVHWEGGEGERIPAWTQRVVQDEASKIFS AQVWAPAEPYVWEKKTFKPQTSPLLIYEC HIGMAQDEEKVGTYNFREFKVLPRIKDGY NAIQIMAIQEHPPYGSFGYHVSSFFAASSRF GTPEELKALIDEAHKNGIAVIMDIVHSHAV KNEVEGLGNLAGDPNQYFYPGERHEHPAW DSLCFDYGKDEVLHFLSNCKYWLEEYHF DGFRFDGVTSMYYSHGLGEAFCNADYF NGHQDDNAICYLTLANCLIEVNKNAVIA EEVSGMPGLAAKFKDGGYGFDIRMAMNIP DYWIKTIKELPDEAWKPSSIFWEIKNRRSDE KTISYCESHDQALVGDKTIFRLVDADMYW HFRKGDDETEMTHRGIALHKMIRLATIAAIN GGYLNFMGNEFGHPEWIDFPREGNGWSHK YARRQWNLVDNEELCYHLLGDFDRKMLE VITSEKKFNETPIQEIWHNDGDQILAFSRGE LVFVFNFSPPSHSYSDYGFVPEGSYNVVLN TDAREFGGFGFADDTVEHFTNSDPLYEKDH KGWLKLYIPARSAVVLRKK
92	클러스터: YihY 패밀리 단백질	D9RW24	MKIDIERIKYFLTVGMFMKTEHSSKRRNML IRQFQKFYLTVKFFFVRDHAASTAQLSFSTI MAIVPIASMIFAIANGFGFGQFLEKQFREML SAQPEAATWLLKLTQSYLVHAKTGLFIGIG LMIMLYSVFSLIRTVETTFDNIWQVKDSRPI SRIVIDYTALMFLVPISIILSGLSIYFYSFVEN LNGLRFLGTIASFSLRYLVPWAILTLMFIVL YVFMPPNAKVKITKTVPAMIASIAMLCLQA VYIHGQIFLTSYNAIYGSFAALPLFMLWILA SWYICLFCAELCYFNQNLEYECLIDTEDIC HNDLLILCATVLSHICQRFANDQKPQTALQI KTETHIPRVMTDILYRLKEVNLIENFSPTS DEVITYTPHTDNNITVGEMARLESTPASDF

[0072]

			ALLGFSPKKAWNHDYDRVGSIREIYLNEL KSINIKELISYSEN
93	캡슐_생물 합성_단백질_CapA	P19579	MMKRPSIARVVKVIIICLLTPILLSFSGIGDND IDKKKSTSKEVDDTLRIVITGDLLDRGVRQ KIDMAGVDALFSPTIDSLFHSSNYVIANLEC PVTKIRERVFKRFIFRGEPEWLPTLRRHGIT HLNLANNHSIDQGRNGLLDTQEIQKAGMI PIGAGKNMEEAAEPVLISTSPRHVWVISSLR LPLENFLYLPQKPCVSQESIDSLIMRVKRLR ATDKNCYILLILHWGWEHHFRATPQQRED AHKLIDAGADAIVGHHSHTLQTIETYRGKPI YYGIGNFIDQRKPMNSRACLVELSITAEC KAKALPIEIKNCTPYLSK
94	펩티도글리칸_탈아세틸화 효소	B5ZA76	MILLSFDTEEFVPREHGVDFSLEEGMKVSI EGTNRILDILKANNVCATFFCTGNFAELAPE VMERIKNEGHEVACHGVDPHWQPKPEDVFR SKEIIRVTGVKVAGYRQPRMFPVSDIEK AGYLYNSSLNPAFIPGRYMHLTTSRTWFM QGKVMQIPASVSPHLRIPLFWLSMHNFP FYRLVRQVLRHDGYFVTYFHPWEFYDLK SHPEFKMPFIKNHSGHELEQLDRFIKAMK ADKQEFITYVDFVNRQKK
95	푸마레이트_리덕타제_이온-항_소단위	P0AC47	MAKNISFTIKYWKQNGPQDQGHFDTHEMK NIPDDTSFLEMLDILNEELIAAGDEPFVFDH DCREGICGMCPLYINGTPHGKTERGATTCQ LYMRRFNDGDVITVEPWRSAFVPVKDCM VDRTAFDKIIQAGGYTTIRTGQAQDANAILI SKDNADEAMDCATCIGCGACVAACKNGS AMLFVSSKVSQALALLPQGKPEAAKRAKAM VAKMDEVGFGNCTNTRACEAVCPKNEKIA NIARLNREFIKAKFAD
96	세린/트레오닌-단백질_키나제_PknH	P9WI71	MSENKLSTNEQAQTADAPVKASYTEYKVIP SQGYCMIVKCRKGDQTVVLKTLKEEYRER VLLRNALKREFKQCQRLNHSGIVRYQGLV EVDGYGLCIEEYVEGRTLQAYLKENHTD DEKIAIINQIADALRYAHQQGVHRNLKPSN VLVTTQGDYVKLIDFSVLSPEDVKPTAETT RFMAPEMKDETLTADATADIYSLGTIMKV MGLTLAYSEVIKCCAFKRSDRYSNVDELL ADLNNEGSSFSMPKIGKGTVVGLIIAVVIG IGALLYNYGGALIDQVGKIDVSSVFSSDAET APEDTVKVNTAEQSDSLSTEAEAPAIGKLA FMNRMKPALYKDLNIFEKNSADKAKLTK

[0073]

			AIKTTYRGLIQANDTL DNEQRAEVD RVFG DYVKQKKAALN
97	카르복시-말단 _ 가공 _프로테아제 _CtpA	O34666	MRKYICLLLFYLF TFLPLSAQQGNDSP LRKL QLAEMA IKNFYVDSVNEQKLVEDGIRGML EKLDPHSTYTD AKETKAMNEPLQGDFEGIG VQFNMIEDTLVVIQPVVNGPSQKVGILAGD RIVSVNDSTIAGVKMARIDIMKMLRGKKGT KVKLG VVRRGVKGVLT FVVTRAKIPVHTIN ASYMIRPNVGYIRIESFGMKTHDEFMSAVD SLKKKG MKTLLLDLQDNNGGGYLQSAVQIS NEFLKNNDMIVYTEGRRARRQNFK AIGNG RLQDVKVYVLVNELSASAAEIVTGAIQDND RGT VVGRRTFGKGLVQRPFDPDGSMIRLT IAHYITPSGRCIQKPYTKGDLKDYEMDIEK RFKHGELTNPDSIQFSDSLKYITIRKHRVV YGGGGIMPDNFVPLDTTKFTRYHRMLAAK SHIINAYLKYADANRQALKAQYSSFD AFNK GYVVPQSLLDEIVAEGKKEKIEPKDAAELK ATLPNIALQIKALTARDIWD MNEYFRVWN TQSDIVNKAVALATGK
98	클러스터: 특성 규명되지 않은 단백질	D9RRG3	MKLTEQRSSMLHGVLLITL FACAIFYIGDM GWVKALSLSPMVVG IILGMLYANSLRNNL PDTWVPGIAFCGKRVLRFGIILYGFRLTFQD VVA VGFP AIIVD AII VSGTILLGVLVGRLLK MDRSIALLTACGSGICGAAAVLGV DGAIRP KPYKTAVAVATV VIFGTLSMFLYPILYRAGI FDLSPDAMGIFAGSTIHEVAHVVGAGNAM GAAVSNSAIIVKMIRVMMLVPVLLVIAFFV AKNVAERDDEAGGSRKINIPWFAILFLVVIG FNSLNLLPKELVDFINTLDTFLLTMAMSAL GAETSIDKFKKAGFKPFLLAAILWCWLIGG GYCLAKYLPVVLGVAC
99	클러스터: Cna 단백질 B-타입 도메인 단백질	X6Q2J4	MNKQFLLAALWLSPLGLY AHKANGIGAVT WKNEAPKERMIRGIDEDKTHQRFTLSGYV KDRNGEPLINATIIDLTTRQGTMTNAYGHF SLTLGEGQHEIRCSYVGYKTLIETIDLSANQ NHDII LQNEAQLDEVVVTDLNSPLLKTQT GKLSLSQKDIKTEYALLSSPDVIKTLQRTSG VADGMELASGLYVHGGNGDENLFLLDGTP LYHTNHSLGLFSSFNADVVKNVDFYKSGFP ARYGGRLSSVIDVRTADGDLYKTHGSYRIG LLDGAFHIGGP IRKGKTSYNFGLRRSWMDL LTRPAFAIMNHKSDNEDKLSMSYFFHDLNF KLTNIFNERSRMSLSVYSGEDRLDAKDEW HSNNSSGYNDVDIYVNRFWGNFNAAALD

[0074]

			WNYQFSPKLFANFTAVYTHNRSTVSSSDE WRFTRPGEKEQLTLTSHGYRSSIDDIGYRA AFDFRPSPRHHIRFGQDYTYHRFQPQTYNR FDNYQTNSEAKADTIATHSYNKNVAHQLT FYAEDEMTLNEKWSLNGGVNADVHFHISGK TFATLSPRLSMKFQPTERLSLKASYTLMSQF VHKIANSFLDLPTDYWVPTTARLHPMRSW QVAAGAYMKPNKHWLLSLEAAYKRSSHIL QYSSWAGLEPPAANWDYVMMEGDGRSYG VELDADYNVSNLTLHGSYTLSTQKKFDD FYDGWYYDKFDNRHKLTLTGRWNITKKIA AFAAWTFRGTGNRMPTIQTQYIGLPDVPQEQ GGLTFNSSDDNTLNFAYEKPNNVILPAYHR LDIGFDFHHTTKGHERIWNLSTFYNAACHL NSLWVRVKIDSNNQMKIRNIAFIPVIPSFSY TFKF
100	폴리-베타-1,6-α- 아세틸-D- 글루코사민-신 타제	P75905	MSKQVFQTDNRQWSYFKWTLRVILTILSL LGIVFLAMFALEGPMPFRHDYRNAVTA ASPYTKDNKTAKLYKSFRDFFKEKKMHNN YAKATIKKQRFIGKADSVTKYFREWDDP RIGVRSAYVNWVDKHAYISLKNNIKHLNM VLPEWFFINPKTDKVEYRIDKQALRLMRRT GIPVLPMLTNNYNSDFHPEAIGRMRDEKK RMALINEMVRTCRHYGFAGINLDEELNIQ DNDLLVELLKDFSRVFHANGLYVTQAVAP FNEDYNMQELAKYNDYFLMAYDEHNIES QPGAVSSQRWVEKATDWAANKVPNDKIV LGMATYGYDWANGEGGTTVSFDQTMAIA QDADAKVKFDDDTYNVNFYSYQNTDDGKIH HVFFTDAAATTFNIMRFGAEYHLAGYGLWR LGTEDKRIWRFYGKMSWENVARMSVAK LMQLNGTDDVNFVGSGEVLEVTTEPHPGDI SIRIDKDNRLISEEYRALPSTYTIQRLGKCK DKQLVITFDDGPDNRWTPTVLSTLKKYNVP AAFFMVGLQMEKNLPLVKQVYEDGHTIGN HTFTHHNMIENSRRSYAELKLTRMLIESV TGHSTILFRAPYNADADPTEHEEIWPMIVAS RRNYLFVGESIDPNDWEPNVTSDQIYQRVI DGVHEDGHIILLHDAGGSSRKPTLDALPRI IETLQHEGYQFISLEQYLGMMGKQTLMPIN KGKAYYAMQTNLWLAEMIYHVSDFLTALF LVFLALGMMRLIFMYVLMIREKRAENRRN YAPIDAATAPAVSIIVPGYNEEVNIVRTITTL KQQDYPNLHIYFVDDGSKDHTLERVHEAF DNDDTVTILAKKNGGKASALNYGIAACRS EYVVCIDADTQLKNDVSRMLMKHFADTE

[0075]

			KRVGAVAGNVKVGQNQRNMLTYWQAIEYT SSQNFDRLMAYSNINAITVVPGAIGAFRKEVI EAVGGFTTDTLAEDCDLTMSINEHGYIENE NYAVALTEAPETLRQFVKQRIRWCFGVMQ AFWKHRSSLFAPSKKGFGLWAMPNMLIFQ YIIPFSPPLADVLMLIGLFTGNALQIFFYYLIF LVIDASVSIMAYIFEGERLWVLLWVIPQRFF YRWIMYYVLFSYLKAIKQELQWGVVLR TGHVKG
101	세포 분열 단백질 _FtsX	O34876	MAKKRNKARSRLSLQVVTLCISTAMVLM IGIVVLTGFTSRNLSSYVKENLTITMILQPD MNTESAAALCERIRTLHYINSLNFISKEQAL KDGTKELGANPAEFAGENPFTGEIEVQLKA NYANNDISIRNIVQQLRTYRGVSDITYPQSL VESVNQTLGKISLVLLVIAVLLTIISFLINNT IRLSIYAHRFSIHTMKLVGGSWSFIRAPFLR RAVLEGLVSALLAIAVLGIGICLLYEKEPEIT KLLSWDALIITAIVMLAFGVIIATFCWLSV NKFLRMKAGDLYKI
102	UDP-2,3- 디아실글루코사민- 가수분해 효소	P44046	MKNIFYFLSDAHLGSLAIDHRRTHERRLVRF LDSIKHKAAYVLLGDMFDFWNEYKYVVP KGFTFRLGKISELTDMGVEVHFTGNHDL WTYGYLEKECGVILHRKPITTEIYDKVFYL AHGDGLGDPDPMFRFLRKVFHNRFQRL NFFHPWWGMQLGLNWAQRSLKRLKRDGKE VPYLGEDKEYLVQYTKYMSHDKDIDYYI YGHRHIELDLTLRKARLLILGDWIWQFTY AVFDGEHMFLEEVVEGESKP
103	폴리-베타-1,6-N- 아세틸-D- 글루코사민-신 타제	P75905	MVGLDVLCYFIHAKGREKECYFERIYQITC HSRTKCYLCNIMKYSIIVPVFNRPDEVEELL ESLLSQEEKDFEVVIVEDGSQIPCKEVC DKY ADKLDLHYYSKENS GPGQSRNYGAERAKG EYLLILDSDVVLPGYICAVSEELKREPADA FGGPDCAHESFTDTQKAISYSMTSFFTGGI RGGKKKLDKFYPRSFNMGIRRDVYQELGG FSKMRFGEDIDFSIRIFKAGKRCRLFPEAWV WHKRRTDFRKFVKQVYNSGIARINLYKKY PESLKLVLHLLPMVFTVGTALLVLMILFGLF LQLFPIINVFGSVFIMMGLMPLVLYSVIICV DSTMQNNSLNIGLLSIEAAFIQLTGYGCGFI SAWWKRCVCGMDEFAAYEKNFYK
104	에놀라제	Q8DTS9	MKIEKVHAREIMDSRGNPTVEVEVTLENG VMGRASVPSGASTGENEALELRDGDKNRF LGKGVVLAVERNLIAPALKGDCVLNQR

[0076]

			AIDYKMLELDGTPTKSKLGANAILGVSLAV AQAAAKALNIPLYRYIGGANTYVLPVPM NIINGGAHSDAPIAFQEFMIRPVGAPSEKEGI RMGAEVFFHALAKLLKKRGLSTAVGDEGGF APKFDGIEDALDSIIQAIKDAGYEPGKDVKI AMDCAASEFAVCEDEGKWFYDYRQLKNGM PKDPNGKKLSADEQIAYLEHLITKYPIDSIE DGLDENDWENWVKLTSAGDRCQLVGDD LFVTNVKFLEKGIKMGAAANSILIKVNQIGSL TETLEAIEMAHRHGYTTVTSHRSGETEDTTI ADIAVATNSGQIKTGSMSTRDRMAKYNQLI RIEELGACAKYGYAKLK
105	외막_유출_단백질 _BepC	Q8G0Y6	MKKLFTIAMLLGVTLGIIHAQEVYSLQKCRE LALQNNRQLKVSMTVDVAENTRKAAT KYLPRVDALAGYQHFSREISLLSDDQKNAF SNLGTNTFGQLGGQIGQNLTSLAQQGILSP QMAQQQLGQLFSNVATPLTQVGNIGQSIND AFRSNTKNVYAGGIVVNQPIYMGGAIKAA NDMAAIGEQVAQNNISLKRQLVLYGVDNA YWLAIISLKKKEALAIRYRDLAQKLNEDVK KMIREGVATRADGLKVEAVNTADMQIAR IQSGVSLAKMALCELCGLELNGDIPLSDEG DADLPPTSTQFDNYTVSSDITGLNEARPE LRLQNAVDLSIQNTKLIRSLYMPHVLLTA GYSVSNPNLFGFQKRFTDLWNIGITVQVP VWNWGENKYKVRASKTATTIAQLEMDDV RKKIDLEIEQNRLRLKDANKQLATSQKNM AAAEENLRCANVGFEKGVMTVTEVMAAQ TAWQTSRMAIDAEISVKLAQTGLQKALGG L
106	포스포에탄올아민_트랜스퍼라제 _CptA	Q7CPC0	MKRTFVTKMVKPIEENSLFFMFMLLVGAFT NVSHRNVFGYIELIADVYIICFLLSLCQRTIR QGLVIMLSSVIYVVAIIDTCKTLFDTPTIPT MLLLAQETTGREATEFFLQYLNKLFSSAA DIILFLAFCHIVMAVKKMKFSTSYLKQPFV AFVLMFTIFVGMALSIYDKVQLYTVKNLSG LEVAVTNGFAHLYHPVERIVYGLYSNHLIA KQVDGVIMANQIKVDSCSFTSPTIVLIGE SANRHHSQLYGYPLTPPYQLAMKNGKDS LAVFTNVVSPWNLTskVFKQIFSLQSVDEK GDWSKYVLFPAVFKKAGYHVSFLSNQFPY GINYTPDWTNNLVGGFFLNHPQLNKQMFD YRNVTIHNYDEDLLNDYKEIISYKKPQLIIF HLLGQHFQYSLRCKSNMCKFGIKDYKRMD LTDKEKQTIADYDNATLYNDFVLNKIVEQF

[0077]

			RNKDAIIVYLSDHGEDCYGKDVNMAGRLEVEQINLKKYHEEFEPFWIWCSPYKQRHRKIFTETLMARNNKFMTDDLPHLLLYLAGIKTKDYCEERNVISPSFNNRRRLVLKTIDYDKALYQ
107	디헵타이드_및_트리헵타이드_투과효소_B	P36837	MFKNHPKGLLQAAFSNMGERFGYYIMNAV LALFLCSKFGLSDETSGLIASLFLAAIYVMS LVGGVIADRTQNYQRTIESGLVVMALGYV ALSIPVLATPENNSYLLAFTIFALVLIAGN GLFKGNLQAIVGQMYDDFETEAAKVSPER LKWAQGQRDAGFQIFYVFINLGALAAPFIA PVLRSWWLGRNGLTYDAALPQLCHKYING TIGDNLGNLQELATKVGGNSADLASFCPHY LDVFNTGVHYSFIASVVTMLISLIIFMSSKK LFPMPGKKEQIVNVEYTDEEKASMAKEIKQ RMYALFAVLGISVFFWFSFHQNGQSLSFFA RDFVNTDSVAPEIWQAVNPFVISLTPLIM WVFAYFTKKGKPISTPRKIAYGMGIAGFAY LFLMGFSLVHNYPsAEQFTSLEPAVRATMK AGPMILILTYFFLTVAELFISPLGLSFVSKVA PKNLQGLCQGLWLGAATVGNGLWIGPLM YNKWSIWTCLVFAIVCFISMVVMFGMVK WLERVTKS
108	C4-디카르복실레이트_수용_단백질_2	Q9I4F5	MQKKIKIGLLPRVIIAILLGLFLGYLDPDAV RVFLTFNSIFSQFLGFMPLIIIGLVTPAIGIG KGAGKLLLATVAIAYVDTIVAGGLSYGTGT WLFPSMIASGGAIPIHIDKATELTPYFTINIP AMVDVMSSLVFSFIAGLGIAYGGLRTMENL FNEFKTVIEKVIEKAIIPLLPLYIFGVFLSMT HNGQARQVLLVFSQIIVILVLHVLILYEFCE AGAIVKHNPFRLLWNMLPAYLTALGTSSSA ATIPVTLKQTVKNGVSEEVAGFVVPLCATI HLSGSAMKITACALTICMLTDLPHDPGLFIY FILMLAIIMVAAPGVPPGGAIMAALAPLSSIL GFNEEAQALMIALYIAMDSTGTACNVTGD GAIALAVNKFFGKKKETSILS
109	내막_단백질_YnbA	P76090	MISVYSIKPQFQRLTPILELLHRAKVTANQ ITLWACVLSLVIGILFWFAGDVGWLYLCL PVGLLIRMALNALDGMARRYNQITRKGE LLNEVGDVVSDTIIFPLLKYHPESLYFIVA FIALSIINEYAGVMGKVLsAERRYDGPMGK SDRAFLVGLYGVVCLFGINLSGYSVYIFGVI DLLLVLSTWIRIKKTLKVTRNSQTPE

[0078]

110	2 ⁺ , 3 ⁺ -사이클릭- 뉴클레오타이드	P08331	MKLSTILLSIMLGLSSSTMAQQKDVTIKLIE TTDVHGSFFPYDFITRKP KSGSMARVYTLV EELRKKDGKDNVYLDDNGDILQGGPISYYY NYVAPEKTNIAASVLNMGYDVATVGNH DIETGHKVYDKWFKELKFPILGANIIDTKTN KPYILPYTITKKKNGIKVCVIGMLTPAIPNW LKESIWSGLRFEEMVSCAKRTMAEVKTQE KPDVIVGLFHSGWDGGIKTPEYDEDASKKV AKEVPGFDIVFFGHDHTPHSSIEKNIVGKDV ICLDPANNAQRVAIATLTLRPKTVKGKRQY TVTKATGELVDVKELKADDAFIQHFQPEID AVKAWSQDVIGRFENTIYSKDSYFGNSAFN DLILNLELEITKADIAFNAPLLFNASIKAGPI TVADMFNLYKYENNLCTMRLTGKEIRKHL EMSYDLWCNTMKSPEDHLLLSSTQNDAQ RLGFKNFSFNFDSAAGIDYEVDVTKPDGQK VRILRMSNGEPFDENKWYTVAVNSYRANG GGELLTKGAGIPRDSLKSRIIWESPKDQRHY LMEEIKKAGVMNPQPNHNWKFIPETWTVP AAARDRKLLEGE
111	Fe(2+)-수송체 _FeoB	P33650	MKLSELKTGETGVIVKVS GHGGFRKRIEM GFIKGKTVEVLLNAPLQDPVKYKIMGYEVS LRHSEADQIEVLSDVKTHSVGNEEEQEDNQ LEMDSTTYDSTDKELTPEKQSDAVRRKNH TINVALVGNPNCGKTSLFNFASGAHERVGN YSGVTVDKVGRAEFDGYVFNLDLPPTY SLSAYSPEELYVRKQLVDKTPDVVINVIDSS NLERNLYLTTQLIDMHIRMVCALNMFDETE QRGDHIDAQKLSLFGVPMIPTVFTNGRGV KELFRQIIAVYEGKEDESLQFRHIHINHGHEI ENGIKEMQEHLKKYPELCHRYSTRYLAIKL LEHDKDVEQLVSPLGDSIEIFNHRDTAAAR VKEETGNDSETAIMDAKYGFINGALKEANF STGDKKDTYQTTHVIDHVLTKYFGFPIFFL VLLVMFTATFVIGQYPMDWIEAGVGWLGE FISKNMPAGPVKDMIVDGIIGGVGAVIVFLP QILILYFFISYMEDCGYMSRAAFIMDRLMH KMGLHGKSFIPIMGFGCNVPAVMATRTIE SRRSRLITMLILPLMSCSARLPYVMITGSFF ALKYRSLAMLSLYIIGVLMAVAMSRLFSAF VVKGEDTPFVMELPPYRFPTWKAIGRHTW EKGKQYLKKMGGIIIVASIIVWALGYFPLP DDPNMDNQARQEQSYIGRIGKAVEPVFRPQ GFNWKLDVGLLSGMGAKEIVASTMGVLYS NDGSFSDDNGYSSETGKYSKLHNLITKDVA TMHHISYEEAEPIATLTAFSFLLFVLLYFPC

[0079]

			VATIAAIKGETGSWGVALFAAGYTTALAW IVSAVVFQVGMFLM
112	UDP-N- 아세틸 글루코사민	P9WJM1	MESFIIIEGGHQLSGTIAPQGAKNEALEVICA TLLTSEEVIIRNVPDILDVNNLIKLLQDIGVK VKKLAPNEFSFQADEVNLDYLESSDFVKKC SSLRGSVLMIGPLLGRFGKATIAKPGGDKIG RRRLDTHFLGFKNLGAHFGRVEDRDVYEQ ADKLVGTYMLLDEASITGTANIMAAVLAE GTTTIYNAAACEPYIQQLCKMLNAMGAKISG IASNLITIEGVKELHSADHRILPDMIEVGSFI GIAAMIGDGVRIKDVSVPNLGLILDTFHRLG VQIIVDNDLIIPRQDHYVIDSFIDGTIMTISD APWPGLTPDLISVLLVATQAQGSVLFHQK MFESRLFFVDKLIDMGAQIILCDPHRAVVV GHDNAKKLRAGRMSSPDIRAGIALLIAALT AQGTSRIDNIVQIDRGYENIEGRLNALGAKI QRAEVC
113	리비톨-5- 포스페이트- 사이티딜 트랜스 퍼라제	Q8RKI9	MNIAVIFAGGSGLRMHTKSRPKQFLDLNGK PIIYTLELFDNHPNIDAIVVACIESWIPLEK QLRKFEINKVVKIIPGGKSGQESIYKGLCAA EEYAQSKGVSNEETTULIHDGVRPLITEETI TDNIKKVEEVGSCITCIPATETLIVKQADDA LEIPSRADSFARAPQSFRLLIDIITAHRRSLAE GKADFIDSCTMMSHYGYKLGTIIGPMENIKI TTPTDFFVLRAMVKVHEDQQIFGL

[0080]

[0081]

일부 실시형태에서, 헤모글로빈-의존성 프레보텔라 균주는 표 1에 열거된 단백질 중 하나 이상을 포함하고 표 2에 열거된 하나 이상의 단백질이 없거나 실질적으로 없는 프레보텔라 박테리아의 균주이다. 일부 실시형태에서, 헤모글로빈-의존성 프레보텔라 균주는 표 1에 열거된 단백질 모두 및/또는 표 1에 열거된 단백질을 암호화하는 유전자 모두를 포함하고, 표 2에 열거된 단백질 모두 및/또는 표 2에 열거된 단백질을 암호화하는 유전자 모두가 없는, 프레보텔라 박테리아의 균주이다.

[0082]

특허 절차상 미생물기탁의 국제적 승인에 관한 부다페스트 조약의 조건에 따라, 프레보텔라 균주 C는 2019년 9월 10일자로, 미국 20110-2209 버지니아주 매너서스 10801 볼러바드 유니버시티 소재의 미국 미생물 보존센터 (American Type Culture Collection, ATCC)에 기탁되었으며, ATCC 수탁 번호 PTA-126140이 부여되었다.

[0083]

출원인은 ATCC가 특허가 허가되는 경우에 기탁의 영속성을 제공하고 공개적으로 이에 대한 접근성을 제공하는 기탁임을 주장한다. 기탁된 물질의 공중에 의한 이용가능성에 대한 모든 제한은 특허의 허가 시 취소할 수 없게 제거될 것이다. 37 CFR 1.14 및 35 U.S.C. 122에 따라 특허 출원이 진행되는 동안 특허국장이 권한이 있다고 결정한 자는 이 물질을 이용할 수 있을 것이다. 기탁된 물질은 기탁된 플라스미드 샘플의 가장 최근의 제공 요청 후 적어도 5년의 기간 동안 및 기탁일 이후 적어도 30년의 기간 또는 특허의 유효 기간 중 더 긴 기간 동안 임의의 경우에 생존 및 오염되지 않음을 유지하기 위해 필요한 모든 주의를 기울여 유지될 것이다. 출원인은 기탁 조건으로 인해 요청받을 때 기탁소가 샘플을 제공할 수 없는 경우 기탁을 교체할 의무를 인정한다.

[0084]

헴-함유 폴리펩타이드

[0085]

(예를 들어, 박테리아 조성물(예를 들어, 약제학적 조성물)에서 사용하기 위한 그리고/또는 치료적 용도를 위한) 그 밖의 헤모글로빈-의존성 박테리아의 성장을 용이하게 하기 위한 배양 배지에서 사용될 수 있는 헴-함유 폴리펩타이드(예를 들어, 동물로부터 공급되지 않은 헴-함유 폴리펩타이드)가 본 명세서에 제공된다. 헴-함유 폴리펩타이드는 헴 모이어티에 공유적 및/또는 비공유적으로 결합할 수 있는 폴리펩타이드이다. 일부 실시형태에서, 헴-함유 폴리펩타이드는 헴 모이어티를 포함한다.

[0086]

일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법 및/또는 조성물에서 사용되는 헴-함유 폴리펩타이드의 적어도 1%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% 또는 100%는 헴에 의해 결합된다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법 및/또는 조성물에서 사용되는 헴-함유 폴리펩타이드의 약 1%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%,

60%, 65%, 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% 또는 100%는 헴에 의해 결합된다.

- [0087] 일부 실시형태에서, 헴-함유 폴리펩타이드는 글로빈이고, 일련의 7 내지 9개의 알파 나선을 포함하는 글루빈 접힘을 포함할 수 있다. 글로빈 유형 단백질은 임의의 부류(예를 들어, 클래스 I, 클래스 II 또는 클래스 III)일 수 있고, 일부 실시형태에서, 산소를 수송 또는 저장할 수 있다. 예를 들어, 헴-함유 폴리펩타이드는 헤모글로빈 또는 레그헤모글로빈의 비-공생 유형일 수 있다. 헴-함유 폴리펩타이드는 단량체, 즉, 단일 폴리펩타이드 쇠일 수 있거나, 또는 이량체, 삼량체, 사량체 및/또는 보다 높은 차수의 올리고머일 수 있다.
- [0088] 헴-함유 폴리펩타이드의 비제한적 예는 안드로글로빈, 사이토글로빈, 글로빈 E, 글로빈 X, 글로빈 Y, 헤모글로빈, 레그헤모글로빈, 플라보헤모글로빈, 헬 게이트(Hell's gate) 글로빈 I, 미오글로빈, 에리트록루오린, 베타 헤모글로빈, 알파 헤모글로빈, 프로토글로빈, 사이아노글로빈, 사이토글로빈, 히스토글로빈, 뉴로글로빈, 클로로크루오린, 절단된 헤모글로빈(예를 들어, HbN 또는 HbO), 절단된 2/2 글로빈, 헤모글로빈 3(예를 들어, G1b3), 사이토크롬 또는 과산화효소를 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 헴-함유 폴리펩타이드는 레그헤모글로빈이다. 특정 실시형태에서, 헴-함유 폴리펩타이드는 (예를 들어, (예를 들어, 피키아 파스토리스에서) 재조합적으로 발현된 또는 자연적으로 공급된) 콩 레그헤모글로빈이다.
- [0089] 일부 실시형태에서, 헴-함유 폴리펩타이드는 물고기 폴리펩타이드이다. 특정 실시형태에서, 물고기 폴리펩타이드는 초어, 멸치, 큰머리잉어, 잉어, 명태, 오레오크로미스, 대두어, 가다랑어, 카틀라, 붕어, 살모, 청어, 고등어, 라베오, 트리키우루스, 대구, 사르디나, 말로투스, 카노스, 고등어, 연어, 청어, 프로캄바루스, 브레보오르티아, 밴댕이, 강청어, 가물치, 대구, 쾡치, 전갱이, 농어, 멜라노그람무스, 메기, 스프라투스, 시리누스, 이크타룰루스, 마이크로메시스티우스, 테누알로사, 갯장어, 정어리, 세텐그라우리스, 폴라키우스, 점다랑어, 줄무늬고등어, 드렁허리, 민대구, 줄무늬고등어, 미꾸리, 쏘가리, 선농어, 정어리, 물천구, 삼치, 에트말로사, 오레오크로미스, 브레보오르티아, 오피스토네마, 새가라지, 셀라로이데스 또는 까나리 속 어류의 폴리펩타이드이다. 일부 실시형태에서, 물고기 헴-함유 폴리펩타이드는 재조합적으로 발현된다.
- [0090] 일부 실시형태에서, 헴-함유 폴리펩타이드는 조류 폴리펩타이드이다. 일부 실시형태에서, 조류 폴리펩타이드는 갈루스, 멜레아그리스, 오리, 기러기, 흑기러기, 흰기러기, 아겔라스테스, 누미다, 구테라, 아르킬리움 또는 콜럼바 속 새의 폴리펩타이드이다. 일부 실시형태에서, 조류 헴-함유 폴리펩타이드는 재조합적으로 발현된다.
- [0091] 일부 실시형태에서, 헴-함유 폴리펩타이드는 비-동물-유래 폴리펩타이드이다. 일부 실시형태에서, 비-동물-유래 폴리펩타이드는 식물(예를 들어, 곡물, 협과), 박테리아, 사이아노박테리아, 진균, 조류 및/또는 원생동물을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 다양한 유기체로부터 정제될 수 있다. 일부 실시형태에서, 비-동물-유래 폴리펩타이드는 아라비도시스, 니코티아나, 아시도보락스, 아퀴팩스, 씨모필러스, 바실러스, 에스케리키아, 브레비바실러스, 코리네박테륨, 프리고리박테륨, 메틸아시디필룸, 리조븀, 시네코코커스, 시네코시스티스, 노스톡, 푸사리움, 아스퍼질러스, 사카로마이세스, 피키아, 슈조사카로마이세스, 트리코더마, 마이셀리오프테라, 클루이베라, 클라미도모나스, 오리자, 마그나포르테, 제아, 호르데움, 글리신, 시세르, 파세올루스, 루피누스, 메디카고, 브라시카, 트리티쿰, 고시피움, 지자니아, 헬리안투스, 베타, 페니세툼, 케노포디움, 세사뮴, 리눔, 비나, 리시너스, 피섬, 테트라하이메나 또는 파라메시움 속 유기체의 폴리펩타이드이다. 일부 실시형태에서, 비-동물-유래 폴리펩타이드는 재조합적으로 발현된다.
- [0092] 특정 실시형태에서, 헴-함유 폴리펩타이드는 다음 중 하나 이상으로부터 유래될 수 있다: 니코티아나 타바쿰(*Nicotiana tabacum*) 또는 니코티아나 실베스트리스(*Nicotiana glauca*)(담배), 제아 메이스(*Zea mays*)(옥수수), 아라비도시스 탈리아나(*Arabidopsis thaliana*), 협과, 예컨대, 글리신 맥스(*Glycine max*)(대두), 시세르 아리에티눔(*Cicer arietinum*)(가르밴조 또는 병아리콩), 피섬 사티븀(*Pisum sativum*)(완두콩) 변종, 예컨대, 정원완두 또는 슈가스냅피(sugar snap pea), 일반콩의 파세올루스 불가리스(*Phaseolus vulgaris*) 변종, 예컨대, 그린콩, 블랙빈, 흰강낭콩, 노던빈(northern bean) 또는 핀토빈(pinto bean), 비나 웅구아쿨라타(*Vigna unguiculata*) 변종(카우피), 비나 라디아타(*Vigna radiata*)(녹두), 루피누스 알부스(*Lupinus albus*)(루핀) 또는 메디카고 사티바(*Medicago sativa*)(알팔파), 브라시카 나푸스(*Brassica napus*)(카놀라), 트리티쿰 종(밀알 및 스펀트를 포함하는 밀), 고시피움 히르수툼(*Gossypium hirsutum*)(목화), 오리자 사티바(*Oryza sativa*)(벼), 지자니아 종(야생벼), 헬리안투스 안누스(*Helianthus annuus*)(해바라기), 베타 불가리스(*Beta vulgaris*)(사탕무), 페니세툼 글라우쿰(*Pennisetum glaucum*)(필기장), 케노포디움 종(퀴노아), 세사뮴 종(참깨), 리눔 우시타티시뮴(*Linum usitatissimum*) (아마) 또는 여섯줄 보리(보리)와 같은 식물. 일부 실시형태에서, 헴-함유 폴리펩타이드는 재조합적으로 발현된다.

- [0093] 특정 실시형태에서, 헴-함유 폴리펩타이드는 포유류(예를 들어, 농장 동물, 예컨대, 소, 염소, 양, 돼지, 황소 또는 토끼), 새, 식물, 조류, 진균(예를 들어, 효모 또는 사상성 진균), 섬모류 또는 박테리아로부터 유래될 수 있다. 예를 들어, 헴-함유 폴리펩타이드는 포유류, 예컨대, 농장 동물(예를 들어, 소, 염소, 양, 돼지, 어류, 황소 또는 토끼) 또는 새, 예컨대, 칠면조 또는 닭으로부터 유래될 수 있다. 헴-함유 폴리펩타이드는 식물, 예컨대, 니코티아나 타바쿰 또는 니코티아나 실베스트리스(담배); 제아 메이스(옥수수), 아라비도시스 탈리아나, 협과, 예컨대, 글리신 맥스(대두), 시세르 아리에티눔(가르벤조 또는 병아리콩), 피섬 사티붐(완두콩) 변종, 예컨대, 정원완두 또는 슈가스넵피, 일반콩의 파세올루스 불가리스 변종, 예컨대, 그린콩, 블랙빈, 흰강낭콩, 노던빈, 또는 핀토빈, 비나 옹구아쿨라타 변종(카우피), 비나 라디아타(녹두), 루피누스 알부스(루핀) 또는 메디카고 사티바(알팔파); 브라시카 나푸스(카놀라); 트리티쿰 종(밀알 및 스펀트를 포함하는 밀); 고시피움 히르수툼(목화); 오리자 사티바(벼); 지자니아 종(야생벼); 헬리안투스 안누스(해바라기); 베타 불가리스(사탕무); 페니세툼 글라우쿰(필기장); 케노포디움 종(퀴노아); 세사뮴 종(참깨); 리눔 우시타티시뮴(아마); 또는 여섯줄 보리(보리)로부터 유래될 수 있다. 일부 실시형태에서, 헴-함유 폴리펩타이드는 재조합적으로 발현된다.
- [0094] 특정 실시형태에서, 헴-함유 폴리펩타이드는 비-공생 헤모글로빈일 수 있다. 비-공생 헤모글로빈은 임의의 식물로부터 유래될 수 있다. 일부 실시형태에서, 비-공생 헤모글로빈은 대두, 발아 대두, 알팔파, 황금 아마, 블랙빈, 블랙 아이드피(black eyed pea), 노던빈, 담배, 완두콩, 가르벤조, 녹두, 동부콩, 핀토빈, 완두콩 꼬투리, 퀴노아, 참깨, 해바라기, 밀알, 스펀트, 보리, 야생벼 및 벼로 이루어진 군으로부터 선택된 식물로부터 유래될 수 있다. 일부 실시형태에서, 헴-함유 폴리펩타이드는 재조합적으로 발현된다.
- [0095] 일부 실시형태에서, 레그헤모글로빈은 콩, 완두콩 또는 동부콩 레그헤모글로빈일 수 있다. 일부 실시형태에서, 헴-함유 폴리펩타이드는 재조합적으로 발현된다.
- [0096] 일부 실시형태에서, 레그헤모글로빈은 콩 레그헤모글로빈이다. 일부 실시형태에서, 헴-함유 폴리펩타이드는 재조합적으로 발현된다.
- [0097] 특정 실시형태에서, 재조합적으로 발현된 헴-함유 폴리펩타이드는 사카로마이세스 세레비시애(*Saccharomyces cerevisiae*), 피키아 파스토리스, 마그나포르테 오리자에(*Magnaporthe oryzae*), 푸사리움 그라미네아룸(*Fusarium graminearum*) 또는 푸사리움 옥시스포룸과 같은 진균으로부터 단리될 수 있다. 특정 실시형태에서, 헴-함유 폴리펩타이드(예를 들어, 콩 레그헤모글로빈)는 피키아 파스토리스에서 재조합적으로 발현된다.
- [0098] 특정 실시형태에서, 재조합적으로 발현된 헴-함유 폴리펩타이드는 1종 이상의 박테리아, 예컨대, 에스케리키아 콜라이, 바실러스 서브틸리스(*Bacillus subtilis*), 바실러스 메가테리움(*Bacillus megaterium*), 시네키키스투스 종(*Synechocystis sp.*), 바실러스 서브틸리스, 아퀴팩스 에오리쿠스(*Aquifex aeolicus*), 메틸아시디필룸 인페르노룸(*Methylococcus acidiphilum infernorum*)(헬 게이트) 또는 고온성 박테리아(thermophilic bacteria)(예를 들어, 45°C 초과 온도에서 성장함), 예컨대, 써모필러스 또는 써모비피다푸스카(*Thermobifida fusca*)로부터 단리될 수 있다.
- [0099] 특정 실시형태에서, 재조합적으로 발현된 헴-함유 폴리펩타이드는 클라미도모나스 에우가메토스(*Chlamydomonas eugametos*)와 같은 조류로부터 단리될 수 있다.
- [0100] 특정 실시형태에서, 재조합적으로 발현된 헴-함유 폴리펩타이드는 파라메시움 카우다툼(*Paramecium caudatum*) 또는 테트라하이메나 피리포르미스(*Tetrahymena pyriformis*)와 같은 원생동물로부터 단리될 수 있다.
- [0101] 수많은 헴-함유 단백질의 서열 및 구조는 알려져 있다. 예를 들어, 문헌[Reedy, et al, *Nucleic Acids Research*, 2008, Vol. 36, Database issue D307-D313] 및 월드와이드웹 상의 <http://hemeprotein.info/heme.php>에서 입수 가능한 헴 단백질 데이터베이스를 참조한다. 또한 W02014/110539 및 W02014/110532를 참조한다.
- [0102] 일부 실시형태에서, 헴-함유 폴리펩타이드는 공생이다. 일부 실시형태에서, 헴-함유 폴리펩타이드는 비-공생이다. 비-공생 헤모글로빈은 대두, 발아 대두, 알팔파, 황금 아마, 블랙빈, 블랙 아이드피, 노던, 가르벤조, 녹두, 동부콩, 핀토빈, 완두콩 꼬투리, 건조 완두콩, 퀴노아, 참깨, 해바라기, 밀알, 스펀트, 보리, 야생벼 및 벼로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 식물로부터 유래될 수 있다. 일부 실시형태에서, 헴-함유 폴리펩타이드는 콩으로부터 유래된다. 일부 실시형태에서, 헴-함유 폴리펩타이드는 재조합적으로 발현된다.
- [0103] 본 개시내용은 또한 재조합적으로 발현된 헴-함유 폴리펩타이드, 예컨대, 농장 동물과 같은 포유류(예를 들어, 소, 염소, 돼지, 황소 또는 토끼), 새, 예컨대, 닭 또는 칠면조 또는 어류, 예컨대, 잉어 또는 연어에서 발견되

는 것을 상정한다.

- [0104] 본 개시내용은 또한 재조합적으로 발현된 헴-함유 폴리펩타이드, 예컨대, 식물, 박테리아, 사이아노박테리아, 진균, 조류, 곡물, 협과 및/또는 원생동물에서 발견되는 것을 상정한다.
- [0105] 특정 실시형태에서, 헴-함유 폴리펩타이드는 표 3에 열거된 폴리펩타이드이다. 특정 실시형태에서, 헴-함유 폴리펩타이드는 표 3에 열거된 아미노산 서열을 갖는 이들의 전장에 걸쳐 적어도 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% 이상의 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩타이드이다. 특정 실시형태에서, 헴-함유 폴리펩타이드는 표 3에 열거된 cDNA 서열에 의해 암호화된 폴리펩타이드이다. 특정 실시형태에서, 헴-함유 폴리펩타이드는 표 3에 열거된 cDNA 서열을 갖는 이들의 전장에 걸쳐 적어도 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% 이상의 동일성을 갖는 cDNA 서열에 의해 암호화된 폴리펩타이드이다. 일부 실시형태에서, 헴-함유 폴리펩타이드는 재조합적으로 발현된다.
- [0106] 특정 실시형태에서, 헴-함유 폴리펩타이드는 서열번호 4를 갖는 이들의 전장에 걸쳐 적어도 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% 이상의 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩타이드이다.
- [0107] 특정 실시형태에서, 헴-함유 폴리펩타이드는 서열번호 114 또는 UniProtKB - P02236(LGB2_SOYBN)의 서열을 갖는 이들의 전장에 걸쳐 적어도 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5%의 이상의 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩타이드이다.
- [0108] 폴리펩타이드의 아미노산 서열에서의 변화를 만드는데 있어서, 아미노산의 수친화성 지표(hydropathic index)가 고려될 수 있다. 단백질에 상호작용 생물 기능을 부여함에 있어서 수친화성 아미노산 지표의 중요성은 일반적으로 당업계에서 이해된다. 아미노산의 상대적 수친화성 특징은 얻어진 단백질의 2차 구조에 기여하는데, 이는 결국 다른 분자, 예를 들어, 효소, 기질, 수용체, DNA, 항체, 항원 등과 단백질의 상호작용을 정하는 것으로 받아들여진다. 각각의 아미노산은 이들의 소수성 및 전하 특징을 기준으로 수친화성 지표가 부여되었고, 이들은: 이소류신(+4.5); 발린(+4.2); 류신(+3.8); 페닐알라닌(+2.8); 시스테인/시스틴(+2.5); 메티오닌(+1.9); 알라닌(+1.8); 글리신(-0.4); 트레오닌(-0.7); 세린(-0.8); 트립토판 (-0.9); 타이로신(-1.3); 프롤린(-1.6); 히스티딘(-3.2); 글루타메이트(-3.5); 글루타민 (-3.5); 아스파르테이트(<RTI 3.5); 아스파라긴(-3.5); 라이신(-3.9); 및 알기닌(-4.5)이다.
- [0109] 특정 아미노산이 유사한 수친화성 지표 또는 점수를 갖는 다른 아미노산으로 치환될 수 있고 여전히 유사한 생물학적 활성을 갖는 단백질을 생성할 수 있다는 것, 즉, 여전히 생물학 기능적으로 동등한 단백질을 얻을 수 있다는 것은 당업계에 공지되어 있다.
- [0110] 상기 약술한 바와 같이, 따라서 아미노산 치환은 일반적으로 아미노산 측쇄 치환체, 예를 들어, 이들의 소수성, 친수성, 전하, 크기 등의 상대적 유사성에 기반한다. 다양한 앞서 언급한 특징을 고려한 예시적인 치환은 당업자에게 잘 공지되어 있으며, 알기닌 및 라이신; 글루타메이트 및 아스파르테이트; 세린 및 트레오닌; 글루타민 및 아스파라긴; 및 발린, 류신 및 이소류신을 포함한다.

표 3

예시적인 헴-함유 폴리펩타이드의 cDNA 및 아미노산 서열

서열번호 1 비나 라디에이트 (*Vigna radiate*) (녹두) 비-공생 헤모글로빈 아미노산 서열
(GenBank: AFB70892.1)

[0111] 1 mtttlergft eeqealvvks wnmkksge lglkfflkif eiapsaqklf sflrdstvp1

61 eqnpklkpha vsfvmtcds avqlrkagkv tvresnlkkl gathfrtgva nehfevtkfa
121 lletikeavp emwspamkna wgeaydqlvd aikyemkpps s

서열번호 2 메틸아시디펄론 인페르노름 (박테리아) 헤모글로빈-유사 플라보단백질

아미노산 서열 (GenBank: WP_012463432.1)

1 midqkekeli keswkriepn kneigllfya nlfkeepstvs vlfqnpissq srklmqvlg
61 lvqgidnleg liptlqdlgr rhkqygvsds hyplvgcdll ksiqeylggg fteeakaawt
121 kvygiaaqvm tae

서열번호 3 아퀴펙스 에오리쿠스 (고온성 박테리아) 바시트라신 내성 단백질 BacA

아미노산 서열 (GenBank: WP_010880084.1)

1 mlseetirvi kstvpillkeh gteitarmye llfskypkthk elfagaseeq pkklanaiaa
61 yatydrllee ldnaistiar shvrrnvkpe hyplvkecll qaieevlnpg eevlkaweea
121 ydfllaktlit lekllysq

서열번호 4 글리신 맥스 (대두) 레그헤모글로빈 C2 아미노산 서열 (GenBank:

NP_001235248.2)

1 mgaftekeqa lvsssfefak anipqysvfv ytsilekapa akdlfsflsn gvdpsnpklt
61 ghaeklfglv rdsagqlkan gtvvadaalg sihaqkaitd pqfvvkeal lktikeavgd
121 kwsdelssaw evaydelaaa ikkaf

서열번호 5 여섯줄 보리 (보리) 비-공생 헤모글로빈 아미노산 서열

(GenBank: Q42831.1)

1 msaaegavvf seekealvlk swaimkkdsa nlgrrfflki feiapsarqm fpflrdsdvp
61 letnpklkth avsvfvtce aaqlrkagk itvrettlkr lggthlkygv adghfevtrf
121 alletikeal padmwgpemr nawgeaydql vaaikqemkp ae

서열번호 6 피리쿠라리아 오리자에 (Pyricularia oryzae) (진균) 헴 과산화효소 아미노산 서열

(GenBank: XP_003713235.1)

1 mdgavrlldwt gldltgheih dgvpiasrvq vmvsfplfk d qhiimsskes prksstigg
61 stringscqad tqkgqlppvg ekpkpvkenp mklkemsqr plptqhgdt yptekklgti
121 gedlkhirgy dvktllamvk sklkgelkd dktmlmervm qlvarlptes kkraelttdsl
181 inelwesldh pplnylgpeh syrtpdgsyn hpfnpglgaa gsryarsvip tvtpgalpd
241 pglifdsimg rtpnsyrkhp nnvssilwyw atiihdifw tdprdintnk sssyldlapl
301 ygnsgemqds irtfkdgmrk pdcyadkrla gmpgvsvll imfnrfhnhv aenlalineg
361 grfnkpsdll egeareaaaw kyndndlfqva rlvtsglyin itlvdyvrni vlnrvdttw
421 tldprqdaga hvgtadgaer gtgnavsae nlcyrwhsci sekdskfvea qfqnifgkpa
481 sevrpdemwk gfakmeqntp adpgqrtfgg fkrpgdgkfd dddlvrcise avedvagafg
541 arnvpqamkv vetmgiiqgr kwnvaglnef rkhfhlpys tfedinsdpg vaealrrlyd
601 hpdnvelypg lvaeedkqpm vpgvgipty tisrvvlsda vclvrgdrfy ttdftprnlt
661 nwygkevdvd lsvnhgcvfy klfirafpnh fkqnsvyahy pmvvpsekr ilealgradl
721 fdfeapkyip prvnitsygg aeyiletqek ykvtwhegl fmgeggklf mlsyddplha
781 qqrkcmaaq ykdgwteavk afyagmmeel lvksyflgn nkhrhvdiiir dvgnmvhvfh
841 asqvfglplk taknptgvft egemygilaa ifttiffdld psksfplrtk trevcqklak
901 lveanvklm kipwrgmfv gkpakdepls iygktmikgl kahglstydi awshvvtsg
961 amvpnqagvf agavdyylsp agmhyipeih mvalqpstpe tdalllgyam egirlagtf
1021 syreaavddv vkednrgvvp vkagdrvfvs fvdardpkh fdpdevnpr rpakkyihyg
1081 vgphaclgrd asqiaitemf rclfrnnvr rvpqpqgelk kvprpggyv ymredwgglf

[0112]

1141 pfpvtmrvmw dde

서열번호 7 푸사리움 옥시스포룸 (진균) L-아스코르베이트 과산화효소 5, 펌프시즘

아미노산 서열 (GenBank: ENH74019.1)

1 mkgasatlafa lvqfsaasql vwpskwdeve dllymqggfn krgfadalt ceftsnvpgt
61 qntaewlrta fhdaithdak agtgglldasi ywessrpenp gkafnttfgf fsgfhnprat
121 asdltalgtv lavgacngpr ipfragrida ykagpagvpe pstnlkdtfa aftkagftke
181 emtamvacgh aiggvhsvdf peivgikadp nndtnvpfqq dvssfhngiv teylagtskn
241 plvasknatf hsdkrifdnd katmkkstk agfnsmcadi ltrmidtpvk svqltpvlea
301 ydvrrpyitel slnnknkihf tgsrvvritn nirdnndlai nliyvgdrgk kvtvptqqvt
361 fgggtstfgag evfanfefdt tmdakngitk ffiqevkpst katvthdnqk tggvkvddtv
421 lyqlqgscav leklnaplv vtamvrdera kdaltlrva kkpvkgsivp rfgtaintfk
481 atgksssgyt gfqaktmfee qstyfdvlg gspasgvqfl tsqampsqcs

서열번호 8 푸사리움 그라미네아룸 (진균) 사이토크롬 c 과산화효소 아미노산

서열 (GenBank: XP_011317020.1)

1 masatrqfar aatrtrngf aiaprqvirk qgrryyssep aqkssawiw ltgaavagga
61 gyyfygnsas satakvnps kedyqkyne iaarleekdd yddgsygpvl vrlawhasgt
121 ydktgtggs ngatmrfape sdhganagla aardflqpvk ekfpwitysd lwilagvcai
181 qemlgpaipy rpgrsdrdvs gctpdgrlpd askrqdhlg ifgrmgfndq eivalsgaha
241 lgrchtdrsg ysgpwtfspt vltndyfrll veekwqwkww ngpaqyedks tkslmmldpsd
301 ialiedkkfk pwvekyakdn daffkdfsnn vlrlfelgvp faqgtenqrw tfkpthqe

서열번호 9 클라미도모나스 모에우시 (*Chlamydomonas moewusii*) (조류) 글로빈 아미노산 서열

(PDB:1UVX_A)

1 slfaklggre aveaaavdkfy nkivadptvs tyfsntdmkv qrsqkfafla yalggasewk
61 gkdmrtaahd lvphlsdvhf qavarhlsdt ltelgvpped itdamavvas trtevlmmpq
121 q

서열번호 10 클라미도모나스 모에우시 (조류) 절단된 헤모글로빈 LI637 아미노산

서열 (UniProtKB/Swiss-Prot: Q08753.1)

1 mmrtvqlrtl rpciragqgp vrpstsataa aatapapark cpsslfaklg greaveaavd
61 kfynkivadp tvstyfsntd mkvqrsqkfa flayalggas ewkgkdmrta hkdvlphlsd
121 vhfqavarhl sdtltelgvp peditdamav vastrtevlm mpqq

서열번호 11 테트라하이메나 피리포르미스 (원생동물) 그룹 1 절단된 헤모글로빈

아미노산 서열 (UniProtKB/Swiss-Prot: P17724.1)

1 mnkpqtiyek lggenamkaa vplfykkvla dervkhffkn tdmhqtkqq tdfitmlgg
61 pnhykgkmt eahkgmnlqn lhfdaiienl aatlkeltgt davineaakv iehtrkdmkg
121 k

서열번호 12 파라메시움 카우다툼 (원생동물) 그룹 1 절단된 헤모글로빈

아미노산 서열 (UniProtKB/Swiss-Prot: P15160.2)

1 mslfeqlggq aavqavtaqf yaniqadatv atffngidmp nqtnktaaf caalggnaw
61 tgrnlkevha nmgvsnagft tvighlrsal tgagvaalv eqtvavaetv rgdvvtv

[0113]

서열번호 13 아스퍼질러스 니거 (*Aspergillus niger*) (진균) 절단된 플라보호모글로빈

아미노산 서열 (GenBank: CAF32309.1)

```
1 mpltpeqiki ikatvpvlqe ygkittaxy mnmstvhpel navfntanqv kghqaralag
61 alfayashid dlgalgpave licnkhasly iqadeykivg kylleamkev lgdactddil
121 dawgaaywal adiminreaa lykqsqgwtw wrqfriskkv pesdeitsfy lepvdgkplp
181 afrpgqyisv svqvpeedpq arqyslsdts rsdyrisvk ketgldprap gakrhpgyvs
241 nvlhdmikeg dlidvshpyg dfflstaeat hpivllsagv gmtpmmsiln titkksnrki
301 hfihgsrtte arafkshvqk lekeipnmqv tyflsrpgds dqlgvdyhha gridlqkldg
361 pshlyldnps teyyicgpd tmtqmeealk aygvvdrik melfgtggvp hn
```

서열번호 14 제아 페이스 (옥수수) 비-공생 헤모글로빈 아미노산 서열

(UniProtKB/Swiss-Prot: Q9FY42.1)

```
1 malaeadgga vvfgeeqeal vlksavmkk daanlglrff lkvefiapsa eqmfsflrds
61 dvpleknplk kthamsvfvm tceaaqlrk agkvtvrett lkrlgathlr ygvadghfev
121 tgfalletik ealpadmws l emkkawaeay sqlvaaikre mkipda
```

서열번호 15 오리자 사티바 자포니카 (*Oryza sativa Japonica*) 그룹 (벼) 비-공생 헤모글로빈 2

아미노산 서열 (NCBI 참조 서열 : XP_015628351.1)

```
1 malvegngv sggavsfsee qealvlksa imkksanig lrfflkifev apsasmfslf
61 lrnsdvplek npklkthams vfvmtceaaa qlrkagkvtv rdtlklrlga thfkygvvda
121 hfevtrfall etikeavpvd mwspamsaw seaynqlvaa ikqemkpae
```

서열번호 16 아라비도시스 탈리아나 (식물) 헤모글로빈 1 아미노산 서열 (NCBI

참조 서열 : NP_179204.1)

```
1 mesegkivft eegealvks wsvmkksae lgklfikif eiapttkkmf sflrdspipa
61 eqnplkpha msvfvmcces avqlrktgkv tvrettlklrl gashkygvv dehfevakya
121 lletikeavp emwspemkva wqaydhla aikaemnlsl
```

서열번호 17 피섬 사티봄 (완두콩) 레그헤모글로빈 Lb5-10 아미노산 서열

(UniProtKB/Swiss-Prot: O48668.3)

```
1 mgftdkqeal vnsswesfkq nlsnsgsilfy tiilekapaa kglfsflkdt agvedspklq
61 ahaevfvlv rdsaaqlrtk gevvlgnatl gaihvgqgvt dphfvvkea llqtikkasg
121 nnwseelnta wevaydglat aikkamt
```

서열번호 18 비나 웅구아쿨라타 (동부콩) 레그헤모글로빈-1 아미노산 서열 (NCBI

참조 서열 : XP_027938137.1)

```
1 mvafsdqkea lvngeyefk anipkysvfv yttilkapaa aknlfsflan gydatnplkt
61 ghaeklfglv rdsaaqlras ggvdadaalg avhsqkavnd aqfvvvkeal vktlkeavgd
121 kwsdelgtav elaydelaaa ikkay
```

서열번호 19 보스 타우루스 (*Bos taurus*) (소) 미오글로빈 아미노산 서열 (NCBI 참조 서열

: NP_776306.1)

```
1 mglsgdewql vlnawgkvea dvaghggevl irlftghpet lekfdkfkhl kteamkase
61 dlkkhgntvl talggilkkk ghheavkhl aeshankhki pvkylefisd aiihvlhakh
```

[0114]

121 psdfgadaqa amskalelfr ndmaaqykv1 gfhg

서열번호 20 서스 스크로파 (*Sus scrofa*) (돼지) 미오글로빈 아미노산 서열 (NCBI 참조 서열

: NP_999401.1)

1 mglsgdewql vlnvvgkvea dvaghgqevl irlfkghpet lekfdkfkhl ksedemkase
61 dlkkhgntvl talggilkkk ghheaeltpl aqshatkhi pvkylefise aiiqvlqskh
121 pgdfgadaqa amskalelfr ndmaakykel gfqg

서열번호 21 에쿠스 카발리스 (*Equus caballus*) (말) 미오글로빈 아미노산 서열 (NCBI 참조 서열

: NP_001157488.1)

1 mglsgdewqg vlnvvgkvea diaghgqevl irlftghpet lekfdkfkhl kteaemkase
61 dlkkhgntvl talggilkkk ghheaelkpl aqshatkhi pikylefisd aiihvlhskh
121 pgdfgadaqa amtkalelfr ndiaakykel gfqg

서열번호 22 니코티아나 타바쿰 (일반 담배) 비-공생 헤모글로빈 1-유사

아미노산 서열 (NCBI 참조 서열 : XP_016448353.1)

1 mssfteeqea lvlkswdsmk knagewglkl flkifeiaps akklfsflkd snvplesnak
61 lkphaksvfv mtceaavqlr kagkvvrds tlklgaahf kygvadehfe vtkfalleti
121 keavpdmwsv dmknawgeaf dqlvngikte mk

서열번호 23 바실러스 (박테리아) 그룹 2 절단된 헤모글로빈 Yjbi 아미노산

서열 (NCBI 참조 서열 : WP_003232928.1)

1 mgqsfnapye aigeellsql vdtfyervas hpllkpifps dltetarkqk qfltylqggp
61 plyteehghp mlrrahlpfp itneradawl scmkdamdvh glegeirefl fgrleltarh
121 mvnqteaedr ss

서열번호 24 코리네박테룸 글루타미쿰 (*Corynebacterium glutamicum*) (박테리아) 글로빈

아미노산 서열 (NCBI 참조 서열 : WP_011015129.1)

1 mtttsenfys vggeetfsli vhrfyevpn ddilgpmyp ddfegaeqrl kmflsqywg
61 pkdyqeqrgh prlrhrhny pigvtaeerw lqlmsnaldg vdltaeqrea iwehmvradd
121 mlinpnqdp a

서열번호 25 시네코시스티스 (사이아노박테리아) 그룹 1 절단된 헤모글로빈 아미노산

서열 (NCBI 참조 서열 : WP_010872616.1)

1 mstlyeklgg ttavdlavdk fyervlqddr ikhffadvdm akqrahqkaf ltyafggtdk
61 ydgrymreah kelvenhgl n gehfdavaed llatlkemgv pedliaevaa vagapahkrd
121 vlnq

서열번호 26 시네코코커스 종 PCC 7335 (사이아노박테리아) 글로빈 도메인 단백질

아미노산 서열 (NCBI 참조 서열 : WP_006454394.1)

1 mdvalleksf eqispraief sasfyqnlfh hhpelkplfa etsqtiquekk lifslaaie
61 nlrnpdilqp alkslgarha evgtikshyp lvggalietf aeylaadwte qlatawveay
121 dviastmieg adnpaaylep eltfyewldl ygeespkvrn aiatlthfhy gedpqdvqrd

[0115]

181 srg

서열번호 27 노스톡 커균 (*Nostoc commune*) (사이아노박테리아) 그룹 1 절단된 헤모글로빈

아미노산 서열 (UniProtKB/Swiss-Prot: Q00812.1)

1 mstlydnigg qpaeqvvd lkhkriatdsl lapvfagtdm vkqrnhlvaf laqifegpkq
61 yggrpmdkth aglnlqqphf daiakhlger mavrgvsaen tkaaldrvtm mkgailnk

서열번호 28 바실러스 메가테리움 (박테리아) 글로빈-유사 단백질 아미노산 서열

(NCBI 참조 서열: WP_014461570.1)

1 mrekihspye llggehtisk lvdafytrvg qhpelapifp dnltetarkq kqfltgylgg
61 pslyteehgh pmlrarhlpf eitpsrakaw ltcmeamde inlegperde lyhrililtaq
121 hminspeqtd ekgfsh

서열번호 29 살모 살라 (*Salmo Salar*) (연어) 헤모글로빈 서브유닛 알파 아미노산 서열

(NCBI 참조 서열: NP_001117134.1)

1 msiltardksv vnafwgkikg kadvvgaeal grmltaypqt ktyfshwadl spgsapvkkh
61 gsvimgaign avglmdldvg gmsglsdlha fklrvdpnfn kilshnilvt laihfpadft
121 pevhiavdkf laalsaalad kyr

서열번호 30 살모 살라 (연어) 헤모글로빈 서브유닛 알파 cDNA 서열 (NCBI

참조 서열: NM_001123662.1, CDS 영역 52-483)

1 ttcttcagtt catttctcgt agatttaata caggtcaatc aaaggagcaa aatgagtctg
61 acagcaaggg acaaatctgt ggtcaatgcc ttctggggca agattaaagg aaaggcagat
121 gtgctcggcg ctgaggcttt gggaaggatg ctgactgctt acccccagac taagacctac
181 ttctccact gggctgacct gagccccggc tctgccccag tcaagaagca tggaggcgctc
241 atcatgggtg caattggtaa tgctgtcgga ctgatggacg acctcgtggg gggaatgagt
301 ggtctcagcg atctgcacgc cttcaagctg cgcgttgacc ctggaaactt caagattctg
361 tccccacaaca tccttgtcac cctggctatt cacttccctg cggatttcac tcccgaagtg
421 cacattgctg tggataaatt ccttgacgac ttgtccgctg ccctggctga caaatacaga
481 taagaccatc atgaagtcca aaattggact ccagttctctg ctctgttgtt atcacaaaat
541 aaacaggcaa tgaatg

서열번호 31 살모 살라 (연어) 헤모글로빈 서브유닛 베타-1 아미노산 서열

(NCBI 참조 서열: NP_001265947.1)

1 mvdwtdeaks tisavwgkvd inevgplala rvlivypwtq ryfgsfgdvs tpaaimgnkp
61 vaahgkvvcg aldkavknmg nilatyksls ethanklfvd pdnfrvladv ltivvaakfg
121 asftpeiqtat wqkfmkvvva amgsryf

서열번호 32 살모 살라 (연어) 헤모글로빈 서브유닛 베타-1 cDNA 서열 (NCBI

참조 서열: NM_001279018.1, CDS 영역 41-484)

1 tttaatcttg ttgcaaaacc ggagatcaaa cactgacaac atggttgact ggacagacgc
61 cgagaagagc accatcagtg ctgtctgggg aaaagtagat atcaatgagg tcggaccact
121 ggctctggca agagtcctga tcgtctaccc ctggactcag cgttatttcg gctctttcgg
181 agatgtgtct actcccgag caatcatggg caaccccaaa gttgctgctc acggcaaggt
241 cgtgtgtgga gctctggata aagctgtgaa gaacatgggc aacatcttgg ccacatacaa
301 gtcactgagc gagacacacg ccaacaaaact cttcgtcgac cctgacaatt tcagggtgtt

[0116]

361 ggetgacgtc ctcacaattg tcgttgccgc caagttcgga gcctctttca ctcctgaaat
421 ccaggcaacc tggcagaagt tcatgaaagt ggttgcgca gccatgggca gccggtactt
481 ctaaatgcac acgagacaag tgattatgtt ctgacatccc tgcctgagtg aaaataaaga
541 cgttg

서열번호 33 사이프리누스 카르피오 (*Cyprinus carpio*) (일반 영어) 헤모글로빈 서브유닛

아미노산 서열 (NCBI 참조 서열: XP_018973483.1)

1 mslsdckdaa vkalwakisp kaddigaeal grmltvpqt ktyfahwadl spgsgpvkhh
61 gkvimgavgd avskiddlvg glaalselha fklrvdpanf kilahnvivv igmlypgdgp
121 pevhmsvdkf fqnlalalse kyr

서열번호 34 사이프리누스 카르피오 (일반 영어) 헤모글로빈 서브유닛 알파

cDNA 서열 (NCBI 참조 서열: XM_019117938.1, CDS 영역 67-498)

1 aaaatcctct tttcgccaac atctttttct gaagacaatc taacttgaga aaaagaagac
61 gcagcaatga gtctctctga taaggacaag gctgctgtga aagccctatg ggctaagatc
121 agccccaaag ccgatgatat cggcgctgaa gctctcggca gaatgctgac cgtctaccct
181 cagaccaaga cctacttcgc tcaactgggt gacctgagcc ctgggtccgg tctgtgaag
241 aagcatggca aggttatcat ggtgacgac ggcgatgccc ttcaaaaaat agacgacctt
301 gtgggaggtc tggtgacct gagcgaaact catgctttca agctgctgtg tgacctggcc
361 aacttcaaga tcctcgacac caatgtcatc gtggtcatcg gcatgctcta ccctggagac
421 ttccccccag aggttcacat gtcagttgac aagtttttcc agaacttggc tctggtctc
481 tctgagaagt accgctaaat ttccggtggg cattcatacg cgacactgtg cggcactcct
541 gaccaactca agtgtgatgt ctgaataaaa tttctcaata aaaggcagag aattaaatga

서열번호 35 사이프리누스 카르피오 (일반 영어) 헤모글로빈 서브유닛 서브유닛 베타

아미노산 서열 (NCBI 참조 서열: XP_018973478.1)

1 mvewtdaers aiiglwgkln pdelgpgala rclivypwtq ryfasfgnls spaaimgnpk
61 vaahgrtvmg gleraiknmd nikatyapls vmhseklhvd pdnfrlladc itvcaamkfg
121 psqfnadvqe awqkflcvvv salcrqyh

서열번호 36 사이프리누스 카르피오 (일반 영어) 헤모글로빈 서브유닛 베타 cDNA 서열

(NCBI 참조 서열: XM_019117933.1, CDS 영역 77-523)

1 actccggttt ctgaatttct actagtgtt cctactggac ttaacaaga acctaaggac
61 accctaaaac gtagacatgg ttgagtggac agatgctgag cgaagtgcc tcatggcct
121 gtggggaaag ctcaatccc atgaactcgg acctcaggcc ctggccagggt gtctgatcgt
181 gtatccctgg actcagagat atttcgcctc ctccggaaac ctgtcaagcc ccgtgcat
241 catgggtaac cccaagggtg cagctcacgg gaggactgtg atgggaggtc tggagagagc
301 catcaagaac atggacaaca tcaaggccac ctatgcgcca ctcaagtgtg tgcactctga
361 gaaattgcat gtggatccc acaacttcag gctcctggct gattgcatca ccgtgtgccc
421 tgccatgaag tttggcccct ctggtttcaa tgctgacgtc caggaggcct ggcagaagtt
481 tctgtgtgtc gtcgtttccg ctctgtgcag acagtaccac tagattctca tcaccgatga
541 acaccagctg tattgcagaa gattgcggga gctgttcaca caaagatcta actcttataa
601 aataagatca ataaaatatt gttaaaagca

서열번호 37 멜레아그리스 갈로파보 (*Meleagris gallopavo*) (칠면조) 헤모글로빈 서브유닛

알파-A 아미노산 서열 (NCBI 참조 서열: XP_003210796.1)

1 mvlsaadknn vkgiftkiag haeygaetl ermfityppt ktyfphfdls hgsaqikghg
61 kkvvaaliea vnhididiag lsklsdlhah klrvdpvnfk llgqcfllvvv aihhpaaltg
121 evhasldkfl cavgtvltak yr

[0117]

서열번호 38 펠레아그리스 갈로파보(칠면조) 헤모글로빈 서브유닛 알파-A cDNA

서열 (NCBI 참조 서열: XM_003210748.3, CDS 영역 53-481)

```

1 agcagactgc agggggcacc gtgctggggg ctgccaacgc ggaggtgcaa ccatgggtgct
61 gtccgctgct gacaagaaca acgtcaaggg catcttcacc aaaatcgccg gccatgctga
121 ggagtatggc gccgagaccc tggagaggat gttcatcacc taccgccga ccaagaccta
181 cttccccac tttgatctgt cacacggctc cgctcagatc aagggggcac gcaagaaggt
241 agtggctgcc ctgatcgagg ctgtcaacca cattgatgac atcgagacca ccctctccaa
301 gctcagcgac ctccatgccc acaagctccg cgtggaccct gtcaacttca aactcctggg
361 ccaatgcttc ctgggtgggg tggccatcca ccacctgct gccotgaccc cagaggcca
421 tgcttccctg gacaagttct tgtgcgctgt gggcaccgtg ctgactgcca agtaccgtta
481 agacagcatg gcagctagag ctggggccaa cccatcgcca gccttccaac agcgagcagc
541 caaatgagat gaaataaaat ctgttgcatc tgtgtcca

```

서열번호 39 펠레아그리스 갈로파보(칠면조) 헤모글로빈 서브유닛 서브유닛 베타 아미노산

서열 (NCBI 참조 서열: XP_003203314.1)

```

1 mvhwsaekq litglwgkvn vadcgaeala rllivypwtq rffasfgnls sptailgnpm
61 vrahgkklvt sfgdavknld nikntfsqsl elhcdklhvd penfrllgdi liivlaahfs
121 kdftpecqaa wqklrvvvah alarkyh

```

서열번호 40 펠레아그리스 갈로파보(칠면조) 헤모글로빈 서브유닛 베타 cDNA 서열

(NCBI 참조 서열: XM_003203266.3, CDS 영역 91-534)

```

1 acggccgctc accagcgtgc gatccccgcg ggagcaagag ccagacctc ctccgtaccg
61 acagccacac gctaccctcc aaccgcccgc atgggtgact ggtctgctga ggagaagcag
121 ctcatcaccg gcctctgggg caaggtcaat gtggccgact gcggggccga agccttgcc
181 aggtgctgta ttgtctaccc ctggacccag aggttctttg cgtcctttgg gaacctctcc
241 agccccaccg ccattccttg caaccccatg gtccgtgccc atggcaagaa agtgctcacc
301 tcctttgggg atgctgtgaa gaacctggac aacatcaaga acaccttctc ccaactgtcc
361 gagctgcact gtgacaagct gcatgtggac ccgagaact tcaggctcct gggtgacatc
421 ctcatcatcg tcctggccgc ccacttcagc aaggacttca ctctgaatg ccaggctgcc
481 tggcagaagc tgggtccgtgt ggtggcccat gccctggctc gcaagtacca ctaagcacca
541 gcagcaaaaga tcccgagcg ccctacagca attgtatgca cctgcagaaa tgctccgagg
601 ctgacagctt gtgacaggca aataaagttc attcagtgac actc

```

서열번호 41 갈루스 갈루스(*Gallus gallus*) (닭) 헤모글로빈 서브유닛 알파-A 아미노산 서열

(NCBI 참조 서열: NP_001004376.1)

```

1 mvlsaadknn vkgiftkiag haeeeygaetl ermfttyppt ktyfphfdls hgsaqikghg
61 kkvvaalilea anhididiagt lsklsdlhah klrvdpvnfk llggcflvvv aihhpaaltp
121 evhasldkfl cavgtvltak yr

```

서열번호 42 갈루스 갈루스(닭) 헤모글로빈 서브유닛 알파-A cDNA 서열

(NCBI 참조 서열: NM_001004376.3, CDS 영역 27-455)

```

1 ggggctgcca acacagaggt gcaacatggt tgctgtccgc tgctgacaag aacaacgtca
61 agggcatctt caccaaaatc gccggccatg ctgaggagta tggcgccgag accctggaaa
121 ggatgttcac cacctacccc ccaaccaaga cctacttccc ccacttcgat ctgtcacacg
181 gctccgctca gatcaagggg caccggcaaga aggtagtggc tgccttgatc gaggtgcca
241 accacattga tgacatcgcc ggcaccctct ccaagctcag cgacctccat gccacaagc
301 tcccgctgga cctgtgcaac ttcaaaactcc tgggccaatg cttcctgggtg gtgggtggca
361 tccaccaccc tgctgccttg accccggagg tccatgcttc cctggacaag ttcttgctcg
421 ccgtggggac tgtgtgtgacc gccaaagtacc gttaaagacg caccgtgggt agagctgggg

```

[0118]

481 ccaaccatc gccagccctc cgacagcgag cagccaaatg agatgaaata aaatctgttg
541 catttggtgt ccag

서열번호 43 갈루스 갈루스(닭) 헤모글로빈 서브유닛 서브유닛 베타 아미노산

서열 (NCBI 참조 서열 : NP_990820.1)

1 mvhwtaeekq litglwgkvn vaecgaeala rllivypwtg rffasfgnls sptailgnpm
61 vrahgkklvt sfgdavknld nikntfsqls elhcdklhvd penfrllgdi liivlaahfs
121 kdftpecqaa wqklrvvvah alarkyh

서열번호 44 갈루스 갈루스(닭) 헤모글로빈 서브유닛 베타 cDNA 서열 (NCBI

참조 서열 : NM_205489.2, CDS 영역 69-512)

1 tccccacggg agcaagagcc cagacctcct ccgtaccgac agccacacgc taccctccaa
61 ccgccgcat ggtgcactgg actgctgagg agaagcagct catcaccggc ctctggggca
121 aggtcaatgt ggccgaatgt ggggcccgaag ccctggccag gctgctgac gtctaccctt
181 ggacccagag gttcttttgcg tctcttggga acctctccag cccactgccc atccttggca
241 accccatggt ccgcgcccac ggcaagaaaag tgctcacctc ctttggggat gctgtgaaga
301 acctggacaa catcaagaac accttctccc aactgtccga actgcattgt gacaagctgc
361 atgtggaccc cgagaacttc aggtctctgg gtgacatcct catcattgtc ctggccgccc
421 acttcagcaa ggacttctact cctgaatgcc aggtgctctg gcagaagctg gtccgcgtgg
481 tggcccatgc cctggctcgc aagtaccact aagcaccagc accaaagatc acggagcacc
541 tacaaccatt gcatgcacct gcagaaatgc tccggagctg acagcttgtg acaataaaag
601 ttcatctcagt gacactcaaa aaaaaaaaaa aa

서열번호 114 글리신 맥스(대두) 레그헤모글로빈 C2 아미노산 서열

(UniProtKB - P02236 (LGB2_SOYBN))

1 mgaftekqea lvsssfefak anipqysvfv ytsilekapa akdlfsflsn gvdpsnpklt
61 ghaeklfglv rdsagqlkan gtvvadaalg sihaqkaitd pqfvvvkeal lktikeavgd
121 kwsdelssaw evaydelaaa ikkaf

[0119]

[0120]

폴리펩타이드 정제

[0121]

본 명세서에 기재된 바와 같은, 단리 및 정제된 헴-함유 폴리펩타이드는 비-동물 공급원, 예컨대, 식물, 박테리아, 사이아노박테리아, 진균, 조류, 곡물, 협과 및/또는 원생동물로부터 유래될 수 있다. 일부 실시형태에서, 단리 및 정제된 단백질은 유전자 변형된 유기체, 예컨대, 유전자 변형된 박테리아 또는 효모로부터 얻을 수 있다. 일부 실시형태에서, 단리 및 정제된 폴리펩타이드는 화학적으로 합성되거나, 시험관내 합성을 통해 얻어진다. 일부 실시형태에서, 비-동물-유래 폴리펩타이드는 재조합적으로 발현된다.

[0122]

일부 실시형태에서, 헴-함유 폴리펩타이드는 어류(예를 들어, 잉어, 연어 또는 상업적으로 용이하게 공급되는 임의의 다른 어류), 어분, 또는 어류 단백질 가수분해물로부터 정제될 수 있다. 일부 실시형태에서, 헴-함유 폴리펩타이드는 새(예를 들어, 닭, 칠면조, 또는 상업적으로 용이하게 공급되는 임의의 다른 새)로부터 정제될 수 있다.

[0123]

일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 헴-함유 폴리펩타이드(예를 들어, 물고기 헴-함유 폴리펩타이드, 조류 헴-함유 폴리펩타이드 또는 비-동물-유래 헴-함유 폴리펩타이드)는 폴리펩타이드 발현 기법(예를 들어, 숙주 세포, 예컨대, 박테리아 세포(예를 들어, 에스케리키아 콜라이), 곤충 세포, 진균 세포, 예컨대, 효모 세포(예를 들어, 피키아 파스토리스), 식물 세포 또는 포유류 세포에서 헴-함유 폴리펩타이드를 암호화하는 외인성 핵산을 클로닝 및 발현)을 이용하여 재조합적으로 생성될 수 있다. 외인성 핵산은 조절 서열(예를 들어, 프로모터)에 작동 가능하게 연결될 수 있다. 외인성 핵산은 벡터, 예컨대, 발현 벡터에 있을 수 있다. 일부 실시형태에서, 외인성 핵산은 숙주 세포(예를 들어, 곤충 세포, 포유류 세포)에 DNA의 전달에 적합한 바이러스 벡터에 있을 수 있다. 재조합 폴리펩타이드는 세포내 단백질, 분비 단백질, 및/또는 불용성 단백질(예를 들어, 봉입체에 함유됨)로서 발현 및 정제될 수 있는데, 이들은 요소를 이용하여 가용화될 수 있고 천연 조건에서 서서히 재접힘될 수 있다.

[0124]

일부 실시형태에서, 재조합 단백질은 폴리펩타이드의 정제 및/또는 검출에서 유용할 수 있는 이중성 서열(예를 들어, 히스티딘 태그, TAP(탠덤 친화도 정제) 태그, TEV 절단 부위, FLAG 태그, GST 태그 및/또는 면역글로불린 도메인)을 포함한다.

[0125]

특정 실시형태에서, 헴-함유 폴리펩타이드는 이들의 분자량을 기준으로, 예를 들어, 크기 배제 크로마토그래피, 막을 통한 한외여과, 또는 밀도 원심분리에 의해 정제될 수 있다. 일부 실시형태에서, 폴리펩타이드는 이들의 표면 전하를 기준으로, 예를 들어, 등전침전, 음이온 교환 크로마토그래피 또는 양이온 교환 크로마토그래피에

의해 분리될 수 있다. 폴리펩타이드는 또한 이들의 용해도를 기준으로, 예를 들어, 황산암모늄 침전, 등전 침전, 계면활성제, 세정제 또는 용매 추출에 의해 분리될 수 있다. 폴리펩타이드는 또한, 예를 들어, 소수성 상호작용 크로마토그래피, 반응성 염료 또는 수산화인회석을 이용하여 다른 분자에 대한 이들의 친화도에 의해 분리될 수 있다. 친화도 크로마토그래피는 또한 관심 대상의 단백질에 대해 특이적 결합 친화도를 갖는 항체, His-태그된 재조합 단백질에 대한 니켈 NTA, 당단백질 상의 당 모이어티에 결합하는 렉틴 또는 관심 대상의 폴리펩타이드에 특이적으로 결합하는 다른 분자를 사용할 수 있다.

[0126] 일부 실시형태에서, 헴-함유 폴리펩타이드는 레그헤모글로빈이다. 특정 실시형태에서, 레그헤모글로빈은, 예를 들어, 전체 뿌리 또는 뿌리혹(예를 들어, 콩 뿌리 또는 콩 뿌리혹)으로부터 정제될 수 있다. 전체 뿌리 또는 뿌리혹은 그라인더-블렌더를 이용하여, 예를 들어, 20 mM 인산칼륨 pH 7.4, 100 mM 염화 칼륨 및 5 mM EDTA 중에 채취 및 용해될 수 있다. 이 과정 동안에, 레그헤모글로빈은 완충제에 방출된다. 레그헤모글로빈을 함유하는 뿌리혹 용해물은 5 μ m 필터를 통한 여과에 의해 세포 파편으로부터 제거될 수 있다. 일부 실시형태에서, 여과 후에 원심분리(7000 $\times$ g, 20분)가 이어진다. 이어서, 레그헤모글로빈을 함유하는 정제 용해물은 200 nm 필터를 통해 여과되고, 고속 단백질 액체 크로마토그래피 기계(GE Healthcare) 상의 음이온-교환 크로마토그래피 칼럼(High Prep Q; High Prep DEAE, GE Healthcare)에 적용된다. 레그헤모글로빈은 통과액 분획에서 수집되고, 3 kDa 여과막을 거쳐서 목적하는 농도로 농축된다. 정제된 레그헤모글로빈의 순도(부분적 존재비)는 SDS-PAGE 겔에 의해 분석되고: 용해물에서, 레그헤모글로빈은 20 내지 40%로 존재할 수 있는 반면, 음이온-교환 정제 후에, 이는 70 내지 80%로 존재할 수 있다. 다른 실시형태에서, 음이온-교환 크로마토그래피로부터의 대두 레그헤모글로빈 통과액은 크기-배제 크로마토그래피(Sephacryl S-100 HR, GE Healthcare)에 적용된다. 대두 레그헤모글로빈은 이량체 및 단량체 중에 대응하는 2가지의 분획으로서 용리된다. 레그헤모글로빈의 순도(부분적 존재비)는 SDS-PAGE에 의해 분석되고, 대략 90 내지 100%일 수 있다.

[0127] 헤파 뿌리혹 용해물 중의 단백질은 10 mM 탄산나트륨 pH 9.5, 50 mM 염화나트륨 완충제에 전달될 수 있고, 200 nm 필터를 통해 여과되며, 고속 단백질 액체 크로마토그래피 기기(GE Healthcare) 상의 음이온-교환 크로마토그래피 칼럼 상에 적용된다. 레그헤모글로빈은 음이온 교환 크로마토그래피 매트릭스에 결합하고, 결합된 레그헤모글로빈은 염화나트륨 구배를 이용하여 용리될 수 있다. 레그헤모글로빈의 순도(부분적 존재비)는 SDS-PAGE에 의해 분석될 수 있고, 대략 60 내지 80%일 수 있다.

[0128] 헤파 뿌리로부터의 원치않는 소분자는 음이온-교환 수지를 거쳐서 레그헤모글로빈 용액을 통과시킴으로써 정제된 레그헤모글로빈으로부터 제거될 수 있다. 일부 실시형태에서, 음이온 교환 수지는 FFQ, DEAE, Amberlite IRA900, Dowex 22, 또는 Dowex 1x4이다. 황산암모늄 분획화(60% wt/v 및 90% wt/v 황산암모늄)에 의해 또는 음이온-교환 크로마토그래피에 의해 정제된 레그헤모글로빈은 20 mM 인산칼륨 pH 7.4, 100 mM 염화나트륨에 완충제 교환되고, 용액은 상기 언급된 음이온-교환 수지 중 하나를 거쳐서 통과된다. 레그헤모글로빈을 함유하는 통과액이 수집될 수 있다.

[0129] 헴-함유 폴리펩타이드는 또한 실시예에 기재되는 바와 같이 재조합적으로 생성될 수 있다. 예를 들어, 녹두로부터의 비-공생 헤모글로빈은 이콜라이에서 재조합적으로 발현될 수 있고, 음이온-교환 크로마토그래피 또는 양이온-교환 크로마토그래피를 이용하여 정제된다. 세포 용해물은 고속 단백질 액체 크로마토그래피 기기(GE Healthcare) 상의 FF-Q 수지를 거쳐서 장입될 수 있다. 녹두 비-공생 헤모글로빈은 통과액 분획에서 용리된다. 녹두 비-공생 헤모글로빈의 순도(부분적 존재비)는 SDS-PAGE에 의해 분석되고, 총 단백질의 분획으로서 결정될 수 있다. 대표적인 존재비 및 순도는 이콜라이 용해물에서 약 12%이고, FFQ 상의 정제 후에 약 31%일 수 있다. 정제된 단백질의 UV-Vis 분석은 헴-결합 단백질의 스펙트럼 특징을 나타낸다.

[0130] 대안적으로, 녹두 세포 용해물은 고속 단백질 액체 크로마토그래피 기기(GE Healthcare) 상의 FF-S 수지를 거쳐서 장입될 수 있다. 녹두 비-공생 헤모글로빈은 FF-S 칼럼에 결합할 수 있고, 결합된 분획은 염화나트륨 구배(50 mM 내지 1000 mM)를 이용하여 용리될 수 있다. 녹두 비-공생 헤모글로빈의 순도(부분적 존재비)는 SDS-PAGE에 의해 분석될 수 있고, 다음의 범위일 수 있다: 이콜라이 용해물 약 13%, FFQ 상에서 정제 후 약 35%. 정제된 단백질의 UV-Vis 분석은 헴 결합 단백질의 스펙트럼 특징을 나타낼 수 있다.

[0131] 특정 실시형태에서, 표준 폴리펩타이드 합성 기법(예를 들어, 액체상 폴리펩타이드 합성 기법 또는 고체상 폴리펩타이드 합성 기법)은 헴-함유 폴리펩타이드를 합성에 의해 생성하는 데 사용될 수 있다. 일부 실시형태에서, 무 세포 번역 기법은 헴-함유 단백질을 합성에 의해 생성하는 데 사용될 수 있다.

[0132] 본 개시내용은 단량체 헴-함유 폴리펩타이드(예를 들어, 레그헤모글로빈) 또는 다량체 헴-함유 폴리펩타이드(예를 들어, 사량체 헤모글로빈)의 정제를 상정한다. 일부 실시형태에서, 사량체 헤모글로빈의 각 서브유닛은 개개

로 발현되고 이콜라이에서 봉입체로부터 단리될 수 있다. 변성된 β -서브유닛은 재접힘되고 기능성, 사량체 헤모글로빈을 생성하기 위해 천연 환원 α -쇄의 존재 하에 헤민에 의해 재구성될 수 있다(예를 들어, 문헌 [Fronticelli *et al.* (1991) *J Protein Chem* 10:495-501]). 대안적으로, α 및 β 서브유닛은 이콜라이 및 피키아 파스토리스에서 다량의 무손상, 가용성 사량체 헤모글로빈을 생성하기 위해 공동발현될 수 있다(예를 들어, 문헌 [Hoffman *et al.* (1990) *Proc Natl Acad Sci USA* 87:8521-8525; Anwised *et al.* (2016) *Protein J* 35:256-268] 참조). 특정 실시형태에서, α 유전자는 융합되어 α -유전자를 생성할 수 있고, 이는 생리적 조건 하에 $\alpha 1\beta 1$ 이량체로 분리되지 않는 사량체를 발현시키기 위해 β -유전자의 복제물을 갖는 오피론에 삽입된다(예를 들어, 문헌 [Shen *et al.* (1993) *Proc Natl Acad Sci USA* 90:8108-8112]).

[0133] 일부 실시형태에서, 헴-함유 폴리펩타이드는, 예를 들어, 성장 배지의 다른 성분과의 조합 전에 멸균된다. 멸균은 초고온(UHT) 처리, 오토클레이빙 또는 여과에 의한 것일 수 있다. 일부 실시형태에서, 헴-함유 폴리펩타이드는 오토클레이빙된다. 일부 실시형태에서, 헴-함유 폴리펩타이드는 여과되고, 예를 들어, 헴-함유 폴리펩타이드는 (예를 들어, 박테리아 조성물(예를 들어, 약제학적 조성물)에서 사용하기 위한 그리고/또는 치료적 용도를 위한) 헤모글로빈-의존성 박테리아를 배양하기 위한 방법에서 사용 전에(예를 들어, 성장 배지에 첨가 전에 또는 성장 배지의 멸균 여과와 함께) 멸균된다. 본 명세서에 제공된 헴-함유 폴리펩타이드는, 예를 들어, 치료용의 및/또는 박테리아 조성물(예를 들어, 약제학적 조성물)에서의 헤모글로빈-의존성 박테리아의 대규모 제조 및/또는 GMP 등급 제조를 가능하게 할 수 있다.

[0134] 성장 배지

[0135] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 헴-함유 폴리펩타이드(예를 들어, 동물로부터 공급되지 않은 헴-함유 폴리펩타이드)를 포함하는 성장 배지가 본 명세서에 제공된다. 특정 실시형태에서, 성장 배지는 (예를 들어, 박테리아 조성물(예를 들어, 약제학적 조성물)에서 사용하기 위한 그리고/또는 치료적 용도를 위한) 헤모글로빈-의존성 박테리아의 성장을 지원하기에 충분한 본 명세서에 개시된 헴-함유 폴리펩타이드의 양을 포함한다. 특정 실시형태에서, 성장 배지는 적어도 0.001 g/l, 적어도 0.005 g/l, 적어도 0.01 g/l, 적어도 0.02 g/l, 적어도 0.03 g/l, 적어도 0.04 g/l, 적어도 0.05 g/l, 적어도 0.06 g/l, 적어도 0.07 g/l, 적어도 0.08 g/l, 적어도 0.09 g/l, 적어도 0.1 g/l, 적어도 0.2 g/l, 적어도 0.3 g/l, 적어도 0.4 g/l, 적어도 0.5 g/l, 적어도 0.75 g/l, 적어도 1 g/l, 적어도 1.25 g/l, 적어도 1.5 g/l, 적어도 1.75 g/l, 적어도 2 g/l, 적어도 2.25 g/l, 적어도 2.5 g/l, 적어도 2.75 g/l, 적어도 3 g/l, 적어도 3.25 g/l, 적어도 3.5 g/l, 적어도 3.75 g/l, 적어도 4 g/l 또는 적어도 4.25 g/l의 헴-함유 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 실시형태에서, 성장 배지는 적어도 0.005 g/l 및 1 g/l 이하의 헴-함유 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 실시형태에서, 성장 배지는 약 0.02 g/l의 헴-함유 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 실시형태에서, 성장 배지는 약 0.05 g/l의 헴-함유 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 실시형태에서, 성장 배지는 약 0.1 g/l의 헴-함유 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 실시형태에서, 성장 배지는 약 0.2 g/l의 헴-함유 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 실시형태에서, 성장 배지는 약 0.5 g/l의 헴-함유 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 실시형태에서, 성장 배지는 약 1 g/l의 본 명세서에 개시된 헴-함유 폴리펩타이드를 포함한다. 일부 실시형태에서, 성장 배지는 약 0.01 g/l to 약 0.2 g/l의 헴-함유 폴리펩타이드를 포함한다. 특정 실시형태에서, 성장 배지는 적어도 0.001 g/l, 적어도 0.005 g/l, 적어도 0.01 g/l, 적어도 0.02 g/l, 적어도 0.03 g/l, 적어도 0.04 g/l, 적어도 0.05 g/l, 적어도 0.06 g/l, 적어도 0.07 g/l, 적어도 0.08 g/l, 적어도 0.09 g/l, 적어도 0.1 g/l, 적어도 0.2 g/l, 적어도 0.3 g/l, 적어도 0.4 g/l, 적어도 0.5 g/l, 적어도 0.75 g/l, 적어도 1 g/l, 적어도 1.25 g/l, 적어도 1.5 g/l, 적어도 1.75 g/l, 적어도 2 g/l, 적어도 2.25 g/l, 적어도 2.5 g/l, 적어도 2.75 g/l, 적어도 3 g/l, 적어도 3.25 g/l, 적어도 3.5 g/l, 적어도 3.75 g/l, 적어도 4 g/l 또는 적어도 4.25 g/l의 쿡 레그헤모글로빈을 포함한다. 일부 실시형태에서, 성장 배지는 약 0.02 g/l의 쿡 레그헤모글로빈을 포함한다. 일부 실시형태에서, 성장 배지는 약 0.05 g/l의 쿡 레그헤모글로빈을 포함한다. 일부 실시형태에서, 성장 배지는 약 0.1 g/l의 쿡 레그헤모글로빈을 포함한다. 일부 실시형태에서, 성장 배지는 약 0.2 g/l의 쿡 레그헤모글로빈을 포함한다. 일부 실시형태에서, 성장 배지는 약 0.5 g/l의 쿡 레그헤모글로빈을 포함한다. 일부 실시형태에서, 성장 배지는 약 1 g/l의 쿡 레그헤모글로빈을 포함한다. 일부 실시형태에서, 성장 배지는 약 0.01 g/l 내지 약 0.2 g/l의 쿡 레그헤모글로빈을 포함한다. 본 명세서에 제공된 방법 및 조성물의 일부 실시형태에서, 성장 배지는 동물로부터 공급된 헤모글로빈 또는 이의 유도체(또는 다른 헴-함유 폴리펩타이드)를 포함하지 않는다. 일부 실시형태에서, 성장 배지는 동물 생성물을 포함하지 않는다.

[0136] 일부 실시형태에서, 성장 배지는 당, 효모 추출물, 식물 기반 펩톤, 완충제, 염, 미량 원소, 계면활성제, 소포제 및/또는 비타민을 함유할 수 있다.

- [0137] 일부 실시형태에서, 성장 배지는 효모 추출물, 소이 펩톤 A2SC 19649, 소이 펩톤 E110 19885, 인산이칼륨, 인산 일칼륨, L-시스테인-HCl, 염화암모늄, 글루시텍스 21 D 및/또는 글루코스를 포함한다.
- [0138] 일부 실시형태에서, 성장 배지는 5 g/l 내지 15g/l의 효모 추출물 19512를 포함한다. 일부 실시형태에서, 성장 배지는 10 g/l의 효모 추출물 19512를 포함한다.
- [0139] 일부 실시형태에서, 성장 배지는 10 g/l 내지 15 g/l의 소이 펩톤 A2SC 19649를 포함한다. 일부 실시형태에서, 성장 배지는 12.5 g/l의 소이 펩톤 A2SC 19649를 포함한다. 일부 실시형태에서, 성장 배지는 10 g/l의 소이 펩톤 A2SC 19649를 포함한다.
- [0140] 일부 실시형태에서, 성장 배지는 10 g/l 내지 15 g/l의 소이 펩톤 E110 19885를 포함한다. 일부 실시형태에서, 성장 배지는 12.5 g/l의 소이 펩톤 E110 19885를 포함한다. 일부 실시형태에서, 성장 배지는 10 g/l의 소이 펩톤 E110 19885를 포함한다.
- [0141] 일부 실시형태에서, 성장 배지는 1 g/l 내지 3 g/l의 인산이칼륨을 포함한다. 일부 실시형태에서, 성장 배지는 1.59 g/l의 인산이칼륨을 포함한다. 일부 실시형태에서, 성장 배지는 2.5 g/l의 인산이칼륨을 포함한다.
- [0142] 일부 실시형태에서, 성장 배지는 0 g/l 내지 1.5 g/l의 인산일칼륨을 포함한다. 일부 실시형태에서, 성장 배지는 0.91 g/l의 인산일칼륨을 포함한다. 일부 실시형태에서, 성장 배지는 인산일칼륨을 포함하지 않는다.
- [0143] 일부 실시형태에서, 성장 배지는 0.1 g/l 내지 1.0 g/l의 L-시스테인-HCl을 포함한다. 일부 실시형태에서, 성장 배지는 0.5 g/l의 L-시스테인-HCl을 포함한다.
- [0144] 일부 실시형태에서, 성장 배지는 0 g/l 내지 1.0 g/l의 염화암모늄을 포함한다. 일부 실시형태에서, 성장 배지는 0.5 g/l의 염화암모늄을 포함한다. 일부 실시형태에서, 성장 배지는 염화암모늄을 포함하지 않는다.
- [0145] 일부 실시형태에서, 성장 배지는 0 g/l 내지 30 g/l의 글루시텍스 21 D를 포함한다. 일부 실시형태에서, 성장 배지는 25 g/l의 글루시텍스 21 D를 포함한다. 일부 실시형태에서, 성장 배지는 글루시텍스 21 D를 포함하지 않는다.
- [0146] 일부 실시형태에서, 성장 배지는 5 g/l 내지 15g/l의 글루코스를 포함한다. 일부 실시형태에서, 성장 배지는 10 g/l의 글루코스를 포함한다. 일부 실시형태에서, 성장 배지는 5 g/l의 글루코스를 포함한다.
- [0147] 특정 실시형태에서, 성장 배지는 본 명세서에 제공된 헴-함유 폴리펩타이드, 약 10 g/l의 효모 추출물 19512, 약 12.5 g/l의 소이 펩톤 A2SC 19649, 약 12.5 g/l의 소이 펩톤 E110 19885, 약 1.59 g/l의 인산이칼륨, 약 0.91 g/l의 인산일칼륨, 약 0.5 g/l의 염화암모늄, 약 25 g/l의 글루시텍스 21 D 및/또는 약 10 g/l의 글루코스를 포함한다. 일부 실시형태에서, 성장 배지는 표 4의 성장 배지이다.
- [0148] 특정 실시형태에서, 성장 배지는 본 명세서에 제공된 헴-함유 폴리펩타이드, 약 10 g/l 효모 추출물 19512, 약 10 g/l 소이 펩톤 A2SC 19649, 약 10 g/l 소이 펩톤 E110 19885, 약 2.5 g/l의 인산이칼륨, 약 0.5 g/l L-시스테인-HCl 및/또는 약 5 g/l의 글루코스를 포함한다. 일부 실시형태에서, 성장 배지는 표 5의 성장 배지이다.
- [0149] 특정 실시형태에서, 성장 배지는 pH가 5.5 내지 7.5이다. 일부 실시형태에서, 성장 배지는 pH가 약 6.5이다.
- [0150] 일부 실시형태에서, 성장 배지에 첨가되기 전에, 헴-함유 폴리펩타이드는 액체 혼합물로서 제조되고, 오토클레이빙 또는 여과에 의해 멸균된다. 일부 실시형태에서, 헴-함유 폴리펩타이드는 성장 배지에 첨가되고, 이어서, 이하에 기재되는 바와 같이 멸균된다.
- [0151] 일부 실시형태에서, 배지는 멸균된다. 멸균은 초고온(UHT) 처리, 오토클레이빙 또는 여과에 의한 것일 수 있다. UHT 처리는 매우 높은 온도에서 짧은 시간 동안 수행한다. UHT 범위는 135 내지 180℃일 수 있다. 예를 들어, 배지는 135℃서 10 내지 30초간 멸균될 수 있다.
- [0152] **배양 방법**
- [0153] 특정 양상에서, (예를 들어, 박테리아 조성물(예를 들어, 약제학적 조성물)에서 사용하기 위한 그리고/또는 치료적 용도를 위한) 헤모글로빈-의존성 박테리아의 성장을 용이하게 하는 방법 및/또는 조성물이 본 명세서에 제공된다. 이러한 방법은 본 명세서에 제공된 성장 배지에서 헤모글로빈-의존성 박테리아를 인큐베이션시키는 단계를 포함할 수 있다. 상기 방법은 본 명세서에 개시된 바와 같은 성장 배지의 온도 및 pH를 유지하는 단계를 포함할 수 있다. 배양시키는 단계는 상대적으로 적은 용적의 성장 배지(예를 들어, 1 l)에서 시작할 수

있으며, 여기서, 박테리아는 성장의 대수증식기에 도달하는 것이 가능하게 된다. 이러한 배양물은 더 큰 바이오매스에 도달하기 위한 추가 성장을 위해 보다 큰 용적의 성장 배지(예를 들어, 20 ℓ)에 전달될 수 있다. 바이오매스의 최종적인 양의 필요에 따라서, 이러한 전달은 1회 초과로 반복될 수 있다. 상기 방법은 바이오리액터에서 헤모글로빈-의존성 박테리아의 인큐베이션을 포함할 수 있다.

[0154] 특정 양상에서, 헤모글로빈-의존성 박테리아는 35℃ 내지 39℃의 온도에서 인큐베이션된다. 일부 실시형태에서, 헤모글로빈-의존성 박테리아는 약 37℃의 온도에서 인큐베이션된다.

[0155] 특정 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 헴-함유 폴리펩타이드가 없다는 것을 제외하고 동일한 성장 배지에서 성장하는 속도에 비해서, 헤모글로빈-의존성 박테리아가 본 명세서에 개시된 헴-함유 폴리펩타이드를 포함하는 성장 배지에서 증가된 속도로 헤모글로빈-의존성 박테리아가 성장하도록, 본 명세서에 제공된 방법 및/또는 조성물은 헤모글로빈-의존성 박테리아의 성장 속도를 증가시킨다. 일부 실시형태에서, 헤모글로빈-의존성 박테리아가 본 명세서에 개시된 헴-함유 폴리펩타이드를 포함하는 성장 배지에서 성장하는 속도는 본 명세서에 개시된 헴-함유 폴리펩타이드가 없다는 것을 제외하고 동일한 성장 배지에서 헤모글로빈-의존성 박테리아가 성장하는 속도보다 적어도 5%, 적어도 10%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 적어도 100%, 적어도 110%, 적어도 120%, 적어도 130%, 적어도 140%, 적어도 150%, 적어도 160%, 적어도 170%, 적어도 180%, 적어도 190%, 적어도 200%, 적어도 210%, 적어도 220%, 적어도 230%, 적어도 240%, 적어도 250%, 적어도 260%, 적어도 270%, 적어도 280%, 적어도 290%, 적어도 300%, 적어도 310%, 적어도 320%, 적어도 330%, 적어도 340%, 적어도 350%, 적어도 360%, 적어도 370%, 적어도 380%, 적어도 390%, 또는 적어도 400%만큼 더 높다. 일부 실시형태에서, 성장 속도는 약 200% 내지 약 400%만큼 증가된다. 속도는 주어진 시간의 양 이내에 도달되는 세포 밀도로서 측정될 수 있다(예를 들어, 600 nm 파장에서의 광학 밀도(OD600)에 의해 측정되는 바와 같음). 특정 실시형태에서, 이러한 속도는 측정되고, 박테리아 성장의 대수 증식기(또는 지수기) 동안에 비교되되, 선택적으로, 대수성장기는 초기 대수 증식기이다.

[0156] 특정 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 헴-함유 폴리펩타이드가 없다는 것을 제외하고 동일한 성장 배지에서 헤모글로빈-의존성 박테리아가 성장하는 세포 밀도에 비해서, 본 명세서에 개시된 헴-함유 폴리펩타이드를 포함하는 성장 배지에서 헤모글로빈-의존성 박테리아가 더 높은 박테리아 세포 밀도로 성장하도록, 본 명세서에 제공된 방법 및/또는 조성물은 박테리아 세포 밀도를 증가시킨다. 일부 실시형태에서, 헤모글로빈-의존성 박테리아가 본 명세서에 개시된 헴-함유 폴리펩타이드를 포함하는 성장 배지에서 성장하는 세포 밀도는 본 명세서에 개시된 헴-함유 폴리펩타이드가 없다는 것을 제외하고 동일한 성장 배지에서 헤모글로빈-의존성 박테리아가 성장하는 세포 밀도보다 적어도 5%, 적어도 10%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 적어도 100%, 적어도 110%, 적어도 120%, 적어도 130%, 적어도 140%, 적어도 150%, 적어도 160%, 적어도 170%, 적어도 180%, 적어도 190%, 적어도 200%, 적어도 210%, 적어도 220%, 적어도 230%, 적어도 240%, 적어도 250%, 적어도 260%, 적어도 270%, 적어도 280%, 적어도 290%, 적어도 300%, 적어도 310%, 적어도 320%, 적어도 330%, 적어도 340%, 적어도 350%, 적어도 360%, 적어도 370%, 적어도 380%, 적어도 390%, 또는 적어도 400%만큼 더 높다. 일부 실시형태에서, 박테리아 세포 밀도는 약 200% 내지 약 400% 더 높다. 세포 밀도는 박테리아 성장의 정지상에서(예를 들어, OD600에 의해 또는 세포 계수에 의해) 측정될 수 있되, 정지상은 초기 정지상이다. 일부 실시형태에서, 정지상은 성장 속도가 지연된 후에(예를 들어, 성장 곡선으로부터) 성장의 지수기가 이어지는 상으로서 결정된다. 다른 실시형태에서, 정지상은 성장 배지에서의 낮은 글루코스 수준에 의해 결정된다.

[0157] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법은 혐기성 분위기 하에서 헤모글로빈-의존성 박테리아를 인큐베이션시키는 단계를 포함한다. 특정 양상에서, CO₂를 포함하는 혐기성 분위기 하에서 헤모글로빈-의존성 박테리아를 배양시키는 방법이 본 명세서에 제공된다. 일부 실시형태에서, 혐기성 분위기는 1% 초과 CO₂를 포함한다. 일부 실시형태에서, 혐기성 분위기는 5% 초과 CO₂를 포함한다. 일부 실시형태에서, 혐기성 분위기는 적어도 2%, 적어도 3%, 적어도 4%, 적어도 5%, 적어도 6%, 적어도 7%, 적어도 8%, 적어도 9%, 적어도 10%, 적어도 11%, 적어도 12%, 적어도 13%, 적어도 14%, 적어도 15%, 적어도 16%, 적어도 17%, 적어도 18%, 적어도 19%, 적어도 20%, 적어도 21%, 적어도 22%, 적어도 23%, 적어도 24% 또는 적어도 25% CO₂를 포함한다. 일부 실시형태에서, 혐기성 분위기는 적어도 10%의 CO₂를 포함한다. 일부 실시형태에서, 혐기성 분위기는 적어도 20%의 CO₂를 포함한다. 일부 실시형태에서, 혐기성 분위기는 10% 내지 40%의 CO₂를 포함한다. 일부 실시형태에서, 혐기성 분위기는 20% 내지 30%의 CO₂를 포함한다. 일부 실시형태에서, 혐기성 분위기는 약 2%, 약 3%, 약 4%, 약 5%, 약 6%, 약 7%,

약 8%, 약 9%, 약 10%, 약 11%, 약 12%, 약 13%, 약 14%, 약 15%, 약 16%, 약 17%, 약 18%, 약 19%, 약 20%, 약 21%, 약 22%, 약 23%, 약 24%, 약 25%, 약 26%, 약 27%, 약 28%, 약 29%, 약 30%, 약 31%, 약 32%, 약 33%, 약 34%, 약 35%, 약 36%, 약 37%, 약 38%, 약 39% 또는 약 40% CO₂를 포함한다. 일부 실시형태에서, 혐기성 분위기는 약 25%의 CO₂를 포함한다.

[0158] 특정 양상에서, 혐기성 분위기는 N₂를 포함한다. 일부 실시형태에서, 혐기성 분위기는 95% 미만의 N₂를 포함한다. 일부 실시형태에서, 혐기성 분위기는 90% 미만의 N₂를 포함한다. 일부 실시형태에서, 혐기성 분위기는 95% 미만, 92% 미만, 90% 미만, 87% 미만, 85% 미만, 82% 미만, 80% 미만, 77% 미만의 N₂를 포함한다. 일부 실시형태에서, 혐기성 분위기는 85% 미만의 N₂를 포함한다. 일부 실시형태에서, 혐기성 분위기는 80% 미만의 N₂를 포함한다. 일부 실시형태에서, 혐기성 분위기는 65% 내지 85%의 N₂를 포함한다. 일부 실시형태에서, 혐기성 분위기는 70% 내지 80%의 N₂를 포함한다. 일부 실시형태에서, 혐기성 분위기는 약 65%, 약 66%, 약 67%, 약 68%, 약 69%, 약 70%, 약 71%, 약 72%, 약 73%, 약 74%, 약 75%, 약 76%, 약 77%, 약 78%, 약 79%, 약 80%, 약 81%, 약 82%, 약 83%, 약 84%, 약 85% N₂를 포함한다. 일부 실시형태에서, 혐기성 분위기는 약 75%의 N₂를 포함한다.

[0159] 일부 실시형태에서, 혐기성 분위기는 CO₂ 및 N₂로 본질적으로 이루어진다. 일부 실시형태에서, 혐기성 분위기는 약 25% CO₂ 및 약 75%의 N₂를 포함한다. 일부 실시형태에서, 혐기성 분위기는 약 20% CO₂ 및 약 80%의 N₂를 포함한다. 일부 실시형태에서, 혐기성 분위기는 약 30% CO₂ 및 약 70%의 N₂를 포함한다.

[0160] 따라서, 일부 실시형태에서, 통상적인 혐기성 배양 조건(예를 들어, 1% 초과와 CO₂ 수준에서, 예를 들어, 5% 초과와 CO₂ 수준에서, 약 25%의 CO₂ 수준에서)에 비해서 보다 큰 수준의 CO₂를 포함하는 혐기성 조건 하에 헤모글로빈-의존성 박테리아를 배양시키는 방법이 본 명세서에 제공된다. 특정 실시형태에서, 통상적인 혐기성 배양 조건(예를 들어, 1% 초과와 CO₂ 수준, 예컨대, 약 25% CO₂ 수준에서)에 비해서 더 큰 수준의 CO₂를 포함하는 조건 하에 배양되는 헤모글로빈-의존성 박테리아를 포함하는 바이오리액터가 본 명세서에 제공된다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법 및 조성물은 통상적인 배양 조건과 비교할 때 증가된 박테리아 수율을 초래한다.

[0161] 특정 양상에서, 통상적인 혐기성 배양 조건(예를 들어, 95% 미만의 N₂ 수준에서, 예를 들어, 90% 미만의 N₂ 수준에서, 예컨대, 약 75% N₂ 수준에서)에 비해서 보다 저수준의 N₂를 포함하는 혐기성 조건 하에 헤모글로빈-의존성 박테리아를 배양시키는 방법이 본 명세서에 제공된다. 특정 실시형태에서, 통상적인 혐기성 배양 조건(예를 들어, 95% 미만의 N₂ 수준, 예컨대, 약 75% N₂ 수준에서)에 비해서 더 낮은 수준의 N₂를 포함하는 조건 하에 배양되는 헤모글로빈-의존성 박테리아를 포함하는 바이오리액터가 본 명세서에 제공된다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법 및 조성물은 통상적인 배양 조건에 비해서 증가된 박테리아 수율을 초래한다.

[0162] 특정 양상에서, 헤모글로빈-의존성 박테리아를 배양시키는 방법이 본 명세서에 제공되며, 상기 방법은 a) 1% 초과와 CO₂를 포함하는 혐기성 기체 혼합물로 바이오리액터를 퍼지하는 단계; 및 b) 단계 a)에서 퍼지된 바이오리액터에서 헤모글로빈-의존성 박테리아를 배양시키는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, 혐기성 기체 혼합물은 1% 초과와 CO₂를 포함한다. 일부 실시형태에서, 혐기성 기체 혼합물은 적어도 약 2%, 약 3%, 약 4%, 약 5%, 약 6%, 약 7%, 약 8%, 약 9%, 약 10%, 약 11%, 약 12%, 약 13%, 약 14%, 약 15%, 약 16%, 약 17%, 약 18%, 약 19%, 약 20%, 약 21%, 약 22%, 약 23%, 약 24%, 약 25%, 약 26%, 약 27%, 약 28%, 약 29%, 약 30%, 약 31%, 약 32%, 약 33%, 약 34%, 약 35%, 약 36%, 약 37%, 약 38%, 약 39% 또는 약 40%의 CO₂를 포함한다. 일부 실시형태에서, 혐기성 기체 혼합물은 적어도 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 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% 또는 40%의 CO₂를 포함한다. 일부 실시형태에서, 혐기성 기체 혼합물은 5% 내지 35%의 CO₂, 10% 내지 40%의 CO₂, 10% 내지 30%의 CO₂, 15% 내지 30%의 CO₂, 20% 내지 30%의 CO₂, 22% 내지 28%의 CO₂, 또는 24% 내지 26%의 CO₂를 포함한다. 일부 실시형태에서, 혐기성 기체 혼합물은 5% 초과와 CO₂를 포함한다. 일부 실시형태에서, 혐기성 기체 혼합물은 적어도 10%의 CO₂를 포함한다. 일부 실시형태에서, 혐기성 기체 혼합물은 적어도 20%의 CO₂를 포함한다. 일부 실시형태에서, 혐기성 기체 혼합물은 10% 내지 40%의 CO₂를 포함한다. 일부 실시형

태에서, 혐기성 기체 혼합물은 20% 내지 30%의 CO_2 를 포함한다. 일부 실시형태에서, 혐기성 기체 혼합물은 약 25%의 CO_2 를 포함한다.

[0163] 특정 양상에서, 헤모글로빈-의존성 박테리아를 배양시키는 방법이 본 명세서에 제공되며, 상기 방법은 a) 95% 미만의 N_2 를 포함하는 혐기성 기체 혼합물로 바이오리액터를 퍼지하는 단계; 및 b) 단계 a)에서 퍼지된 바이오리액터에서 헤모글로빈-의존성 박테리아를 배양시키는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, 혐기성 기체 혼합물은 95% 미만의 N_2 를 포함한다. 일부 실시형태에서, 혐기성 기체 혼합물은 95% 미만, 92% 미만, 90% 미만, 87% 미만, 85% 미만, 82% 미만, 80% 미만, 77% 미만의 N_2 를 포함한다. 일부 실시형태에서, 기체 혼합물은 약 65%, 약 66%, 약 67%, 약 28%, 약 69%, 약 70%, 약 71%, 약 72%, 약 73%, 약 74%, 약 75%, 약 76%, 약 77%, 약 78%, 약 79%, 약 80%, 약 81%, 약 82%, 약 83%, 약 84%, 약 85% N_2 를 포함한다. 일부 실시형태에서, 혐기성 기체 혼합물은 95% 미만의 N_2 를 포함한다. 일부 실시형태에서, 혐기성 기체 혼합물은 90% 미만의 N_2 를 포함한다. 일부 실시형태에서, 혐기성 기체 혼합물은 65% 내지 85%의 N_2 를 포함한다. 일부 실시형태에서, 혐기성 기체 혼합물은 70%내지 80%의 N_2CO_2 를 포함한다. 일부 실시형태에서, 혐기성 기체 혼합물은 약 75%의 N_2 를 포함한다.

[0164] 일부 실시형태에서, 혐기성 기체 혼합물은 CO_2 및 N_2 로 본질적으로 이루어진다. 일부 실시형태에서, 혐기성 기체 혼합물은 약 25% CO_2 및 약 75%의 N_2 를 포함한다. 일부 실시형태에서, 혐기성 분위기는 약 20% CO_2 및 약 80%의 N_2 를 포함한다. 일부 실시형태에서, 혐기성 분위기는 약 30% CO_2 및 약 70%의 N_2 를 포함한다.

[0165] 일부 실시형태에서, 혐기성 기체 혼합물은 CO_2 와 N_2 를 약 1:99, 약 2:98, 약 3:97, 약 4:96, 약 5:95, 약 6:94, 약 7:93, 약 8:92, 약 9:91, 약 10:90, 11:89, 약 12:88, 약 13:87, 약 14:86, 약 15:85, 약 16:84, 약 17:83, 약 18:82, 약 19:81, 약 20:80, 21:79, 약 22:78, 약 23:77, 약 24:76, 약 25:75, 약 26:74, 약 27:73, 약 28:72, 약 29:71, 약 30:70, 31:69, 약 32:68, 약 33:67, 약 34:66, 약 35:65, 약 36:64, 약 37:63, 약 38:62, 약 39:61, 또는 약 40:50의 CO_2 대 N_2 의 비로 포함한다. 일부 실시형태에서, 혼합된 기체 조성물은 CO_2 와 N_2 를 약 25:75의 비로 포함하는 바이오리액터에서의 분위기를 제공한다.

[0166] 일부 실시형태에서, 혐기성 기체 혼합물은 배양하는 동안 바이오리액터에 지속적으로 첨가된다. 일부 실시형태에서, 지속적으로 첨가된 혐기성 기체 혼합물은 0.01 내지 0.1 vvm의 속도로 첨가된다. 일부 실시형태에서, 지속적으로 첨가된 혐기성 기체 혼합물은 0.02vvm의 속도로 첨가된다. 일부 실시형태에서, 지속적으로 첨가된 혐기성 기체 혼합물은 위에서 기재한 기체 혼합물 중 임의의 하나를 포함한다.

[0167] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 방법은 성장 배지를 헤모글로빈-의존성 박테리아로 접종하는 단계를 추가로 포함하되, 박테리아는 본 명세서에 제공된 방법에 따라 성장 배지에서 배양된다. 일부 실시형태에서, 접종된 헤모글로빈-의존성 박테리아의 용적은 0.01% 내지 10% v/v의 성장 배지(예를 들어, 약 0.1% v/v의 성장 배지, 약 0.5% v/v의 성장 배지, 약 1% v/v의 성장 배지, 약 5% v/v의 성장 배지)이다. 일부 실시형태에서, 헤모글로빈-의존성 박테리아의 용적은 약 1 mL이다.

[0168] 일부 실시형태에서, 접종물은 성장이 모니터링되는 플라스크에서 또는 더 작은 바이오리액터에서 제조될 수 있다. 예를 들어, 접종물 크기는 총 바이오리액터 용적의 대략 0.1% v/v 내지 5% v/v일 수 있다. 일부 실시형태에서, 접종물은 0.1 내지 3% v/v, 0.1 내지 1% v/v, 0.1 내지 0.5% v/v, 또는 0.5 내지 1% v/v의 총 바이오리액터 용적이다. 일부 실시형태에서, 접종물은 약 0.1% v/v, 약 0.2% v/v, 약 0.3% v/v, 약 0.4%, v/v, 약 0.5% v/v, 약 0.6% v/v, 약 0.7% v/v, 약 0.8% v/v, 약 0.9% v/v, 약 1% v/v, 약 1.5% v/v, 약 2% v/v, 약 2.5% v/v, 약 3% v/v, 약 4%, v/v, 또는 약 5% v/v의 총 바이오리액터 용적이다.

[0169] 일부 실시형태에서, 접종 전에, 바이오리액터는 목적하는 pH 및 온도에서 성장 배지에 의해 제조된다. 배양 배지의 초기 pH는 공정 설정점과 다를 수 있다. 낮은 세포 농도에서 pH 스트레스가 유해할 수 있으며; 초기 pH는 pH 7.5 내지 공정 설정-점 사이일 수 있다. 예를 들어, pH는 4.5 내지 8.0, 바람직하게는 6.5에서 설정될 수 있다. 발효 동안 pH는 수산화나트륨, 수산화칼륨 또는 수산화암모늄의 사용을 통해 제어될 수 있다. 온도는 25°C 내지 45°C, 예를 들어 37°C에서 제어될 수 있다.

[0170] 일부 실시형태에서, 균주 및 접종물 크기에 따라, 바이오리액터 발효 시간이 달라질 수 있다. 예를 들어, 발효 시간은 5시간 내지 48시간에서 변할 수 있다. 일부 실시형태에서, 발효 시간은 5시간 내지 24시간, 8시간 내지

24시간, 8시간 내지 18시간, 8시간 내지 16시간, 8시간 내지 14시간, 10시간 내지 24시간, 10시간 내지 18시간, 10시간 내지 16시간, 10시간 내지 14시간, 10시간 내지 12시간, 12시간 내지 24시간, 12시간 내지 18시간, 12시간 내지 16시간, or 12시간 내지 14시간일 수 있다.

[0171] 일부 실시형태에서, 헤모글로빈-의존성 박테리아를 배양시키는 단계는 50 내지 300의 RPM에서 배양물을 교반하는 것을 포함한다. 일부 실시형태에서, 헤모글로빈-의존성 박테리아는 약 150의 RPM에서 교반된다.

[0172] 예를 들어, 일부 실시형태에서, 배양시키는 방법은 적어도 5시간(예를 들어, 적어도 10시간) 동안 헤모글로빈-의존성 박테리아를 배양시키는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, 헤모글로빈-의존성 박테리아는 10 내지 24시간 동안 배양된다. 일부 실시형태에서, 헤모글로빈-의존성 박테리아는 14 내지 16시간 동안 배양된다. 일부 실시형태에서, 상기 방법은 배양된 박테리아의 약 5% v/v를 성장 배지에서 접종하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 실시형태에서, 성장 배지는 약 20 ℓ의 용적이다. 일부 실시형태에서, 헤모글로빈-의존성 박테리아는 10 내지 24시간 동안 배양된다. 일부 실시형태에서, 헤모글로빈-의존성 박테리아는 12 내지 14시간 동안 배양된다. 일부 실시형태에서, 상기 방법은 배양된 박테리아의 약 0.5% v/v를 성장 배지에서 접종하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 실시형태에서, 성장 배지는 약 3500 ℓ의 용적이다. 일부 실시형태에서, 헤모글로빈-의존성 박테리아는 10 내지 24시간 동안 배양된다. 일부 실시형태에서, 헤모글로빈-의존성 박테리아는 12 내지 14시간 동안 배양된다. 일부 실시형태에서, 헤모글로빈-의존성 박테리아는 적어도 정지상에 도달될 때까지 배양된다.

[0173] 특정 실시형태에서, 배양시키는 방법은 배양된 박테리아를 채취하는 단계를 추가로 포함한다. 채취 시간은 글루코스 수준이 2 g/ℓ 미만이거나 또는 정지상에 도달될 때 중 하나를 기준으로 할 수 있다. 방법은 (예를 들어, 세포 페이스트를 생성시키기 위해서) 수거 후 배양된 박테리아를 원심분리시키는 단계를 더 포함한다. 상기 방법은 상기 세포 슬러리를 동결건조시켜 분말을 생성하는 단계를 추가로 포함한다. 상기 방법은 상기 세포 슬러리를 동결건조시켜 분말을 생성하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 실시형태에서, 상기 방법은 분말에 감마 방사선을 조사하는 단계를 추가로 포함한다.

[0174] 예를 들어, 일부 실시형태에서, 일단 발효가 완료되면, 배양물은 (예를 들어, 10℃까지) 냉각되고, 원심분리되어 세포 페이스트를 수집한다. 안정제가 세포 페이스트에 첨가되고, 철저히 혼합될 수 있다. 채취는 지속적인 원심분리에 의해 수행될 수 있다. 생성물은 원하는 최종 농도까지 다양한 부형제와 함께 재현탁될 수 있다. 부형제는 동결 건조 동안 동결 보호 또는 보호를 위해 첨가될 수 있다. 부형제는 수크로스, 트레할로스 또는 락토스를 포함할 수 있지만, 이들로 제한되지 않으며, 이들은 대안적으로 완충제 및 항산화제와 혼합될 수 있다. 동결 건조 전에, 세포 펠렛의 점적은 부형제와 혼합되고, 액체 질소에 침지될 수 있다.

[0175] 특정 실시형태에서, 세포 슬러리는 동결건조될 수 있다. 생 박테리아를 포함한 물질의 동결건조는 1차 건조로 시작될 수 있다. 1차 건조 단계 중에, 얼음이 제거된다. 여기서, 진공이 생성되고 얼음을 승화시키기 위해서 물질에 적절한 양의 열을 공급한다. 2차 건조 단계 중에, 생성물에 결합된 물 분자가 제거될 수 있다. 여기서, 물 분자와 생성물 물질 사이에 형성된 물리-화학적 상호작용을 파괴하기 위해서 온도가 1차 건조 단계에서보다 높아진다. 이 단계 중에 탈착을 향상시키기 위해 압력을 더 낮출 수도 있다. 동결건조 공정이 완료된 후, 챔버는 질소와 같은 비활성 기체로 채워질 수 있다. 생성물은 건조한 조건하에 동결 건조기 내에서 밀봉되어, 대기 중 물과 오염물질에 노출되는 것이 방지될 수 있다. 동결건조된 물질은 감마 조사(예를 들어, 17.5 kGy)될 수 있다.

[0176] 바이오리액터

[0177] 특정 양상에서, 본 명세서에 제공된 성장 배지(즉, 본 명세서에 개시된 헴-함유 폴리펩타이드(예를 들어, 동물로부터 공급되지 않은 헴-함유 폴리펩타이드)를 포함하는 성장 배지) 및/또는 (예를 들어, 박테리아 조성물(예를 들어, 약제학적 조성물)에서 사용하기 위한 그리고/또는 치료적 용도를 위한) 본 명세서에 제공된 헤모글로빈-의존성 박테리아를 포함하는 바이오리액터가 본 명세서에 제공된다. 일부 실시형태에서, 헤모글로빈-의존성 박테리아는 프레보텔라 박테리아(예를 들어, 본 명세서에 제공된 프레보텔라 균주)이다. 일부 실시형태에서, 이러한 바이오리액터에서 박테리아를 배양시키는 방법이 본 명세서에 제공된다.

[0178] 특정 실시형태에서, 바이오리액터는 상기 언급한 혐기성 조건 하에 있다. 특정 양상에서, 상기 개시된 혐기성 분위기 하에서 헤모글로빈-의존성 박테리아를 포함하는 바이오리액터가 본 명세서에 제공된다. 특정 양상에서, 다양한 크기의 바이오리액터가 본 명세서에 제공된다. 일부 실시형태에서, 바이오리액터는 적어도 1 ℓ의 용적, 적어도 5 ℓ의 용적, 적어도 10 ℓ의 용적, 적어도 15 ℓ의 용적, 적어도 20 ℓ의 용적, 적어도 30 ℓ의 용적, 적어도 40 ℓ의 용적, 적어도 50 ℓ의 용적, 적어도 100 ℓ의 용적, 적어도 200 ℓ의 용적, 적어도 250 ℓ의 용

적, 적어도 500 ℓ의 용적, 적어도 750 ℓ의 용적, 적어도 1000 ℓ의 용적, 적어도 1500 ℓ의 용적, 적어도 2000 ℓ의 용적, 적어도 2500 ℓ의 용적, 적어도 3000 ℓ의 용적, 적어도 3500 ℓ의 용적, 적어도 4000 ℓ의 용적, 적어도 5000 ℓ의 용적, 적어도 7500 ℓ의 용적, 적어도 10,000 ℓ의 용적, 적어도 15,000 ℓ의 용적 또는 적어도 20,000 ℓ의 용적이다. 일부 실시형태에서, 바이오리액터는 약 1 ℓ의 용적, 약 5 ℓ의 용적, 약 10 ℓ의 용적, 약 15 ℓ의 용적, 약 20 ℓ의 용적, 약 30 ℓ의 용적, 약 40 ℓ의 용적, 약 50 ℓ의 용적, 약 100 ℓ의 용적, 약 200 ℓ의 용적, 약 250 ℓ의 용적, 약 500 ℓ의 용적, 약 750 ℓ의 용적, 약 1000 ℓ의 용적, 약 1500 ℓ의 용적, 약 2000 ℓ의 용적, 약 2500 ℓ의 용적, 약 3000 ℓ의 용적, 약 3500 ℓ의 용적, 약 4000 ℓ의 용적, 약 5000 ℓ의 용적, 약 7500 ℓ의 용적, 약 10,000 ℓ의 용적, 약 15,000 ℓ의 용적 또는 약 20,000 ℓ의 용적이다.

[0179] 예시적인 실시형태

[0180] 예시적인 실시형태 1에 따르면, 헤모글로빈-의존성 박테리아를 배양시키는 방법으로서, 헴-함유 폴리펩타이드를 포함하는 성장 배지에서 헤모글로빈-의존성 박테리아를 인큐베이션시키는 단계를 포함하되, 헴-함유 폴리펩타이드는: (i) 물고기 폴리펩타이드; (ii) 조류 폴리펩타이드; 또는 (iii) 비-동물-유래 폴리펩타이드인 방법이 본 명세서에 제공된다.

[0181] 예시적인 실시형태 2에 따르면, 실시형태 1의 방법에 있어서, 헴-함유 폴리펩타이드는 헤모글로빈인 방법이 본 명세서에 제공된다.

[0182] 예시적인 실시형태 3에 따르면, 실시형태 2에 있어서, 헤모글로빈은 공생 헤모글로빈, 비-공생 헤모글로빈 및/또는 절단된 헤모글로빈인 방법이 본 명세서에 제공된다.

[0183] 예시적인 실시형태 4에 따르면, 실시형태 1에 있어서, 헴-함유 폴리펩타이드는 레그헤모글로빈인 방법이 본 명세서에 제공된다.

[0184] 예시적인 실시형태 5에 따르면, 실시형태 1에 있어서, 헴-함유 폴리펩타이드는 미오글로빈인 방법이 본 명세서에 제공된다.

[0185] 예시적인 실시형태 6에 따르면, 실시형태 1 내지 5 중 어느 하나에 있어서, 헴-함유 폴리펩타이드는 물고기 폴리펩타이드인 방법이 본 명세서에 제공된다.

[0186] 예시적인 실시형태 7에 따르면, 실시형태 6에 있어서, 물고기 폴리펩타이드는 어류로부터 정제된 방법이 본 명세서에 제공된다.

[0187] 예시적인 실시형태 8에 따르면, 실시형태 7에 있어서, 어류는 초어, 멸치, 큰머리잉어, 잉어, 명태, 오레오크로미스, 대두어, 가다랑어, 카틀라, 붕어, 살모, 청어, 고등어, 라베오, 트리키우루스, 대구, 사르디나, 말로투스, 카노스, 고등어, 연어, 청어, 프로캄바루스, 브레보오르티아, 밴댕이, 강청어, 가물치, 대구, 쾡치, 전갱이, 농어, 멜라노그람무스, 메기, 스프라투스, 시리누스, 이크타룰루스, 마이크로메시스티우스, 테누알로사, 갯장어, 정어리, 세텐그라우리스, 폴라키우스, 점다랑어, 줄무늬고등어, 드렁허리, 민대구, 줄무늬고등어, 미꾸리, 쏘가리, 선농어, 정어리, 물천구, 삼치, 에트말로사, 오레오크로미스, 브레보오르티아, 오피스 토네마, 새가라지, 셀라로이데스 또는 까나리 속인 방법이 본 명세서에 제공된다.

[0188] 예시적인 실시형태 9에 따르면, 실시형태 6에 있어서, 물고기 폴리펩타이드는 재조합적으로 발현된 방법이 본 명세서에 제공된다.

[0189] 예시적인 실시형태 10에 따르면, 실시형태 1 내지 5 중 어느 하나에 있어서, 헴-함유 폴리펩타이드는 조류 폴리펩타이드인 방법이 본 명세서에 제공된다.

[0190] 예시적인 실시형태 11에 따르면, 실시형태 10에 있어서, 조류 폴리펩타이드는 새로부터 정제된 방법이 본 명세서에 제공된다.

[0191] 예시적인 실시형태 12에 따르면, 실시형태 11에 있어서, 새는 갈루스, 멜레아그리스, 오리, 기러기, 흑기러기, 흰기러기, 아겔라스테스, 누미다, 구테라, 아크틸리움 또는 콜럼바 속인 방법이 본 명세서에 제공된다.

[0192] 예시적인 실시형태 13에 따르면, 실시형태 10에 있어서, 조류 폴리펩타이드는 재조합적으로 발현된 방법이 본 명세서에 제공된다.

[0193] 예시적인 실시형태 14에서, 실시형태 1 내지 5 중 어느 하나에 있어서, 헴-함유 폴리펩타이드는 비-동물-유래

폴리펩타이드인 방법이 본 명세서에 제공된다.

- [0194] 예시적인 실시형태 15에서, 실시형태 14에 있어서, 비-동물-유래 폴리펩타이드는 식물(예를 들어, 콩), 박테리아, 사이아노박테리아, 진균, 조류, 곡물, 협과 및/또는 원생동물로부터 정제된 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0195] 예시적인 실시형태 16에 따르면, 실시형태 14 또는 15에 있어서, 비-동물-유래 폴리펩타이드는 아라비도시스, 니코티아나, 아시도보락스, 아퀴팩스, 씨모필러스, 바실러스, 에스케리키아, 브레비바실러스, 코리네박테륨, 프리고리박테륨, 메틸아시디필룸, 리조븀, 시네코코커스, 시네코시스티스, 노스톡, 푸사리움, 아스퍼질러스, 사카로마이세스, 피키아, 쉬조사카로마이세스, 트리코더마, 마이셀리오프테라, 클루이베라, 클라미도모나스, 오리자, 마그나포르테, 제아, 호르데움, 글리신, 시세르, 파세올루스, 루피누스, 메디카고, 브라시카, 트리티쿰, 고시피움, 지자니아, 헬리안투스, 베타, 페니세툼, 케노포디움, 세사뮴, 리눔, 비냐, 리시너스, 피섬, 테트라하이메나 또는 파라메시움 속의 적어도 하나의 유기체로부터 정제된 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0196] 예시적인 실시형태 17에 따르면, 실시형태 14 내지 16 중 어느 하나에 있어서, 비-동물-유래 폴리펩타이드는 콩 레그헤모글로빈인 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0197] 예시적인 실시형태 18에 따르면, 실시형태 17에 있어서, 콩 레그헤모글로빈은 콩 뿌리 또는 콩 뿌리혹으로부터 정제된 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0198] 예시적인 실시형태 19에 따르면, 실시형태 14에 있어서, 비-동물-유래 폴리펩타이드는 재조합적으로 발현된 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0199] 예시적인 실시형태 20에 따르면, 실시형태 1 내지 5, 14 및 19 중 어느 하나에 있어서, 헴-함유 폴리펩타이드는 서열번호 1 내지 29, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 114(예를 들어, 서열번호 4 또는 114) 중 임의의 하나 또는 이들의 조합의 아미노산 서열과 적어도 70% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0200] 예시적인 실시형태 21에 따르면, 실시형태 20에 있어서, 헴-함유 폴리펩타이드는 서열번호 1 내지 29, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 114(예를 들어, 서열번호 4 또는 114) 중 임의의 하나 또는 이들의 조합의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성(또는 적어도 99.5% 또는 100%)을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0201] 예시적인 실시형태 22에 따르면, 실시형태 9, 13 및 19 중 어느 하나에 있어서, 재조합적으로 발현된 폴리펩타이드는 이중성 폴리펩타이드를 포함하는 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0202] 예시적인 실시형태 23에 따르면, 실시형태 22에 있어서, 이중성 폴리펩타이드는 히스티딘 태그, TAP(탠덤 친화도 정제) 태그, TEV 절단 부위, FLAG 태그, GST 태그 및/또는 면역글로불린 도메인을 포함하는 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0203] 예시적인 실시형태 24에 따르면, 실시형태 9, 13 및 19 내지 23 중 어느 하나에 있어서, 재조합 폴리펩타이드는 숙주 세포에서 외인성 핵산으로부터 발현되고 정제된 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0204] 예시적인 실시형태 25에 따르면, 실시형태 24에 있어서, 외인성 핵산은 벡터에 있는 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0205] 예시적인 실시형태 26에 따르면, 실시형태 25에 있어서, 벡터는 발현 벡터인 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0206] 예시적인 실시형태 27에 따르면, 실시형태 24 내지 26 중 어느 하나에 있어서, 숙주 세포는 박테리아, 효모, 곤충 또는 포유류 세포주인 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0207] 예시적인 실시형태 28에 따르면, 실시형태 27에 있어서, 숙주 세포는 피키아 파스토리스 또는 에스케리키아 콜라이인 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0208] 예시적인 실시형태 29에 따르면, 실시형태 19 내지 28 중 어느 하나에 있어서, 헴-함유 폴리펩타이드는 피키아 파스토리스에서 재조합적으로 발현된 콩 레그헤모글로빈인 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0209] 예시적인 실시형태 30에 따르면, 실시형태 1 내지 29 중 어느 하나에 있어서, 헤모글로빈-의존성 박테리아는 악티노마이세스, 알리스티페스, 아나에로부터리쿰, 바실러스, 박테로이데스, 클로아시바실러스, 클로스트리디움, 콜린셀라, 큐티박테리움, 에이센베르그엘라, 에리시펠로트리카세애, 유박테리움/모기박테리움, 파칼리박테리움, 푸르니에렐라, 푸소박테리움, 메가스파에라, 파라박테로이데스, 펩토니필러스, 펩토스트렙토코커스, 포르피로모

나스, 프레보텔라, 프로피오니박테리움, 라리마이크로비움, 서틀워티아, 투리시박터 또는 베일로넬라 속의 박테리아인 방법이 본 명세서에 제공된다.

- [0210] 예시적인 실시형태 31에 따르면, 실시형태 1 내지 29 중 어느 하나에 있어서, 헤모글로빈-의존성 박테리아는 프레보텔라 속인 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0211] 예시적인 실시형태 32에 따르면, 실시형태 31에 있어서, 헤모글로빈-의존성 박테리아는 프레보텔라 알벤시스, 프레보텔라 암니, 프레보텔라 베르겐시스, 프레보텔라 비비아, 프레보텔라 브레비스, 프레보텔라 브리안티, 프레보텔라 부카에, 프레보텔라 부칼리스, 프레보텔라 콕리, 프레보텔라 덴탈리스, 프레보텔라 덴티콜라, 프레보텔라 디시엔스, 프레보텔라 히스티콜라, 프레보텔라 인터메디아, 프레보텔라 마쿨로사, 프레보텔라 마르쉬, 프레보텔라 멜라니노게니카, 프레보텔라 미칸스, 프레보텔라 멀티포르미스, 프레보텔라 니그레센스, 프레보텔라 오탈리스, 프레보텔라 오리스, 프레보텔라 오울로럼, 프레보텔라 팔렌스, 프레보텔라 살리바에, 프레보텔라 스테르코레아, 프레보텔라 탄네라에, 프레보텔라 티모넬시스, 프레보텔라 제주니, 프레보텔라 아우란티아카, 프레보텔라 바로니아에, 프레보텔라 콜로란스, 프레보텔라 코르포리스, 프레보텔라 덴타시니, 프레보텔라 에노에카, 프레보텔라 팔세니, 프레보텔라 푸스카, 프레보텔라 헤파리놀리티카, 프레보텔라 로에스케이, 프레보텔라 멀티사카리보락스, 프레보텔라 난세이엔시스, 프레보텔라 오리자에, 프레보텔라 팔루디비벤스, 프레보텔라 플레우리티디스, 프레보텔라 루미니콜라, 프레보텔라 사카로리티카, 프레보텔라 스코포스, 프레보텔라 샤히, 프레보텔라 주글레오포르만스 또는 프레보텔라 베로탈리스인 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0212] 예시적인 실시형태 33에 따르면, 실시형태 31에 있어서, 헤모글로빈-의존성 박테리아는 프레보텔라 히스티콜라 종인 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0213] 예시적인 실시형태 34에 따르면, 실시형태 31에 있어서, 상기 프레보텔라는 상기 프레보텔라 균주 B 50329(NRRL 수탁 번호 B 50329) 또는 프레보텔라 균주 C(PTA-126140)의 뉴클레오타이드 서열과 적어도 99%의 게놈, 16S 및/또는 CRISPR 서열 동일성을 포함하는 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0214] 예시적인 실시형태 35에 따르면, 실시형태 31에 있어서, 상기 프레보텔라는 상기 프레보텔라 균주 B 50329(NRRL 수탁 번호 B 50329) 또는 프레보텔라 균주 C(PTA-126140)의 뉴클레오타이드 서열과 적어도 99.5%의 게놈, 16S 및/또는 CRISPR 서열 동일성을 포함하는 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0215] 예시적인 실시형태 36에 따르면, 실시형태 31에 있어서, 상기 프레보텔라는 상기 프레보텔라 균주 B 50329(NRRL 수탁 번호 B 50329) 또는 프레보텔라 균주 C(PTA-126140)인 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0216] 예시적인 실시형태 37에 따르면, 실시형태 31 내지 36 중 어느 하나에 있어서, 헤모글로빈-의존성 박테리아는 표 1에 열거된 하나 이상의 단백질을 포함하는 프레보텔라 박테리아의 균주인 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0217] 예시적인 실시형태 38에 따르면, 실시형태 31 내지 37 중 어느 하나에 있어서, 헤모글로빈-의존성 박테리아는 표 2에 열거된 단백질이 실질적으로 없는 프레보텔라의 균주로부터 유래된 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0218] 예시적인 실시형태 39에 따르면, 실시형태 1 내지 38 중 어느 하나에 있어서, 상기 헤모글로빈-의존성 박테리아는, 상기 헴-함유 폴리펩타이드가 없다는 것을 제외하고 동일한 성장 배지에서 상기 헤모글로빈-의존성 박테리아가 성장하는 속도에 비해서, 헴-함유 폴리펩타이드를 포함하는 성장 배지에서 증가된 속도로 성장하는 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0219] 예시적인 실시형태 40에 따르면, 실시형태 39에 있어서, 헴-함유 폴리펩타이드를 포함하는 상기 성장 배지에서 상기 헤모글로빈-의존성 박테리아가 성장하는 상기 속도는 헴-함유 폴리펩타이드가 없다는 것을 제외하고 동일한 성장 배지에서 상기 헤모글로빈-의존성 박테리아가 성장하는 상기 속도보다 적어도 50% 더 높은 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0220] 예시적인 실시형태 41에 따르면, 실시형태 39에 있어서, 헴-함유 폴리펩타이드를 포함하는 상기 성장 배지에서 상기 헤모글로빈-의존성 박테리아가 성장하는 상기 속도는 헴-함유 폴리펩타이드가 없다는 것을 제외하고 동일한 성장 배지에서 상기 헤모글로빈-의존성 박테리아가 성장하는 상기 속도보다 적어도 100% 더 높은 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0221] 예시적인 실시형태 42에 따르면, 실시형태 39에 있어서, 헴-함유 폴리펩타이드를 포함하는 상기 성장 배지에서 상기 헤모글로빈-의존성 박테리아가 성장하는 상기 속도는 헴-함유 폴리펩타이드가 없다는 것을 제외하고 동일한 성장 배지에서 상기 헤모글로빈-의존성 박테리아가 성장하는 상기 속도보다 200% 내지 400% 더 높은 방법이

본 명세서에 제공된다.

- [0222] 예시적인 실시형태 43에 따르면, 실시형태 39에 있어서, 헴-함유 폴리펩타이드를 포함하는 상기 성장 배지에서 상기 헤모글로빈-의존성 박테리아가 성장하는 상기 속도는 헴-함유 폴리펩타이드가 없다는 것을 제외하고 동일한 성장 배지에서 상기 헤모글로빈-의존성 박테리아가 성장하는 상기 속도보다 적어도 300% 더 높은 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0223] 예시적인 실시형태 44에 따르면, 실시형태 1 내지 43 중 어느 하나에 있어서, 상기 헤모글로빈-의존성 박테리아는, 상기 헴-함유 폴리펩타이드가 없다는 것을 제외하고 동일한 성장 배지에서 상기 헤모글로빈-의존성 박테리아가 성장하는 세포 밀도에 비해서, 헴-함유 폴리펩타이드를 포함하는 성장 배지에서 더 높은 세포 밀도로 성장하는 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0224] 예시적인 실시형태 45에 따르면, 실시형태 44에 있어서, 헴-함유 폴리펩타이드를 포함하는 상기 성장 배지에서 상기 헤모글로빈-의존성 박테리아가 성장하는 세포 밀도는 헴-함유 폴리펩타이드가 없다는 것을 제외하고 동일한 성장 배지에서 상기 헤모글로빈-의존성 박테리아가 성장하는 세포 밀도보다 적어도 50% 더 높은 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0225] 예시적인 실시형태 46에 따르면, 실시형태 44에 있어서, 헴-함유 폴리펩타이드를 포함하는 상기 성장 배지에서 상기 헤모글로빈-의존성 박테리아가 성장하는 세포 밀도는 헴-함유 폴리펩타이드가 없다는 것을 제외하고 동일한 성장 배지에서 상기 헤모글로빈-의존성 박테리아가 성장하는 세포 밀도보다 적어도 100% 더 높은 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0226] 예시적인 실시형태 47에 따르면, 실시형태 44에 있어서, 헴-함유 폴리펩타이드를 포함하는 상기 성장 배지에서 상기 헤모글로빈-의존성 박테리아가 성장하는 세포 밀도는 헴-함유 폴리펩타이드가 없다는 것을 제외하고 동일한 성장 배지에서 상기 헤모글로빈-의존성 박테리아가 성장하는 세포 밀도보다 적어도 200% 내지 400% 더 높은 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0227] 예시적인 실시형태 48에 따르면, 실시형태 44에 있어서, 헴-함유 폴리펩타이드를 포함하는 상기 성장 배지에서 상기 헤모글로빈-의존성 박테리아가 성장하는 세포 밀도는 헴-함유 폴리펩타이드가 없다는 것을 제외하고 동일한 성장 배지에서 상기 헤모글로빈-의존성 박테리아가 성장하는 세포 밀도보다 적어도 300% 더 높은 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0228] 예시적인 실시형태 49에 따르면, 실시형태 1 내지 48 중 어느 하나에 있어서, 상기 방법은 1% 초과 CO_2 를 포함하는 혐기성 분위기 하에서 상기 헤모글로빈-의존성 박테리아를 인큐베이션시키는 단계를 포함하는 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0229] 예시적인 실시형태 50에 따르면, 실시형태 49에 있어서, 혐기성 분위기는 적어도 10%의 CO_2 를 포함하는 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0230] 예시적인 실시형태 51에 따르면, 실시형태 49에 있어서, 혐기성 분위기는 적어도 20%의 CO_2 를 포함하는 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0231] 예시적인 실시형태 52에 따르면, 실시형태 49에 있어서, 혐기성 분위기는 10% 내지 40%의 CO_2 를 포함하는 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0232] 예시적인 실시형태 53에 따르면, 실시형태 49에 있어서, 혐기성 분위기는 20% 내지 30%의 CO_2 를 포함하는 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0233] 예시적인 실시형태 54에 따르면, 실시형태 49에 있어서, 혐기성 분위기는 약 25%의 CO_2 를 포함하는 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0234] 예시적인 실시형태 55에 따르면, 실시형태 49 내지 54 중 어느 하나에 있어서, 혐기성 분위기는 CO_2 및 N_2 로 본질적으로 이루어진 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0235] 예시적인 실시형태 56에 따르면, 실시형태 49에 있어서, 혐기성 분위기는 약 25% CO_2 및 약 75% N_2 를 포함하는 방법이 본 명세서에 제공된다.

- [0236] 예시적인 실시형태 57에 따르면, 실시형태 46에 있어서, 상기 방법은 a) 1% 초과 CO_2 를 포함하는 혐기성 기체 혼합물로 바이오리액터를 퍼지하는 단계; 및 b) 단계 a)에서 퍼지된 바이오리액터에서 헤모글로빈-의존성 박테리아를 인큐베이션시키는 단계를 포함하는 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0237] 예시적인 실시형태 58에 따르면, 실시형태 57에 있어서, 혐기성 기체 혼합물은 적어도 10%의 CO_2 를 포함하는 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0238] 예시적인 실시형태 59에 따르면, 실시형태 57에 있어서, 혐기성 기체 혼합물은 적어도 20%의 CO_2 를 포함하는 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0239] 예시적인 실시형태 60에 따르면, 실시형태 57에 있어서, 혐기성 기체 혼합물은 10% 내지 40%의 CO_2 를 포함하는 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0240] 예시적인 실시형태 61에 따르면, 실시형태 57에 있어서, 혐기성 기체 혼합물은 20% 내지 30%의 CO_2 를 포함하는 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0241] 예시적인 실시형태 62에 따르면, 실시형태 57에 있어서, 혐기성 기체 혼합물은 약 25%의 CO_2 를 포함하는 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0242] 예시적인 실시형태 63에 따르면, 실시형태 57 내지 62 중 어느 하나에 있어서, 혐기성 기체 혼합물은 CO_2 및 N_2 로 본질적으로 이루어진 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0243] 예시적인 실시형태 64에 따르면, 실시형태 57에 있어서, 혐기성 기체 혼합물은 약 25% CO_2 및 약 75% N_2 를 포함하는 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0244] 예시적인 실시형태 65에 따르면, 실시형태 57 내지 64 중 어느 하나에 있어서, 상기 바이오리액터는 약 1 ℓ, 약 20 ℓ, 약 3,500 ℓ, 또는 약 20,000 ℓ 바이오리액터인 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0245] 예시적인 실시형태 66에 따르면, 실시형태 57 내지 65 중 어느 하나에 있어서, 상기 방법은 성장 배지를 헤모글로빈-의존성 박테리아로 접종시키는 단계를 더 포함하되, 상기 접종 단계는 단계 b)에 선행하는 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0246] 예시적인 실시형태 67에 따르면, 실시형태 66에 있어서, 상기 헤모글로빈-의존성 박테리아의 용적은 상기 성장 배지의 약 0.1% v/v인 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0247] 예시적인 실시형태 68에 따르면, 실시형태 66에 있어서, 상기 성장 배지는 약 1 ℓ의 용적인 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0248] 예시적인 실시형태 69에 따르면, 실시형태 66에 있어서, 상기 헤모글로빈-의존성 박테리아의 용적은 약 1 ml인 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0249] 예시적인 실시형태 70에 따르면, 실시형태 57 내지 69 중 어느 하나에 있어서, 상기 헤모글로빈-의존성 박테리아는 10 내지 24시간 동안 인큐베이션되는 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0250] 예시적인 실시형태 71에 따르면, 실시형태 70에 있어서, 헤모글로빈-의존성 박테리아는 14 내지 16시간 동안 인큐베이션되는 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0251] 예시적인 실시형태 72에 따르면, 실시형태 70 또는 71에 있어서, 상기 방법은 성장 배지에서 상기 배양된 박테리아의 약 5% v/v를 접종하는 단계를 더 포함하는 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0252] 예시적인 실시형태 73에 따르면, 실시형태 72에 있어서, 상기 성장 배지는 약 20 ℓ의 용적인 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0253] 예시적인 실시형태 74에 따르면, 실시형태 72 또는 73에 있어서, 헤모글로빈-의존성 박테리아는 10 내지 24시간 동안 인큐베이션되는 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0254] 예시적인 실시형태 75에 따르면, 실시형태 74에 있어서, 헤모글로빈-의존성 박테리아는 12 내지 14시간 동안 인큐베이션되는 방법이 본 명세서에 제공된다.

- [0255] 예시적인 실시형태 76에 따르면, 실시형태 74 또는 75에 있어서, 상기 방법은 성장 배지에서 상기 배양된 박테리아의 약 0.5% v/v를 접종하는 단계를 더 포함하는 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0256] 예시적인 실시형태 77에 따르면, 실시형태 76에 있어서, 상기 성장 배지는 약 3500 ℓ의 용적인 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0257] 예시적인 실시형태 78에 따르면, 실시형태 76 또는 77에 있어서, 헤모글로빈-의존성 박테리아는 10 내지 24시간 동안 인큐베이션되는 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0258] 예시적인 실시형태 79에 따르면, 실시형태 78에 있어서, 헤모글로빈-의존성 박테리아는 12 내지 14시간 동안 인큐베이션되는 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0259] 예시적인 실시형태 80에 따르면, 실시형태 1 내지 79 중 어느 하나에 있어서, 상기 성장 배지는 효모 추출물, 소이 펩톤 A2SC 19649, 소이 펩톤 E110 19885, 인산이칼륨, 인산일칼륨, L-시스테인-HCl, 염화암모늄, 글루시텍스 21 D 및 글루코스를 포함하는 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0260] 예시적인 실시형태 81에 따르면, 실시형태 80에 있어서, 상기 성장 배지는 5 g/ℓ 내지 15g/ℓ의 효모 추출물 19512를 포함하는 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0261] 예시적인 실시형태 82에 따르면, 실시형태 80에 있어서, 상기 성장 배지는 약 10 g/ℓ의 효모 추출물 19512를 포함하는 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0262] 예시적인 실시형태 83에 따르면, 실시형태 80 내지 82 중 어느 하나에 있어서, 상기 성장 배지는 10 g/ℓ 내지 15 g/ℓ의 소이 펩톤 A2SC 19649를 포함하는 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0263] 예시적인 실시형태 84에 따르면, 실시형태 83에 있어서, 상기 성장 배지는 약 12.5 g/ℓ 소이 펩톤 A2SC 19649를 포함하는 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0264] 예시적인 실시형태 85에 따르면, 실시형태 83에 있어서, 상기 성장 배지는 약 10 g/ℓ 소이 펩톤 A2SC 19649를 포함하는 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0265] 예시적인 실시형태 86에 따르면, 실시형태 80 내지 85 중 어느 하나에 있어서, 상기 성장 배지는 10 g/ℓ 내지 15 g/ℓ의 소이 펩톤 E110 19885를 포함하는 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0266] 예시적인 실시형태 87에 따르면, 실시형태 86에 있어서, 상기 성장 배지는 약 12.5 g/ℓ 소이 펩톤 E110 19885를 포함하는 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0267] 예시적인 실시형태 88에 따르면, 실시형태 86에 있어서, 상기 성장 배지는 약 10 g/ℓ 소이 펩톤 E110 19885를 포함하는 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0268] 예시적인 실시형태 89에 따르면, 실시형태 80 내지 88 중 어느 하나에 있어서, 상기 성장 배지는 1 g/ℓ 내지 3 g/ℓ의 인산이칼륨을 포함하는 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0269] 예시적인 실시형태 90에 따르면, 실시형태 89에 있어서, 상기 성장 배지는 약 1.59 g/ℓ 인산이칼륨을 포함하는 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0270] 예시적인 실시형태 91에 따르면, 실시형태 89에 있어서, 상기 성장 배지는 약 2.5 g/ℓ 인산이칼륨을 포함하는 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0271] 예시적인 실시형태 92에 따르면, 실시형태 80 내지 91 중 어느 하나에 있어서, 상기 성장 배지는 0.5 g/ℓ 내지 1.5 g/ℓ의 인산일칼륨을 포함하는 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0272] 예시적인 실시형태 93에 따르면, 실시형태 92에 있어서, 상기 성장 배지는 약 0.91 g/ℓ 인산일칼륨을 포함하는 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0273] 예시적인 실시형태 94에 따르면, 실시형태 80 내지 93 중 어느 하나에 있어서, 상기 성장 배지는 0.1 g/ℓ 내지 1.0 g/ℓ의 L-시스테인-HCl을 포함하는 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0274] 예시적인 실시형태 95에 따르면, 실시형태 94에 있어서, 상기 성장 배지는 약 0.5 g/ℓ의 L-시스테인-HCl을 포함하는 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0275] 예시적인 실시형태 96에 따르면, 실시형태 80 내지 95 중 어느 하나에 있어서, 상기 성장 배지는 0.1 g/ℓ 내지

1.0 g/ℓ의 염화암모늄을 포함하는 방법이 본 명세서에 제공된다.

- [0276] 예시적인 실시형태 97에 따르면, 실시형태 96에 있어서, 상기 성장 배지는 약 0.5 g/ℓ의 염화암모늄을 포함하는 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0277] 예시적인 실시형태 98에 따르면, 실시형태 80 내지 97 중 어느 하나에 있어서, 상기 성장 배지는 20 g/ℓ 내지 30 g/ℓ의 글루시텍스 21 D를 포함하는 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0278] 예시적인 실시형태 99에 따르면, 실시형태 98에 있어서, 상기 성장 배지는 약 25 g/ℓ의 글루시텍스 21 D를 포함하는 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0279] 예시적인 실시형태 100에 따르면, 실시형태 80 내지 99 중 어느 하나에 있어서, 상기 성장 배지는 5 g/ℓ 내지 15g/ℓ의 글루코스를 포함하는 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0280] 예시적인 실시형태 101에 따르면, 실시형태 100에 있어서, 상기 성장 배지는 약 5 g/ℓ의 글루코스 또는 약 10 g/ℓ의 글루코스를 포함하는 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0281] 예시적인 실시형태 102에 따르면, 실시형태 1 내지 101 중 어느 하나에 있어서, 상기 성장 배지는 적어도 0.001 g/ℓ의 헴-함유 폴리펩타이드를 포함하는 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0282] 예시적인 실시형태 103에 따르면, 실시형태 102에 있어서, 상기 성장 배지는 적어도 0.005 g/ℓ의 헴-함유 폴리펩타이드를 포함하는 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0283] 예시적인 실시형태 104에 따르면, 실시형태 102에 있어서, 상기 성장 배지는 적어도 0.01 g/ℓ의 헴-함유 폴리펩타이드를 포함하는 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0284] 예시적인 실시형태 105에 따르면, 실시형태 102에 있어서, 상기 성장 배지는 적어도 0.02 g/ℓ의 헴-함유 폴리펩타이드를 포함하는 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0285] 예시적인 실시형태 106에 따르면, 실시형태 102에 있어서, 상기 성장 배지는 약 0.1 g/ℓ의 헴-함유 폴리펩타이드를 포함하는 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0286] 예시적인 실시형태 107에 따르면, 실시형태 102에 있어서, 상기 성장 배지는 약 0.2 g/ℓ의 헴-함유 폴리펩타이드를 포함하는 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0287] 예시적인 실시형태 108에 따르면, 실시형태 102에 있어서, 상기 성장 배지는 적어도 0.001 g/ℓ의 쿡 레그헤모글로빈을 포함하는 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0288] 예시적인 실시형태 109에 따르면, 실시형태 108에 있어서, 상기 성장 배지는 적어도 0.005 g/ℓ의 쿡 레그헤모글로빈을 포함하는 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0289] 예시적인 실시형태 110에 따르면, 실시형태 108에 있어서, 상기 성장 배지는 적어도 0.01 g/ℓ의 쿡 레그헤모글로빈을 포함하는 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0290] 예시적인 실시형태 111에 따르면, 실시형태 108에 있어서, 상기 성장 배지는 적어도 0.02 g/ℓ의 쿡 레그헤모글로빈을 포함하는 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0291] 예시적인 실시형태 112에 따르면, 실시형태 108에 있어서, 상기 성장 배지는 약 0.1 g/ℓ의 쿡 레그헤모글로빈을 포함하는 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0292] 예시적인 실시형태 113에 따르면, 실시형태 108에 있어서, 상기 성장 배지는 약 0.2 g/ℓ의 쿡 레그헤모글로빈을 포함하는 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0293] 예시적인 실시형태 114에 따르면, 실시형태 1 내지 113 중 어느 하나에 있어서, 헤모글로빈-의존성 박테리아는 35℃ 내지 39℃의 온도에서 인큐베이션되는 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0294] 예시적인 실시형태 115에 따르면, 실시형태 114에 있어서, 헤모글로빈-의존성 박테리아는 약 37℃의 온도에서 인큐베이션되는 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0295] 예시적인 실시형태 116에 따르면, 실시형태 1 내지 115 중 어느 하나에 있어서, 상기 성장 배지는 pH가 5.5 내지 7.5인 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0296] 예시적인 실시형태 117에 따르면, 실시형태 116에 있어서, 상기 성장 배지는 pH가 약 6.5인 방법이 본 명세서에

제공된다.

- [0297] 예시적인 실시형태 118에 따르면, 실시형태 1 내지 117 중 어느 하나에 있어서, 상기 헤모글로빈-의존성 박테리아를 인큐베이션시키는 단계는 50 내지 300의 RPM에서 상기 성장 배지를 교반하는 단계를 포함하는 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0298] 예시적인 실시형태 119에 따르면, 실시형태 118에 있어서, 상기 성장 배지는 약 150의 RPM에서 교반되는 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0299] 예시적인 실시형태 120에 따르면, 실시형태 57 내지 119 중 어느 하나에 있어서, 상기 혐기성 기체 혼합물은 인큐베이션 동안에 지속적으로 첨가되는 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0300] 예시적인 실시형태 121에 따르면, 실시형태 120에 있어서, 상기 혐기성 기체 혼합물은 약 0.02 vvm의 속도로 첨가되는 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0301] 예시적인 실시형태 122에 따르면, 실시형태 1 내지 실시형태 121에 있어서, 상기 방법은 정지상에 도달될 때 상기 헤모글로빈-의존성 박테리아를 채취하는 단계를 더 포함하는 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0302] 예시적인 실시형태 123에 따르면, 실시형태 122에 있어서, 채취한 후에 상기 헤모글로빈-의존성 박테리아를 원심분리시켜 세포 페이스트를 생성하는 단계를 더 포함하는 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0303] 예시적인 실시형태 124에 따르면, 실시형태 123에 있어서, 안정제 용액으로 상기 세포 페이스트를 희석시켜 세포 슬러리를 생성하는 단계를 더 포함하는 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0304] 예시적인 실시형태 125에 따르면, 실시형태 124에 있어서, 상기 세포 슬러리를 동결건조시켜 분말을 생성시키는 단계를 더 포함하는 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0305] 예시적인 실시형태 126에 따르면, 실시형태 125에 있어서, 상기 분말에 감마 방사선을 조사하는 단계를 더 포함하는 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0306] 예시적인 실시형태 127에 따르면, 헤모글로빈-의존성 박테리아를 배양시키는 방법으로서, (a) 헴-함유 폴리펩타이드 및 헤모글로빈-의존성 박테리아를 성장 배지에 첨가하는 단계; 및 (b) 성장 배지에서 헤모글로빈-의존성 박테리아를 인큐베이션시키는 단계를 포함하되, 헴-함유 폴리펩타이드는: (i) 물고기 폴리펩타이드; (ii) 조류 폴리펩타이드; 또는 (iii) 비-동물-유래 폴리펩타이드인 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0307] 예시적인 실시형태 128에 따르면, 실시형태 127의 방법에 있어서, 헴-함유 폴리펩타이드는 헤모글로빈인 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0308] 예시적인 실시형태 129에 따르면, 실시형태 128에 있어서, 헤모글로빈은 공생 헤모글로빈, 비-공생 헤모글로빈 및/또는 절단된 헤모글로빈인 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0309] 예시적인 실시형태 130에 따르면, 실시형태 127에 있어서, 헴-함유 폴리펩타이드는 레그헤모글로빈인 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0310] 예시적인 실시형태 131에 따르면, 실시형태 127에 있어서, 헴-함유 폴리펩타이드는 미오글로빈인 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0311] 예시적인 실시형태 132에 따르면, 실시형태 127 내지 131 중 어느 하나에 있어서, 헴-함유 폴리펩타이드는 물고기 폴리펩타이드인 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0312] 예시적인 실시형태 133에 따르면, 실시형태 132에 있어서, 물고기 폴리펩타이드는 어류로부터 정제된 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0313] 예시적인 실시형태 134에 따르면, 실시형태 133에 있어서, 어류는 초어, 멸치, 큰머리잉어, 잉어, 명태, 오레오 크로미스, 대두어, 가다랑어, 카틀라, 붕어, 살모, 청어, 고등어, 라베오, 트리키우루스, 대구, 사르디나, 말로 투스, 카노스, 고등어, 연어, 청어, 프로캄바루스, 브레보오르티아, 밴댕이, 강청어, 가물치, 대구, 꽁치, 전갱이, 농어, 멜라노그람무스, 메기, 스프라투스, 시리누스, 이크타룰루스, 마이크로메시스티우스, 테누알로사, 갯장어, 정어리, 세텐그라울리스, 폴라키우스, 점다랑어, 줄무늬고등어, 드렁허리, 민대구, 줄무늬고등어, 미꾸리, 쏘가리, 선농어, 정어리, 물천구, 삼치, 에트말로사, 오레오크로미스, 브레보오르티아, 오피스토네마, 새가라지, 셀라로이데스 또는 까나리 속인 방법이 본 명세서에 제공된다.

- [0314] 예시적인 실시형태 135에 따르면, 실시형태 132에 있어서, 물고기 폴리펩타이드는 재조합적으로 발현된 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0315] 예시적인 실시형태 136에 따르면, 실시형태 127 내지 131 중 어느 하나에 있어서, 햄-함유 폴리펩타이드는 조류 폴리펩타이드인 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0316] 예시적인 실시형태 137에 따르면, 실시형태 136에 있어서, 조류 폴리펩타이드는 새로부터 정제된 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0317] 예시적인 실시형태 138에 따르면, 실시형태 137에 있어서, 새는 갈루스, 멜레아그리스, 오리, 기러기, 흑기러기, 흰기러기, 아겔라스테스, 누미다, 구테라, 아크릴리움 또는 콜럼바 속인 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0318] 예시적인 실시형태 139에 따르면, 실시형태 136에 있어서, 조류 폴리펩타이드는 재조합적으로 발현된 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0319] 예시적인 실시형태 140에 따르면, 실시형태 127 내지 131 중 어느 하나에 있어서, 햄-함유 폴리펩타이드는 비-동물-유래 폴리펩타이드인 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0320] 예시적인 실시형태 141에 따르면, 실시형태 140에 있어서, 비-동물-유래 폴리펩타이드는 식물, 박테리아, 사이아노박테리아, 진균, 조류, 곡물, 협과 및/또는 원생동물로부터 정제된 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0321] 예시적인 실시형태 142에 따르면, 실시형태 140 또는 141에 있어서, 비-동물-유래 폴리펩타이드는 아라비돕시스, 니코티아나, 아시도보락스, 아퀴팩스, 썬모필러스, 바실러스, 에스케리키아, 브레비바실러스, 코리네박테륨, 프리고리박테륨, 메틸아시디필룸, 리조뮬, 시네코코커스, 시네코시스티스, 노스톡, 푸사리움, 아스퍼질러스, 사카로마이세스, 피키아, 쉬조사카로마이세스, 트리코더마, 마이셀리오프테라, 클루이베라, 클라미도모나스, 오리자, 마그나포르테, 제아, 호르데움, 글리신, 시세르, 파세올루스, 루피누스, 메디카고, 브라시카, 트리티쿰, 고시피움, 지자니아, 헬리안투스, 베타, 페니세툼, 케노포디움, 세사뮴, 리눔, 비냐, 리시너스, 피섬, 테트라하이메나 또는 파라메시움 속의 적어도 하나의 유기체로부터 정제된 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0322] 예시적인 실시형태 143에 따르면, 실시형태 140 내지 142 중 어느 하나에 있어서, 비-동물-유래 폴리펩타이드는 콩 레그헤모글로빈인 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0323] 예시적인 실시형태 144에 따르면, 실시형태 143에 있어서, 콩 레그헤모글로빈은 콩 뿌리 또는 콩 뿌리혹으로부터 정제된 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0324] 예시적인 실시형태 145에 따르면, 실시형태 140에 있어서, 비-동물-유래 폴리펩타이드는 재조합적으로 발현된 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0325] 예시적인 실시형태 146에 따르면, 실시형태 127 내지 131, 140 및 145 중 어느 하나에 있어서, 햄-함유 폴리펩타이드는 서열번호 1 내지 29, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 114 중 임의의 하나 또는 이들의 조합의 아미노산 서열과 적어도 70% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0326] 예시적인 실시형태 147에 따르면, 실시형태 146에 있어서, 햄-함유 폴리펩타이드는 서열번호 1 내지 29, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 114 중 임의의 하나 또는 이들의 조합의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0327] 예시적인 실시형태 148에 따르면, 실시형태 135, 139 및 145 중 어느 하나에 있어서, 재조합적으로 발현된 폴리펩타이드는 이중성 폴리펩타이드를 포함하는 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0328] 예시적인 실시형태 149에 따르면, 실시형태 148에 있어서, 이중성 폴리펩타이드는 히스티딘 태그, TAP(탠덤 친화도 정제) 태그, TEV 절단 부위, FLAG 태그, GST 태그 및/또는 면역글로불린 도메인을 포함하는 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0329] 예시적인 실시형태 150에 따르면, 실시형태 135, 139 및 145 내지 149 중 어느 하나에 있어서, 재조합 폴리펩타이드는 숙주 세포에서 외인성 핵산으로부터 발현되고 정제된 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0330] 예시적인 실시형태 151에 따르면, 실시형태 150에 있어서, 외인성 핵산은 벡터에 있는 방법이 본 명세서에 제공된다.

- [0331] 예시적인 실시형태 152에 따르면, 실시형태 151에 있어서, 백터는 발현 백터인 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0332] 예시적인 실시형태 153에 따르면, 실시형태 150 내지 152 중 어느 하나에 있어서, 숙주 세포는 박테리아, 효모, 곤충 또는 포유류 세포주인 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0333] 예시적인 실시형태 154에 따르면, 실시형태 153에 있어서, 숙주 세포는 피키아 파스토리스 또는 에스케리키아 콜라이인 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0334] 예시적인 실시형태 155에 따르면, 실시형태 145 내지 154 중 어느 하나에 있어서, 헴-함유 폴리펩타이드는 피키아 파스토리스에서 재조합적으로 발현된 콩 레그헤모글로빈인 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0335] 예시적인 실시형태 156에 따르면, 실시형태 127 내지 155 중 어느 하나에 있어서, 헤모글로빈-의존성 박테리아는 악티노마이세스, 알리스티페스, 아나에로부터리쿰, 바실러스, 박테로이데스, 클로아시바실러스, 클로스트리디움, 콜린셀라, 큐티박테리움, 에이센베르기엘라, 에리시펠로트리카세애, 유박테리움/모기박테리움, 과칼리박테리움, 푸르니에렐라, 푸소박테리움, 메가스파에라, 파라박테로이데스, 펩토니필러스, 펩토스트렙토코커스, 포르피로모나스, 프레보텔라, 프로피오니박테리움, 라리마이크로비움, 서틀위티아, 투리시박터 또는 베일로넬라 속의 박테리아인 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0336] 예시적인 실시형태 157에 따르면, 실시형태 127 내지 155 중 어느 하나에 있어서, 헤모글로빈-의존성 박테리아는 프레보텔라 속인 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0337] 예시적인 실시형태 158에 따르면, 실시형태 157에 있어서, 헤모글로빈-의존성 박테리아는 프레보텔라 알벤시스, 프레보텔라 암니, 프레보텔라 베르겐시스, 프레보텔라 비비아, 프레보텔라 브레비스, 프레보텔라 브리안티, 프레보텔라 부카에, 프레보텔라 부칼리스, 프레보텔라 콕리, 프레보텔라 덴탈리스, 프레보텔라 덴티콜라, 프레보텔라 디시엔스, 프레보텔라 히스티콜라, 프레보텔라 인터메디아, 프레보텔라 마쿨로사, 프레보텔라 마르쉬, 프레보텔라 멜라니노게니카, 프레보텔라 미칸스, 프레보텔라 멀티포르미스, 프레보텔라 니그레센스, 프레보텔라 오랄리스, 프레보텔라 오리스, 프레보텔라 오울로럼, 프레보텔라 팔렌스, 프레보텔라 살리바에, 프레보텔라 스테르코레아, 프레보텔라 탄네라에, 프레보텔라 티모넬시스, 프레보텔라 제주니, 프레보텔라 아우란티아카, 프레보텔라 바로니아에, 프레보텔라 콜로란스, 프레보텔라 코르포르스, 프레보텔라 덴타시니, 프레보텔라 에노에카, 프레보텔라 팔세니, 프레보텔라 푸스카, 프레보텔라 해파리놀리티카, 프레보텔라 로에스케이, 프레보텔라 멀티사카리보락스, 프레보텔라 난세이엔시스, 프레보텔라 오리자에, 프레보텔라 팔루디비벤스, 프레보텔라 플레우리티디스, 프레보텔라 루미니콜라, 프레보텔라 사카로리티카, 프레보텔라 스코포스, 프레보텔라 샤히, 프레보텔라 주글레오포르만스 또는 프레보텔라 베로탈리스인 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0338] 예시적인 실시형태 159에 따르면, 실시형태 157에 있어서, 헤모글로빈-의존성 박테리아는 프레보텔라 히스티콜라 종인 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0339] 예시적인 실시형태 160에 따르면, 실시형태 157에 있어서, 상기 프레보텔라는 상기 프레보텔라 균주 B 50329(NRRL 수탁 번호 B 50329) 또는 프레보텔라 균주 C(PTA-126140)의 뉴클레오타이드 서열과 적어도 90%의 게놈, 16S 및/또는 CRISPR 서열 동일성을 포함하는 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0340] 예시적인 실시형태 161에 따르면, 실시형태 157에 있어서, 상기 프레보텔라는 상기 프레보텔라 균주 B 50329(NRRL 수탁 번호 B 50329) 또는 프레보텔라 균주 C(PTA-126140)의 뉴클레오타이드 서열과 적어도 99%의 게놈, 16S 및/또는 CRISPR 서열 동일성을 포함하는 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0341] 예시적인 실시형태 162에 따르면, 실시형태 157에 있어서, 상기 프레보텔라는 상기 프레보텔라 균주 B 50329(NRRL 수탁 번호 B 50329) 또는 프레보텔라 균주 C(PTA-126140)인 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0342] 예시적인 실시형태 163에 따르면, 실시형태 157 내지 162 중 어느 하나에 있어서, 헤모글로빈-의존성 박테리아는 표 1에 열거된 하나 이상의 단백질을 포함하는 프레보텔라 박테리아의 균주인 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0343] 예시적인 실시형태 164에 따르면, 실시형태 157 내지 163 중 어느 하나에 있어서, 헤모글로빈-의존성 박테리아는 표 2에 열거된 단백질이 실질적으로 없는 프레보텔라의 균주인 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0344] 예시적인 실시형태 165에 따르면, 실시형태 127 내지 164 중 어느 하나에 있어서, 상기 헤모글로빈-의존성 박테리아는, 상기 헴-함유 폴리펩타이드가 없다는 것을 제외하고 동일한 성장 배지에서 상기 헤모글로빈-의존성 박테리아가 성장하는 속도에 비해서, 헴-함유 폴리펩타이드를 포함하는 성장 배지에서 증가된 속도로 성장하는 방법이 본 명세서에 제공된다.

- [0345] 예시적인 실시형태 166에 따르면, 실시형태 165에 있어서, 헵-함유 폴리펩타이드를 포함하는 상기 성장 배지에서 상기 헤모글로빈-의존성 박테리아가 성장하는 상기 속도는 헵-함유 폴리펩타이드가 없다는 것을 제외하고 동일한 성장 배지에서 상기 헤모글로빈-의존성 박테리아가 성장하는 상기 속도보다 적어도 50% 더 높은 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0346] 예시적인 실시형태 167에 따르면, 실시형태 165에 있어서, 헵-함유 폴리펩타이드를 포함하는 상기 성장 배지에서 상기 헤모글로빈-의존성 박테리아가 성장하는 상기 속도는 헵-함유 폴리펩타이드가 없다는 것을 제외하고 동일한 성장 배지에서 상기 헤모글로빈-의존성 박테리아가 성장하는 상기 속도보다 적어도 100% 더 높은 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0347] 예시적인 실시형태 168에 따르면, 실시형태 165에 있어서, 헵-함유 폴리펩타이드를 포함하는 상기 성장 배지에서 상기 헤모글로빈-의존성 박테리아가 성장하는 상기 속도는 헵-함유 폴리펩타이드가 없다는 것을 제외하고 동일한 성장 배지에서 상기 헤모글로빈-의존성 박테리아가 성장하는 상기 속도보다 200% 내지 400% 더 높은 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0348] 예시적인 실시형태 169에 따르면, 실시형태 165에 있어서, 헵-함유 폴리펩타이드를 포함하는 상기 성장 배지에서 상기 헤모글로빈-의존성 박테리아가 성장하는 상기 속도는 헵-함유 폴리펩타이드가 없다는 것을 제외하고 동일한 성장 배지에서 상기 헤모글로빈-의존성 박테리아가 성장하는 상기 속도보다 적어도 300% 더 높은 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0349] 예시적인 실시형태 170에 따르면, 실시형태 127 내지 169 중 어느 하나에 있어서, 상기 헤모글로빈-의존성 박테리아는, 상기 헵-함유 폴리펩타이드가 없다는 것을 제외하고 동일한 성장 배지에서 상기 헤모글로빈-의존성 박테리아가 성장하는 세포 밀도에 비해서, 헵-함유 폴리펩타이드를 포함하는 성장 배지에서 더 높은 세포 밀도로 성장하는 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0350] 예시적인 실시형태 171에 따르면, 실시형태 170에 있어서, 헵-함유 폴리펩타이드를 포함하는 상기 성장 배지에서 상기 헤모글로빈-의존성 박테리아가 성장하는 세포 밀도는 헵-함유 폴리펩타이드가 없다는 것을 제외하고 동일한 성장 배지에서 상기 헤모글로빈-의존성 박테리아가 성장하는 세포 밀도보다 적어도 50% 더 높은 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0351] 예시적인 실시형태 172에 따르면, 실시형태 170에 있어서, 헵-함유 폴리펩타이드를 포함하는 상기 성장 배지에서 상기 헤모글로빈-의존성 박테리아가 성장하는 세포 밀도는 헵-함유 폴리펩타이드가 없다는 것을 제외하고 동일한 성장 배지에서 상기 헤모글로빈-의존성 박테리아가 성장하는 세포 밀도보다 적어도 100% 더 높은 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0352] 예시적인 실시형태 173에 따르면, 실시형태 170에 있어서, 헵-함유 폴리펩타이드를 포함하는 상기 성장 배지에서 상기 헤모글로빈-의존성 박테리아가 성장하는 세포 밀도는 헵-함유 폴리펩타이드가 없다는 것을 제외하고 동일한 성장 배지에서 상기 헤모글로빈-의존성 박테리아가 성장하는 세포 밀도보다 적어도 200% 내지 400% 더 높은 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0353] 예시적인 실시형태 174에 따르면, 실시형태 170에 있어서, 헵-함유 폴리펩타이드를 포함하는 상기 성장 배지에서 상기 헤모글로빈-의존성 박테리아가 성장하는 세포 밀도는 헵-함유 폴리펩타이드가 없다는 것을 제외하고 동일한 성장 배지에서 상기 헤모글로빈-의존성 박테리아가 성장하는 세포 밀도보다 적어도 300% 더 높은 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0354] 예시적인 실시형태 175에 따르면, 실시형태 127 내지 174 중 어느 하나에 있어서, 상기 방법은 1% 초과 CO_2 를 포함하는 혐기성 분위기 하에서 상기 헤모글로빈-의존성 박테리아를 인큐베이션시키는 단계를 포함하는 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0355] 예시적인 실시형태 176에 따르면, 실시형태 175에 있어서, 혐기성 분위기는 적어도 10%의 CO_2 를 포함하는 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0356] 예시적인 실시형태 177에 따르면, 실시형태 175에 있어서, 혐기성 분위기는 적어도 20%의 CO_2 를 포함하는 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0357] 예시적인 실시형태 178에 따르면, 실시형태 175에 있어서, 혐기성 분위기는 10% 내지 40%의 CO_2 를 포함하는 방

법이 본 명세서에 제공된다.

- [0358] 예시적인 실시형태 179에 따르면, 실시형태 175에 있어서, 혐기성 분위기는 20% 내지 30%의 CO₂를 포함하는 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0359] 예시적인 실시형태 180에 따르면, 실시형태 175에 있어서, 혐기성 분위기는 약 25%의 CO₂를 포함하는 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0360] 예시적인 실시형태 181에 따르면, 실시형태 175 내지 180 중 어느 하나에 있어서, 혐기성 분위기는 CO₂ 및 N₂로 본질적으로 이루어진 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0361] 예시적인 실시형태 182에 따르면, 실시형태 175에 있어서, 혐기성 분위기는 약 25% CO₂ 및 약 75% N₂를 포함하는 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0362] 예시적인 실시형태 183에 따르면, 실시형태 175에 있어서, 상기 방법은 a) 1% 초과 CO₂를 포함하는 혐기성 기체 혼합물로 바이오리액터를 퍼지하는 단계; 및 b) 단계 a)에서 퍼지된 바이오리액터에서 헤모글로빈-의존성 박테리아를 인큐베이션시키는 단계를 포함하는 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0363] 예시적인 실시형태 184에 따르면, 실시형태 183에 있어서, 혐기성 기체 혼합물은 적어도 10%의 CO₂를 포함하는 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0364] 예시적인 실시형태 185에 따르면, 실시형태 183에 있어서, 혐기성 기체 혼합물은 적어도 20%의 CO₂를 포함하는 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0365] 예시적인 실시형태 186에 따르면, 실시형태 183에 있어서, 혐기성 기체 혼합물은 10% 내지 40%의 CO₂를 포함하는 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0366] 예시적인 실시형태 187에 따르면, 실시형태 183에 있어서, 혐기성 기체 혼합물은 20% 내지 30%의 CO₂를 포함하는 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0367] 예시적인 실시형태 188에 따르면, 실시형태 183에 있어서, 혐기성 기체 혼합물은 약 25%의 CO₂를 포함하는 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0368] 예시적인 실시형태 189에 따르면, 실시형태 183 내지 188 중 어느 하나에 있어서, 혐기성 기체 혼합물은 CO₂ 및 N₂로 본질적으로 이루어진 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0369] 예시적인 실시형태 190에 따르면, 실시형태 183에 있어서, 혐기성 기체 혼합물은 약 25% CO₂ 및 약 75% N₂를 포함하는 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0370] 예시적인 실시형태 191에 따르면, 실시형태 183 내지 190 중 어느 하나에 있어서, 상기 바이오리액터는 약 1 ℓ, 약 20 ℓ, 약 3,500 ℓ, 또는 약 20,000 ℓ 바이오리액터인 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0371] 예시적인 실시형태 192에 따르면, 실시형태 183 내지 191 중 어느 하나에 있어서, 상기 방법은 성장 배지를 헤모글로빈-의존성 박테리아로 접종시키는 단계를 더 포함하되, 상기 접종 단계는 단계 b)에 선행하는 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0372] 예시적인 실시형태 193에 따르면, 실시형태 192에 있어서, 상기 헤모글로빈-의존성 박테리아의 용적은 상기 성장 배지의 약 0.1% v/v인 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0373] 예시적인 실시형태 194에 따르면, 실시형태 192에 있어서, 상기 성장 배지는 약 1 ℓ의 용적인 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0374] 예시적인 실시형태 195에 따르면, 실시형태 192에 있어서, 상기 헤모글로빈-의존성 박테리아의 용적은 약 1 ml인 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0375] 예시적인 실시형태 196에 따르면, 실시형태 183 내지 195 중 어느 하나에 있어서, 상기 헤모글로빈-의존성 박테리아는 10 내지 24시간 동안 인큐베이션되는 방법이 본 명세서에 제공된다.

- [0376] 예시적인 실시형태 197에 따르면, 실시형태 196에 있어서, 헤모글로빈-의존성 박테리아는 14 내지 16시간 동안 인큐베이션되는 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0377] 예시적인 실시형태 198에 따르면, 실시형태 196 또는 197에 있어서, 상기 방법은 성장 배지에서 상기 배양된 박테리아의 약 5% v/v를 접종하는 단계를 더 포함하는 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0378] 예시적인 실시형태 199에 따르면, 실시형태 198에 있어서, 상기 성장 배지는 약 20 ℓ의 용적인 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0379] 예시적인 실시형태 200에 따르면, 실시형태 198 또는 199에 있어서, 헤모글로빈-의존성 박테리아는 10 내지 24시간 동안 인큐베이션되는 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0380] 예시적인 실시형태 201에 따르면, 실시형태 200에 있어서, 헤모글로빈-의존성 박테리아는 12 내지 14시간 동안 인큐베이션되는 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0381] 예시적인 실시형태 202에 따르면, 실시형태 200 또는 201에 있어서, 상기 방법은 성장 배지에서 상기 배양된 박테리아의 약 0.5% v/v를 접종하는 단계를 더 포함하는 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0382] 예시적인 실시형태 203에 따르면, 실시형태 202에 있어서, 상기 성장 배지는 약 3500 ℓ의 용적인 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0383] 예시적인 실시형태 204에 따르면, 실시형태 202 또는 203에 있어서, 헤모글로빈-의존성 박테리아는 10 내지 24시간 동안 인큐베이션되는 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0384] 예시적인 실시형태 205에 따르면, 실시형태 204에 있어서, 헤모글로빈-의존성 박테리아는 12 내지 14시간 동안 인큐베이션되는 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0385] 예시적인 실시형태 206에 따르면, 실시형태 127 내지 205 중 어느 하나에 있어서, 상기 성장 배지는 효모 추출물, 소이 펩톤 A2SC 19649, 소이 펩톤 E110 19885, 인산이칼륨, 인산일칼륨, L-시스테인-HCl, 염화암모늄, 글루시텍스 21 D 및 글루코스를 포함하는 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0386] 예시적인 실시형태 207에 따르면, 실시형태 206에 있어서, 상기 성장 배지는 5 g/ℓ 내지 15g/ℓ의 효모 추출물 19512를 포함하는 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0387] 예시적인 실시형태 208에 따르면, 실시형태 206에 있어서, 상기 성장 배지는 약 10 g/ℓ의 효모 추출물 19512를 포함하는 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0388] 예시적인 실시형태 209에 따르면, 실시형태 206 내지 208 중 어느 하나에 있어서, 상기 성장 배지는 10 g/ℓ 내지 15 g/ℓ의 소이 펩톤 A2SC 19649를 포함하는 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0389] 예시적인 실시형태 210에 따르면, 실시형태 209에 있어서, 상기 성장 배지는 약 12.5 g/ℓ 소이 펩톤 A2SC 19649를 포함하는 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0390] 예시적인 실시형태 211에 따르면, 실시형태 209에 있어서, 상기 성장 배지는 약 10 g/ℓ 소이 펩톤 A2SC 19649를 포함하는 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0391] 예시적인 실시형태 212에 따르면, 실시형태 206 내지 211 중 어느 하나에 있어서, 상기 성장 배지는 10 g/ℓ 내지 15 g/ℓ의 소이 펩톤 E110 19885를 포함하는 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0392] 예시적인 실시형태 213에 따르면, 실시형태 212에 있어서, 상기 성장 배지는 약 12.5 g/ℓ 소이 펩톤 E110 19885를 포함하는 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0393] 예시적인 실시형태 214에 따르면, 실시형태 212에 있어서, 상기 성장 배지는 약 10 g/ℓ 소이 펩톤 E110 19885를 포함하는 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0394] 예시적인 실시형태 215에 따르면, 실시형태 206 내지 214 중 어느 하나에 있어서, 상기 성장 배지는 1 g/ℓ 내지 3 g/ℓ의 인산이칼륨을 포함하는 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0395] 예시적인 실시형태 216에 따르면, 실시형태 215에 있어서, 상기 성장 배지는 약 1.59 g/ℓ 인산이칼륨을 포함하는 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0396] 예시적인 실시형태 217에 따르면, 실시형태 215에 있어서, 상기 성장 배지는 약 2.5 g/ℓ 인산이칼륨을 포함하

는 방법이 본 명세서에 제공된다.

- [0397] 예시적인 실시형태 218에 따르면, 실시형태 206 내지 217 중 어느 하나에 있어서, 상기 성장 배지는 0.5 g/ℓ 내지 1.5 g/ℓ의 인산일칼륨을 포함하는 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0398] 예시적인 실시형태 219에 따르면, 실시형태 218에 있어서, 상기 성장 배지는 약 0.91 g/ℓ 인산일칼륨을 포함하는 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0399] 예시적인 실시형태 220에 따르면, 실시형태 206 내지 219 중 어느 하나에 있어서, 상기 성장 배지는 0.1 g/ℓ 내지 1.0 g/ℓ의 L-시스테인-HCl을 포함하는 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0400] 예시적인 실시형태 221에 따르면, 실시형태 220에 있어서, 상기 성장 배지는 약 0.5 g/ℓ의 L-시스테인-HCl을 포함하는 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0401] 예시적인 실시형태 222에 따르면, 실시형태 206 내지 221 중 어느 하나에 있어서, 상기 성장 배지는 0.1 g/ℓ 내지 1.0 g/ℓ의 염화암모늄을 포함하는 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0402] 예시적인 실시형태 223에 따르면, 실시형태 222에 있어서, 상기 성장 배지는 약 0.5 g/ℓ의 염화암모늄을 포함하는 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0403] 예시적인 실시형태 224에 따르면, 실시형태 206 내지 223 중 어느 하나에 있어서, 상기 성장 배지는 20 g/ℓ 내지 30 g/ℓ의 글루시텍스 21 D를 포함하는 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0404] 예시적인 실시형태 225에 따르면, 실시형태 224에 있어서, 상기 성장 배지는 약 25 g/ℓ의 글루시텍스 21 D를 포함하는 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0405] 예시적인 실시형태 226에 따르면, 실시형태 206 내지 225 중 어느 하나에 있어서, 상기 성장 배지는 5 g/ℓ 내지 15g/ℓ의 글루코스를 포함하는 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0406] 예시적인 실시형태 227에 따르면, 실시형태 226에 있어서, 상기 성장 배지는 약 5 g/ℓ의 글루코스 또는 약 10 g/ℓ의 글루코스를 포함하는 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0407] 예시적인 실시형태 228에 따르면, 실시형태 127 내지 227 중 어느 하나에 있어서, 상기 성장 배지는 적어도 0.001 g/ℓ의 헴-함유 폴리펩타이드를 포함하는 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0408] 예시적인 실시형태 229에 따르면, 실시형태 228에 있어서, 상기 성장 배지는 적어도 0.005 g/ℓ의 헴-함유 폴리펩타이드를 포함하는 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0409] 예시적인 실시형태 230에 따르면, 실시형태 228에 있어서, 상기 성장 배지는 적어도 0.01 g/ℓ의 헴-함유 폴리펩타이드를 포함하는 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0410] 예시적인 실시형태 231에 따르면, 실시형태 228에 있어서, 상기 성장 배지는 적어도 0.02 g/ℓ의 헴-함유 폴리펩타이드를 포함하는 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0411] 예시적인 실시형태 232에 따르면, 실시형태 228에 있어서, 상기 성장 배지는 약 0.1 g/ℓ의 헴-함유 폴리펩타이드를 포함하는 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0412] 예시적인 실시형태 233에 따르면, 실시형태 228에 있어서, 상기 성장 배지는 약 0.2 g/ℓ의 헴-함유 폴리펩타이드를 포함하는 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0413] 예시적인 실시형태 234에 따르면, 실시형태 228에 있어서, 상기 성장 배지는 적어도 0.001 g/ℓ의 콩 레그헤모글로빈을 포함하는 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0414] 예시적인 실시형태 235에 따르면, 실시형태 234에 있어서, 상기 성장 배지는 적어도 0.005 g/ℓ의 콩 레그헤모글로빈을 포함하는 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0415] 예시적인 실시형태 236에 따르면, 실시형태 234에 있어서, 상기 성장 배지는 적어도 0.01 g/ℓ의 콩 레그헤모글로빈을 포함하는 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0416] 예시적인 실시형태 237에 따르면, 실시형태 234에 있어서, 상기 성장 배지는 적어도 0.02 g/ℓ의 콩 레그헤모글로빈을 포함하는 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0417] 예시적인 실시형태 238에 따르면, 실시형태 234에 있어서, 상기 성장 배지는 약 0.1 g/ℓ의 콩 레그헤모글로빈

을 포함하는 방법이 본 명세서에 제공된다.

- [0418] 예시적인 실시형태 239에 따르면, 실시형태 234에 있어서, 상기 성장 배지는 약 0.2 g/l의 콩 레그헤모글로빈을 포함하는 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0419] 예시적인 실시형태 240에 따르면, 실시형태 127 내지 239 중 어느 하나에 있어서, 헤모글로빈-의존성 박테리아는 35℃ 내지 39℃의 온도에서 인큐베이션되는 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0420] 예시적인 실시형태 241에 따르면, 실시형태 240에 있어서, 헤모글로빈-의존성 박테리아는 약 37℃의 온도에서 인큐베이션되는 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0421] 예시적인 실시형태 242에 따르면, 실시형태 127 내지 241 중 어느 하나에 있어서, 상기 성장 배지는 pH가 5.5 내지 7.5인 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0422] 예시적인 실시형태 243에 따르면, 실시형태 242에 있어서, 상기 성장 배지는 pH가 약 6.5인 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0423] 예시적인 실시형태 244에 따르면, 실시형태 127 내지 243 중 어느 하나에 있어서, 상기 헤모글로빈-의존성 박테리아를 인큐베이션시키는 단계는 50 내지 300의 RPM에서 상기 성장 배지를 교반하는 단계를 포함하는 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0424] 예시적인 실시형태 245에 따르면, 실시형태 244에 있어서, 상기 성장 배지는 약 150의 RPM에서 교반되는 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0425] 예시적인 실시형태 246에 따르면, 실시형태 183 내지 245 중 어느 하나에 있어서, 상기 혐기성 기체 혼합물은 인큐베이션 동안에 지속적으로 첨가되는 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0426] 예시적인 실시형태 247에 따르면, 실시형태 246에 있어서, 상기 혐기성 기체 혼합물은 약 0.02 vvm의 속도로 첨가되는 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0427] 예시적인 실시형태 248에 따르면, 실시형태 127 내지 실시형태 247에 있어서, 상기 방법은 정지상에 도달될 때 상기 헤모글로빈-의존성 박테리아를 채취하는 단계를 더 포함하는 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0428] 예시적인 실시형태 249에 따르면, 실시형태 248에 있어서, 채취한 후에 상기 헤모글로빈-의존성 박테리아를 원심분리시켜 세포 페이스트를 생성하는 단계를 더 포함하는 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0429] 예시적인 실시형태 250에 따르면, 실시형태 249에 있어서, 안정제 용액으로 상기 세포 페이스트를 희석시켜 세포 슬러리를 생성하는 단계를 더 포함하는 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0430] 예시적인 실시형태 251에 따르면, 실시형태 250에 있어서, 상기 세포 슬러리를 동결건조시켜 분말을 생성시키는 단계를 더 포함하는 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0431] 예시적인 실시형태 252에 따르면, 실시형태 251에 있어서, 상기 분말에 감마 방사선을 조사하는 단계를 더 포함하는 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0432] 예시적인 실시형태 253에 따르면, 헴-함유 폴리펩타이드를 포함하는 성장 배지에서 헤모글로빈-의존성 박테리아를 포함하는 바이오리액터로서, 헴-함유 폴리펩타이드는: (i) 물고기 폴리펩타이드; (ii) 조류 폴리펩타이드; 또는 (iii) 비-동물-유래 폴리펩타이드인 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0433] 예시적인 실시형태 254에 따르면, 실시형태 253의 방법에 있어서, 헴-함유 폴리펩타이드는 헤모글로빈인 바이오리액터가 본 명세서에 제공된다.
- [0434] 예시적인 실시형태 255에 따르면, 실시형태 254에 있어서, 헤모글로빈은 공생 헤모글로빈, 비-공생 헤모글로빈 및/또는 절단된 헤모글로빈인 바이오리액터가 본 명세서에 제공된다.
- [0435] 예시적인 실시형태 256에 따르면, 실시형태 253의 방법에 있어서, 헴-함유 폴리펩타이드는 레그헤모글로빈인 바이오리액터가 본 명세서에 제공된다.
- [0436] 예시적인 실시형태 257에 따르면, 실시형태 253의 방법에 있어서, 헴-함유 폴리펩타이드는 미오글로빈인 바이오리액터가 본 명세서에 제공된다.
- [0437] 예시적인 실시형태 258에 따르면, 실시형태 253 내지 257 중 어느 하나에 있어서, 헴-함유 폴리펩타이드는 물고

기 폴리펩타이드인 바이오리액터가 본 명세서에 제공된다.

- [0438] 예시적인 실시형태 259에 따르면, 실시형태 258에 있어서, 물고기 폴리펩타이드는 어류로부터 정제된 바이오리액터가 본 명세서에 제공된다.
- [0439] 예시적인 실시형태 260에 따르면, 실시형태 259에 있어서, 어류는 초어, 멸치, 큰머리잉어, 잉어, 명태, 오레오 크로미스, 대두어, 가다랑어, 카틀라, 붕어, 살모, 청어, 고등어, 라베오, 트리키우루스, 대구, 사르디나, 말로 투스, 카노스, 고등어, 연어, 청어, 프로캄바루스, 브레보오르티아, 밴댕이, 강청어, 가물치, 대구, 쏜치, 전갱 이, 농어, 멜라노그람무스, 메기, 스프라투스, 시리누스, 이크타룰루스, 마이크로메시스티우스, 테누알로사, 갯 장어, 정어리, 세텐그라울리스, 폴라키우스, 점다랑어, 줄무늬고등어, 드렁허리, 민대구, 줄무늬고등어, 미꾸리, 쏘가리, 선농어, 정어리, 물천구, 삼치, 에트말로사, 오레오크로미스, 브레보오르티아, 오피스토네마, 새가라지, 셀라로이테스 또는 까나리 속인 바이오리액터가 본 명세서에 제공된다.
- [0440] 예시적인 실시형태 261에 따르면, 실시형태 258에 있어서, 물고기 폴리펩타이드는 재조합적으로 발현된 바이오 리액터가 본 명세서에 제공된다.
- [0441] 예시적인 실시형태 262에 따르면, 실시형태 253 내지 257 중 어느 하나에 있어서, 햄-함유 폴리펩타이드는 조류 폴리펩타이드인 바이오리액터가 본 명세서에 제공된다.
- [0442] 예시적인 실시형태 263에 따르면, 실시형태 262에 있어서, 조류 폴리펩타이드는 새로부터 정제된 바이오리액터 가 본 명세서에 제공된다.
- [0443] 예시적인 실시형태 264에 따르면, 실시형태 263에 있어서, 새는 갈루스, 멜레아그리스, 오리, 기러기, 흑기러기, 흰기러기, 아겔라스테스, 누미다, 구테라, 아크틸리움 또는 콜럼바 속인 바이오리액터가 본 명세서에 제공된다.
- [0444] 예시적인 실시형태 265에 따르면, 실시형태 262에 있어서, 조류 폴리펩타이드는 재조합적으로 발현된 바이오리 액터가 본 명세서에 제공된다.
- [0445] 예시적인 실시형태 266에 따르면, 실시형태 253 내지 257 중 어느 하나에 있어서, 햄-함유 폴리펩타이드는 비- 동물 유래 폴리펩타이드인 바이오리액터가 본 명세서에 제공된다.
- [0446] 예시적인 실시형태 267에 따르면, 실시형태 266에 있어서, 비-동물-유래 폴리펩타이드는 식물, 박테리아, 사이 아노박테리아, 진균, 조류, 곡물, 협과 및/또는 원생동물로부터 정제된 바이오리액터가 본 명세서에 제공된다.
- [0447] 예시적인 실시형태 268에 따르면, 실시형태 266 또는 267에 있어서, 비-동물-유래 폴리펩타이드는 아라비도시스, 니코티아나, 아시도보락스, 아퀴팩스, 씨모필러스, 바실러스, 에스케리키아, 브레비바실러스, 코 리네박테륨, 프리고리박테륨, 메틸아시디필룸, 리조뮴, 시네코코커스, 시네코시스티스, 노스톡, 푸사리움, 아스 퍼질러스, 사카로마이세스, 피키아, 쉬조사카로마이세스, 트리코더마, 마이셀리오프테라, 클루이베라, 클라미도 모나스, 오리자, 마그나포르테, 제아, 호르데움, 글리신, 시세르, 파세올루스, 루피누스, 메디카고, 브라시카, 트리티쿰, 고시피움, 지자니아, 헬리안투스, 베타, 페니세툼, 케노포디움, 세사뮴, 리눔, 비나, 리시너스, 피섬, 테트라하이메나 또는 파라메시움 속의 적어도 하나의 유기체로부터 정제된 바이오리액터가 본 명세서에 제공된다.
- [0448] 예시적인 실시형태 269에 따르면, 실시형태 266 내지 268 중 어느 하나에 있어서, 비-동물-유래 폴리펩타이드는 콩 레그헤모글로빈인 바이오리액터가 본 명세서에 제공된다.
- [0449] 예시적인 실시형태 270에 따르면, 실시형태 269에 있어서, 콩 레그헤모글로빈은 콩 뿌리 또는 콩 뿌리혹으로부터 정제된 바이오리액터가 본 명세서에 제공된다.
- [0450] 예시적인 실시형태 271에 따르면, 실시형태 266에 있어서, 비-동물 유래 폴리펩타이드는 재조합적으로 발현된 바이오리액터가 본 명세서에 제공된다.
- [0451] 예시적인 실시형태 272에 따르면, 실시형태 253 내지 257, 266 및 271 중 어느 하나에 있어서, 햄-함유 폴리펩 타이드는 서열번호 1 내지 29, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 114 중 임의의 하나 또는 이들의 조합의 아미노산 서열과 적어도 70% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 바이오리액터가 본 명세서에 제공된다.
- [0452] 예시적인 실시형태 273에 따르면, 실시형태 272에 있어서, 햄-함유 폴리펩타이드는 서열번호 1 내지 29, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 114 중 임의의 하나 또는 이들의 조합의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 갖는

아미노산 서열을 포함하는 바이오리액터가 본 명세서에 제공된다.

- [0453] 예시적인 실시형태 274에 따르면, 실시형태 261, 265 및 271 중 어느 하나에 있어서, 재조합적으로 발현된 폴리펩타이드는 이중성 폴리펩타이드를 포함하는 바이오리액터가 본 명세서에 제공된다.
- [0454] 예시적인 실시형태 275에 따르면, 실시형태 274에 있어서, 이중성 폴리펩타이드는 히스티딘 태그, TAP(탠덤 친화도 정제) 태그, TEV 절단 부위, FLAG 태그, GST 태그 및/또는 면역글로불린 도메인을 포함하는 바이오리액터가 본 명세서에 제공된다.
- [0455] 예시적인 실시형태 276에 따르면, 실시형태 261, 265 및 271 내지 275 중 어느 하나에 있어서, 재조합 폴리펩타이드는 숙주 세포에서 외인성 핵산으로부터 발현되고 정제된 바이오리액터가 본 명세서에 제공된다.
- [0456] 예시적인 실시형태 277에 따르면, 실시형태 276에 있어서, 외인성 핵산은 벡터에 있는 바이오리액터가 본 명세서에 제공된다.
- [0457] 예시적인 실시형태 278에 따르면, 실시형태 277에 있어서, 벡터는 발현 벡터인 바이오리액터가 본 명세서에 제공된다.
- [0458] 예시적인 실시형태 279에 따르면, 실시형태 276 내지 278 중 어느 하나에 있어서, 숙주 세포는 박테리아, 효모, 곤충 또는 포유류 세포주인 바이오리액터가 본 명세서에 제공된다.
- [0459] 예시적인 실시형태 280에 따르면, 실시형태 279에 있어서, 숙주 세포는 피키아 파스토리스 또는 에스케리키아 콜라이인 바이오리액터가 본 명세서에 제공된다.
- [0460] 예시적인 실시형태 281에 따르면, 실시형태 271 내지 280 중 어느 하나에 있어서, 헴-함유 폴리펩타이드는 피키아 파스토리스에서 재조합적으로 발현된 콩 레그헤모글로빈인 바이오리액터가 본 명세서에 제공된다.
- [0461] 예시적인 실시형태 282에 따르면, 실시형태 253 내지 281 중 어느 하나에 있어서, 헤모글로빈-의존성 박테리아는 악티노마이세스, 알리스티페스, 아나에로부터리쿰, 바실러스, 박테로이데스, 클로아시바실러스, 클로스트리디움, 콜린셀라, 큐티박테리움, 에이센베르그엘라, 에리시펠로트리카세아, 유박테리움/모기박테리움, 파칼리박테리움, 푸르니에엘라, 푸소박테리움, 메가스파에라, 파라박테로이데스, 펩토니필러스, 펩토스트렙토코커스, 포르피로모나스, 프레보텔라, 프로피오니박테리움, 라리마이크로비움, 서틀워티아, 투리시박터 또는 베일로넬라 속의 박테리아인 바이오리액터가 본 명세서에 제공된다.
- [0462] 예시적인 실시형태 283에 따르면, 실시형태 253 내지 281 중 어느 하나에 있어서, 헤모글로빈-의존성 박테리아는 프레보텔라 속인 바이오리액터가 본 명세서에 제공된다.
- [0463] 예시적인 실시형태 284에 따르면, 실시형태 283에 있어서, 헤모글로빈-의존성 박테리아는 프레보텔라 알벤시스, 프레보텔라 암니, 프레보텔라 베르겐시스, 프레보텔라 비비아, 프레보텔라 브레비스, 프레보텔라 브리안티, 프레보텔라 부카에, 프레보텔라 부칼리스, 프레보텔라 콕리, 프레보텔라 덴탈리스, 프레보텔라 덴티콜라, 프레보텔라 디시엔스, 프레보텔라 히스티콜라, 프레보텔라 인터메디아, 프레보텔라 마쿨로사, 프레보텔라 마르쉬, 프레보텔라 멜라니노게니카, 프레보텔라 미칸스, 프레보텔라 멀티포르미스, 프레보텔라 니그레센스, 프레보텔라 오랄리스, 프레보텔라 오리스, 프레보텔라 오울로럼, 프레보텔라 팔렌스, 프레보텔라 살리바에, 프레보텔라 스테르코레아, 프레보텔라 탄네라에, 프레보텔라 티모넬리스, 프레보텔라 제주니, 프레보텔라 아우란티아카, 프레보텔라 바로니아에, 프레보텔라 콜로란스, 프레보텔라 코르포르스, 프레보텔라 덴타시니, 프레보텔라 에노에카, 프레보텔라 팔세니, 프레보텔라 푸스카, 프레보텔라 헤파리놀리티카, 프레보텔라 로에스케이, 프레보텔라 멀티사카리보락스, 프레보텔라 난세이엔시스, 프레보텔라 오리자에, 프레보텔라 팔루디비벤스, 프레보텔라 플레우리티디스, 프레보텔라 루미니콜라, 프레보텔라 사카로리티카, 프레보텔라 스코포스, 프레보텔라 샤히, 프레보텔라 주글레오포르만스 또는 프레보텔라 베로탈리스인 바이오리액터가 본 명세서에 제공된다.
- [0464] 예시적인 실시형태 285에 따르면, 실시형태 283에 있어서, 헤모글로빈-의존성 박테리아는 프레보텔라 히스티콜라 종인 바이오리액터가 본 명세서에 제공된다.
- [0465] 예시적인 실시형태 286에 따르면, 실시형태 283에 있어서, 상기 프레보텔라는 상기 프레보텔라 균주 B 50329(NRRL 수탁 번호 B 50329) 또는 프레보텔라 균주 C(PTA-126140)의 뉴클레오타이드 서열과 적어도 99%의 게놈, 16S 및/또는 CRISPR 서열 동일성을 포함하는 바이오리액터가 본 명세서에 제공된다.
- [0466] 예시적인 실시형태 287에 따르면, 실시형태 283에 있어서, 상기 프레보텔라는 상기 프레보텔라 균주 B 50329(NRRL 수탁 번호 B 50329) 또는 프레보텔라 균주 C(PTA-126140)의 뉴클레오타이드 서열과 적어도 99.5%의

게놈, 16S 및/또는 CRISPR 서열 동일성을 포함하는 바이오리액터가 본 명세서에 제공된다.

- [0467] 예시적인 실시형태 288에 따르면, 실시형태 283에 있어서, 상기 프레보텔라는 상기 프레보텔라 균주 B 50329(NRRL 수탁 번호 B 50329) 또는 프레보텔라 균주 C(PTA-126140)인 바이오리액터가 본 명세서에 제공된다.
- [0468] 예시적인 실시형태 289에 따르면, 실시형태 283 내지 288 중 어느 하나에 있어서, 헤모글로빈-의존성 박테리아는 표 1에 열거된 하나 이상의 단백질을 포함하는 프레보텔라 박테리아의 균주인 바이오리액터가 본 명세서에 제공된다.
- [0469] 예시적인 실시형태 290에 따르면, 실시형태 283 내지 289 중 어느 하나에 있어서, 헤모글로빈-의존성 박테리아는 표 2에 열거된 단백질이 실질적으로 없는 프레보텔라의 균주로부터 유래된 바이오리액터가 본 명세서에 제공된다.
- [0470] 예시적인 실시형태 291에 따르면, 실시형태 253 내지 290 중 어느 하나에 있어서, 상기 헤모글로빈-의존성 박테리아는, 상기 헴-함유 폴리펩타이드가 없다는 것을 제외하고 동일한 성장 배지에서 상기 헤모글로빈-의존성 박테리아가 성장하는 속도에 비해서, 헴-함유 폴리펩타이드를 포함하는 성장 배지에서 증가된 속도로 성장하는 바이오리액터가 본 명세서에 제공된다.
- [0471] 예시적인 실시형태 292에 따르면, 실시형태 291에 있어서, 헴-함유 폴리펩타이드를 포함하는 상기 성장 배지에서 상기 헤모글로빈-의존성 박테리아가 성장하는 상기 속도는 헴-함유 폴리펩타이드가 없다는 것을 제외하고 동일한 성장 배지에서 상기 헤모글로빈-의존성 박테리아가 성장하는 상기 속도보다 적어도 50% 더 높은 바이오리액터가 본 명세서에 제공된다.
- [0472] 예시적인 실시형태 293에 따르면, 실시형태 291에 있어서, 헴-함유 폴리펩타이드를 포함하는 상기 성장 배지에서 상기 헤모글로빈-의존성 박테리아가 성장하는 상기 속도는 헴-함유 폴리펩타이드가 없다는 것을 제외하고 동일한 성장 배지에서 상기 헤모글로빈-의존성 박테리아가 성장하는 상기 속도보다 적어도 100% 더 높은 바이오리액터가 본 명세서에 제공된다.
- [0473] 예시적인 실시형태 294에 따르면, 실시형태 291에 있어서, 헴-함유 폴리펩타이드를 포함하는 상기 성장 배지에서 상기 헤모글로빈-의존성 박테리아가 성장하는 상기 속도는 헴-함유 폴리펩타이드가 없다는 것을 제외하고 동일한 성장 배지에서 상기 헤모글로빈-의존성 박테리아가 성장하는 상기 속도보다 200% 내지 400% 더 높은 바이오리액터가 본 명세서에 제공된다.
- [0474] 예시적인 실시형태 295에 따르면, 실시형태 291에 있어서, 헴-함유 폴리펩타이드를 포함하는 상기 성장 배지에서 상기 헤모글로빈-의존성 박테리아가 성장하는 상기 속도는 헴-함유 폴리펩타이드가 없다는 것을 제외하고 동일한 성장 배지에서 상기 헤모글로빈-의존성 박테리아가 성장하는 상기 속도보다 적어도 300% 더 높은 바이오리액터가 본 명세서에 제공된다.
- [0475] 예시적인 실시형태 296에 따르면, 실시형태 253 내지 295 중 어느 하나에 있어서, 상기 헤모글로빈-의존성 박테리아는, 상기 헴-함유 폴리펩타이드가 없다는 것을 제외하고 동일한 성장 배지에서 상기 헤모글로빈-의존성 박테리아가 성장하는 세포 밀도에 비해서, 헴-함유 폴리펩타이드를 포함하는 성장 배지에서 더 높은 세포 밀도로 성장하는 바이오리액터가 본 명세서에 제공된다.
- [0476] 예시적인 실시형태 297에 따르면, 실시형태 296에 있어서, 헴-함유 폴리펩타이드를 포함하는 상기 성장 배지에서 상기 헤모글로빈-의존성 박테리아가 성장하는 세포 밀도는 헴-함유 폴리펩타이드가 없다는 것을 제외하고 동일한 성장 배지에서 상기 헤모글로빈-의존성 박테리아가 성장하는 세포 밀도보다 적어도 50% 더 높은 바이오리액터가 본 명세서에 제공된다.
- [0477] 예시적인 실시형태 298에 따르면, 실시형태 296에 있어서, 헴-함유 폴리펩타이드를 포함하는 상기 성장 배지에서 상기 헤모글로빈-의존성 박테리아가 성장하는 세포 밀도는 헴-함유 폴리펩타이드가 없다는 것을 제외하고 동일한 성장 배지에서 상기 헤모글로빈-의존성 박테리아가 성장하는 세포 밀도보다 적어도 100% 더 높은 바이오리액터가 본 명세서에 제공된다.
- [0478] 예시적인 실시형태 299에 따르면, 실시형태 296에 있어서, 헴-함유 폴리펩타이드를 포함하는 상기 성장 배지에서 상기 헤모글로빈-의존성 박테리아가 성장하는 세포 밀도는 헴-함유 폴리펩타이드가 없다는 것을 제외하고 동일한 성장 배지에서 상기 헤모글로빈-의존성 박테리아가 성장하는 세포 밀도보다 적어도 200% 내지 400% 더 높은 바이오리액터가 본 명세서에 제공된다.

- [0479] 예시적인 실시형태 300에 따르면, 실시형태 296에 있어서, 헵-함유 폴리펩타이드를 포함하는 상기 성장 배지에서 상기 헤모글로빈-의존성 박테리아가 성장하는 세포 밀도는 헵-함유 폴리펩타이드가 없다는 것을 제외하고 동일한 성장 배지에서 상기 헤모글로빈-의존성 박테리아가 성장하는 세포 밀도보다 적어도 300% 더 높은 바이오리액터가 본 명세서에 제공된다.
- [0480] 예시적인 실시형태 301에 따르면, 실시형태 253 내지 300 중 어느 하나에 있어서, 헤모글로빈-의존성 박테리아는 적어도 약 1% CO₂를 포함하는 혐기성 분위기 하에서 있는 바이오리액터가 본 명세서에 제공된다.
- [0481] 예시적인 실시형태 302에 따르면, 실시형태 301에 있어서, 혐기성 분위기는 적어도 10%의 CO₂를 포함하는 바이오리액터가 본 명세서에 제공된다.
- [0482] 예시적인 실시형태 303에 따르면, 실시형태 301에 있어서, 혐기성 분위기는 적어도 20%의 CO₂를 포함하는 바이오리액터가 본 명세서에 제공된다.
- [0483] 예시적인 실시형태 304에 따르면, 실시형태 301에 있어서, 혐기성 분위기는 10% 내지 40%의 CO₂를 포함하는 바이오리액터가 본 명세서에 제공된다.
- [0484] 예시적인 실시형태 305에 따르면, 실시형태 301에 있어서, 혐기성 분위기는 20% 내지 30%의 CO₂를 포함하는 바이오리액터가 본 명세서에 제공된다.
- [0485] 예시적인 실시형태 306에 따르면, 실시형태 301에 있어서, 혐기성 분위기는 약 25%의 CO₂를 포함하는 바이오리액터가 본 명세서에 제공된다.
- [0486] 예시적인 실시형태 307에 따르면, 실시형태 301 내지 306 중 어느 하나에 있어서, 혐기성 분위기는 CO₂ 및 N₂로 본질적으로 이루어진 바이오리액터가 본 명세서에 제공된다.
- [0487] 예시적인 실시형태 308에 따르면, 실시형태 301에 있어서, 혐기성 분위기는 약 25% CO₂ 및 약 75% N₂를 포함하는 바이오리액터가 본 명세서에 제공된다.
- [0488] 예시적인 실시형태 309에 따르면, 실시형태 301 내지 308 중 어느 하나에 있어서, 비바이오리액터는 1 ℓ, 20 ℓ, 3500 ℓ 또는 20,000 ℓ의 바이오리액터인 바이오리액터가 본 명세서에 제공된다.
- [0489] 예시적인 실시형태 310에 따르면, 실시형태 253 내지 309 중 어느 하나에 있어서, 상기 성장 배지는 효모 추출물, 소이 펩톤 A2SC 19649, 소이 펩톤 E110 19885, 인산이칼륨, 인산일칼륨, L-시스테인-HCl, 염화암모늄, 글루시텍스 21 D 및 글루코스를 포함하는 바이오리액터가 본 명세서에 제공된다.
- [0490] 예시적인 실시형태 311에 따르면, 실시형태 310에 있어서, 상기 성장 배지는 5 g/ℓ 내지 15g/ℓ의 효모 추출물 19512를 포함하는 바이오리액터가 본 명세서에 제공된다.
- [0491] 예시적인 실시형태 312에 따르면, 실시형태 310에 있어서, 상기 성장 배지는 약 10 g/ℓ의 효모 추출물 19512를 포함하는 바이오리액터가 본 명세서에 제공된다.
- [0492] 예시적인 실시형태 313에 따르면, 실시형태 310 내지 312 중 어느 하나에 있어서, 상기 성장 배지는 10 g/ℓ 내지 15 g/ℓ의 소이 펩톤 A2SC 19649를 포함하는 바이오리액터가 본 명세서에 제공된다.
- [0493] 예시적인 실시형태 314에 따르면, 실시형태 313에 있어서, 상기 성장 배지는 약 12.5 g/ℓ 소이 펩톤 A2SC 19649를 포함하는 바이오리액터가 본 명세서에 제공된다.
- [0494] 예시적인 실시형태 315에 따르면, 실시형태 313에 있어서, 상기 성장 배지는 약 10 g/ℓ 소이 펩톤 A2SC 19649를 포함하는 바이오리액터가 본 명세서에 제공된다.
- [0495] 예시적인 실시형태 316에 따르면, 실시형태 310 내지 315 중 어느 하나에 있어서, 상기 성장 배지는 10 g/ℓ 내지 15 g/ℓ의 소이 펩톤 E110 19885를 포함하는 바이오리액터가 본 명세서에 제공된다.
- [0496] 예시적인 실시형태 317에 따르면, 실시형태 316에 있어서, 상기 성장 배지는 약 12.5 g/ℓ 소이 펩톤 E110 19885를 포함하는 바이오리액터가 본 명세서에 제공된다.
- [0497] 예시적인 실시형태 318에 따르면, 실시형태 316에 있어서, 상기 성장 배지는 약 10 g/ℓ 소이 펩톤 E110 19885를 포함하는 바이오리액터가 본 명세서에 제공된다.

- [0498] 예시적인 실시형태 319에 따르면, 실시형태 310 내지 318 중 어느 하나에 있어서, 상기 성장 배지는 1 g/ℓ 내지 3 g/ℓ의 인산이칼륨을 포함하는 바이오리액터가 본 명세서에 제공된다.
- [0499] 예시적인 실시형태 320에 따르면, 실시형태 319에 있어서, 상기 성장 배지는 약 1.59 g/ℓ 인산이칼륨을 포함하는 바이오리액터가 본 명세서에 제공된다.
- [0500] 예시적인 실시형태 321에 따르면, 실시형태 319에 있어서, 상기 성장 배지는 약 2.5 g/ℓ 인산이칼륨을 포함하는 바이오리액터가 본 명세서에 제공된다.
- [0501] 예시적인 실시형태 322에 따르면, 실시형태 310 내지 321 중 어느 하나에 있어서, 상기 성장 배지는 0.5 g/ℓ 내지 1.5 g/ℓ의 인산일칼륨을 포함하는 바이오리액터가 본 명세서에 제공된다.
- [0502] 예시적인 실시형태 323에 따르면, 실시형태 322에 있어서, 상기 성장 배지는 약 0.91 g/ℓ 인산일칼륨을 포함하는 바이오리액터가 본 명세서에 제공된다.
- [0503] 예시적인 실시형태 324에 따르면, 실시형태 310 내지 323 중 어느 하나에 있어서, 상기 성장 배지는 0.1 g/ℓ 내지 1.0 g/ℓ의 L-시스테인-HCl을 포함하는 바이오리액터가 본 명세서에 제공된다.
- [0504] 예시적인 실시형태 325에 따르면, 실시형태 324에 있어서, 상기 성장 배지는 약 0.5 g/ℓ의 L-시스테인-HCl을 포함하는 바이오리액터가 본 명세서에 제공된다.
- [0505] 예시적인 실시형태 326에 따르면, 실시형태 310 내지 325 중 어느 하나에 있어서, 상기 성장 배지는 0.1 g/ℓ 내지 1.0 g/ℓ의 염화암모늄을 포함하는 바이오리액터가 본 명세서에 제공된다.
- [0506] 예시적인 실시형태 327에 따르면, 실시형태 326에 있어서, 상기 성장 배지는 약 0.5 g/ℓ의 염화암모늄을 포함하는 바이오리액터가 본 명세서에 제공된다.
- [0507] 예시적인 실시형태 328에 따르면, 실시형태 310 내지 327 중 어느 하나에 있어서, 상기 성장 배지는 20 g/ℓ 내지 30 g/ℓ의 글루시텍스 21 D를 포함하는 바이오리액터가 본 명세서에 제공된다.
- [0508] 예시적인 실시형태 329에 따르면, 실시형태 328에 있어서, 상기 성장 배지는 약 25 g/ℓ의 글루시텍스 21 D를 포함하는 바이오리액터가 본 명세서에 제공된다.
- [0509] 예시적인 실시형태 330에 따르면, 실시형태 310 내지 329 중 어느 하나에 있어서, 상기 성장 배지는 5 g/ℓ 내지 15g/ℓ의 글루코스를 포함하는 바이오리액터가 본 명세서에 제공된다.
- [0510] 예시적인 실시형태 331에 따르면, 실시형태 330에 있어서, 상기 성장 배지는 약 5 g/ℓ의 글루코스 또는 약 10 g/ℓ의 글루코스를 포함하는 바이오리액터가 본 명세서에 제공된다.
- [0511] 예시적인 실시형태 332에 따르면, 실시형태 253 내지 331 중 어느 하나에 있어서, 상기 성장 배지는 적어도 0.001 g/ℓ의 헴-함유 폴리펩타이드를 포함하는 바이오리액터가 본 명세서에 제공된다.
- [0512] 예시적인 실시형태 333에 따르면, 실시형태 332에 있어서, 상기 성장 배지는 적어도 0.005 g/ℓ의 헴-함유 폴리펩타이드를 포함하는 바이오리액터가 본 명세서에 제공된다.
- [0513] 예시적인 실시형태 334에 따르면, 실시형태 332에 있어서, 상기 성장 배지는 적어도 0.01 g/ℓ의 헴-함유 폴리펩타이드를 포함하는 바이오리액터가 본 명세서에 제공된다.
- [0514] 예시적인 실시형태 335에 따르면, 실시형태 332에 있어서, 상기 성장 배지는 적어도 0.02 g/ℓ의 헴-함유 폴리펩타이드를 포함하는 바이오리액터가 본 명세서에 제공된다.
- [0515] 예시적인 실시형태 336에 따르면, 실시형태 332에 있어서, 상기 성장 배지는 약 0.1 g/ℓ의 헴-함유 폴리펩타이드를 포함하는 바이오리액터가 본 명세서에 제공된다.
- [0516] 예시적인 실시형태 337에 따르면, 실시형태 332에 있어서, 상기 성장 배지는 약 0.2 g/ℓ의 헴-함유 폴리펩타이드를 포함하는 바이오리액터가 본 명세서에 제공된다.
- [0517] 예시적인 실시형태 338에 따르면, 실시형태 332에 있어서, 상기 성장 배지는 적어도 0.001 g/ℓ의 콩 레그헤모글로빈을 포함하는 바이오리액터가 본 명세서에 제공된다.
- [0518] 예시적인 실시형태 339에 따르면, 실시형태 338에 있어서, 상기 성장 배지는 적어도 0.005 g/ℓ의 콩 레그헤모글로빈을 포함하는 바이오리액터가 본 명세서에 제공된다.

- [0519] 예시적인 실시형태 340에 따르면, 실시형태 338에 있어서, 상기 성장 배지는 적어도 0.01 g/ℓ의 쿡 레그헤모글로빈을 포함하는 바이오리액터가 본 명세서에 제공된다.
- [0520] 예시적인 실시형태 341에 따르면, 실시형태 338에 있어서, 상기 성장 배지는 적어도 0.02 g/ℓ의 쿡 레그헤모글로빈을 포함하는 바이오리액터가 본 명세서에 제공된다.
- [0521] 예시적인 실시형태 342에 따르면, 실시형태 338에 있어서, 상기 성장 배지는 약 0.1 g/ℓ의 쿡 레그헤모글로빈을 포함하는 바이오리액터가 본 명세서에 제공된다.
- [0522] 예시적인 실시형태 343에 따르면, 실시형태 338에 있어서, 상기 성장 배지는 약 0.2 g/ℓ의 쿡 레그헤모글로빈을 포함하는 바이오리액터가 본 명세서에 제공된다.
- [0523] 예시적인 실시형태 344에 따르면, 실시형태 253 내지 343 중 어느 하나에 있어서, 상기 바이오리액터는 온도가 35℃ 내지 39℃인 바이오리액터가 본 명세서에 제공된다.
- [0524] 예시적인 실시형태 345에 따르면, 실시형태 344에 있어서, 상기 바이오리액터는 온도가 37℃인 바이오리액터가 본 명세서에 제공된다.
- [0525] 예시적인 실시형태 346에 따르면, 실시형태 253 내지 345 중 어느 하나에 있어서, 상기 성장 배지는 pH가 5.5 내지 7.5인 바이오리액터가 본 명세서에 제공된다.
- [0526] 예시적인 실시형태 347에 따르면, 실시형태 346에 있어서, 상기 성장 배지는 pH가 약 6.5인 바이오리액터가 본 명세서에 제공된다.
- [0527] 예시적인 실시형태 348에 따르면, 실시형태 253 내지 347 중 어느 하나의 바이오리액터에서 헤모글로빈-의존성 박테리아를 배양시키는 방법으로서, 상기 바이오리액터에서 상기 헤모글로빈-의존성 박테리아를 인큐베이션시키는 단계를 포함하는 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0528] 예시적인 실시형태 349에 따르면, 실시형태 348에 있어서, 상기 헤모글로빈-의존성 박테리아는 1% 초과 CO₂를 포함하는 혐기성 기체 혼합물에서 인큐베이션되는 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0529] 예시적인 실시형태 350에 따르면, 실시형태 348에 있어서, 혐기성 기체 혼합물은 적어도 10%의 CO₂를 포함하는 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0530] 예시적인 실시형태 351에 따르면, 실시형태 348에 있어서, 혐기성 기체 혼합물은 적어도 20%의 CO₂를 포함하는 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0531] 예시적인 실시형태 352에 따르면, 실시형태 348에 있어서, 혐기성 기체 혼합물은 10% 내지 40%의 CO₂를 포함하는 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0532] 예시적인 실시형태 353에 따르면, 실시형태 348에 있어서, 혐기성 기체 혼합물은 20% 내지 30%의 CO₂를 포함하는 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0533] 예시적인 실시형태 354에 따르면, 실시형태 348에 있어서, 혐기성 기체 혼합물은 약 25%의 CO₂를 포함하는 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0534] 예시적인 실시형태 355에 따르면, 실시형태 348 내지 354 중 어느 하나에 있어서, 혐기성 기체 혼합물은 CO₂ 및 N₂로 본질적으로 이루어진 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0535] 예시적인 실시형태 356에 따르면, 실시형태 355에 있어서, 혐기성 기체 혼합물은 약 25% CO₂ 및 약 75% N₂를 포함하는 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0536] 예시적인 실시형태 357에 따르면, 실시형태 348 내지 356 중 어느 하나에 있어서, 상기 방법은 인큐베이션 전에 상기 성장 배지를 상기 헤모글로빈-의존성 박테리아로 접종시키는 단계를 더 포함하는 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0537] 예시적인 실시형태 358에 따르면, 실시형태 357에 있어서, 접종된 헤모글로빈-의존성 박테리아의 용적은 상기 성장 배지의 약 0.1% v/v인 방법이 본 명세서에 제공된다.

- [0538] 예시적인 실시형태 359에 따르면, 실시형태 357에 있어서, 상기 성장 배지는 약 1 ℓ의 용적인 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0539] 예시적인 실시형태 360에 따르면, 실시형태 357에 있어서, 접종된 헤모글로빈-의존성 박테리아의 용적은 약 1 ml인 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0540] 예시적인 실시형태 361에 따르면, 실시형태 348 내지 360 중 어느 하나에 있어서, 상기 헤모글로빈-의존성 박테리아는 10 내지 24시간 동안 배양되는 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0541] 예시적인 실시형태 362에 따르면, 실시형태 361에 있어서, 헤모글로빈-의존성 박테리아는 14 내지 16시간 동안 인큐베이션되는 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0542] 예시적인 실시형태 363에 따르면, 실시형태 361 또는 362에 있어서, 상기 방법은 성장 배지에서 상기 배양된 박테리아의 약 5% v/v를 접종하는 단계를 더 포함하는 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0543] 예시적인 실시형태 364에 따르면, 실시형태 363에 있어서, 상기 성장 배지는 약 20 ℓ의 용적인 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0544] 예시적인 실시형태 365에 따르면, 실시형태 363 또는 364에 있어서, 헤모글로빈-의존성 박테리아는 10 내지 24시간 동안 인큐베이션되는 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0545] 예시적인 실시형태 366에 따르면, 실시형태 365에 있어서, 헤모글로빈-의존성 박테리아는 12 내지 14시간 동안 인큐베이션되는 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0546] 예시적인 실시형태 367에 따르면, 실시형태 365 또는 366에 있어서, 상기 방법은 성장 배지에서 상기 배양된 박테리아의 약 0.5% v/v를 접종하는 단계를 더 포함하는 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0547] 예시적인 실시형태 368에 따르면, 실시형태 367에 있어서, 상기 성장 배지는 약 3500 ℓ의 용적인 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0548] 예시적인 실시형태 369에 따르면, 실시형태 367 또는 368에 있어서, 헤모글로빈-의존성 박테리아는 10 내지 24시간 동안 인큐베이션되는 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0549] 예시적인 실시형태 370에 따르면, 실시형태 369에 있어서, 헤모글로빈-의존성 박테리아는 12 내지 14시간 동안 인큐베이션되는 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0550] 예시적인 실시형태 371에 따르면, 실시형태 348 내지 370 중 어느 하나에 있어서, 헤모글로빈-의존성 박테리아는 35℃ 내지 39℃의 온도에서 인큐베이션되는 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0551] 예시적인 실시형태 372에 따르면, 실시형태 371에 있어서, 헤모글로빈-의존성 박테리아는 37℃의 온도에서 인큐베이션되는 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0552] 예시적인 실시형태 373에 따르면, 실시형태 348 내지 372 중 어느 하나에 있어서, 상기 헤모글로빈-의존성 박테리아를 인큐베이션시키는 단계는 50 내지 300의 RPM에서 상기 성장 배지를 교반하는 단계를 포함하는 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0553] 예시적인 실시형태 374에 따르면, 실시형태 373에 있어서, 상기 성장 배지는 150의 RPM에서 교반되는 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0554] 예시적인 실시형태 375에 따르면, 실시형태 348 내지 374 중 어느 하나에 있어서, 상기 혐기성 기체 혼합물은 인큐베이션 동안에 지속적으로 첨가되는 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0555] 예시적인 실시형태 376에 따르면, 실시형태 375에 있어서, 상기 혐기성 기체 혼합물은 0.02 vvm의 속도로 첨가되는 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0556] 예시적인 실시형태 377에 따르면, 실시형태 348 내지 실시형태 376에 있어서, 상기 방법은 정지상에 도달될 때 상기 헤모글로빈-의존성 박테리아를 채취하는 단계를 더 포함하는 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0557] 예시적인 실시형태 378에 따르면, 실시형태 377에 있어서, 채취한 후에 상기 헤모글로빈-의존성 박테리아를 원심분리시켜 세포 페이스트를 생성하는 단계를 더 포함하는 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0558] 예시적인 실시형태 379에 따르면, 실시형태 378에 있어서, 안정제 용액으로 상기 세포 페이스트를 희석시켜 세

포 슬러리를 생성하는 단계를 더 포함하는 방법이 본 명세서에 제공된다.

- [0559] 예시적인 실시형태 380에 따르면, 실시형태 379에 있어서, 상기 세포 슬러리를 동결건조시켜 분말을 생성시키는 단계를 더 포함하는 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0560] 예시적인 실시형태 381에 따르면, 실시형태 380에 있어서, 상기 분말에 감마 방사선을 조사하는 단계를 더 포함하는 방법이 본 명세서에 제공된다.
- [0561] 예시적인 실시형태 382에 따르면, a) 헤모글로빈-의존성 박테리아, 및 b) 헴-함유 폴리펩타이드를 포함하는 성장 배지를 포함하는 조성물로서, 헴-함유 폴리펩타이드는: (i) 물고기 폴리펩타이드; (ii) 조류 폴리펩타이드; 또는 (iii) 비-동물-유래 폴리펩타이드인, 조성물.
- [0562] 예시적인 실시형태 383에 따르면, 실시형태 382의 방법에 있어서, 헴-함유 폴리펩타이드는 헤모글로빈인 조성물이 본 명세서에 제공된다.
- [0563] 예시적인 실시형태 384에 따르면, 실시형태 383에 있어서, 헤모글로빈은 공생 헤모글로빈, 비-공생 헤모글로빈 및/또는 절단된 헤모글로빈인 조성물이 본 명세서에 제공된다.
- [0564] 예시적인 실시형태 385에 따르면, 실시형태 382의 방법에 있어서, 헴-함유 폴리펩타이드는 레그헤모글로빈인 조성물이 본 명세서에 제공된다.
- [0565] 예시적인 실시형태 386에 따르면, 실시형태 382의 방법에 있어서, 헴-함유 폴리펩타이드는 미오헤모글로빈인 조성물이 본 명세서에 제공된다.
- [0566] 예시적인 실시형태 387에 따르면, 실시형태 382 내지 386 중 어느 하나에 있어서, 헴-함유 폴리펩타이드는 물고기 폴리펩타이드인 조성물이 본 명세서에 제공된다.
- [0567] 예시적인 실시형태 388에 따르면, 실시형태 387에 있어서, 물고기 폴리펩타이드는 어류로부터 정제된 조성물이 본 명세서에 제공된다.
- [0568] 예시적인 실시형태 389에 따르면, 실시형태 388에 있어서, 어류는 초어, 멸치, 큰머리잉어, 잉어, 명태, 오레오 크로미스, 대두어, 가다랑어, 카틀라, 붕어, 살모, 청어, 고등어, 라베오, 트리키우루스, 대구, 사르디나, 말로 투스, 카노스, 고등어, 연어, 청어, 프로캄바루스, 브레보오르티아, 밴댕이, 강청어, 가물치, 대구, 꽂치, 전갱이, 농어, 멜라노그람무스, 메기, 스프라투스, 시리누스, 이크타룰루스, 마이크로메시스티우스, 테누알로사, 갯장어, 정어리, 세텐그라울리스, 폴라키우스, 점다랑어, 줄무늬고등어, 드렁허리, 민대구, 줄무늬고등어, 미꾸리, 쏘가리, 선농어, 정어리, 물천구, 삼치, 에트말로사, 오레오크로미스, 브레보오르티아, 오피스토네마, 새가라지, 셀라로이테스 또는 까나리 속인 조성물이 본 명세서에 제공된다.
- [0569] 예시적인 실시형태 390에 따르면, 실시형태 387에 있어서, 물고기 폴리펩타이드는 재조합적으로 발현된 조성물이 본 명세서에 제공된다.
- [0570] 예시적인 실시형태 391에 따르면, 실시형태 382 내지 386 중 어느 하나에 있어서, 헴-함유 폴리펩타이드는 조류 폴리펩타이드인 조성물이 본 명세서에 제공된다.
- [0571] 예시적인 실시형태 392에 따르면, 실시형태 391에 있어서, 조류 폴리펩타이드는 새로부터 정제된 조성물이 본 명세서에 제공된다.
- [0572] 예시적인 실시형태 393에 따르면, 실시형태 392에 있어서, 새는 갈루스, 멜레아그리스, 오리, 기러기, 흑기러기, 흰기러기, 아겔라스테스, 누미다, 구테라, 아크틸리움 또는 콜럼바 속인 조성물이 본 명세서에 제공된다.
- [0573] 예시적인 실시형태 394에 따르면, 실시형태 391에 있어서, 조류 폴리펩타이드는 재조합적으로 발현된 조성물이 본 명세서에 제공된다.
- [0574] 예시적인 실시형태 395에 따르면, 실시형태 382 내지 386 중 어느 하나에 있어서, 헴-함유 폴리펩타이드는 비-동물 유래 폴리펩타이드인 조성물이 본 명세서에 제공된다.
- [0575] 예시적인 실시형태 396에 따르면, 실시형태 395에 있어서, 비-동물-유래 폴리펩타이드는 식물, 박테리아, 사이아노박테리아, 진균, 조류, 곡물, 협과 및/또는 원생동물로부터 정제된 조성물이 본 명세서에 제공된다.
- [0576] 예시적인 실시형태 397에 따르면, 실시형태 395 또는 396에 있어서, 비-동물-유래 폴리펩타이드는

아라비돕시스, 니코티아나, 아시도보락스, 아퀴팩스, 썬모필러스, 바실러스, 에스케리키아, 브레비바실러스, 코리네박테륨, 프리고리박테륨, 메틸아시디필룸, 리조븜, 시네코코커스, 시네코시스티스, 노스톡, 푸사리움, 아스퍼질러스, 사카로마이세스, 피키아, 쉬조사카로마이세스, 트리코더마, 마이셀리오프테라, 클루이베라, 클라미도모나스, 오리자, 마그나포르테, 제아, 호르데움, 글리신, 시세르, 파세올루스, 루피누스, 메디카고, 브라시카, 트리티쿰, 고시피움, 지자니아, 헬리안투스, 베타, 페니세툼, 케노포디움, 세사뭉, 리눔, 비냐, 리시너스, 피섬, 테트라하이메나 또는 파라메시움 속의 적어도 하나의 유기체로부터 정제된 조성물이 본 명세서에 제공된다.

- [0577] 예시적인 실시형태 398에 따르면, 실시형태 395 내지 397 중 어느 하나에 있어서, 비-동물-유래 폴리펩타이드는 콩 레그헤모글로빈인 조성물이 본 명세서에 제공된다.
- [0578] 예시적인 실시형태 399에 따르면, 실시형태 398에 있어서, 콩 레그헤모글로빈은 콩 뿌리 또는 콩 뿌리혹으로부터 정제된 조성물이 본 명세서에 제공된다.
- [0579] 예시적인 실시형태 400에 따르면, 실시형태 395에 있어서, 비-동물 유래 폴리펩타이드는 재조합적으로 발현된 조성물이 본 명세서에 제공된다.
- [0580] 예시적인 실시형태 401에 따르면, 실시형태 382 내지 386, 395 및 400 중 어느 하나에 있어서, 헴-함유 폴리펩타이드는 서열번호 1 내지 29, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 114 중 임의의 하나 또는 이들의 조합의 아미노산 서열과 적어도 70% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 조성물이 본 명세서에 제공된다.
- [0581] 예시적인 실시형태 402에 따르면, 실시형태 401에 있어서, 헴-함유 폴리펩타이드는 서열번호 1 내지 29, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 114 중 임의의 하나 또는 이들의 조합의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 조성물이 본 명세서에 제공된다.
- [0582] 예시적인 실시형태 403에 따르면, 실시형태 390, 394 및 400 중 어느 하나에 있어서, 재조합적으로 발현된 폴리펩타이드는 이중성 폴리펩타이드를 포함하는 조성물이 본 명세서에 제공된다.
- [0583] 예시적인 실시형태 404에 따르면, 실시형태 403에 있어서, 이중성 폴리펩타이드는 히스티딘 태그, TAP(탠덤 친화도 정제) 태그, TEV 절단 부위, FLAG 태그, GST 태그 및/또는 면역글로불린 도메인을 포함하는 조성물이 본 명세서에 제공된다.
- [0584] 예시적인 실시형태 405에 따르면, 실시형태 390, 394 및 400 내지 404 중 어느 하나에 있어서, 재조합 폴리펩타이드는 숙주 세포에서 외인성 핵산으로부터 발현되고 정제되는 조성물이 본 명세서에 제공된다.
- [0585] 예시적인 실시형태 406에 따르면, 실시형태 405에 있어서, 외인성 핵산은 벡터에 있는 조성물이 본 명세서에 제공된다.
- [0586] 예시적인 실시형태 407에 따르면, 실시형태 406에 있어서, 벡터는 발현 벡터인 조성물이 본 명세서에 제공된다.
- [0587] 예시적인 실시형태 408에 따르면, 실시형태 405 내지 407 중 어느 하나에 있어서, 숙주 세포는 박테리아, 효모, 곤충 또는 포유류 세포주인 조성물이 본 명세서에 제공된다.
- [0588] 예시적인 실시형태 409에 따르면, 실시형태 408에 있어서, 숙주 세포는 피키아 파스토리스 또는 에스케리키아 콜라이인 조성물이 본 명세서에 제공된다.
- [0589] 예시적인 실시형태 410에 따르면, 실시형태 400 내지 409 중 어느 하나에 있어서, 헴-함유 폴리펩타이드는 피키아 파스토리스에서 재조합적으로 발현된 콩 레그헤모글로빈인 조성물이 본 명세서에 제공된다.
- [0590] 예시적인 실시형태 411에 따르면, 실시형태 382 내지 410 중 어느 하나에 있어서, 헤모글로빈-의존성 박테리아는 악티노마이세스, 알리스티페스, 아나에로부티리쿰, 바실러스, 박테로이데스, 클로아시바실러스, 클로스트리디움, 콜린셀라, 큐티박테리움, 에이센베르그엘라, 에리시펠로트리카세아, 유박테리움/모기박테리움, 파칼리박테리움, 푸르니에렐라, 푸소박테리움, 메가스파에라, 파라박테로이데스, 펩토니필러스, 펩토스트렙토코커스, 포르피로모나스, 프레보텔라, 프로피오니박테리움, 라리마이크로비움, 셔틀워티아, 투리시박터 또는 베일로넬라 속의 박테리아인 조성물이 본 명세서에 제공된다.
- [0591] 예시적인 실시형태 412에 따르면, 실시형태 382 내지 410 중 어느 하나에 있어서, 헤모글로빈-의존성 박테리아는 프레보텔라 속인 조성물이 본 명세서에 제공된다.
- [0592] 예시적인 실시형태 413에 따르면, 실시형태 412에 있어서, 헤모글로빈-의존성 박테리아는 프레보텔라 알벤시스,

프레보텔라 암니, 프레보텔라 베르겐시스, 프레보텔라 비비아, 프레보텔라 브레비스, 프레보텔라 브리안티, 프레보텔라 부카에, 프레보텔라 부칼리스, 프레보텔라 콕리, 프레보텔라 덴탈리스, 프레보텔라 덴티콜라, 프레보텔라 디시엔스, 프레보텔라 히스티콜라, 프레보텔라 인터메디아, 프레보텔라 마쿨로사, 프레보텔라 마르쉬, 프레보텔라 멜라니노게니카, 프레보텔라 미칸스, 프레보텔라 멀티포르미스, 프레보텔라 니그레센스, 프레보텔라 오랄리스, 프레보텔라 오리스, 프레보텔라 오울로럼, 프레보텔라 팔렌스, 프레보텔라 살리바에, 프레보텔라 스테르코레아, 프레보텔라 탄네라에, 프레보텔라 티모넬시스, 프레보텔라 제주니, 프레보텔라 아우란티아카, 프레보텔라 바로니아에, 프레보텔라 콜로란스, 프레보텔라 코르포리스, 프레보텔라 덴타시니, 프레보텔라 에노에카, 프레보텔라 팔세니, 프레보텔라 푸스카, 프레보텔라 해파리놀리티카, 프레보텔라 로에스케이, 프레보텔라 멀티사카리보락스, 프레보텔라 난세이엔시스, 프레보텔라 오리자에, 프레보텔라 팔루디비벤스, 프레보텔라 플레우리티디스, 프레보텔라 루미니콜라, 프레보텔라 사카로리티카, 프레보텔라 스코포스, 프레보텔라 샤히, 프레보텔라 주글레오포르만스 또는 프레보텔라 베로탈리스인 조성물이 본 명세서에 제공된다.

- [0593] 예시적인 실시형태 414에 따르면, 실시형태 412에 있어서, 헤모글로빈-의존성 박테리아는 프레보텔라 히스티콜라 종인 조성물이 본 명세서에 제공된다.
- [0594] 예시적인 실시형태 415에 따르면, 실시형태 412에 있어서, 상기 프레보텔라는 상기 프레보텔라 균주 B 50329(NRRL 수탁 번호 B 50329) 또는 프레보텔라 균주 C(PTA-126140)의 뉴클레오타이드 서열과 적어도 90%의 게놈, 16S 및/또는 CRISPR 서열 동일성을 포함하는 조성물이 본 명세서에 제공된다.
- [0595] 예시적인 실시형태 416에 따르면, 실시형태 412에 있어서, 상기 프레보텔라는 상기 프레보텔라 균주 B 50329(NRRL 수탁 번호 B 50329) 또는 프레보텔라 균주 C(PTA-126140)의 뉴클레오타이드 서열과 적어도 99%의 게놈, 16S 및/또는 CRISPR 서열 동일성을 포함하는 조성물이 본 명세서에 제공된다.
- [0596] 예시적인 실시형태 417에 따르면, 실시형태 412에 있어서, 상기 프레보텔라는 상기 프레보텔라 균주 B 50329(NRRL 수탁 번호 B 50329) 또는 프레보텔라 균주 C(PTA-126140)인 조성물이 본 명세서에 제공된다.
- [0597] 예시적인 실시형태 418에 따르면, 실시형태 412 내지 417 중 어느 하나에 있어서, 헤모글로빈-의존성 박테리아는 표 1에 열거된 하나 이상의 단백질을 포함하는 프레보텔라 박테리아의 균주인 조성물이 본 명세서에 제공된다.
- [0598] 예시적인 실시형태 419에 따르면, 실시형태 412 내지 418 중 어느 하나에 있어서, 헤모글로빈-의존성 박테리아는 표 2에 열거된 단백질이 실질적으로 없는 프레보텔라의 균주인 조성물이 본 명세서에 제공된다.
- [0599] 예시적인 실시형태 420에 따르면, 실시형태 382 내지 419 중 어느 하나에 있어서, 상기 헤모글로빈-의존성 박테리아는, 상기 헴-함유 폴리펩타이드가 없다는 것을 제외하고 동일한 성장 배지에서 상기 헤모글로빈-의존성 박테리아가 성장하는 속도에 비해서, 헴-함유 폴리펩타이드를 포함하는 성장 배지에서 증가된 속도로 성장하는 조성물이 본 명세서에 제공된다.
- [0600] 예시적인 실시형태 421에 따르면, 실시형태 420에 있어서, 헴-함유 폴리펩타이드를 포함하는 상기 성장 배지에서 상기 헤모글로빈-의존성 박테리아가 성장하는 상기 속도는 헴-함유 폴리펩타이드가 없다는 것을 제외하고 동일한 성장 배지에서 상기 헤모글로빈-의존성 박테리아가 성장하는 상기 속도보다 적어도 50% 더 높은 조성물이 본 명세서에 제공된다.
- [0601] 예시적인 실시형태 422에 따르면, 실시형태 420에 있어서, 헴-함유 폴리펩타이드를 포함하는 상기 성장 배지에서 상기 헤모글로빈-의존성 박테리아가 성장하는 상기 속도는 헴-함유 폴리펩타이드가 없다는 것을 제외하고 동일한 성장 배지에서 상기 헤모글로빈-의존성 박테리아가 성장하는 상기 속도보다 적어도 100% 더 높은 조성물이 본 명세서에 제공된다.
- [0602] 예시적인 실시형태 423에 따르면, 실시형태 420에 있어서, 헴-함유 폴리펩타이드를 포함하는 상기 성장 배지에서 상기 헤모글로빈-의존성 박테리아가 성장하는 상기 속도는 헴-함유 폴리펩타이드가 없다는 것을 제외하고 동일한 성장 배지에서 상기 헤모글로빈-의존성 박테리아가 성장하는 상기 속도보다 200% 내지 400% 더 높은 조성물이 본 명세서에 제공된다.
- [0603] 예시적인 실시형태 424에 따르면, 실시형태 420에 있어서, 헴-함유 폴리펩타이드를 포함하는 상기 성장 배지에서 상기 헤모글로빈-의존성 박테리아가 성장하는 상기 속도는 헴-함유 폴리펩타이드가 없다는 것을 제외하고 동일한 성장 배지에서 상기 헤모글로빈-의존성 박테리아가 성장하는 상기 속도보다 적어도 300% 더 높은 조성물이 본 명세서에 제공된다.

- [0604] 예시적인 실시형태 425에 따르면, 실시형태 382 내지 424 중 어느 하나에 있어서, 상기 헤모글로빈-의존성 박테리아는, 상기 헴-함유 폴리펩타이드가 없다는 것을 제외하고 동일한 성장 배지에서 상기 헤모글로빈-의존성 박테리아가 성장하는 세포 밀도에 비해서, 헴-함유 폴리펩타이드를 포함하는 성장 배지에서 더 높은 세포 밀도로 성장하는 조성물이 본 명세서에 제공된다.
- [0605] 예시적인 실시형태 426에 따르면, 실시형태 425에 있어서, 헴-함유 폴리펩타이드를 포함하는 상기 성장 배지에서 상기 헤모글로빈-의존성 박테리아가 성장하는 세포 밀도는 헴-함유 폴리펩타이드가 없다는 것을 제외하고 동일한 성장 배지에서 상기 헤모글로빈-의존성 박테리아가 성장하는 세포 밀도보다 적어도 50% 더 높은 조성물이 본 명세서에 제공된다.
- [0606] 예시적인 실시형태 427에 따르면, 실시형태 425에 있어서, 헴-함유 폴리펩타이드를 포함하는 상기 성장 배지에서 상기 헤모글로빈-의존성 박테리아가 성장하는 세포 밀도는 헴-함유 폴리펩타이드가 없다는 것을 제외하고 동일한 성장 배지에서 상기 헤모글로빈-의존성 박테리아가 성장하는 세포 밀도보다 적어도 100% 더 높은 조성물이 본 명세서에 제공된다.
- [0607] 예시적인 실시형태 428에 따르면, 실시형태 425에 있어서, 헴-함유 폴리펩타이드를 포함하는 상기 성장 배지에서 상기 헤모글로빈-의존성 박테리아가 성장하는 세포 밀도는 헴-함유 폴리펩타이드가 없다는 것을 제외하고 동일한 성장 배지에서 상기 헤모글로빈-의존성 박테리아가 성장하는 세포 밀도보다 적어도 200% 내지 400% 더 높은 조성물이 본 명세서에 제공된다.
- [0608] 예시적인 실시형태 429에 따르면, 실시형태 425에 있어서, 헴-함유 폴리펩타이드를 포함하는 상기 성장 배지에서 상기 헤모글로빈-의존성 박테리아가 성장하는 세포 밀도는 헴-함유 폴리펩타이드가 없다는 것을 제외하고 동일한 성장 배지에서 상기 헤모글로빈-의존성 박테리아가 성장하는 세포 밀도보다 적어도 300% 더 높은 조성물이 본 명세서에 제공된다.
- [0609] 예시적인 실시형태 430에 따르면, 실시형태 382 내지 429 중 어느 하나에 있어서, 상기 성장 배지는 효모 추출물, 소이 펩톤 A2SC 19649, 소이 펩톤 E110 19885, 인산이칼륨, 인산일칼륨, L-시스테인-HCl, 염화암모늄, 글루시텍스 21 D 및 글루코스를 포함하는 조성물이 본 명세서에 제공된다.
- [0610] 예시적인 실시형태 431에 따르면, 실시형태 430에 있어서, 상기 성장 배지는 5 g/l 내지 15g/l 의 효모 추출물 19512를 포함하는 조성물이 본 명세서에 제공된다.
- [0611] 예시적인 실시형태 432에 따르면, 실시형태 430에 있어서, 상기 성장 배지는 약 10 g/l 의 효모 추출물 19512를 포함하는 조성물이 본 명세서에 제공된다.
- [0612] 예시적인 실시형태 433에 따르면, 실시형태 430 내지 432 중 어느 하나에 있어서, 상기 성장 배지는 10 g/l 내지 15 g/l 의 소이 펩톤 A2SC 19649를 포함하는 조성물이 본 명세서에 제공된다.
- [0613] 예시적인 실시형태 434에 따르면, 실시형태 433에 있어서, 상기 성장 배지는 약 12.5 g/l 소이 펩톤 A2SC 19649를 포함하는 조성물이 본 명세서에 제공된다.
- [0614] 예시적인 실시형태 435에 따르면, 실시형태 433에 있어서, 상기 성장 배지는 약 10 g/l 소이 펩톤 A2SC 19649를 포함하는 조성물이 본 명세서에 제공된다.
- [0615] 예시적인 실시형태 436에 따르면, 실시형태 430 내지 435 중 어느 하나에 있어서, 상기 성장 배지는 10 g/l 내지 15 g/l 의 소이 펩톤 E110 19885를 포함하는 조성물이 본 명세서에 제공된다.
- [0616] 예시적인 실시형태 437에 따르면, 실시형태 436에 있어서, 상기 성장 배지는 약 12.5 g/l 소이 펩톤 E110 19885를 포함하는 조성물이 본 명세서에 제공된다.
- [0617] 예시적인 실시형태 438에 따르면, 실시형태 436에 있어서, 상기 성장 배지는 약 10 g/l 소이 펩톤 E110 19885를 포함하는 조성물이 본 명세서에 제공된다.
- [0618] 예시적인 실시형태 439에 따르면, 실시형태 430 내지 438 중 어느 하나에 있어서, 상기 성장 배지는 1 g/l 내지 3 g/l 의 인산이칼륨을 포함하는 조성물이 본 명세서에 제공된다.
- [0619] 예시적인 실시형태 440에 따르면, 실시형태 439에 있어서, 상기 성장 배지는 약 1.59 g/l 인산이칼륨을 포함하는 조성물이 본 명세서에 제공된다.
- [0620] 예시적인 실시형태 441에 따르면, 실시형태 439에 있어서, 상기 성장 배지는 약 2.5 g/l 인산이칼륨을 포함하

는 조성물이 본 명세서에 제공된다.

- [0621] 예시적인 실시형태 442에 따르면, 실시형태 430 내지 441 중 어느 하나에 있어서, 상기 성장 배지는 0.5 g/ℓ 내지 1.5 g/ℓ의 인산일칼륨을 포함하는 조성물이 본 명세서에 제공된다.
- [0622] 예시적인 실시형태 443에 따르면, 실시형태 442에 있어서, 상기 성장 배지는 약 0.91 g/ℓ 인산일칼륨을 포함하는 조성물이 본 명세서에 제공된다.
- [0623] 예시적인 실시형태 444에 따르면, 실시형태 430 내지 441 중 어느 하나에 있어서, 상기 성장 배지는 0.1 g/ℓ 내지 1.0 g/ℓ의 L-시스테인-HCl을 포함하는 조성물이 본 명세서에 제공된다.
- [0624] 예시적인 실시형태 445에 따르면, 실시형태 444에 있어서, 상기 성장 배지는 약 0.5 g/ℓ의 L-시스테인-HCl을 포함하는 조성물이 본 명세서에 제공된다.
- [0625] 예시적인 실시형태 446에 따르면, 실시형태 430 내지 445 중 어느 하나에 있어서, 상기 성장 배지는 0.1 g/ℓ 내지 1.0 g/ℓ의 염화암모늄을 포함하는 조성물이 본 명세서에 제공된다.
- [0626] 예시적인 실시형태 447에 따르면, 실시형태 446에 있어서, 상기 성장 배지는 약 0.5 g/ℓ의 염화암모늄을 포함하는 조성물이 본 명세서에 제공된다.
- [0627] 예시적인 실시형태 448에 따르면, 실시형태 430 내지 447 중 어느 하나에 있어서, 상기 성장 배지는 20 g/ℓ 내지 30 g/ℓ의 글루시텍스 21 D를 포함하는 조성물이 본 명세서에 제공된다.
- [0628] 예시적인 실시형태 449에 따르면, 실시형태 448에 있어서, 상기 성장 배지는 약 25 g/ℓ의 글루시텍스 21 D를 포함하는 조성물이 본 명세서에 제공된다.
- [0629] 예시적인 실시형태 450에 따르면, 실시형태 430 내지 416449 중 어느 하나에 있어서, 상기 성장 배지는 5 g/ℓ 내지 15g/ℓ의 글루코스를 포함하는 조성물이 본 명세서에 제공된다.
- [0630] 예시적인 실시형태 451에 따르면, 실시형태 450에 있어서, 상기 성장 배지는 약 5 g/ℓ의 글루코스 또는 약 10 g/ℓ의 글루코스를 포함하는 조성물이 본 명세서에 제공된다.
- [0631] 예시적인 실시형태 452에 따르면, 실시형태 382 내지 451 중 어느 하나에 있어서, 상기 성장 배지는 적어도 0.001 g/ℓ의 헴-함유 폴리펩타이드를 포함하는 조성물이 본 명세서에 제공된다.
- [0632] 예시적인 실시형태 453에 따르면, 실시형태 452에 있어서, 상기 성장 배지는 적어도 0.005 g/ℓ의 헴-함유 폴리펩타이드를 포함하는 조성물이 본 명세서에 제공된다.
- [0633] 예시적인 실시형태 454에 따르면, 실시형태 453에 있어서, 상기 성장 배지는 적어도 0.01 g/ℓ의 헴-함유 폴리펩타이드를 포함하는 조성물이 본 명세서에 제공된다.
- [0634] 예시적인 실시형태 455에 따르면, 실시형태 453에 있어서, 상기 성장 배지는 적어도 0.02 g/ℓ의 헴-함유 폴리펩타이드를 포함하는 조성물이 본 명세서에 제공된다.
- [0635] 예시적인 실시형태 456에 따르면, 실시형태 453에 있어서, 상기 성장 배지는 약 0.1 g/ℓ의 헴-함유 폴리펩타이드를 포함하는 조성물이 본 명세서에 제공된다.
- [0636] 예시적인 실시형태 457에 따르면, 실시형태 453에 있어서, 상기 성장 배지는 약 0.2 g/ℓ의 헴-함유 폴리펩타이드를 포함하는 조성물이 본 명세서에 제공된다.
- [0637] 예시적인 실시형태 458에 따르면, 실시형태 453에 있어서, 상기 성장 배지는 적어도 0.001 g/ℓ의 쿡 레그헤모글로빈을 포함하는 조성물이 본 명세서에 제공된다.
- [0638] 예시적인 실시형태 459에 따르면, 실시형태 458에 있어서, 상기 성장 배지는 적어도 0.005 g/ℓ의 쿡 레그헤모글로빈을 포함하는 조성물이 본 명세서에 제공된다.
- [0639] 예시적인 실시형태 460에 따르면, 실시형태 458에 있어서, 상기 성장 배지는 적어도 0.01 g/ℓ의 쿡 레그헤모글로빈을 포함하는 조성물이 본 명세서에 제공된다.
- [0640] 예시적인 실시형태 461에 따르면, 실시형태 458에 있어서, 상기 성장 배지는 적어도 0.02 g/ℓ의 쿡 레그헤모글로빈을 포함하는 조성물이 본 명세서에 제공된다.
- [0641] 예시적인 실시형태 462에 따르면, 실시형태 458에 있어서, 상기 성장 배지는 약 0.1 g/ℓ의 쿡 레그헤모글로빈

을 포함하는 조성물이 본 명세서에 제공된다.

- [0642] 예시적인 실시형태 463에 따르면, 실시형태 458에 있어서, 상기 성장 배지는 약 0.2 g/l의 콩 레그헤모글로빈을 포함하는 조성물이 본 명세서에 제공된다.
- [0643] 예시적인 실시형태 464에 따르면, 실시형태 382 내지 463 중 어느 하나에 있어서, 상기 성장 배지는 pH가 5.5 내지 7.5인 조성물이 본 명세서에 제공된다.
- [0644] 예시적인 실시형태 465에 따르면, 실시형태 464에 있어서, 상기 성장 배지는 pH가 약 6.5인 조성물이 본 명세서에 제공된다.
- [0645] 예시적인 실시형태 466에 따르면, 헤모글로빈-의존성 박테리아를 배양하는 데 상요하기 위한 성장 배지로서, 성장 배지는 헤모글로빈-의존성 박테리아를 포함하는 바이오리액터로서, 헴-함유 폴리펩타이드는: (i) 물고기 폴리펩타이드; (ii) 조류 폴리펩타이드; 또는 (iii) 비-동물-유래 폴리펩타이드인 성장 배지가 본 명세서에 제공된다.
- [0646] 예시적인 실시형태 467에 따르면, 실시형태 466의 방법에 있어서, 헴-함유 폴리펩타이드는 헤모글로빈인 성장 배지가 본 명세서에 제공된다.
- [0647] 예시적인 실시형태 468에 따르면, 실시형태 467에 있어서, 헤모글로빈은 공생 헤모글로빈, 비-공생 헤모글로빈 및/또는 절단된 헤모글로빈인 성장 배지가 본 명세서에 제공된다.
- [0648] 예시적인 실시형태 469에 따르면, 실시형태 466의 방법에 있어서, 헴-함유 폴리펩타이드는 레그헤모글로빈인 성장 배지가 본 명세서에 제공된다.
- [0649] 예시적인 실시형태 470에 따르면, 실시형태 466의 방법에 있어서, 헴-함유 폴리펩타이드는 미오글로빈인 성장 배지가 본 명세서에 제공된다.
- [0650] 예시적인 실시형태 471에 따르면, 실시형태 466 내지 470 중 어느 하나에 있어서, 헴-함유 폴리펩타이드는 물고기 폴리펩타이드인 성장 배지가 본 명세서에 제공된다.
- [0651] 예시적인 실시형태 472에 따르면, 실시형태 471에 있어서, 물고기 폴리펩타이드는 어류로부터 정제된 성장 배지가 본 명세서에 제공된다.
- [0652] 예시적인 실시형태 473에 따르면, 실시형태 472에 있어서, 어류는 초어, 멸치, 큰머리잉어, 잉어, 명태, 오레오크로미스, 대두어, 가다랑어, 카틀라, 붕어, 살모, 청어, 고등어, 라베오, 트리키우루스, 대구, 사르디나, 말로투스, 카노스, 고등어, 연어, 청어, 프로캄바루스, 브레보오르티아, 밴댕이, 강청어, 가물치, 대구, 쾡치, 전갱이, 농어, 델라노그람무스, 메기, 스프라투스, 시리누스, 이크타룰루스, 마이크로메시스티우스, 테누알로사, 갯장어, 정어리, 세텐그라울리스, 폴라키우스, 점다랑어, 줄무늬고등어, 드렁허리, 민대구, 줄무늬고등어, 미꾸리, 쏘가리, 선농어, 정어리, 물천구, 삼치, 에트말로사, 오레오크로미스, 브레보오르티아, 오피스토네마, 새가라지, 셀라로이테스 또는 까나리 속인 성장 배지가 본 명세서에 제공된다.
- [0653] 예시적인 실시형태 474에 따르면, 실시형태 471에 있어서, 물고기 폴리펩타이드는 재조합적으로 발현된 성장 배지가 본 명세서에 제공된다.
- [0654] 예시적인 실시형태 475에 따르면, 실시형태 466 내지 470 중 어느 하나에 있어서, 헴-함유 폴리펩타이드는 조류 폴리펩타이드인 성장 배지가 본 명세서에 제공된다.
- [0655] 예시적인 실시형태 476에 따르면, 실시형태 475에 있어서, 조류 폴리펩타이드는 새로부터 정제된 성장 배지가 본 명세서에 제공된다.
- [0656] 예시적인 실시형태 477에 따르면, 실시형태 476에 있어서, 새는 갈루스, 멜레아그리스, 오리, 기러기, 흑기러기, 흰기러기, 아겔라스테스, 누미다, 구테라, 아크릴리움 또는 콜럼바 속인 성장 배지가 본 명세서에 제공된다.
- [0657] 예시적인 실시형태 478에 따르면, 실시형태 475에 있어서, 조류 폴리펩타이드는 재조합적으로 발현된 성장 배지가 본 명세서에 제공된다.
- [0658] 예시적인 실시형태 479에 따르면, 실시형태 466 내지 470 중 어느 하나에 있어서, 헴-함유 폴리펩타이드는 비-동물 유래 폴리펩타이드인 성장 배지가 본 명세서에 제공된다.

- [0659] 예시적인 실시형태 480에 따르면, 실시형태 479에 있어서, 비-동물-유래 폴리펩타이드는 식물, 박테리아, 사이아노박테리아, 진균, 조류, 곡물, 협과 및/또는 원생동물로부터 정제된 성장 배지가 본 명세서에 제공된다.
- [0660] 예시적인 실시형태 481에 따르면, 실시형태 479 또는 480에 있어서, 비-동물-유래 폴리펩타이드는 아라비도시스, 니코티아나, 아시도보락스, 아퀴팩스, 씨모필러스, 바실러스, 에스케리키아, 브레비바실러스, 코리네박테륨, 프리고리박테륨, 메틸아시디필룸, 리조뮴, 시네코코커스, 시네코시스티스, 노스톡, 푸사리움, 아스퍼질러스, 사카로마이세스, 피키아, 쉬조사카로마이세스, 트리코더마, 마이셀리오프테라, 클루이베라, 클라미도모나스, 오리자, 마그나포르테, 제아, 호르데움, 글리신, 시세르, 파세올루스, 루피누스, 메디카고, 브라시카, 트리티쿰, 고시피움, 지자니아, 헬리안투스, 베타, 페니세툼, 케노포디움, 세사뮴, 리눔, 비나, 리시너스, 피섬, 테트라하이메나 또는 파라메시움 속의 적어도 하나의 유기체로부터 정제된 성장 배지가 본 명세서에 제공된다.
- [0661] 예시적인 실시형태 482에 따르면, 실시형태 479 내지 481 중 어느 하나에 있어서, 비-동물-유래 폴리펩타이드는 콩 레그헤모글로빈인 성장 배지가 본 명세서에 제공된다.
- [0662] 예시적인 실시형태 483에 따르면, 실시형태 482에 있어서, 콩 레그헤모글로빈은 콩 뿌리 또는 콩 뿌리혹으로부터 정제된 성장 배지가 본 명세서에 제공된다.
- [0663] 예시적인 실시형태 484에 따르면, 실시형태 479에 있어서, 비-동물 유래 폴리펩타이드는 재조합적으로 발현된 성장 배지가 본 명세서에 제공된다.
- [0664] 예시적인 실시형태 485에 따르면, 실시형태 466 내지 470, 479 및 484 중 어느 하나에 있어서, 헴-함유 폴리펩타이드는 서열번호 1 내지 29, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 114 중 임의의 하나 또는 이들의 조합의 아미노산 서열과 적어도 70% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 성장 배지가 본 명세서에 제공된다.
- [0665] 예시적인 실시형태 486에 따르면, 실시형태 485에 있어서, 헴-함유 폴리펩타이드는 서열번호 1 내지 29, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 114 중 임의의 하나 또는 이들의 조합의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 성장 배지가 본 명세서에 제공된다.
- [0666] 예시적인 실시형태 487에 따르면, 실시형태 474, 478 및 484 중 어느 하나에 있어서, 재조합적으로 발현된 폴리펩타이드는 이중성 폴리펩타이드를 포함하는 성장 배지가 본 명세서에 제공된다.
- [0667] 예시적인 실시형태 488에 따르면, 실시형태 487에 있어서, 이중성 폴리펩타이드는 히스티딘 태그, TAP(탠덤 친화도 정제) 태그, TEV 절단 부위, FLAG 태그, GST 태그 및/또는 면역글로불린 도메인을 포함하는 성장 배지가 본 명세서에 제공된다.
- [0668] 예시적인 실시형태 489에 따르면, 실시형태 474, 478 및 484 내지 488 중 어느 하나에 있어서, 재조합 폴리펩타이드는 숙주 세포에서 외인성 핵산으로부터 발현되고 정제되는 성장 배지가 본 명세서에 제공된다.
- [0669] 예시적인 실시형태 490에 따르면, 실시형태 489에 있어서, 외인성 핵산은 벡터에 있는 성장 배지가 본 명세서에 제공된다.
- [0670] 예시적인 실시형태 491에 따르면, 실시형태 490에 있어서, 벡터는 발현 벡터인 성장 배지가 본 명세서에 제공된다.
- [0671] 예시적인 실시형태 492에 따르면, 실시형태 489 내지 491 중 어느 하나에 있어서, 숙주 세포는 박테리아, 효모, 곤충 또는 포유류 세포주인 성장 배지가 본 명세서에 제공된다.
- [0672] 예시적인 실시형태 493에 따르면, 실시형태 492에 있어서, 숙주 세포는 피키아 파스토리스 또는 에스케리키아 콜라이인 성장 배지가 본 명세서에 제공된다.
- [0673] 예시적인 실시형태 494에 따르면, 실시형태 484 내지 493 중 어느 하나에 있어서, 헴-함유 폴리펩타이드는 피키아 파스토리스에서 재조합적으로 발현된 콩 레그헤모글로빈인 성장 배지가 본 명세서에 제공된다.
- [0674] 예시적인 실시형태 495에 따르면, 실시형태 466 내지 494 중 어느 하나에 있어서, 헤모글로빈-의존성 박테리아는 악티노마이세스, 알리스티페스, 아나에로부터리쿰, 바실러스, 박테로이데스, 클로아시바실러스, 클로스트리디움, 콜린셀라, 큐티박테리움, 에이센베르기엘라, 에리시펠로트리카세애, 유박테리움/모기박테리움, 파칼리박테리움, 푸르니엘라, 푸소박테리움, 메가스파에라, 파라박테로이데스, 펩토니필러스, 펩토스트렙토코커스, 포르피로모나스, 프레보텔라, 프로피오니박테리움, 라리마이크로비움, 서틀위티아, 투리시박터 또는 베일로넬라

속의 박테리아인 성장 배지가 본 명세서에 제공된다.

- [0675] 예시적인 실시형태 496에 따르면, 실시형태 466 내지 494 중 어느 하나에 있어서, 헤모글로빈-의존성 박테리아는 프레보텔라 속인 성장 배지가 본 명세서에 제공된다.
- [0676] 예시적인 실시형태 497에 따르면, 실시형태 496에 있어서, 헤모글로빈-의존성 박테리아는 프레보텔라 알벤시스, 프레보텔라 암니, 프레보텔라 베르겐시스, 프레보텔라 비비아, 프레보텔라 브레비스, 프레보텔라 브리안티, 프레보텔라 부카에, 프레보텔라 부칼리스, 프레보텔라 콕리, 프레보텔라 덴탈리스, 프레보텔라 덴티콜라, 프레보텔라 디시엔스, 프레보텔라 히스티콜라, 프레보텔라 인터메디아, 프레보텔라 마쿨로사, 프레보텔라 마르쉬, 프레보텔라 멜라니노게니카, 프레보텔라 미칸스, 프레보텔라 멀티포르미스, 프레보텔라 니그레센스, 프레보텔라 오랄리스, 프레보텔라 오리스, 프레보텔라 오울로럼, 프레보텔라 팔렌스, 프레보텔라 살리바에, 프레보텔라 스테르코레아, 프레보텔라 탄네라에, 프레보텔라 티모넨시스, 프레보텔라 제주니, 프레보텔라 아우란티아카, 프레보텔라 바로니아에, 프레보텔라 콜로란스, 프레보텔라 코르포리스, 프레보텔라 덴타시니, 프레보텔라 에노에카, 프레보텔라 팔세니, 프레보텔라 푸스카, 프레보텔라 헤파리놀리티카, 프레보텔라 로에스케이, 프레보텔라 멀티사카리보락스, 프레보텔라 난세이엔시스, 프레보텔라 오리자에, 프레보텔라 팔루디비벤스, 프레보텔라 플레우리티디스, 프레보텔라 루미니콜라, 프레보텔라 사카로리티카, 프레보텔라 스코포스, 프레보텔라 샤히, 프레보텔라 주글레오포르만스 또는 프레보텔라 베로탈리스인 성장 배지가 본 명세서에 제공된다.
- [0677] 예시적인 실시형태 498에 따르면, 실시형태 496에 있어서, 헤모글로빈-의존성 박테리아는 프레보텔라 히스티콜라 종인 성장 배지가 본 명세서에 제공된다.
- [0678] 예시적인 실시형태 499에 따르면, 실시형태 496에 있어서, 상기 프레보텔라는 상기 프레보텔라 균주 B 50329(NRRL 수탁 번호 B 50329) 또는 프레보텔라 균주 C(PTA-126140)의 뉴클레오타이드 서열과 적어도 90%의 계놈, 16S 및/또는 CRISPR 서열 동일성을 포함하는 성장 배지가 본 명세서에 제공된다.
- [0679] 예시적인 실시형태 500에 따르면, 실시형태 496에 있어서, 상기 프레보텔라는 상기 프레보텔라 균주 B 50329(NRRL 수탁 번호 B 50329) 또는 프레보텔라 균주 C(PTA-126140)의 뉴클레오타이드 서열과 적어도 99%의 계놈, 16S 및/또는 CRISPR 서열 동일성을 포함하는 성장 배지가 본 명세서에 제공된다.
- [0680] 예시적인 실시형태 501에 따르면, 실시형태 496에 있어서, 상기 프레보텔라는 상기 프레보텔라 균주 B 50329(NRRL 수탁 번호 B 50329) 또는 프레보텔라 균주 C(PTA-126140)인 성장 배지가 본 명세서에 제공된다.
- [0681] 예시적인 실시형태 502에 따르면, 실시형태 496 내지 501 중 어느 하나에 있어서, 헤모글로빈-의존성 박테리아는 표 1에 열거된 하나 이상의 단백질을 포함하는 프레보텔라 박테리아의 균주인 성장 배지가 본 명세서에 제공된다.
- [0682] 예시적인 실시형태 503에 따르면, 실시형태 496 내지 502 중 어느 하나에 있어서, 헤모글로빈-의존성 박테리아는 표 2에 열거된 단백질이 실질적으로 없는 프레보텔라의 균주인 성장 배지가 본 명세서에 제공된다.
- [0683] 예시적인 실시형태 504에 따르면, 실시형태 466 내지 503 중 어느 하나에 있어서, 상기 헤모글로빈-의존성 박테리아는, 상기 헴-함유 폴리펩타이드가 없다는 것을 제외하고 동일한 성장 배지에서 상기 헤모글로빈-의존성 박테리아는 성장하는 속도에 비해서, 헴-함유 폴리펩타이드를 포함하는 성장 배지에서 증가된 속도로 성장하는 성장 배지가 본 명세서에 제공된다.
- [0684] 예시적인 실시형태 505에 따르면, 실시형태 504에 있어서, 헴-함유 폴리펩타이드를 포함하는 상기 성장 배지에서 상기 헤모글로빈-의존성 박테리아가 성장하는 상기 속도는 헴-함유 폴리펩타이드가 없다는 것을 제외하고 동일한 성장 배지에서 상기 헤모글로빈-의존성 박테리아가 성장하는 상기 속도보다 적어도 50% 더 높은 성장 배지가 본 명세서에 제공된다.
- [0685] 예시적인 실시형태 506에 따르면, 실시형태 504에 있어서, 헴-함유 폴리펩타이드를 포함하는 상기 성장 배지에서 상기 헤모글로빈-의존성 박테리아가 성장하는 속도는 헴-함유 폴리펩타이드가 없다는 것을 제외하고 동일한 성장 배지에서 상기 헤모글로빈-의존성 박테리아가 성장하는 속도보다 적어도 100% 더 높은 성장 배지가 본 명세서에 제공된다.
- [0686] 예시적인 실시형태 507에 따르면, 실시형태 504에 있어서, 헴-함유 폴리펩타이드를 포함하는 상기 성장 배지에서 상기 헤모글로빈-의존성 박테리아가 성장하는 속도는 헴-함유 폴리펩타이드가 없다는 것을 제외하고 동일한 성장 배지에서 상기 헤모글로빈-의존성 박테리아가 성장하는 속도보다 200% 내지 400% 더 높은 성장 배지가 본

명세서에 제공된다.

- [0687] 예시적인 실시형태 508에 따르면, 실시형태 504에 있어서, 헵-함유 폴리펩타이드를 포함하는 상기 성장 배지에서 상기 헤모글로빈-의존성 박테리아가 성장하는 속도는 헵-함유 폴리펩타이드가 없다는 것을 제외하고 동일한 성장 배지에서 상기 헤모글로빈-의존성 박테리아가 성장하는 속도보다 적어도 300% 더 높은 성장 배지가 본 명세서에 제공된다.
- [0688] 예시적인 실시형태 509에 따르면, 실시형태 466 내지 508 중 어느 하나에 있어서, 상기 헤모글로빈-의존성 박테리아는, 상기 헵-함유 폴리펩타이드가 없다는 것을 제외하고 동일한 성장 배지에서 상기 헤모글로빈-의존성 박테리아가 성장하는 세포 밀도에 비해서, 헵-함유 폴리펩타이드를 포함하는 성장 배지에서 더 높은 세포 밀도로 성장하는 성장 배지가 본 명세서에 제공된다.
- [0689] 예시적인 실시형태 510에 따르면, 실시형태 509에 있어서, 헵-함유 폴리펩타이드를 포함하는 상기 성장 배지에서 상기 헤모글로빈-의존성 박테리아가 성장하는 세포 밀도는 헵-함유 폴리펩타이드가 없다는 것을 제외하고 동일한 성장 배지에서 상기 헤모글로빈-의존성 박테리아가 성장하는 세포 밀도보다 적어도 50% 더 높은 성장 배지가 본 명세서에 제공된다.
- [0690] 예시적인 실시형태 511에 따르면, 실시형태 509에 있어서, 헵-함유 폴리펩타이드를 포함하는 상기 성장 배지에서 상기 헤모글로빈-의존성 박테리아가 성장하는 세포 밀도는 헵-함유 폴리펩타이드가 없다는 것을 제외하고 동일한 성장 배지에서 상기 헤모글로빈-의존성 박테리아가 성장하는 세포 밀도보다 적어도 100% 더 높은 성장 배지가 본 명세서에 제공된다.
- [0691] 예시적인 실시형태 512에 따르면, 실시형태 509에 있어서, 헵-함유 폴리펩타이드를 포함하는 상기 성장 배지에서 상기 헤모글로빈-의존성 박테리아가 성장하는 세포 밀도는 헵-함유 폴리펩타이드가 없다는 것을 제외하고 동일한 성장 배지에서 상기 헤모글로빈-의존성 박테리아가 성장하는 세포 밀도보다 적어도 200% 내지 400% 더 높은 성장 배지가 본 명세서에 제공된다.
- [0692] 예시적인 실시형태 513에 따르면, 실시형태 509에 있어서, 헵-함유 폴리펩타이드를 포함하는 상기 성장 배지에서 상기 헤모글로빈-의존성 박테리아가 성장하는 세포 밀도는 헵-함유 폴리펩타이드가 없다는 것을 제외하고 동일한 성장 배지에서 상기 헤모글로빈-의존성 박테리아가 성장하는 세포 밀도보다 적어도 300% 더 높은 성장 배지가 본 명세서에 제공된다.
- [0693] 예시적인 실시형태 514에 따르면, 실시형태 466 내지 513 중 어느 하나에 있어서, 상기 성장 배지는 효모 추출물, 소이 펩톤 A2SC 19649, 소이 펩톤 E110 19885, 인산이칼륨, 인산일칼륨, L-시스테인-HCl, 염화암모늄, 글루시텍스 21 D 및 글루코스를 포함하는 성장 배지가 본 명세서에 제공된다.
- [0694] 예시적인 실시형태 515에 따르면, 실시형태 514에 있어서, 상기 성장 배지는 5 g/ℓ 내지 15g/ℓ의 효모 추출물 19512를 포함하는 성장 배지가 본 명세서에 제공된다.
- [0695] 예시적인 실시형태 516에 따르면, 실시형태 514에 있어서, 상기 성장 배지는 약 10 g/ℓ의 효모 추출물 19512를 포함하는 성장 배지가 본 명세서에 제공된다.
- [0696] 예시적인 실시형태 517에 따르면, 실시형태 514 내지 516 중 어느 하나에 있어서, 상기 성장 배지는 10 g/ℓ 내지 15 g/ℓ의 소이 펩톤 A2SC 19649를 포함하는 성장 배지가 본 명세서에 제공된다.
- [0697] 예시적인 실시형태 518에 따르면, 실시형태 517에 있어서, 상기 성장 배지는 약 12.5 g/ℓ 소이 펩톤 A2SC 19649를 포함하는 성장 배지가 본 명세서에 제공된다.
- [0698] 예시적인 실시형태 519에 따르면, 실시형태 517에 있어서, 상기 성장 배지는 약 10 g/ℓ 소이 펩톤 A2SC 19649를 포함하는 성장 배지가 본 명세서에 제공된다.
- [0699] 예시적인 실시형태 520에 따르면, 실시형태 514 내지 519 중 어느 하나에 있어서, 상기 성장 배지는 10 g/ℓ 내지 15 g/ℓ의 소이 펩톤 E110 19885를 포함하는 성장 배지가 본 명세서에 제공된다.
- [0700] 예시적인 실시형태 521에 따르면, 실시형태 520에 있어서, 상기 성장 배지는 약 12.5 g/ℓ 소이 펩톤 E110 19885를 포함하는 성장 배지가 본 명세서에 제공된다.
- [0701] 예시적인 실시형태 522에 따르면, 실시형태 520에 있어서, 상기 성장 배지는 약 10 g/ℓ 소이 펩톤 E110 19885를 포함하는 성장 배지가 본 명세서에 제공된다.

- [0702] 예시적인 실시형태 523에 따르면, 실시형태 514 내지 522 중 어느 하나에 있어서, 상기 성장 배지는 1 g/ℓ 내지 3 g/ℓ의 인산이칼륨을 포함하는 성장 배지가 본 명세서에 제공된다.
- [0703] 예시적인 실시형태 524에 따르면, 실시형태 523에 있어서, 상기 성장 배지는 약 1.59 g/ℓ 인산이칼륨을 포함하는 성장 배지가 본 명세서에 제공된다.
- [0704] 예시적인 실시형태 525에 따르면, 실시형태 523에 있어서, 상기 성장 배지는 약 2.5 g/ℓ 인산이칼륨을 포함하는 성장 배지가 본 명세서에 제공된다.
- [0705] 예시적인 실시형태 526에 따르면, 실시형태 514 내지 525 중 어느 하나에 있어서, 상기 성장 배지는 0.5 g/ℓ 내지 1.5 g/ℓ의 인산일칼륨을 포함하는 성장 배지가 본 명세서에 제공된다.
- [0706] 예시적인 실시형태 527에 따르면, 실시형태 526에 있어서, 상기 성장 배지는 약 0.91 g/ℓ 인산일칼륨을 포함하는 성장 배지가 본 명세서에 제공된다.
- [0707] 예시적인 실시형태 528에 따르면, 실시형태 514 내지 527 중 어느 하나에 있어서, 상기 성장 배지는 0.1 g/ℓ 내지 1.0 g/ℓ의 L-시스테인-HCl을 포함하는 성장 배지가 본 명세서에 제공된다.
- [0708] 예시적인 실시형태 529에 따르면, 실시형태 528에 있어서, 상기 성장 배지는 약 0.5 g/ℓ의 L-시스테인-HCl을 포함하는 성장 배지가 본 명세서에 제공된다.
- [0709] 예시적인 실시형태 530에 따르면, 실시형태 514 내지 529 중 어느 하나에 있어서, 상기 성장 배지는 0.1 g/ℓ 내지 1.0 g/ℓ의 염화암모늄을 포함하는 성장 배지가 본 명세서에 제공된다.
- [0710] 예시적인 실시형태 531에 따르면, 실시형태 530에 있어서, 상기 성장 배지는 약 0.5 g/ℓ의 염화암모늄을 포함하는 성장 배지가 본 명세서에 제공된다.
- [0711] 예시적인 실시형태 532에 따르면, 실시형태 514 내지 531 중 어느 하나에 있어서, 상기 성장 배지는 20 g/ℓ 내지 30 g/ℓ의 글루시텍스 21 D를 포함하는 성장 배지가 본 명세서에 제공된다.
- [0712] 예시적인 실시형태 533에 따르면, 실시형태 532에 있어서, 상기 성장 배지는 약 25 g/ℓ의 글루시텍스 21 D를 포함하는 성장 배지가 본 명세서에 제공된다.
- [0713] 예시적인 실시형태 534에 따르면, 실시형태 514 내지 533 중 어느 하나에 있어서, 상기 성장 배지는 5 g/ℓ 내지 15g/ℓ의 글루코스를 포함하는 성장 배지가 본 명세서에 제공된다.
- [0714] 예시적인 실시형태 535에 따르면, 실시형태 534에 있어서, 상기 성장 배지는 약 5 g/ℓ의 글루코스 또는 약 10 g/ℓ의 글루코스를 포함하는 성장 배지가 본 명세서에 제공된다.
- [0715] 예시적인 실시형태 536에 따르면, 실시형태 466 내지 535 중 어느 하나에 있어서, 상기 성장 배지는 적어도 0.001 g/ℓ의 헴-함유 폴리펩타이드를 포함하는 성장 배지가 본 명세서에 제공된다.
- [0716] 예시적인 실시형태 537에 따르면, 실시형태 536에 있어서, 상기 성장 배지는 적어도 0.005 g/ℓ의 헴-함유 폴리펩타이드를 포함하는 성장 배지가 본 명세서에 제공된다.
- [0717] 예시적인 실시형태 538에 따르면, 실시형태 536에 있어서, 상기 성장 배지는 적어도 0.01 g/ℓ의 헴-함유 폴리펩타이드를 포함하는 성장 배지가 본 명세서에 제공된다.
- [0718] 예시적인 실시형태 539에 따르면, 실시형태 536에 있어서, 상기 성장 배지는 적어도 0.02 g/ℓ의 헴-함유 폴리펩타이드를 포함하는 성장 배지가 본 명세서에 제공된다.
- [0719] 예시적인 실시형태 540에 따르면, 실시형태 536에 있어서, 상기 성장 배지는 약 0.1 g/ℓ의 헴-함유 폴리펩타이드를 포함하는 성장 배지가 본 명세서에 제공된다.
- [0720] 예시적인 실시형태 541에 따르면, 실시형태 536에 있어서, 상기 성장 배지는 약 0.2 g/ℓ의 헴-함유 폴리펩타이드를 포함하는 성장 배지가 본 명세서에 제공된다.
- [0721] 예시적인 실시형태 542에 따르면, 실시형태 536에 있어서, 상기 성장 배지는 적어도 0.001 g/ℓ의 콩 레그헤모글로빈을 포함하는 성장 배지가 본 명세서에 제공된다.
- [0722] 예시적인 실시형태 543에 따르면, 실시형태 542에 있어서, 상기 성장 배지는 적어도 0.005 g/ℓ의 콩 레그헤모글로빈을 포함하는 성장 배지가 본 명세서에 제공된다.

- [0723] 예시적인 실시형태 544에 따르면, 실시형태 542에 있어서, 상기 성장 배지는 적어도 0.01 g/ℓ의 콩 레그헤모글로빈을 포함하는 성장 배지가 본 명세서에 제공된다.
- [0724] 예시적인 실시형태 545에 따르면, 실시형태 542에 있어서, 상기 성장 배지는 적어도 0.02 g/ℓ의 콩 레그헤모글로빈을 포함하는 성장 배지가 본 명세서에 제공된다.
- [0725] 예시적인 실시형태 546에 따르면, 실시형태 542에 있어서, 상기 성장 배지는 약 0.1 g/ℓ의 콩 레그헤모글로빈을 포함하는 성장 배지가 본 명세서에 제공된다.
- [0726] 예시적인 실시형태 547에 따르면, 실시형태 542에 있어서, 상기 성장 배지는 약 0.2 g/ℓ의 콩 레그헤모글로빈을 포함하는 성장 배지가 본 명세서에 제공된다.
- [0727] 예시적인 실시형태 548에 따르면, 실시형태 466 내지 547 중 어느 하나에 있어서, 상기 성장 배지는 pH가 5.5 내지 7.5인 성장 배지가 본 명세서에 제공된다.
- [0728] 예시적인 실시형태 549에 따르면, 실시형태 548에 있어서, 상기 성장 배지는 pH가 약 6.5인 성장 배지가 본 명세서에 제공된다.
- [0729] 예시적인 실시형태 550에 따르면, 헤모글로빈-의존성 박테리아의 성장을 용이하게 하기 위해 성장 배지에서 보충물로서 사용하기 위한 헴-함유 폴리펩타이드로서, 헴-함유 폴리펩타이드는: (i) 물고기 폴리펩타이드; (ii) 조류 폴리펩타이드; 또는 (iii) 비-동물-유래 폴리펩타이드인 헴-함유 폴리펩타이드가 본 명세서에 제공된다.
- [0730] 예시적인 실시형태 551에 따르면, 실시형태 550의 방법에 있어서, 헴-함유 폴리펩타이드는 헤모글로빈인 헴-함유 폴리펩타이드가 본 명세서에 제공된다.
- [0731] 예시적인 실시형태 552에 따르면, 실시형태 551에 있어서, 헤모글로빈은 공생 헤모글로빈, 비-공생 헤모글로빈 및/또는 절단된 헤모글로빈인 헴-함유 폴리펩타이드가 본 명세서에 제공된다.
- [0732] 예시적인 실시형태 553에 따르면, 실시형태 550의 방법에 있어서, 헴-함유 폴리펩타이드는 레그헤모글로빈인 헴-함유 폴리펩타이드가 본 명세서에 제공된다.
- [0733] 예시적인 실시형태 554에 따르면, 실시형태 550의 방법에 있어서, 헴-함유 폴리펩타이드는 미오글로빈인 헴-함유 폴리펩타이드가 본 명세서에 제공된다.
- [0734] 예시적인 실시형태 555에 따르면, 실시형태 550 내지 554 중 어느 하나에 있어서, 헴-함유 폴리펩타이드는 물고기 폴리펩타이드인 헴-함유 폴리펩타이드가 본 명세서에 제공된다.
- [0735] 예시적인 실시형태 556에 따르면, 실시형태 555에 있어서, 물고기 폴리펩타이드는 어류로부터 정제된 헴-함유 폴리펩타이드가 본 명세서에 제공된다.
- [0736] 예시적인 실시형태 557에 따르면, 실시형태 556에 있어서, 어류는 초어, 멸치, 큰머리잉어, 잉어, 명태, 오레오 크로미스, 대두어, 가다랑어, 카틀라, 붕어, 살모, 청어, 고등어, 라베오, 트리키우루스, 대구, 사르디나, 말로투스, 카노스, 고등어, 연어, 청어, 프로캄바루스, 브레보오르티아, 밴댕이, 강청어, 가물치, 대구, 쾡치, 전갱이, 농어, 멜라노그람무스, 메기, 스프라투스, 시리누스, 이크타룰루스, 마이크로메시스티우스, 테누알로사, 갯장어, 정어리, 세텐그라울리스, 폴라키우스, 점다랑어, 줄무늬고등어, 드렁허리, 민대구, 줄무늬고등어, 미꾸리, 쏘가리, 선농어, 정어리, 물천구, 삼치, 에트말로사, 오레오크로미스, 브레보오르티아, 오피스토네마, 새가라지, 셀라로이데스 또는 까나리 속인 헴-함유 폴리펩타이드가 본 명세서에 제공된다.
- [0737] 예시적인 실시형태 558에 따르면, 실시형태 555에 있어서, 물고기 폴리펩타이드는 재조합적으로 발현된 헴-함유 폴리펩타이드가 본 명세서에 제공된다.
- [0738] 예시적인 실시형태 559에 따르면, 실시형태 550 내지 554 중 어느 하나에 있어서, 헴-함유 폴리펩타이드는 조류 폴리펩타이드인 헴-함유 폴리펩타이드가 본 명세서에 제공된다.
- [0739] 예시적인 실시형태 560에 따르면, 실시형태 559에 있어서, 조류 폴리펩타이드는 새로부터 정제된 헴-함유 폴리펩타이드가 본 명세서에 제공된다.
- [0740] 예시적인 실시형태 561에 따르면, 실시형태 560에 있어서, 새는 갈루스, 멜레아그리스, 오리, 기러기, 흑기러기, 흰기러기, 아겔라스테스, 누미다, 구테라, 아크틸리움 또는 콜럼바 속인 헴-함유 폴리펩타이드가 본 명세서에 제공된다.

- [0741] 예시적인 실시형태 562에 따르면, 실시형태 559에 있어서, 조류 폴리펩타이드는 재조합적으로 발현된 헴-함유 폴리펩타이드가 본 명세서에 제공된다.
- [0742] 예시적인 실시형태 563에 따르면, 실시형태 550 내지 554 중 어느 하나에 있어서, 헴-함유 폴리펩타이드는 비-동물 유래 폴리펩타이드인 헴-함유 폴리펩타이드가 본 명세서에 제공된다.
- [0743] 예시적인 실시형태 564에 따르면, 실시형태 563에 있어서, 비-동물-유래 폴리펩타이드는 식물, 박테리아, 사이아노박테리아, 진균, 조류, 곡물, 협과 및/또는 원생동물로부터 정제된 헴-함유 폴리펩타이드가 본 명세서에 제공된다.
- [0744] 예시적인 실시형태 565에 따르면, 실시형태 563 또는 564에 있어서, 비-동물-유래 폴리펩타이드는 아라비도시스, 니코티아나, 아시도보락스, 아퀴팩스, 씨모필러스, 바실러스, 에스케리키아, 브레비바실러스, 코리네박테륨, 프리고리박테륨, 메틸아시디필룸, 리조븀, 시네코코커스, 시네코시스티스, 노스톡, 푸사리움, 아스퍼질러스, 사카로마이세스, 피키아, 쉬조사카로마이세스, 트리코더마, 마이셀리오프테라, 클루이베라, 클라미도모나스, 오리자, 마그나포르테, 제아, 호르데움, 글리신, 시세르, 파세올루스, 루피누스, 메디카고, 브라시카, 트리티쿰, 고시피움, 지자니아, 헬리안투스, 베타, 페니세툼, 케노포디움, 세사뮴, 리눔, 비나, 리시너스, 피섬, 테트라하이메나 또는 파라메시움 속의 적어도 하나의 유기체로부터 정제된 헴-함유 폴리펩타이드가 본 명세서에 제공된다.
- [0745] 예시적인 실시형태 566에 따르면, 실시형태 563 내지 565 중 어느 하나에 있어서, 비-동물-유래 폴리펩타이드는 콩 레그헤모글로빈인 헴-함유 폴리펩타이드가 본 명세서에 제공된다.
- [0746] 예시적인 실시형태 567에 따르면, 실시형태 566에 있어서, 콩 레그헤모글로빈은 콩 뿌리 또는 콩 뿌리혹으로부터 정제된 헴-함유 폴리펩타이드가 본 명세서에 제공된다.
- [0747] 예시적인 실시형태 568에 따르면, 실시형태 563에 있어서, 비-동물-유래 폴리펩타이드는 재조합적으로 발현된 헴-함유 폴리펩타이드가 본 명세서에 제공된다.
- [0748] 예시적인 실시형태 569에 따르면, 실시형태 550 내지 554, 563 및 568 중 어느 하나에 있어서, 헴-함유 폴리펩타이드는 서열번호 1 내지 29, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 114 중 임의의 하나 또는 이들의 조합의 아미노산 서열과 적어도 70% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 헴-함유 폴리펩타이드가 본 명세서에 제공된다.
- [0749] 예시적인 실시형태 570에 따르면, 실시형태 569에 있어서, 헴-함유 폴리펩타이드는 서열번호 1 내지 29, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 114 중 임의의 하나 또는 이들의 조합의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 헴-함유 폴리펩타이드가 본 명세서에 제공된다.
- [0750] 예시적인 실시형태 571에 따르면, 실시형태 558, 562 및 568 중 어느 하나에 있어서, 재조합적으로 발현된 폴리펩타이드는 이중성 폴리펩타이드를 포함하는 헴-함유 폴리펩타이드가 본 명세서에 제공된다.
- [0751] 예시적인 실시형태 572에 따르면, 실시형태 571에 있어서, 이중성 폴리펩타이드는 히스티딘 태그, TAP(탠덤 친화도 정제) 태그, TEV 절단 부위, FLAG 태그, GST 태그 및/또는 면역글로불린 도메인을 포함하는 헴-함유 폴리펩타이드가 본 명세서에 제공된다.
- [0752] 예시적인 실시형태 573에 따르면, 실시형태 558, 562 및 568 내지 572 중 어느 하나에 있어서, 재조합 폴리펩타이드는 숙주 세포에서 외인성 핵산으로부터 발현되고 정제된 헴-함유 폴리펩타이드가 본 명세서에 제공된다.
- [0753] 예시적인 실시형태 574에 따르면, 실시형태 573에 있어서, 외인성 핵산은 벡터에 있는 헴-함유 폴리펩타이드가 본 명세서에 제공된다.
- [0754] 예시적인 실시형태 575에 따르면, 실시형태 574에 있어서, 벡터는 발현 벡터인 헴-함유 폴리펩타이드가 본 명세서에 제공된다.
- [0755] 예시적인 실시형태 576에 따르면, 실시형태 573 내지 575 중 어느 하나에 있어서, 숙주 세포는 박테리아, 효모, 곤충 또는 포유류 세포주인 헴-함유 폴리펩타이드가 본 명세서에 제공된다.
- [0756] 예시적인 실시형태 577에 따르면, 실시형태 576에 있어서, 숙주 세포는 피키아 파스토리스 또는 에스케리키아 콜라이인 헴-함유 폴리펩타이드가 본 명세서에 제공된다.
- [0757] 예시적인 실시형태 578에 따르면, 실시형태 568 내지 577 중 어느 하나에 있어서, 헴-함유 폴리펩타이드는 피키아 파스토리스에서 재조합적으로 발현된 콩 레그헤모글로빈인 헴-함유 폴리펩타이드가 본 명세서에 제공된다.

- [0758] 예시적인 실시형태 579에 따르면, 실시형태 550 내지 578 중 어느 하나에 있어서, 헤모글로빈-의존성 박테리아는 악티노마이세스, 알리스티페스, 아나에로부터리쿰, 바실러스, 박테로이데스, 클로아시바실러스, 클로스트리디움, 콜린셀라, 큐티박테리움, 에이센베르기엘라, 에리시펠로트리카세아, 유박테리움/모기박테리움, 과칼리박테리움, 푸르니에텔라, 푸소박테리움, 메가스파에라, 파라박테로이데스, 펩토니필러스, 펩토스트렙토코커스, 포르피로모나스, 프레보텔라, 프로피오니박테리움, 라리마이크로비움, 서틀워티아, 투리시박터 또는 베일로넬라 속의 박테리아인 헴-함유 폴리펩타이드가 본 명세서에 제공된다.
- [0759] 예시적인 실시형태 580에 따르면, 실시형태 550 내지 578 중 어느 하나에 있어서, 헤모글로빈-의존성 박테리아는 프레보텔라 속인 헴-함유 폴리펩타이드가 본 명세서에 제공된다.
- [0760] 예시적인 실시형태 581에 따르면, 실시형태 580에 있어서, 헤모글로빈-의존성 박테리아는 프레보텔라 알벤시스, 프레보텔라 암니, 프레보텔라 베르겐시스, 프레보텔라 비비아, 프레보텔라 브레비스, 프레보텔라 브리안티, 프레보텔라 부카에, 프레보텔라 부칼리스, 프레보텔라 콕리, 프레보텔라 덴탈리스, 프레보텔라 덴티콜라, 프레보텔라 디시엔스, 프레보텔라 히스티콜라, 프레보텔라 인터메디아, 프레보텔라 마쿨로사, 프레보텔라 마르쉬, 프레보텔라 멜라니노게니카, 프레보텔라 미칸스, 프레보텔라 멀티포르미스, 프레보텔라 니그레센스, 프레보텔라 오랄리스, 프레보텔라 오리스, 프레보텔라 오울로럼, 프레보텔라 팔렌스, 프레보텔라 살리바에, 프레보텔라 스테르코레아, 프레보텔라 탄네라에, 프레보텔라 티모넨시스, 프레보텔라 제주니, 프레보텔라 아우란티아카, 프레보텔라 바로니아에, 프레보텔라 콜로란스, 프레보텔라 코르포리스, 프레보텔라 덴타시니, 프레보텔라 에노에카, 프레보텔라 팔세니, 프레보텔라 푸스카, 프레보텔라 헤파리놀리티카, 프레보텔라 로에스케이, 프레보텔라 멀티사카리보락스, 프레보텔라 난세이엔시스, 프레보텔라 오리자에, 프레보텔라 팔루디비벤스, 프레보텔라 플레우리티디스, 프레보텔라 루미니콜라, 프레보텔라 사카로리티카, 프레보텔라 스코포스, 프레보텔라 샤히, 프레보텔라 주글레오포르만스 또는 프레보텔라 베로탈리스인 헴-함유 폴리펩타이드가 본 명세서에 제공된다.
- [0761] 예시적인 실시형태 582에 따르면, 실시형태 580에 있어서, 헤모글로빈-의존성 박테리아는 프레보텔라 히스티콜라 종인 헴-함유 폴리펩타이드가 본 명세서에 제공된다.
- [0762] 예시적인 실시형태 583에 따르면, 실시형태 580에 있어서, 상기 프레보텔라는 상기 프레보텔라 균주 B 50329(NRRL 수탁 번호 B 50329) 또는 프레보텔라 균주 C(PTA-126140)의 뉴클레오타이드 서열과 적어도 90%의 게놈, 16S 및/또는 CRISPR 서열 동일성을 포함하는 헴-함유 폴리펩타이드가 본 명세서에 제공된다.
- [0763] 예시적인 실시형태 584에 따르면, 실시형태 580에 있어서, 상기 프레보텔라는 상기 프레보텔라 균주 B 50329(NRRL 수탁 번호 B 50329) 또는 프레보텔라 균주 C(PTA-126140)의 뉴클레오타이드 서열과 적어도 99%의 게놈, 16S 및/또는 CRISPR 서열 동일성을 포함하는 헴-함유 폴리펩타이드가 본 명세서에 제공된다.
- [0764] 예시적인 실시형태 585에 따르면, 실시형태 580에 있어서, 상기 프레보텔라는 상기 프레보텔라 균주 B 50329(NRRL 수탁 번호 B 50329) 또는 프레보텔라 균주 C(PTA-126140)인 헴-함유 폴리펩타이드가 본 명세서에 제공된다.
- [0765] 예시적인 실시형태 586에 따르면, 실시형태 580 내지 585 중 어느 하나에 있어서, 헤모글로빈-의존성 박테리아는 표 1에 열거된 하나 이상의 단백질을 포함하는 프레보텔라 박테리아의 균주인 헴-함유 폴리펩타이드가 본 명세서에 제공된다.
- [0766] 예시적인 실시형태 587에 따르면, 실시형태 580 내지 586 중 어느 하나에 있어서, 헤모글로빈-의존성 박테리아는 표 2에 열거된 단백질이 실질적으로 없는 프레보텔라의 균주인 헴-함유 폴리펩타이드가 본 명세서에 제공된다.
- [0767] 예시적인 실시형태 588에 따르면, (a) 헤모글로빈-의존성 박테리아, 및 (b) 헴-함유 폴리펩타이드를 포함하는 박테리아 조성물로서, 헴-함유 폴리펩타이드는: (i) 물고기 폴리펩타이드; (ii) 조류 폴리펩타이드; 또는 (iii) 비-동물-유래 폴리펩타이드인 박테리아 조성물이 본 명세서에 제공된다.
- [0768] 예시적인 실시형태 589에 따르면, 실시형태 588의 방법에 있어서, 헴-함유 폴리펩타이드는 헤모글로빈인 박테리아 조성물이 본 명세서에 제공된다.
- [0769] 예시적인 실시형태 590에 따르면, 실시형태 589에 있어서, 헤모글로빈은 공생 헤모글로빈, 비-공생 헤모글로빈 및/또는 절단된 헤모글로빈인 박테리아 조성물이 본 명세서에 제공된다.
- [0770] 예시적인 실시형태 591에 따르면, 실시형태 588의 방법에 있어서, 헴-함유 폴리펩타이드는 레그헤모글로빈인 박

테리아 조성물이 본 명세서에 제공된다.

- [0771] 예시적인 실시형태 592에 따르면, 실시형태 588의 방법에 있어서, 헵-함유 폴리펩타이드는 미오글로빈인 박테리아 조성물이 본 명세서에 제공된다.
- [0772] 예시적인 실시형태 593에 따르면, 실시형태 588 내지 592 중 어느 하나에 있어서, 헵-함유 폴리펩타이드는 물고기 폴리펩타이드인 박테리아 조성물이 본 명세서에 제공된다.
- [0773] 예시적인 실시형태 594에 따르면, 실시형태 593에 있어서, 물고기 폴리펩타이드는 어류로부터 정제된 박테리아 조성물이 본 명세서에 제공된다.
- [0774] 예시적인 실시형태 595에 따르면, 실시형태 594에 있어서, 어류는 초어, 멸치, 큰머리잉어, 잉어, 명태, 오레오 크로미스, 대두어, 가다랑어, 카틀라, 붕어, 살모, 청어, 고등어, 라베오, 트리키우루스, 대구, 사르디나, 말로 투스, 카노스, 고등어, 연어, 청어, 프로캄바루스, 브레보오르티아, 밴댕이, 강청어, 가물치, 대구, 쾡치, 전갱 이, 농어, 멜라노그람무스, 메기, 스프라투스, 시리누스, 이크타룰루스, 마이크로메시스티우스, 테누알로사, 갯 장어, 정어리, 세텐그라울리스, 폴라키우스, 점다랑어, 줄무늬고등어, 드렁허리, 민대구, 줄무늬고등어, 미꾸리, 쏘가리, 선농어, 정어리, 물천구, 삼치, 에트말로사, 오레오크로미스, 브레보오르티아, 오피스토네마, 새가라지, 셀라로이데스 또는 까나리 속인 박테리아 조성물이 본 명세서에 제공된다.
- [0775] 예시적인 실시형태 596에 따르면, 실시형태 593에 있어서, 물고기 폴리펩타이드는 재조합적으로 발현되는 박테리아 조성물이 본 명세서에 제공된다.
- [0776] 예시적인 실시형태 597에 따르면, 실시형태 588 내지 592 중 어느 하나에 있어서, 헵-함유 폴리펩타이드는 조류 폴리펩타이드인 박테리아 조성물이 본 명세서에 제공된다.
- [0777] 예시적인 실시형태 598에 따르면, 실시형태 597에 있어서, 조류 폴리펩타이드는 새로부터 정제된 박테리아 조성 물이 본 명세서에 제공된다.
- [0778] 예시적인 실시형태 599에 따르면, 실시형태 598에 있어서, 새는 갈루스, 멜레아그리스, 오리, 기러기, 흑기러기, 흰기러기, 아겔라스테스, 누미다, 구테라, 아크틸리움 또는 콜럼바 속인 박테리아 조성물이 본 명세 서에 제공된다.
- [0779] 예시적인 실시형태 600에 따르면, 실시형태 597에 있어서, 조류 폴리펩타이드는 재조합적으로 발현되는 박테리 아 조성물이 본 명세서에 제공된다.
- [0780] 예시적인 실시형태 601에 따르면, 실시형태 588 내지 592 중 어느 하나에 있어서, 헵-함유 폴리펩타이드는 비- 동물 유래 폴리펩타이드인 박테리아 조성물이 본 명세서에 제공된다.
- [0781] 예시적인 실시형태 602에 따르면, 실시형태 601에 있어서, 비-동물-유래 폴리펩타이드는 식물, 박테리아, 사이 아노박테리아, 진균, 조류, 곡물, 협과 및/또는 원생동물로부터 정제된 박테리아 조성물이 본 명세서에 제공된 다.
- [0782] 예시적인 실시형태 603에 따르면, 실시형태 601 또는 602에 있어서, 비-동물-유래 폴리펩타이드는 아라비돕시스, 니코티아나, 아시도보락스, 아퀴팩스, 썬모필러스, 마실러스, 에스케리키아, 브레비바실러스, 코 리네박테륨, 프리고리박테륨, 메틸아시디필룸, 리조븜, 시네코코커스, 시네코시스티스, 노스톡, 푸사리움, 아스 퍼질러스, 사카로마이세스, 피키아, 쉬조사카로마이세스, 트리코더마, 마이셀리오프테라, 클루이베라, 클라미도 모나스, 오리자, 마그나포르테, 제아, 호르데움, 글리신, 시세르, 파세올루스, 루피누스, 메디카고, 브라시카, 트리티쿰, 고시피움, 지자니아, 헬리안투스, 베타, 페니세툼, 케노포디움, 세사뭇, 리눔, 비냐, 리시너스, 피섬, 테트라하이메나 또는 파라메시움 속의 적어도 하나의 유기체로부터 정제된 박테리아 조성물이 본 명세서 에 제공된다.
- [0783] 예시적인 실시형태 604에 따르면, 실시형태 601 내지 603 중 어느 하나에 있어서, 비-동물-유래 폴리펩타이드는 콩 레그헤모글로빈인 박테리아 조성물이 본 명세서에 제공된다.
- [0784] 예시적인 실시형태 605에 따르면, 실시형태 604에 있어서, 콩 레그헤모글로빈은 콩 뿌리 또는 콩 뿌리혹으로부 터 정제된 박테리아 조성물이 본 명세서에 제공된다.
- [0785] 예시적인 실시형태 606에 따르면, 실시형태 601에 있어서, 비-동물 유래 폴리펩타이드는 재조합적으로 발현되는 박테리아 조성물이 본 명세서에 제공된다.

- [0786] 예시적인 실시형태 607에 따르면, 실시형태 588 내지 592, 601 및 606 중 어느 하나에 있어서, 헵-함유 폴리펩타이드는 서열번호 1 내지 29, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 114 중 임의의 하나 또는 이들의 조합의 아미노산 서열과 적어도 70% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 박테리아 조성물이 본 명세서에 제공된다.
- [0787] 예시적인 실시형태 608에 따르면, 실시형태 607에 있어서, 헵-함유 폴리펩타이드는 서열번호 1 내지 29, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 114 중 임의의 하나 또는 이들의 조합의 아미노산 서열과 적어도 90% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 박테리아 조성물이 본 명세서에 제공된다.
- [0788] 예시적인 실시형태 609에 따르면, 실시형태 596, 600 및 606 중 어느 하나에 있어서, 재조합적으로 발현된 폴리펩타이드는 이중성 폴리펩타이드를 포함하는 박테리아 조성물이 본 명세서에 제공된다.
- [0789] 예시적인 실시형태 610에 따르면, 실시형태 609에 있어서, 이중성 폴리펩타이드는 히스티딘 태그, TAP(탠덤 친화도 정제) 태그, TEV 절단 부위, FLAG 태그, GST 태그 및/또는 면역글로불린 도메인을 포함하는 박테리아 조성물이 본 명세서에 제공된다.
- [0790] 예시적인 실시형태 611에 따르면, 실시형태 596, 600, 606, 609 및 555 중 어느 하나에 있어서, 재조합 폴리펩타이드는 숙주 세포에서 외인성 핵산으로부터 발현되고 정제된 박테리아 조성물이 본 명세서에 제공된다.
- [0791] 예시적인 실시형태 612에 따르면, 실시형태 611에 있어서, 외인성 핵산은 벡터에 있는 박테리아 조성물이 본 명세서에 제공된다.
- [0792] 예시적인 실시형태 613에 따르면, 실시형태 612에 있어서, 벡터는 발현 벡터인 박테리아 조성물이 본 명세서에 제공된다.
- [0793] 예시적인 실시형태 614에 따르면, 실시형태 611 내지 613 중 어느 하나에 있어서, 숙주 세포는 박테리아, 효모, 곤충 또는 포유류 세포주인 박테리아 조성물이 본 명세서에 제공된다.
- [0794] 예시적인 실시형태 615에 따르면, 실시형태 614에 있어서, 숙주 세포는 피키아 파스토리스 또는 에스케리키아 콜라이인 박테리아 조성물이 본 명세서에 제공된다.
- [0795] 예시적인 실시형태 616에 따르면, 실시형태 606 내지 615 중 어느 하나에 있어서, 헵-함유 폴리펩타이드는 피키아 파스토리스에서 재조합적으로 발현된 콩 레그헤모글로빈인 박테리아 조성물이 본 명세서에 제공된다.
- [0796] 예시적인 실시형태 617에 따르면, 실시형태 588 내지 616 중 어느 하나에 있어서, 헤모글로빈-의존성 박테리아는 악티노마이세스, 알리스티페스, 아나에로부터리쿰, 바실러스, 박테로이데스, 클로아시바실러스, 클로스트리디움, 콜린셀라, 큐티박테리움, 에이센베르그엘라, 에리시펠로트리카세아, 유박테리움/모기박테리움, 파칼리박테리움, 푸르니에텔라, 푸소박테리움, 메가스파에라, 파라박테로이데스, 펩토니필러스, 펩토스트렙토코커스, 포르피로모나스, 프레보텔라, 프로피오니박테리움, 라리마이크로비움, 서틀위티아, 투리시박터 또는 베일로넬라 속의 박테리아인 박테리아 조성물이 본 명세서에 제공된다.
- [0797] 예시적인 실시형태 618에 따르면, 실시형태 588 내지 616 중 어느 하나에 있어서, 헤모글로빈-의존성 박테리아는 프레보텔라 속인 박테리아 조성물이 본 명세서에 제공된다.
- [0798] 예시적인 실시형태 619에 따르면, 실시형태 618에 있어서, 헤모글로빈-의존성 박테리아는 프레보텔라 알벤시스, 프레보텔라 암니, 프레보텔라 베겐시스, 프레보텔라 비비아, 프레보텔라 브레비스, 프레보텔라 브리안티, 프레보텔라 부카에, 프레보텔라 부칼리스, 프레보텔라 콕리, 프레보텔라 덴탈리스, 프레보텔라 덴티콜라, 프레보텔라 디시엔스, 프레보텔라 히스티콜라, 프레보텔라 인터메디아, 프레보텔라 마쿨로사, 프레보텔라 마르쉬, 프레보텔라 멜라니노게니카, 프레보텔라 미칸스, 프레보텔라 멀티포르미스, 프레보텔라 니그레센스, 프레보텔라 오랄리스, 프레보텔라 오리스, 프레보텔라 오울로럼, 프레보텔라 팔렌스, 프레보텔라 살리바에, 프레보텔라 스테르코레아, 프레보텔라 탄네라에, 프레보텔라 티모넬시스, 프레보텔라 제주니, 프레보텔라 아우란티아카, 프레보텔라 바로니아에, 프레보텔라 콜로란스, 프레보텔라 코르포르스, 프레보텔라 덴타시니, 프레보텔라 에노에카, 프레보텔라 팔세니, 프레보텔라 푸스카, 프레보텔라 해파리놀리티카, 프레보텔라 로에스케이, 프레보텔라 멀티사카리보락스, 프레보텔라 난세이엔시스, 프레보텔라 오리자에, 프레보텔라 팔루디비벤스, 프레보텔라 플레우리티디스, 프레보텔라 루미니콜라, 프레보텔라 사카로리티카, 프레보텔라 스코포스, 프레보텔라 샤히, 프레보텔라 주글레오포르만스 또는 프레보텔라 베로탈리스인 박테리아 조성물이 본 명세서에 제공된다.
- [0799] 예시적인 실시형태 620에 따르면, 실시형태 618에 있어서, 헤모글로빈-의존성 박테리아는 프레보텔라 히스티콜라 종인 박테리아 조성물이 본 명세서에 제공된다.

- [0800] 예시적인 실시형태 621에 따르면, 실시형태 618에 있어서, 상기 프레보텔라는 상기 프레보텔라 균주 B 50329(NRRL 수탁 번호 B 50329) 또는 프레보텔라 균주 C(PTA-126140)의 뉴클레오타이드 서열과 적어도 90%의 게놈, 16S 및/또는 CRISPR 서열 동일성을 포함하는 박테리아 조성물이 본 명세서에 제공된다.
- [0801] 예시적인 실시형태 622에 따르면, 실시형태 618에 있어서, 상기 프레보텔라는 상기 프레보텔라 균주 B 50329(NRRL 수탁 번호 B 50329) 또는 프레보텔라 균주 C(PTA-126140)의 뉴클레오타이드 서열과 적어도 99%의 게놈, 16S 및/또는 CRISPR 서열 동일성을 포함하는 박테리아 조성물이 본 명세서에 제공된다.
- [0802] 예시적인 실시형태 623에 따르면, 실시형태 618에 있어서, 상기 프레보텔라는 상기 프레보텔라 균주 B 50329(NRRL 수탁 번호 B 50329) 또는 프레보텔라 균주 C(PTA-126140)인 박테리아 조성물이 본 명세서에 제공된다.
- [0803] 예시적인 실시형태 624에 따르면, 실시형태 618 내지 623 중 어느 하나에 있어서, 헤모글로빈-의존성 박테리아는 표 1에 열거된 하나 이상의 단백질을 포함하는 프레보텔라 박테리아의 균주인 박테리아 조성물이 본 명세서에 제공된다.
- [0804] 예시적인 실시형태 625에 따르면, 실시형태 618 내지 624 중 어느 하나에 있어서, 헤모글로빈-의존성 박테리아는 표 2에 열거된 단백질이 실질적으로 없는 프레보텔라의 균주인 박테리아 조성물이 본 명세서에 제공된다.
- [0805] **실시에**
- [0806] **실시에 1: 헴-함유 폴리펩타이드의 예시적인 정제**
- [0807] 모든 단계를 4℃ 또는 실온에서 수행한다. 원심분리 단계는 8000×g에서 20분 동안, 4℃ 또는 실온이다.
- [0808] 이하에 기재하는 바와 같이 준비한 정제한 조직 용해물 또는 단백질 용액을 황산암모늄 침전 처리한다. 간략히 말해서, 정제한 조직 용해물 또는 단백질 용액은 1 M HEPES, pH 7.4 또는 1 M Tris-HCl, pH 7.4로 50 mM의 최종 농도까지 완충시킨다. 50% 및 80% 포화도에서 적어도 2단계로 황산암모늄의 첨가에 의해 단백질을 침전시킨다. 황산암모늄을 갖는 용해물을 최소 4시간 동안 그리고 최대 16시간 동안 4℃에서 부드럽게 교반한다. 용액을 25,000×g에서 1시간 동안 4℃에서 원심분리시킨다.
- [0809] 분획화 시, 관심 대상의 모든 황산암모늄 침전물 분획을 추가 사용까지 -20℃에서 저장한다. 실험에서 이들을 사용하기 전에, 침전물을 0.5 M NaCl을 함유하는 50 mM 인산칼륨 완충제, pH 7.4의 10 용적에서 재현탁시킨다. 현탁액을 원심분리시키고, 상청액을 0.2 마이크론 PES 막을 통해 미세여과시킨다. 여과액을 Spectrum Labs KrosFlo 중공섬유 집선 유동 여과 시스템 상의 3 kDa, 5 kDa 또는 10 kDa 분자량 컷오프 PES 막 상의 한외여과에 의해 농축시킨다. 개개 분획화 단계에서의 단백질 조성을 SDS-PAGE에 의해 모니터링하고, 표준 UV-Vis 방법에 의해 단백질 농도를 측정한다. 헤모글로빈, 미오글로빈 또는 다른 헴-함유 폴리펩타이드를 단백질의 분자 크기에 기반하여 크기 배제 크로마토그래피(Sephacryl S-100 HR, GE Healthcare)에 의해 추가로 분리시킨다. 분획을 선택적으로 이온 교환 크로마토그래피(High Prep Q; Prep S; High Prep DEAE, GE Healthcare)를 이용하여 추가로 정제한다. 헴-함유 폴리펩타이드를 함유하는 분획을 SDS-PAGE 및/또는 질량 분석법에 의해 결정한다.
- [0810] *어류로부터의 헴-함유 폴리펩타이드*
- [0811] 잉어는 크게 토막을 내고, 액체 질소에서 빠르게 냉동시킨다. 냉동 조직을 미세한 분말이 형성될 때까지 막자사발로 액체 질소에서 분쇄한다. 추가 사용할 때까지 분말을 -80℃에서 분말을 저장한다.
- [0812] 분쇄된 잉어 분말 또는 상업적으로 입수 가능한 어류 단백질 가수분해물을 50 mM 인산칼륨 완충제, pH 8.0 및 0.4 M 염화나트륨의 10 용적에 현탁시키고, 1시간 동안 4℃에서 교반하였다. 가용성 단백질을 원심분리에 의해 나머지에서 분리시킨다. 상청액을 위에서 기재한 황산암모늄 침전 처리한다.
- [0813] *새로부터의 헴-함유 폴리펩타이드*
- [0814] 닭고기를 크게 토막내고, 액체 질소에서 냉동시킨다. 냉동 조직을 미세한 분말이 형성될 때까지 막자사발로 액체 질소에서 분쇄한다. 추가 사용할 때까지 분말을 -80℃에서 분말을 저장한다.
- [0815] 분쇄한 닭 분말 또는 상업적으로 입수 가능한 치킨 밀(chicken meal)을 50 mM 인산칼륨 완충제, pH 8.0 및 0.4 M 염화나트륨의 10 용적에 현탁시킨다. 용해물을 원심분리에 의해 청징시킨다. 상청액을 위에서 기재한 황산암모늄 침전을 위해 사용한다.
- [0816] *비-동물 공급원으로부터의 헴-함유 폴리펩타이드*

- [0817] 상업적으로 입수 가능한 헵과 가루를 50 mM 인산칼륨 완충제, pH 8.0 및 0.4 M 염화나트륨의 10 용적에 현탁시킨다. 용해물을 원심분리에 의해 청정시킨다. 상청액을 위에서 기재한 황산암모늄 침전을 위해 사용한다.
- [0818] 완두콩 총 단백질: 총 완두콩 단백질을 추출하기 위해 건조 푸른 또는 노란 완두콩가루를 사용하였다. 가루를 20 mM 인산칼륨 완충제, pH 8 및 100 M 염화나트륨의 10 용적에 현탁시키고, 1시간 동안 교반한다. 원심분리에 의해 완두콩 종자 파편으로부터 가용성 단백질을 분리시킨다. 상청액을 수집하고, 0.2 마이크론 막을 통해 여과시키고, 10 KDa 컷오프 PES 막을 이용하여 농축시킨다.
- [0819] 렌즈콩 총 단백질: 렌즈콩 단백질의 조질의 단백질을 추출하기 위해 공기-분류된 렌즈콩 분말을 사용한다. 분말을 20 mM 인산칼륨 완충제 pH 7.4 및 0.5 M 염화나트륨의 5 용적에 현탁시키고, 1시간 동안 교반하였다. 가용성 단백질을 원심분리(8000 g, 20분)에 의해 비추출 단백질 및 렌즈콩 종자 파편으로부터 분리시킨다. 상청액을 수집하고, 0.2 마이크론 막을 통해 여과시키고, 10 KDa 컷오프 PES 막을 이용하여 농축시킨다.
- [0820] 병아리콩/가르반조콩 총 단백질: 가르반조콩 분말을 20 mM 인산칼륨 완충제 pH 7.4 및 0.5 M 염화나트륨의 5 용적에 현탁시키고, 1시간 동안 교반한다. 가용성 단백질을 원심분리(8000 g, 20분)에 의해 비추출 단백질 및 병아리콩 종자 파편으로부터 분리시킨다. 상청액을 수집하고, 0.2 마이크론 막을 통해 여과시키고, 10 KDa 컷오프 PES 막을 이용하여 농축시킨다.
- [0821] 대두 단백질: 20 mM 탄산나트륨, pH 9(또는 물, 가루의 첨가 후에 pH가 9로 조절됨) 또는 20 mM 인산칼륨 완충제 pH 7.4 및 100 mM 염화나트륨의 4 내지 15 용적(예를 들어, 5 용적)에서 탈지 대두분말을 현탁함으로써 대두 단백질을 추출하였다. 슬러리를 1시간 동안 교반하고, 8000×g에서 20분 동안 원심분리시킨다. 추출한 단백질을 한외여과시키고, 이어서, 상기와 같이 처리하거나 또는 대안적으로, 상청액을 수집하고, 0.2 마이크론 막을 통해 여과시키고, 10 KDa 컷오프 PES 막을 이용하여 농축시킨다.
- [0822] 아마란스 가루 데하이드린: 아마란스 가루를 0.5 M 염화나트륨, pH 4.0의 5 용적에 현탁시키고, 1시간 동안 교반한다. 가용성 단백질을 원심분리(8000 g, 20 분)에 의해 비추출 단백질 및 파편으로부터 분리시킨다. 상청액을 수집하고, 0.2 마이크론 막을 통해 여과시키고, 3 KDa 컷오프 PES 막을 이용하여 농축시킨다. 농축된 단백질 물질을 비등시키고, 8000×g에서 10분 동안 교반하고, 상청액을 수집함으로써 이 분획으로부터의 데하이드린의 추가적인 풍부화를 얻는다.
- [0823] 완두콩 글로불린: 완두콩 글로불린 단백질을 추출하기 위해 건조 푸른 완두콩가루를 사용한다. 가루를 50 mM 인산칼륨 완충제, pH 8 및 0.4 M 염화나트륨의 10 용적에 현탁시키고, 1시간 동안 교반한다. 원심분리에 의해 완두콩 종자 파편으로부터 가용성 단백질을 분리시킨다. 상청액을 50% 및 80% 포화도에서 2개 단계로 황산암모늄 분획화 처리한다. 추가 사용까지 -20℃에서 관심 대상의 글로불린을 함유하는 80% 펠릿을 저장한다. 단백질을 펠릿으로부터 회수하고, 위에서 기재한 바와 같이 사용하기 위해 준비한다.
- [0824] 대두 7S 및 11S 글로불린: 20 mM 인산칼륨 pH 7.4의 4 내지 15 용적에서 저지방/탈지 대두분말을 처음 현탁시킴으로써 대두 가루로부터의 글로불린을 단리시킨다. 슬러리를 8000×g에서 20분 동안 원심분리시키거나 5 마이크론 여과에 의해 정제하고, 상청액을 수집한다. 조질의 단백질 추출물은 7S와 11S 글로불린을 둘 다 함유한다. 0.2 마이크론 필터를 이용하여 용액을 여과시키고, Spectrum Labs KrosFlo 중공섬유 접선 유동 여과 시스템 상에서 10 kDa 분자량 컷오프 PES 막을 이용하여 또는 실험에서 사용하기 전에 음이온-교환 수지를 통과시킴으로써 농축시킨다. 11S 글로불린을 등전침전에 의해 7S 단백질로부터 분리시킨다. 묶은 HCl로 조질의 단백질 추출물의 pH를 6.4로 조절하고, 30 min-1 시간 동안 교반하고, 이어서, 원심분리시켜 상청액 중 11S 침전물 및 7S 단백질을 수집한다. 11S 분획을 10 mM 인산칼륨 pH 7.4로 재현탁시키고, 단백질 분획을 미세여과시키고, 사용 전에 농축시킨다.
- [0825] 녹두 8S 글로불린: 50 mM 인산칼륨 완충제 pH 7, 0.5M NaCl의 4 용적에서 가루를 처음 현탁시킴으로써 8S 글로불린을 추출하기 위해 녹두 가루를 사용한다. 원심분리 후에, 각각 50% 및 90% 포화도에서 2 단계로 황산암모늄의 첨가에 의해 상청액 중 단백질을 분획화한다. 90% 분획으로부터의 침전물은 8S 글로불린을 함유하고, 이를 추가 사용까지 -20℃에서 저장한다. 8S 글로불린을 펠릿으로부터 회수하고, 위에서 기재한 바와 같이 사용하기 위해 준비한다.
- [0826] 녹두 글로불린: 또한 20 mM 탄산나트륨 완충제, pH 9(또는 녹두가루의 첨가 후에 pH 9로 조절된 물)의 4 용적에 가루를 현탁시킴으로써 녹두 글로빈을 추출한다. 고체를 제거하기 위해 슬러리를 원심분리하고(또는 여과시키고), 한외여과시키고, 이어서, 위에서 기재한 바와 같이 처리한다.

[0827] 레그헤모글로빈. 콩 뿌리혹을 현탁시키고, 그라인더-블렌더를 이용하여 20 mM 인산칼륨 pH 7.4, 100 mM 염화칼륨 및 5 mM EDTA에 용해시킨다. 이 과정 동안에, 레그헤모글로빈은 완충제에 방출된다. 레그헤모글로빈을 함유하는 뿌리혹 용해물은 5 마이크론 필터를 통한 여과에 의해 세포 파편으로부터 제거한다. 여과 후에 원심분리(7000×g, 20분)가 이어진다. 이어서, 레그헤모글로빈을 함유하는 정제 용해물은 0.2 마이크론 필터를 통해 여과되고, 고속 단백질 액체 크로마토그래피 기기(GE Healthcare) 상의 음이온-교환 크로마토그래피 칼럼(High Prep Q; High Prep DEAE, GE Healthcare)에 적용한다. 레그헤모글로빈을 통과액 분획에 수집하고, Spectrum Labs KrosFlo 중공섬유 접선 유동 여과 시스템 상의 3 kDa 분자량 컷오프 PES 막을 거쳐서 목적하는 농도로 농축시킨다. 정제된 레그헤모글로빈의 순도(부분적 존재비)를 SDS-PAGE 겔에 의해 분석한다. 용해물에서, 레그헤모글로빈은 전형적으로 20 내지 40%로 존재하는 반면, 음이온-교환 정제 후에, 이는 70 내지 80%로 존재할 수 있다. 음이온-교환 크로마토그래피로부터의 대두 레그헤모글로빈 통과액은 크기-배제 크로마토그래피(Sephacryl S-100 HR, GE Healthcare)에 선택적으로 적용된다. 대두 레그헤모글로빈은 이량체 및 단량체 중에 대응하는 2가지의 분획으로서 용리된다. 레그헤모글로빈의 순도(부분적 존재비)는 SDS-PAGE에 의해 분석되고, 대략 90 내지 100% 범위일 수 있다. UV-VIS 스펙트럼(250 내지 700 nm)의 분석은 헴 로딩 레그헤모글로빈과 일치되는 스펙트럼 특징을 나타낼 수 있다.

[0828] 실시예 2: 예시적인 재조합 헴-함유 폴리펩타이드 발현 및 정제

[0829] 단량체 헴-함유 폴리펩타이드

[0830] 녹두로부터의 비-공생 헤모글로빈을 pJexpress401 벡터(DNA2.0)에 클로닝하고, 이콜라이 BL21로 형질전환시킨다. 트립톤, 카나마이신, 0.1 mM 염화제이철 및 10 µg/ml 5-아미노레불린산 대신에 소이톤(soytone)을 함유하는 LB 배지에서 세포를 성장시킨다. 0.2mM IPTG에 의해 발현을 유도하고, 세포를 30℃에서 20시간 동안 성장시킨다. 녹두 비-공생 헤모글로빈을 발현시키는 이콜라이 세포를 수집하고, 20 mM MES 완충제 pH 6.5, 50 mM NaCl, 1 mM MgCl₂, 1 mM CaCl₂, DNAase I 및 프로테아제 저해제에서 재현탁시킨다. 세포를 음과 처리에 의해 용해시킨다. 용해물을 16,000×g에서 20분 동안 원심분리에 의해 세포 파편으로부터 제거한 후에 200 nm 필터를 거쳐서 여과시킨다. 이어서, 세포 용해물을 고속 단백질 액체 크로마토그래피 기기(GE Healthcare) 상의 FF-S 칼럼을 거쳐서 장입한다. 녹두 비-공생 헤모글로빈은 FF-S 칼럼에 결합하고, 염화나트륨구배(50 mM 내지 1000 mM)를 이용하여 결합된 단백질을 용리될 수 있다. 녹두 비-공생 헤모글로빈의 순도(부분적 존재비)를 SDS-PAGE에 의해 분석한다. 전형적인 경우에, 이콜라이 용해물 중의 순도(부분적 존재비)는 약 13%이고, FF-Q 상의 정제 후에 약 35%이다. 정제된 단백질의 UV-Vis 분석은 헴 결합 단백질의 스펙트럼 특징을 나타낼 수 있다.

[0831] 단량체 헴-함유 폴리펩타이드를 N-말단의 His6 에피토프 태그 및 TEV 절단 부위로 합성하고, pJexpress401 벡터(DNA2.0)에 클로닝하고, 이콜라이 BL21로 형질전환시킨다. 형질전환된 세포를 트립톤, 카나마이신, 0.1 mM 염화제이철 및 10 g/ml 5-아미노레불린산 대신에 소이톤을 함유하는 LB 배지에서 성장시킨다. 0.2mM IPTG에 의해 발현을 유도하고, 세포를 30℃에서 20시간 동안 성장시킨다. 헴 단백질을 발현시키는 이콜라이 세포를 수집하고, 50 mM 인산칼륨 pH 8, 150 mM NaCl, 10 mM 이미다졸, 1 mM MgCl₂, 1mM CaCl₂, DNAase I 및 프로테아제 저해제에 재현탁시킨다. 세포를 음과처리에 의해 용해시키고, 9000×g에서 원심분리에 의해 정제한다. 용해물을 NiNTA 수지(MCLAB)와 함께 인큐베이션시키고, 이를 후속적으로 50 mM 인산칼륨 pH 8, 150 mM NaCl, 10 mM 이미다졸의 5 칼럼 용적(CV)으로 세척한다. 결합된 단백질을 50 mM 인산칼륨 pH 8, 150 mM NaCl, 500 mM 이미다졸로 용리시킨다. SDS-PAGE 및 UV-vis 스펙트럼은 예상된 분자량뿐만 아니라 헴-로딩을 각각 확인할 수 있다.

[0832] 일부 경우에, 형질전환된 세포를 10 g/l의 글루코스 일수화물, 8 g/l 인산일칼륨, 2.5 g/l Sensient Amberferm 6400, 2.5 g/l Sensient Tastone 154, 2 g/l 인산이암모늄, 1 ml/l 미량의 금속 혼합물(Teknova 1000×미량의 금속 혼합물 카탈로그 번호 T1001), 1 g/l 황산마그네슘, 0.25 ml 0.1 M 용액 염화제이철, 0.5 ml/l Sigma 거품 방지 204, 1 ml/l 황산카나마이신 1000×용액을 포함하는 종자 배지에서 성장시킨다. 4개의 1 l 배플(baffled) 진탕 플라스크에 250 ml의 배지를 사용하고, 글리세롤 저장액 배양물의 단일 바이알로부터의 각각 0.25 ml로 접종한다. 진탕 플라스크를 37℃에서 250 RPM으로 교반하면서 5.5시간 동안 성장시킨다. 40 l의 종자 배지를 100 l 바이옱어क्टर에서 증기 멸균시키고, 37℃까지 냉각시키고, 7.0까지 pH-조정하고 나서, 일단 2.5의 진탕 플라스크 OD가 달성되면 800 ml의 진탕 플라스크 배양물로 접종한다. 바이옱어क्टर에 에어레이션(Aeration)을 40 l/m로 공급하고, 250 RPM에서 교반한다. 2.2시간의 성장 후에 또는 2.2의 OD에 도달될 때, 22 l의 배양물을 바이옱어क्टर에 옮긴다. 최종 바이옱어क्टर에 대한 시작 배지는 스팀 가동 중인(steamed-in-place) 다음의 구성성분으로 이루어진다: 1775 l 탈이온수, 21.75 kg 인산일칼륨, 2.175 kg 인산이암모늄,

4.35 kg 시트르산 제2철암모늄, 8.7 kg 황산암모늄, 10.875 kg Sensient Amberferm 6400 및 10.875 kg Sensient Tastone 154. 30분의 스티밍 후에, 배지 구성성분을 37℃까지 냉각시키고, 멸균 후 첨가한다: 2.145 ℓ의 0.1 M 염화제이철 용액, 59.32 kg 55% w/w 글루코스 일수화물, 3.9 ℓ의 미량의 금속 혼합물(Teknova 1000×미량의 금속 혼합물 카탈로그 번호 T1001), 10.88 ℓ의 200 g/ℓ 인산이암모늄, 36.14 ℓ 1 M 황산마그네슘, 및 2.175 ℓ Sigma 거품 방지 204, 2.175 ℓ 황산카나마이신 1000×용액. 30% 수산화암모늄의 첨가를 통해 pH를 7.0으로 조절한다. 2.175 m³/분으로 에어레이션을 공급하고, 교반을 60 내지 150 RPM로 변화시킴으로써 용존 산소를 25%에서 제어한다. 2개 시점에서, 추가 영양분의 볼루스 첨가물을 공급한다. 각 첨가물에 오토클레이빙 용액(Amberferm 및 Tastetone의 경우 100 g/ℓ 용액, 인산이암모늄의 경우 200 g/ℓ) 중 5.5 kg의 Sensient Amberferm 6400, 5.5 kg의 Sensient Tastone 154 및 4.4 kg의 인산이암모늄을 첨가한다. 55% w/w 글루코스 일수화물의 멸균 글루코스 용액을 2 내지 5 g/ℓ의 잔여 글루코스 수준을 유지하도록 바이오리액터에 공급한다. 일단 2.5의 OD에 도달되면, 온도를 25℃로 떨어뜨리고, 0.648 ℓ의 1 M 이소프로필 β-D-1-티오갈락토피라노사이드로 배양을 유도한다. 배양물을 탈이온수로 1:1 희석시키는 시점인 25시간의 총 시간 동안 배양물을 성장시키고, 이어서, 원심분리시키고, 농축물을 50% v/v 고체 함량으로 농축시킨다. 세포 농축물을 -20℃에서 냉동시킨다. 농축물을 4℃까지 해동시키고, 20 mM 인산칼륨 p 7.8, 00 mM NaCl, 0 mM 이미다졸에서 희석시키고, 15,000 PSI에서 균질화시킨다. 균질화된 세포를 접선 유동 여과(TFF)에 의해 0.2 μm 여과시키고, 여과된 용해물을 아연-하전된 IMAC 칼럼(GE) 상에 직접 장입한다. 결합된 단백질을 20 mM 인산칼륨 pH 7.4, 100 mM NaCl, 5 mM 히스티딘의 10 칼럼 용적(CV)으로 세척하고, 10 CV 500 mM 인산칼륨 일염기성, 100 mM NaCl로 용리시킨다. 용리된 레그헤모글로빈을 농축시키고, 3 kDa 분자량 컷오프 PES 막 및 TFF를 이용하여 정용여과시킨다. 농축된 샘플을 20 mM 디티온산나트륨으로 환원시키고, G-20 수지(GE)를 이용하여 탈염시킨다. 탈염된 레그헤모글로빈 샘플을 액체 질소에서 냉동시키고, -20℃에서 저장한다. 레그헤모글로빈 농도 및 순도를 SDS-PAGE 및 UV-vis 분석에 의해 결정한다.

[0833] 헤를 갖는 미오글로빈의 클로닝, 발현 및 재구성의 비제한적 예는 문헌[Varadarajan *et al.* (1985) *Proc Natl Acad Sci USA* 82:5681-5684]을 포함한다. 이들 방법을 이용하여 헤-함유 폴리펩타이드를 대규모로 용이하게 제조할 수 있다.

[0834] 사랑제 헤-함유 폴리펩타이드

[0835] 이콜라이에서의 발현 및 정제

[0836] 이콜라이에서의 가용성 단백질 발현을 위해 플라스미드 벡터 pCold TFTM DNA(TaKaRa, Bio Inc, 일본 소재)를 사용한다. 닭 헤모글로빈 서브유닛 α 및 β를 공동 발현에 대해 기재한 바와 같이 발현 벡터에 클로닝한다(예를 들어, 문헌[Aniwsed *et al.* (2013) *Protein J* 32:172-182]). 대안적으로, 서브유닛을 공동 발현시키는 작제물을 합성한다(Blue Heron Biotech, 미국 위싱턴주 보셀 소재).

[0837] 37℃에서 5시간 동안 유도한 글로빈 유전자의 과발현은 봉입체를 형성하는 발현 단백질의 응집을 초래한다. 이를 피하기 위해, 글로빈 유전자의 과발현을 15℃에서 밤새 유도한다. 구체적으로는, 600 nm에서 광학 밀도가 0.4 내지 0.5까지 도달될 때까지 50 μg/ml의 암피실린을 함유하는 LB 배지에서 형질전환된 이콜라이 JM109 세포를 37℃에서 배양시킨다. 이어서, 15℃에서 밤새 1 mM 이소프로필-β-D-티오갈락토피라노사이드(IPTG)를 첨가함으로써 발현을 유도한다. 100 ml 배양물(대략 0.9 g)로부터의 세포를 6000 rpm에서 10분 동안 4℃에서 원심분리시킨다. 조질의 추출물을 제조하기 위해, 세포를 10 ml의 용해 완충제(10 mM Tris-HCl, pH 8.0) 중에 재현탁시키고, 이어서, 0.1 mg/ml의 라이소자임을 조질의 추출물 용액에 첨가한 후에 얼음 상에서 30분 동안 인큐베이션시킨다.

[0838] 세포를 음파처리에 의해 붕괴시키고, 12,000 rpm에서 10분 동안 4℃에서 원심분리시킨다. 가용성 단백질을 10 mM Tris-HCl(pH 8.0), 150 mM NaCl로 평형상태로 만든 Co²⁺-하전 Talon 수지 칼럼(Clontech, 미국 캘리포니아주 팔로알토 소재) 상에 장입한다. 동일한 완충제로 칼럼을 세척한 후에, 50 내지 500 mM의 이미다졸 용액의 단계적 구배를 적용함으로써 단백질을 칼럼으로부터 용리시킨다. 쿠마씨 브릴리언트 블루 R250으로 염색함으로써 SDS-PAGE 겔 상의 단백질 밴드가 시각화된다.

[0839] 300 mM 이미다졸을 첨가함으로써 표적 용합 단백질을 용리시키고, 4℃에서 밤새 10 mM Tris-HCl 완충제, pH 8.0으로 투석한다. 센트리콘(centricon) 필터(30,000 MW 컷 오프; Millipore Ireland, 아일랜드 코크 소재)를 이용하여 정제된 용합 단백질을 농축시킨다. 용합 단백질을 절단시키기 위해, 30단위의 HRV3C 프로테아제(Nacalaitesque, Inc. 일본 소재)를 사용한다. 모든 절단 반응을 4℃에서 밤새 수행하고, SDS-PAGE 및 천연-PAGE에 의해 추가로 분석한다. 이어서, 절단된 단백질 용액을 150 mM NaCl을 함유하는 10 mM Tris-HCl(pH 8.0)로 평형상태로

만든 고정된 금속 친화도 크로마토그래피(Co^{2+} -IMAC) 칼럼(10×40 mm, Clontech, 미국 캘리포니아주 팔로알토 소재) 상에 장입한다. 동일한 완충제로 칼럼을 세척한 후에, 단백질을 용리 완충제 중 0.3 M 이미다졸을 이용하여 2 ml 분획에서 칼럼으로부터 용리시킨다. 용리된 단백질은 SDS-PAGE에 의해 시각화된다.

[0840] 피키아 파스토리스에서의 발현 및 정제(재조합 단백질의 분비)

[0841] 피키아 파스토리스에 대한 발현 작제물: 효모에서의 재조합 단백질의 직접 분비를 위해 플라스미드 pPIC9K 벡터 (Invitrogen, 미국 캘리포니아주 칼스베드 소재)를 사용한다. 효모 형질전환 및 단백질 발현을 위해 피키아 파스토리스 GS115 균주인 유전자형 his4(Invitrogen, 미국 캘리포니아주 칼스베드 소재)를 사용한다. 닭 헤모글로빈 서브유닛 α 및 β 를 기재된 바와 같이(예를 들어, 문헌[Aniwsed *et al.* (2013) *Protein J* 32:172-182]) 발현 벡터에 클로닝한다. 대안적으로, 서브유닛을 공동 발현시키는 작제물은 상업적 판매 회사(예를 들어, Blue Heron Biotech, 미국 워싱턴주 보셀 소재)를 통해 합성한다.

[0842] 재조합 cHb(pPIC9K(His6x)-cHb)로서 표기되는 피키아 파스토리스/GS115 형질전환을 Invitrogen 프로토콜에 의해 기재된 방법에 따라 처리한다. 형질전환 전에, pPIC9K(His6x)-cHb 재조합 플라스미드를 이콜라이로부터 추출한다. 간단히 말해서, 이콜라이 세포를 37°C에서 밤새 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 의 암피실린을 함유하는 40 ml의 LB에서 배양한다. 재조합 플라스미드를 알칼리성 추출 방법을 이용하여 추출하고, 제한 효소(예를 들어, SalI)로 선형화하고, 이어서, 제조업자의 지침(Invitrogen)에 따라 염화리튬 방법에 의해 피키아 파스토리스/GS115로 형질전환시킨다. 제조업자의 권고에 따라 30°C에서 2 내지 3일 동안 효모 세포를 최소 텍스트로스(MD) 배지에서 성장시킨다.

[0843] 양성 다중 복제물 콜로니를 2 ml의 BMGY 배지(2% 펩톤, 1% 효모 추출물, 40 mM $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$, 100 mM 인산칼륨, pH 6.0, $4 \times 10^{-5}\%$ 바이오틴 및 1% 글리세롤)에서 배양시키고, 진탕 인큐베이터(160 rpm)를 이용하여 30°C에서 24시간 동안 인큐베이션시킨다. 8000 rpm에서 5분 동안 주위 온도에서 원심분리에 의해 세포를 수집하고, 1% 메탄올을 글리세롤 대신 배지에 첨가한 것을 제외하고 동일한 배지에서 재현탁시킨다. 균질화한 배양물을 1 ml의 새로운 BMMY 브로스에 옮긴다. 피키아 파스토리스에서 재조합 pPIC9K(His6x)-cHb의 발현 수준을 향상시키기 위해, 온도(25 및 30 °C) 및 메탄올 농도(0.5, 1, 1.5 및 2%)를 최적화한다. 배양물을 72시간 동안 유지한다. 3일 후에, 배양물 배지를 12,000 rpm 및 4°C에서 10분 동안 원심분리에 의해 수집한다. 배양 배지 내 분비된 재조합 단백질을 SDS-PAGE를 이용하여 모니터링한다.

[0844] 72시간의 배양 후에, 전체 배지를 12,000 rpm 및 4°C에서 20분 동안 원심분리에 의해 채취하고, 상청액을 농축시키고, 센트리콘 필터(Millipore Ireland, 아일랜드 코크 소재)를 이용하여 세척한다. 이어서, 조질의 단백질을 150 mM NaCl을 함유하는 10 mM Tris-HCl(pH 8.0)로 미리 평형 상태로 만든 친화도 크로마토그래피(Co^{2+} -IMAC) 칼럼(10×40 mm, Clontech, 미국 캘리포니아주 팔로알토 소재) 상에 장입한다. 동일한 완충제로 칼럼을 세척한 후에, 결합된 단백질을 용리 완충제 중 0.5 M 이미다졸을 이용하여 2 ml 분획에서 칼럼으로부터 용리시킨다. 용리된 단백질을 SDS-PAGE에 의해 분석한다.

[0845] 실시예 3: 정제된 헴-함유 폴리펩타이드에서 헴 그룹의 적절한 혼입을 결정하는 것

[0846] 임의의 유기체(예를 들어, 이콜라이 또는 피키아 파스토리스)로부터 생성된 재조합 헴-함유 단백질을 프로토펴 IX의 헤모크로모겐의 557 nm에서의 α -피크의 분자 흡광계수($\epsilon = 34.4 \text{ mM}^{-1} \text{ cm}^{-1}$)를 이용하는 피리딘 헤모크로모겐 방법(Oinuma *et al.*, (2003) *J Biol Chem* 278:29600-29608)을 이용하여 헴 그룹의 적절한 혼입에 대해 분석한다. 간단히 말해서, 200 μl 의 0.5 M NaOH를 500 μl 의 정제된 단백질에 첨가하고, 이어서, 이 혼합물에 200 μl 의 피리딘 및 5 μl 의 0.1 M $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$ 를 첨가한다. 이어서, 헴-함유 단백질에 10 μl 의 0.5 M $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ 를 첨가한다. Halo DB-20 UV-Vis 분광광도계(Dynamica Ltd., 호주 빅토리아주 소재)를 이용하여 340에서 700 nm까지 샘플의 흡수 스펙트럼을 모니터링한다. 글로빈의 몰당 헴의 몰로서 헴 함량을 기록하고, 비어-램버트 법칙(Beer-Lambert law)에서의 대체에 의해 헴의 몰 흡광계수를 계산한다. 더 나아가, 원자 흡수 불꽃 방출 분광광도계(PerkinElmer, Analyst 800, 미국)를 이용하여 재조합 α -글로빈의 철 함량을 측정한다. UV-VIS 실험에서 사용한 전형적인 단백질 농도는 8 내지 9 μM 의 정제된 재조합 α -글로빈이다.

[0847] 실시예 4: 헤모글로빈-의존성 박테리아의 예시적인 제조 과정

[0848] 0.01 M NaOH 중에 물고기 헤모글로빈, 조류 헤모글로빈, 진균 헤모글로빈, 식물 헤모글로빈 또는 박테리아 헤모글로빈을 용해시킴으로써 헤모글로빈 용액을 제조한다. 오토클레이빙에 의해 용액을 멸균시킨다. 0.02 g/l 또는

는 0.2 g/ℓ의 작업 농도를 사용한다. 미오글로빈 용액, 레그헤모글로빈 용액 또는 다른 헴-함유 폴리펩타이드 용액(예를 들어, 과산화효소, 사이토크롬 c)을 인산염 완충제 식염수, pH 7.4, 또는 0.01 M NaOH에서 유사하게 제조한다. 오토클레이빙에 의해 용액을 멸균시키고, 다양한 작업 농도(예를 들어, 0.02 g/ℓ, 0.05 g/ℓ, 0.1 g/ℓ, 0.2 g/ℓ 또는 0.5 g/ℓ)에서 성장 배지에 첨가한다.

[0849] 헤모글로빈-의존성 박테리아, 예를 들어, 프레보텔라 히스티콜라의 예시적인 제조 과정이 본 명세서에서 제시된다. 본 예시적인 방법에서, 헤모글로빈-의존성 박테리아는 표 4에 열거된 성분을 포함하는 성장 배지에서 성장된다. 배지는 사용 전에 필터 멸균시킨다.

표 4

예시적인 성장 배지

성분	g/L
효모 추출물 19512	10
소이 펩톤 A2SC 19649	12.5
소이 펩톤 E110 19885	12.5
인산이칼륨 K ₂ HPO ₄	1.59
인산일칼륨	0.91
L-시스테인-HCl	0.5
염화암모늄	0.5
Glucidex 21 D (말토덱스트린)	25
글루코스	10
헴-함유 폴리펩타이드	0.02

[0850]

표 5

다른 예시적인 성장 배지

성분	g/L
효모 추출물 19512 Organotechnie S.A.S.	10
소이 펩톤 A2SC 19649 Organotechnie S.A.S.	10
소이 펩톤 E110 19885 Organotechnie S.A.S.	10
인산이칼륨 K ₂ HPO ₄	2.5
L-시스테인-HCl	0.5
글루코스	5
헴-함유 폴리펩타이드	1

[0851]

[0852] 간략히 말해서, -80℃에서 저장되었던 세포 은행 샘플 1 mL를 1ℓ 보틀에 접종한다. 이러한 접종된 배양물을 이러한 균주의 호기성 조건에 대한 민감성으로 인해서 37℃, pH = 6.5에서 혐기성 챔버 내에서 인큐베이션시킨다. 보틀이 대수성장기에 도달하면(대략 14 내지 16시간 성장 후), 배양물을 사용하여 20 ℓ 생물반응기를 5% v/v로 접종한다. 대수성장기 동안(대략 10 내지 12시간 성장 후), 배양물을 사용하여 3500 ℓ 생물반응기를 0.5% v/v에서 접종한다.

[0853] 25%의 CO₂ 및 75%의 N₂의 조성을 갖는 혼합 기체를 0.02 VVM으로 첨가하면서 발효 배양물을 연속적으로 혼합한다. 수산화암모늄을 사용하여 pH를 6.5로 유지시키고, 온도를 37℃로 제어한다. 수거 시간은 정상기 도달(대략 12 내지 14시간 성장 후)에 기초한다.

- [0854] 일단 발효가 완료되면, 배양물을 10℃로 냉각시키고, 원심분리시키고, 얻어진 세포 페이스트를 수집한다. 세포 페이스트에 10% 안정제를 첨가하고, 철저히 혼합한다(안정제 농도(슬러리 중): 1.5% 수크로스, 1.5% 텍스트란, 0.03% 시스테인).
- [0855] 사용할 수 있는 다른 성장 조건에 대해, 예를 들어, WO 2019/051381을 참조하며, 이의 개시내용은 본 명세서에 참조에 의해 인용된다.

표 6

안정제 제형

성분	g/kg
수크로스	200
텍스트란 40k	200
시스테인 HCl	4
물	596

- [0856]
- [0857] 성장 분석
- [0858] 각 성장 분석을 위해 4회의 복제를 수행한다. 각 배양물에 대해 냉동 세포 은행으로부터의 0.1% 접종물을 사용하였다. 박테리아를 위에서 기재한 바와 같은 표 5의 배지에서 성장시킨다. 48시간 동안 플레이트 판독기 상에서 30분마다 광학 밀도(OD600)를 측정하는 한편, 37℃에서 혐기성 환경에서 배양시킴으로써 박테리아 성장의 동력학을 측정한다.
- [0859] **실시예 5: 쿡 레그헤모글로빈의 단리 및 정제**
- [0860] N-말단의 His6 에피토프 태그 및 TEV 절단 부위를 갖는 글리신 맥스 레그헤모글로빈 C2(Uniprot KB P02236)를 암호화하는 핵산을 pJexpress401 벡터(DNA2.0)에 클로닝하고, 이콜라이 BL21로 형질전환시킨다. 카나마이신, 0.1 mM 염화제이철 및 10 $\mu\text{l}/\text{ml}$ 5-아미노레불린산을 보충한 유가 배양 발효에 의해 형질전환된 세포를 성장시킨다. 0.3 mM 이소프로필 β -D-1-티오갈락토피라노사이드(IPTG)에 의해 발현을 유도하고, 세포를 30℃에서 24시간 동안 성장시킨다. 세포를 원심분리에 의해 농축시키고, 20 mM 인산칼륨 pH 7.8, 100 mM NaCl에서 재현탁시킨다. 세포를 고압 균질화에 의해 용해시키고, 원심분리 및 미세여과에 의해 정제한다. 아연-하전된 IMAC 세파로스 고속 유동 수지(GE Healthcare)를 이용하여 가용성 용해물로부터 레그헤모글로빈을 정제한다. 500 mM 인산칼륨 일염기성, 100 mM NaCl로 수지에서 결합된 레그헤모글로빈을 용리시킨다. 정제된 레그헤모글로빈을 중화시키고, 한외여과를 이용하여 농축시킨다. 농축된 레그헤모글로빈을 20 mM 아디티온산Na으로 환원시킨다. 아디티온산Na을 정용여과에 의해 제거한다. 레그헤모글로빈 농도를 sorbet 피크 흡광도에 의해 결정하고, 60 내지 70 mg/ml로 조절한다. 최종 레그헤모글로빈 생성물을 액체 질소에서 냉동시키고, 동결건조시키고, -20℃에서 저장한다. 레그헤모글로빈의 순도(부분적 존재비)를 SDS-PAGE에 의해 분석하고, 약 80%가 되는 것으로 결정한다. UV-VIS 스펙트럼(250 내지 700 nm)의 분석은 헴 로딩 레그헤모글로빈과 일치되는 스펙트럼 특징을 나타낸다.
- [0861] 글리신 맥스 레그헤모글로빈 C2 및 8개의 피키아 파스토리스 헴 생합성 유전자(표 7에 열거)를 pAOX1 메탄올 유도성 프로모터의 제어 하에 피키아 파스토리스 발현 벡터 pJA(BioGrammatics Inc.; 캘리포니아주 칼스베드 소재)에 클로닝한다. 피키아 파스토리스 균주 Bg11(BioGrammatics, Inc.)을 선형화된 플라스미드로 형질전환시키고, 항생제 내성에 의해 안정적인 구성 부분을 선택한다.

표 7

유전자	종	기능	UniprotKB #
레그헤모글로빈 C2	글리신 맥스	레그헤모글로빈 생성	P02236
ALA 신타제	피키아 파스토리스	헴 효소- 단계 1	F2QS71
ALA 탈수효소	피키아 파스토리스	헴 효소- 단계 2	F2QZA1
포르포퍼리노겐 탈아미노효소	피키아 파스토리스	헴 효소- 단계 3	F2QP90
우로포르퍼리노겐 III 신타제	피키아 파스토리스	헴 효소- 단계 4	F2QSR5
우로포르퍼리노겐 III 탈카르복시화효소	피키아 파스토리스	헴 효소- 단계 5	F2QUW1
코프로포르피리노겐 옥시다제	피키아 파스토리스	헴 효소- 단계 6	F2QUX3
프로토포르피리노겐 III 옥시다제	피키아 파스토리스	헴 효소- 단계 7	F2R0D
페로케라타제	피키아 파스토리스	헴 효소- 단계 8	F2QWX6
Sh 블레오마이신	스트렙토알로테이쿠스 힌두스타누스 (<i>Streptoliteichus hindustanus</i>)	Zeocin 에 대한 내성	P17493
베타 락타마제	이콜라이	암피실린에 대한 내성	Q9L5C7
하이그로마이신	이콜라이	하이그로마이신에 대한 내성	P00557
NatR	스트렙토마이세스 노우르세이 (<i>Streptomyces noursei</i>)	노우르세오트리신 내성	O33583
네오마이신 내성	합성 박테리아 트랜스포존 Tn5	게니티신에 대한 내성 (G418)	n/a

[0862]

[0863]

형질전환된 피키아 세포를 유가 배양식 발효에 의해 성장시키고, 레그헤모글로빈 발현을 120시간 동안 30℃에서 메탄올로 유도한다. 세포를 원심분리에 의해 농축시키고, 수 중에 재현탁시키고 나서, 고압 균질화에 의해 용해시킨다. Tramfloc 863A, 원심분리 및 0.2 마이크론 미세여과(Koch Membrane Systems)에 의한 처리로 고체를 제거한다. 가용성 용해물을 농축시키고, 3 kDa 한외여과(Spectrum Laboratories)를 이용하여 물로 정용여과시킨다. HPA25L 음이온 교환 수지(Mitsubishi)를 이용하여 제형화된 용해물을 약 40%의 최종 순도로 부분적으로 정제한다. 부분적으로 정제된 레그헤모글로빈 용액을 농축에 의해 재제형화하고, 3 kDa 한외여과(Spectrum Laboratories)를 이용하여 물로 정용여과하고, 추가로 Fast Flow 음이온 교환 수지(GE Lifesciences)를 이용하여 정제한다. 3 kD 한외여과를 이용하여 최종 레그헤모글로빈 생성물을 농축시키고, -20℃에서 냉동시킨다. 최종 생성물은 약 80% 순수하며, 80 g/ℓ 레그헤모글로빈을 함유한다.

[0864]

미국 특허 제10,798,958호 참조.

[0865]

실시예 6: 성장 배지에서 동물-공급 헤모글로빈의 대체물로서의 콩 레그헤모글로빈 시험

[0866]

상업적인 식료품 잡화상으로부터 획득한 Impossible™ 고기의 샘플을 사용하여 표 7에 열거된 바와 같은 상이한 농도의 콩 레그헤모글로빈을 함유하는 용액을 생성하였다.

표 8

콩 레그헤모글로빈 용액

명칭	용액
IM1	0.01 M NaOH 중 콩 레그헤모글로빈의 1% 용액
IM2	0.01 M NaOH 중 콩 레그헤모글로빈의 0.5% 용액
IM3	수 중 콩 레그헤모글로빈의 0.25% 용액
IM4	0.01M NaOH 중 콩 레그헤모글로빈의 0.25% 용액

[0867]

[0868]

동물-공급 헤모글로빈 또는 스피루리나 저장액에 대해 사용한 농도와 유사한 농도를 달성하기 위해 증류수 중 Impossible™ 고기를 재현탁시키고 0.01 M NaOH를 첨가함으로써 IM1 및 IM2의 용액을 제조하였다. 재현탁 후에, 고체를 원심분리에 의해 용액으로부터 제거하였다. 물 또는 0.01 M NaOH 용액 중에 Impossible™ 고기를 재현탁시킨 후에 비등할 때까지 가열함으로써 용액 IM3 및 IM4를 제조하였다. 이어서, 거즈 필터를 통한 이중 여과에 의해 고체를 제거하였다. 고체 제거 후에 모든 용액을 오토클레이빙하고, 이어서, 3가지 농도 범위를 시험하기 위해 성장 배지에 첨가하였다: 20 mg/ℓ 최종 농도의 콩 레그헤모글로빈(이는 동물 공급된 헤모글로빈에 대해 현재 사용하는 농도임); 100 mg/ℓ 최종 농도의 콩 레그헤모글로빈; 및 200 mg/ℓ 최종 농도의 콩 레그헤모글로빈.

[0869]

양성 대조군으로서, 1 g/ℓ 농도의 스피루리나 용액 또는 20 mg/ℓ 농도의 동물-공급된 헤모글로빈 용액을 첨가하였다. 임의의 다른 첨가물 없이 글루코스가 있는 SPY 배지(표 8)를 음성 대조군으로서 사용하였다.

[0870]

다음의 레시피의 성장 배지를 사용하였다:

표 9

SPY 배지

성분	g/L
	SPY
효모 추출물 19512 Organotechnie S.A.S.	10
소이 펩톤 A2 SC 19649 Organotechnie S.A.S.	10
소이 펩톤 E110 19885 Organotechnie S.A.S.	10
인산이칼륨 K2HPO4	2.5
L-시스테인-HCl	0.5

[0871]

[0872]

모든 성장 배지에 대해 탄소 공급원으로서 5 g/ℓ의 글루코스를 사용하였다.

[0873]

모두 4가지의 IM 용액(IM1-IM4)에 대해, 균주 A(프레보텔라 히스티콜라 균주 B 50329(NRRL 수탁번호 B 50329))의 성장은 동물-공급된 헤모글로빈 또는 스피루리나와 함께 배양할 때와 유사한 수준으로 회복되었다(도 1).

[0874]

보다 고농도의 콩 레그헤모글로빈은 균주 A(프레보텔라 히스티콜라 균주 B 50329(NRRL 수탁번호 B 50329))의 성장을 양성 대조군 이상으로 개선시키지 않았고, 보다 저농도의 콩 레그헤모글로빈과 유사한 결과를 나타내고(도 2), 이에 의해 20 mg/ℓ 농도가 성장을 지원하는 데 충분한 레그헤모글로빈을 제공한다는 것을 입증한다. 균주 A(프레보텔라 히스티콜라 균주 B 50329(NRRL 수탁번호 B 50329))에 대한 성장 지원과 일치되는 동물-공급된 헤모글로빈 및 스피루리나 용액을 제공하였다(도 2).

[0875]

실시예 7: 상이한 미생물에서 동물 공급원 헤모글로빈을 대체하는 콩 레그헤모글로빈의 시험

[0876] 콩 레그헤모글로빈이 헤모글로빈-의존성 미생물의 성장을 지원하는 데 충분할 것임을 확인하기 위해, Impossible™ 고기의 샘플을 구입하고, 이 샘플을 이용하여 콩 레그헤모글로빈-함유 용액을 제조하였다.

[0877] 제조한 용액:

표 10

콩 레그헤모글로빈 용액

IM - 0.01M NaOH 중 0.25% 용액

[0878]

[0879] Impossible™ 고기가 2%의 콩 레그헤모글로빈(패키지 상태 2% 이하)을 함유한다는 추정치에 기반하여 용액의 백분율을 계산하였다. 용액 중 콩 레그헤모글로빈의 실제 수준은 계산한 추정치와 같거나 더 적은 것으로 예상된다.

[0880] 0.01 M NaOH 용액 중에 Impossible™ 고기를 재현탁시킴으로써 용액을 제조한 후에, 비등할 때까지 가열하고, 이어서, 거즈 필터를 통해 이중 여과시킴으로써 Impossible™ 고기 고체를 제거하였다. 최종 용액을 오토클레이빙하고, 이어서, 2가지 농도 범위를 시험하기 위해 성장 배지에 첨가하였다: 20 mg/ℓ의 콩 레그헤모글로빈(IM) 최종 농도; 및 200 mg/ℓ의 콩 레그헤모글로빈 최종 농도.

[0881] 양성 대조군으로서, 동물(돼지) 공급된 헤모글로빈 용액을 20 mg/ℓ 농도에서 사용하였다. 임의의 다른 첨가물 없이 글루코스가 있는 SPY 염기를 음성 대조군으로서 사용하였다.

[0882] 다음의 레시피에 따라, 실험을 위해 사용한 성장 배지는 SPY였다:

표 11

SPY 배지

성분	g/L
	SPY
효모 추출물 19512 Organotechnie S.A.S.	10
소이 펩톤 A2 SC 19649 Organotechnie S.A.S.	10
소이 펩톤 E110 19885 Organotechnie S.A.S.	10
인산이칼륨 K ₂ HPO ₄	2.5
L-시스테인 -HCl	0.5

[0883]

[0884] 모든 배지 구성에 대해 탄소 공급원으로서 5 g/ℓ의 글루코스를 사용하였다. 글루코스를 첨가한 완전 배지는 도 3 내지 도 5에서 SPYG5로서 지칭한다.

[0885] 48시간 동안 BioTek Epoch2 플레이트판독기에서 혐기성 조건 하에 성장 역학 시험을 수행하였다.

[0886] 도 3의 성장 역학 그래프에서 알 수 있는 바와 같이, 임의의 첨가제가 없는 음성 대조군인 SPYG5 배지는 파라박테로이데스 균주의 성장을 지원할 수 없었다. IM 농도 둘 다에서, 파라박테로이데스 균주인 파라박테로이데스 균주 A의 성장은 동물 공급원 헤모글로빈과 유사한 수준으로 회복되었다. 보다 고농도의 IM은 심지어 동물 공급된 헤모글로빈을 갖는 성장 배지를 초과하였고, 따라서 콩 레그헤모글로빈이 이 미생물의 전체 성장을 지원하는 데 사용될 수 있다는 것을 나타낸다.

[0887] 도 3과 유사하게, 도 4의 성장 역학 그래프에서, 임의의 첨가제가 없는 음성 대조군인 SPYG5 배지는 박테로이데스 균주의 성장을 지원할 수 없었다. 본 명세서의 IM 농도 둘 다에서, 박테로이데스 균주인 박테로이데스 균주

B의 성장은 양성 대조군 - 동물 공급원 헤모글로빈의 수준과 유사한 수준까지 회복되었다. 이 미생물의 성장을 완전히 지원하기 위해 콩 레그헤모글로빈을 사용할 수 있다.

[0888] 알리스티페스 균주인 알리스티페스 균주 C에 대한 도 5의 성장 역학 그래프에서, 음성 대조군, 즉, 임의의 첨가제가 없는 SPYG5 배지는 이 미생물의 성장을 지원할 수 없었다. IM 농도 둘 다에서, 알리스티페스 균주 C의 성장은 양성 대조군-동물 공급원 헤모글로빈의 수준과 동일한 수준까지 회복되었다.

[0889] **참고문헌에 의한 원용**

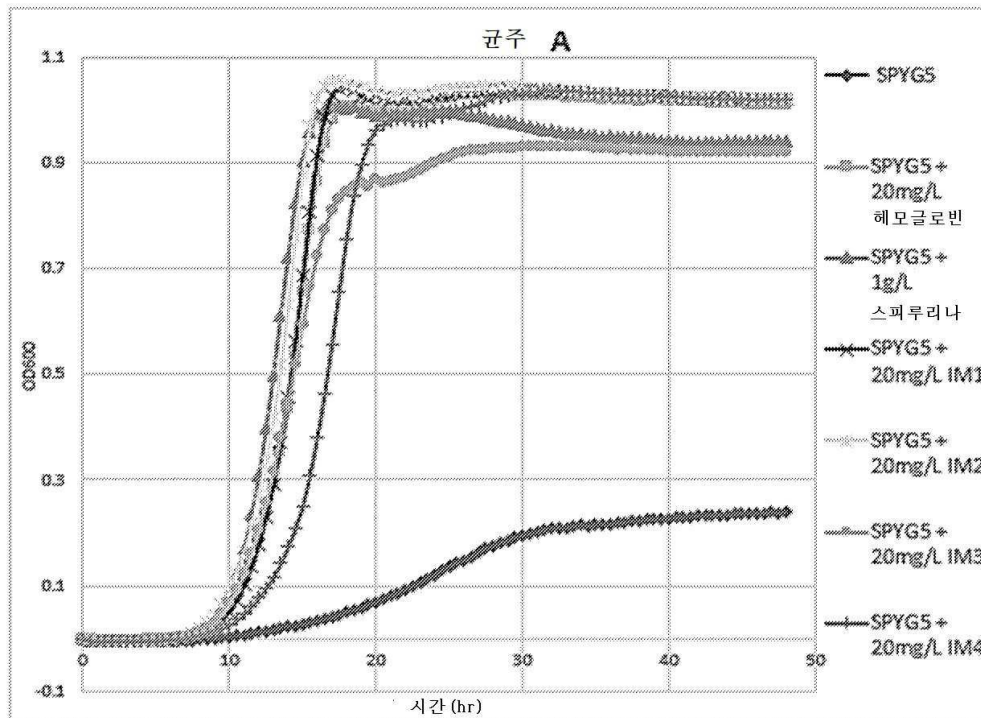
[0890] 본 명세서에 언급된 모든 공개 특허 출원은 각각의 개별 공보 또는 특허 출원이 구체적이고 개별적으로 참조에 의해 원용된 것으로 표시된 것처럼 그의 전문이 본 명세서에 참조에 의해 원용된다. 상충되는 경우, 본 명세서의 임의의 정의를 포함하는 본 출원으로 조절할 것이다.

[0891] **균등론**

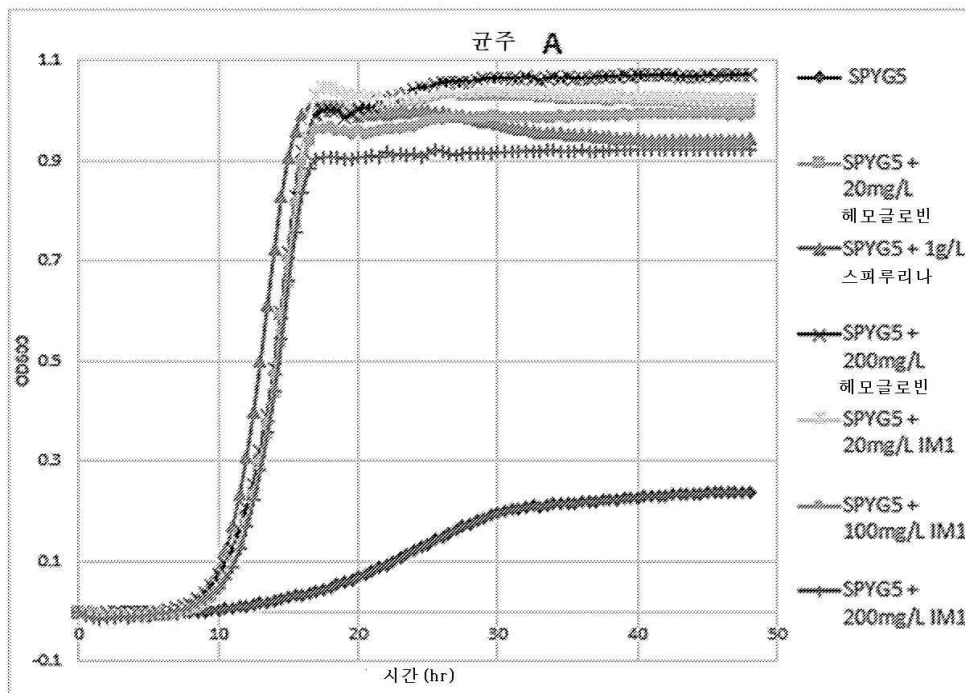
[0892] 당업자라면 본 명세서에 기재된 본 발명의 특정 실시형태와 많은 균등물을 일상적인 실험을 사용하여 인식하거나 확인할 수 있을 것이다. 이러한 균등물을 하기 청구범위에 의해 포함하고자 한다.

도면

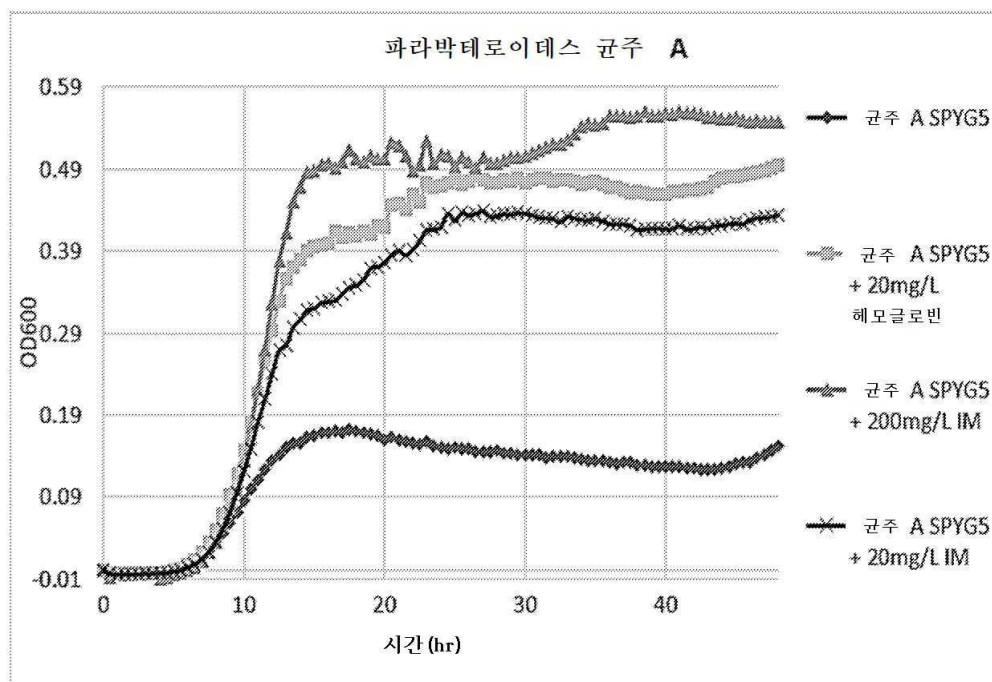
도면1



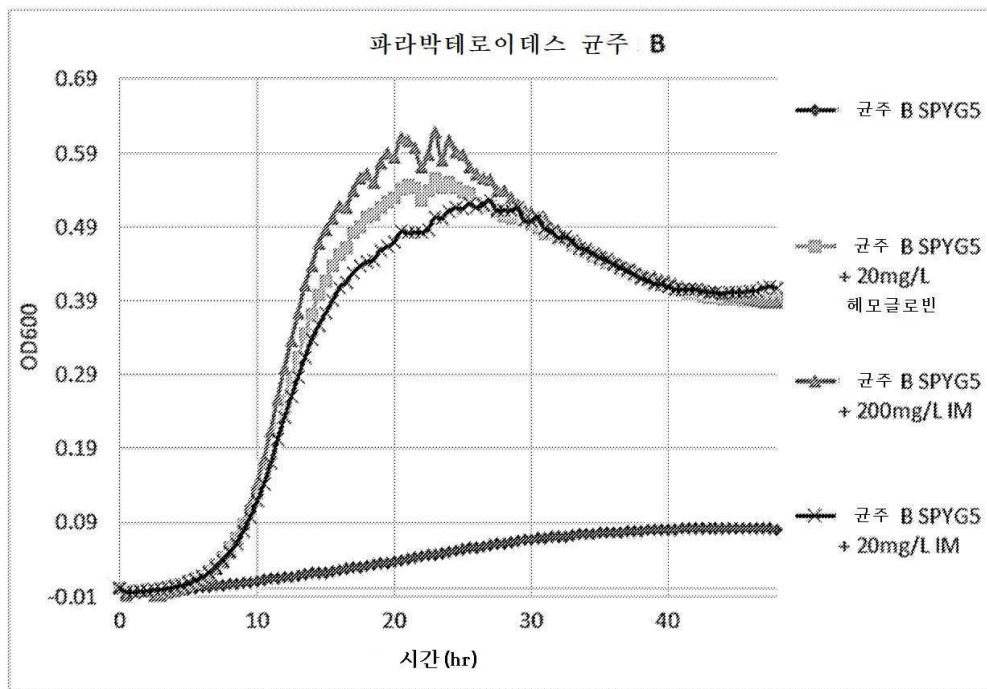
도면2



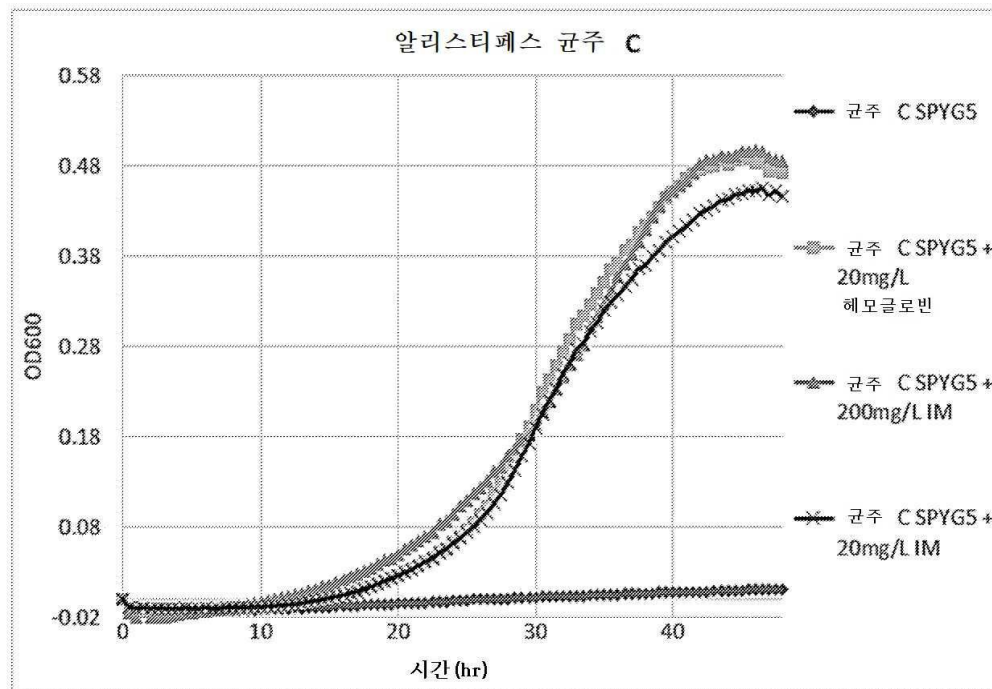
도면3



도면4



도면5



서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> EVELO BIOSCIENCES, INC.

<120> METHODS AND COMPOSITIONS FOR CULTURING HEMOGLOBIN-DEPENDENT

BACTERIA

<130> ETB-04935

<140><141><150> PCT/US2020/062167

<151> 2020-11-25

<150> 63/008,233

<151> 2020-04-10

<150> 62/941,076

<151> 2019-11-27

<160> 115

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 161

<212> PRT

<213> *Vigna radiata*

<400> 1

Met Thr Thr Thr Leu Glu Arg Gly Phe Thr Glu Glu Gln Glu Ala Leu

1 5 10 15

Val Val Lys Ser Trp Asn Val Met Lys Lys Asn Ser Gly Glu Leu Gly

20 25 30

Leu Lys Phe Phe Leu Lys Ile Phe Glu Ile Ala Pro Ser Ala Gln Lys

35 40 45

Leu Phe Ser Phe Leu Arg Asp Ser Thr Val Pro Leu Glu Gln Asn Pro

50 55 60

Lys Leu Lys Pro His Ala Val Ser Val Phe Val Met Thr Cys Asp Ser

65 70 75 80

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

85 90 95

Leu Lys Lys Leu Gly Ala Thr His Phe Arg Thr Gly Val Ala Asn Glu

100 105 110

His Phe Glu Val Thr Lys Phe Ala Leu Leu Glu Thr Ile Lys Glu Ala

115 120 125

Val Pro Glu Met Trp Ser Pro Ala Met Lys Asn Ala Trp Gly Glu Ala

130 135 140

Tyr Asp Gln Leu Val Asp Ala Ile Lys Tyr Glu Met Lys Pro Pro Ser
145 150 155 160
Ser

<210> 2

<211> 133

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

Methyacidiphilum infernorum sequence

<400> 2

Met Ile Asp Gln Lys Glu Lys Glu Leu Ile Lys Glu Ser Trp Lys Arg
1 5 10 15
Ile Glu Pro Asn Lys Asn Glu Ile Gly Leu Leu Phe Tyr Ala Asn Leu
20 25 30

Phe Lys Glu Glu Pro Thr Val Ser Val Leu Phe Gln Asn Pro Ile Ser
35 40 45
Ser Gln Ser Arg Lys Leu Met Gln Val Leu Gly Ile Leu Val Gln Gly
50 55 60
Ile Asp Asn Leu Glu Gly Leu Ile Pro Thr Leu Gln Asp Leu Gly Arg
65 70 75 80
Arg His Lys Gln Tyr Gly Val Val Asp Ser His Tyr Pro Leu Val Gly
85 90 95

Asp Cys Leu Leu Lys Ser Ile Gln Glu Tyr Leu Gly Gln Gly Phe Thr
100 105 110
Glu Glu Ala Lys Ala Ala Trp Thr Lys Val Tyr Gly Ile Ala Ala Gln
115 120 125
Val Met Thr Ala Glu
130

<210> 3

<211> 139

<212> PRT

<213> Aquifex sp.

<400> 3

Met Leu Ser Glu Glu Thr Ile Arg Val Ile Lys Ser Thr Val Pro Leu

1 5 10 15

Leu Lys Glu His Gly Thr Glu Ile Thr Ala Arg Met Tyr Glu Leu Leu

20 25 30

Phe Ser Lys Tyr Pro Lys Thr Lys Glu Leu Phe Ala Gly Ala Ser Glu

35 40 45

Glu Gln Pro Lys Lys Leu Ala Asn Ala Ile Ile Ala Tyr Ala Thr Tyr

50 55 60

Ile Asp Arg Leu Glu Glu Leu Asp Asn Ala Ile Ser Thr Ile Ala Arg

65 70 75 80

Ser His Val Arg Arg Asn Val Lys Pro Glu His Tyr Pro Leu Val Lys

85 90 95

Glu Cys Leu Leu Gln Ala Ile Glu Glu Val Leu Asn Pro Gly Glu Glu

100 105 110

Val Leu Lys Ala Trp Glu Glu Ala Tyr Asp Phe Leu Ala Lys Thr Leu

115 120 125

Ile Thr Leu Glu Lys Lys Leu Tyr Ser Gln Pro

130 135

<210> 4

<211> 145

<212> PRT

<213> Glycine max

<400> 4

Met Gly Ala Phe Thr Glu Lys Gln Glu Ala Leu Val Ser Ser Ser Phe

1 5 10 15

Glu Ala Phe Lys Ala Asn Ile Pro Gln Tyr Ser Val Val Phe Tyr Thr

20 25 30

Ser Ile Leu Glu Lys Ala Pro Ala Ala Lys Asp Leu Phe Ser Phe Leu

35 40 45

Ser Asn Gly Val Asp Pro Ser Asn Pro Lys Leu Thr Gly His Ala Glu
50 55 60
Lys Leu Phe Gly Leu Val Arg Asp Ser Ala Gly Gln Leu Lys Ala Asn
65 70 75 80
Gly Thr Val Val Ala Asp Ala Ala Leu Gly Ser Ile His Ala Gln Lys
85 90 95
Ala Ile Thr Asp Pro Gln Phe Val Val Val Lys Glu Ala Leu Leu Lys
100 105 110
Thr Ile Lys Glu Ala Val Gly Asp Lys Trp Ser Asp Glu Leu Ser Ser
115 120 125
Ala Trp Glu Val Ala Tyr Asp Glu Leu Ala Ala Ala Ile Lys Lys Ala

130 135 140

Phe

145

<210> 5

<211> 162

<212> PRT

<213> Hordeum vulgare

<400> 5

Met Ser Ala Ala Glu Gly Ala Val Val Phe Ser Glu Glu Lys Glu Ala
1 5 10 15
Leu Val Leu Lys Ser Trp Ala Ile Met Lys Lys Asp Ser Ala Asn Leu
20 25 30
Gly Leu Arg Phe Phe Leu Lys Ile Phe Glu Ile Ala Pro Ser Ala Arg
35 40 45

Gln Met Phe Pro Phe Leu Arg Asp Ser Asp Val Pro Leu Glu Thr Asn
50 55 60
Pro Lys Leu Lys Thr His Ala Val Ser Val Phe Val Met Thr Cys Glu
65 70 75 80
Ala Ala Ala Gln Leu Arg Lys Ala Gly Lys Ile Thr Val Arg Glu Thr
85 90 95
Thr Leu Lys Arg Leu Gly Gly Thr His Leu Lys Tyr Gly Val Ala Asp

100 105 110
 Gly His Phe Glu Val Thr Arg Phe Ala Leu Leu Glu Thr Ile Lys Glu
 115 120 125
 Ala Leu Pro Ala Asp Met Trp Gly Pro Glu Met Arg Asn Ala Trp Gly
 130 135 140
 Glu Ala Tyr Asp Gln Leu Val Ala Ala Ile Lys Gln Glu Met Lys Pro
 145 150 155 160
 Ala Glu

<210> 6

<211> 1153

<212> PRT

<213> Pyricularia oryzae

<400> 6

Met Asp Gly Ala Val Arg Leu Asp Trp Thr Gly Leu Asp Leu Thr Gly

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

65 70 75 80
 Glu Lys Pro Lys Pro Val Lys Glu Asn Pro Met Lys Lys Leu Lys Glu
 85 90 95
 Met Ser Gln Arg Pro Leu Pro Thr Gln His Gly Asp Gly Thr Tyr Pro
 100 105 110
 Thr Glu Lys Lys Leu Thr Gly Ile Gly Glu Asp Leu Lys His Ile Arg
 115 120 125
 Gly Tyr Asp Val Lys Thr Leu Leu Ala Met Val Lys Ser Lys Leu Lys

130 135 140
 Gly Glu Lys Leu Lys Asp Asp Lys Thr Met Leu Met Glu Arg Val Met
 145 150 155 160
 Gln Leu Val Ala Arg Leu Pro Thr Glu Ser Lys Lys Arg Ala Glu Leu
 165 170 175
 Thr Asp Ser Leu Ile Asn Glu Leu Trp Glu Ser Leu Asp His Pro Pro
 180 185 190
 Leu Asn Tyr Leu Gly Pro Glu His Ser Tyr Arg Thr Pro Asp Gly Ser

 195 200 205
 Tyr Asn His Pro Phe Asn Pro Gln Leu Gly Ala Ala Gly Ser Arg Tyr
 210 215 220
 Ala Arg Ser Val Ile Pro Thr Val Thr Pro Pro Gly Ala Leu Pro Asp
 225 230 235 240
 Pro Gly Leu Ile Phe Asp Ser Ile Met Gly Arg Thr Pro Asn Ser Tyr
 245 250 255
 Arg Lys His Pro Asn Asn Val Ser Ser Ile Leu Trp Tyr Trp Ala Thr

 260 265 270
 Ile Ile Ile His Asp Ile Phe Trp Thr Asp Pro Arg Asp Ile Asn Thr
 275 280 285
 Asn Lys Ser Ser Ser Tyr Leu Asp Leu Ala Pro Leu Tyr Gly Asn Ser
 290 295 300
 Gln Glu Met Gln Asp Ser Ile Arg Thr Phe Lys Asp Gly Arg Met Lys
 305 310 315 320
 Pro Asp Cys Tyr Ala Asp Lys Arg Leu Ala Gly Met Pro Pro Gly Val

 325 330 335
 Ser Val Leu Leu Ile Met Phe Asn Arg Phe His Asn His Val Ala Glu
 340 345 350
 Asn Leu Ala Leu Ile Asn Glu Gly Gly Arg Phe Asn Lys Pro Ser Asp
 355 360 365
 Leu Leu Glu Gly Glu Ala Arg Glu Ala Ala Trp Lys Lys Tyr Asp Asn
 370 375 380

Asp Leu Phe Gln Val Ala Arg Leu Val Thr Ser Gly Leu Tyr Ile Asn

385 390 395 400

Ile Thr Leu Val Asp Tyr Val Arg Asn Ile Val Asn Leu Asn Arg Val

405 410 415

Asp Thr Thr Trp Thr Leu Asp Pro Arg Gln Asp Ala Gly Ala His Val

420 425 430

Gly Thr Ala Asp Gly Ala Glu Arg Gly Thr Gly Asn Ala Val Ser Ala

435 440 445

Glu Phe Asn Leu Cys Tyr Arg Trp His Ser Cys Ile Ser Glu Lys Asp

450 455 460

Ser Lys Phe Val Glu Ala Gln Phe Gln Asn Ile Phe Gly Lys Pro Ala

465 470 475 480

Ser Glu Val Arg Pro Asp Glu Met Trp Lys Gly Phe Ala Lys Met Glu

485 490 495

Gln Asn Thr Pro Ala Asp Pro Gly Gln Arg Thr Phe Gly Gly Phe Lys

500 505 510

Arg Gly Pro Asp Gly Lys Phe Asp Asp Asp Asp Leu Val Arg Cys Ile

515 520 525

Ser Glu Ala Val Glu Asp Val Ala Gly Ala Phe Gly Ala Arg Asn Val

530 535 540

Pro Gln Ala Met Lys Val Val Glu Thr Met Gly Ile Ile Gln Gly Arg

545 550 555 560

Lys Trp Asn Val Ala Gly Leu Asn Glu Phe Arg Lys His Phe His Leu

565 570 575

Lys Pro Tyr Ser Thr Phe Glu Asp Ile Asn Ser Asp Pro Gly Val Ala

580 585 590

Glu Ala Leu Arg Arg Leu Tyr Asp His Pro Asp Asn Val Glu Leu Tyr

595 600 605

Pro Gly Leu Val Ala Glu Glu Asp Lys Gln Pro Met Val Pro Gly Val

610 615 620

Gly Ile Ala Pro Thr Tyr Thr Ile Ser Arg Val Val Leu Ser Asp Ala

625 630 635 640
 Val Cys Leu Val Arg Gly Asp Arg Phe Tyr Thr Thr Asp Phe Thr Pro

 645 650 655
 Arg Asn Leu Thr Asn Trp Gly Tyr Lys Glu Val Asp Tyr Asp Leu Ser
 660 665 670
 Val Asn His Gly Cys Val Phe Tyr Lys Leu Phe Ile Arg Ala Phe Pro
 675 680 685
 Asn His Phe Lys Gln Asn Ser Val Tyr Ala His Tyr Pro Met Val Val
 690 695 700
 Pro Ser Glu Asn Lys Arg Ile Leu Glu Ala Leu Gly Arg Ala Asp Leu

 705 710 715 720
 Phe Asp Phe Glu Ala Pro Lys Tyr Ile Pro Pro Arg Val Asn Ile Thr
 725 730 735
 Ser Tyr Gly Gly Ala Glu Tyr Ile Leu Glu Thr Gln Glu Lys Tyr Lys
 740 745 750
 Val Thr Trp His Glu Gly Leu Gly Phe Leu Met Gly Glu Gly Gly Leu
 755 760 765
 Lys Phe Met Leu Ser Gly Asp Asp Pro Leu His Ala Gln Gln Arg Lys

 770 775 780
 Cys Met Ala Ala Gln Leu Tyr Lys Asp Gly Trp Thr Glu Ala Val Lys
 785 790 795 800
 Ala Phe Tyr Ala Gly Met Met Glu Glu Leu Leu Val Ser Lys Ser Tyr
 805 810 815
 Phe Leu Gly Asn Asn Lys His Arg His Val Asp Ile Ile Arg Asp Val
 820 825 830
 Gly Asn Met Val His Val His Phe Ala Ser Gln Val Phe Gly Leu Pro

 835 840 845
 Leu Lys Thr Ala Lys Asn Pro Thr Gly Val Phe Thr Glu Gln Glu Met
 850 855 860
 Tyr Gly Ile Leu Ala Ala Ile Phe Thr Thr Ile Phe Phe Asp Leu Asp
 865 870 875 880

Pro Ser Lys Ser Phe Pro Leu Arg Thr Lys Thr Arg Glu Val Cys Gln
885 890 895
Lys Leu Ala Lys Leu Val Glu Ala Asn Val Lys Leu Ile Asn Lys Ile
900 905 910
Pro Trp Ser Arg Gly Met Phe Val Gly Lys Pro Ala Lys Asp Glu Pro
915 920 925
Leu Ser Ile Tyr Gly Lys Thr Met Ile Lys Gly Leu Lys Ala His Gly
930 935 940
Leu Ser Asp Tyr Asp Ile Ala Trp Ser His Val Val Pro Thr Ser Gly
945 950 955 960
Ala Met Val Pro Asn Gln Ala Gln Val Phe Ala Gln Ala Val Asp Tyr
965 970 975
Tyr Leu Ser Pro Ala Gly Met His Tyr Ile Pro Glu Ile His Met Val
980 985 990
Ala Leu Gln Pro Ser Thr Pro Glu Thr Asp Ala Leu Leu Leu Gly Tyr
995 1000 1005
Ala Met Glu Gly Ile Arg Leu Ala Gly Thr Phe Gly Ser Tyr Arg
1010 1015 1020
Glu Ala Ala Val Asp Asp Val Val Lys Glu Asp Asn Gly Arg Gln
1025 1030 1035
Val Pro Val Lys Ala Gly Asp Arg Val Phe Val Ser Phe Val Asp
1040 1045 1050
Ala Ala Arg Asp Pro Lys His Phe Pro Asp Pro Glu Val Val Asn
1055 1060 1065
Pro Arg Arg Pro Ala Lys Lys Tyr Ile His Tyr Gly Val Gly Pro
1070 1075 1080
His Ala Cys Leu Gly Arg Asp Ala Ser Gln Ile Ala Ile Thr Glu
1085 1090 1095
Met Phe Arg Cys Leu Phe Arg Arg Arg Asn Val Arg Arg Val Pro
1100 1105 1110
Gly Pro Gln Gly Glu Leu Lys Lys Val Pro Arg Pro Gly Gly Phe

1115 1120 1125
 Tyr Val Tyr Met Arg Glu Asp Trp Gly Gly Leu Phe Pro Phe Pro
 1130 1135 1140
 Val Thr Met Arg Val Met Trp Asp Asp Glu
 1145 1150

 <210> 7
 <211> 530
 <212> PRT
 <213> Fusarium oxysporum
 <400> 7
 Met Lys Gly Ser Ala Thr Leu Ala Phe Ala Leu Val Gln Phe Ser Ala
 1 5 10 15
 Ala Ser Gln Leu Val Trp Pro Ser Lys Trp Asp Glu Val Glu Asp Leu
 20 25 30
 Leu Tyr Met Gln Gly Gly Phe Asn Lys Arg Gly Phe Ala Asp Ala Leu
 35 40 45
 Arg Thr Cys Glu Phe Gly Ser Asn Val Pro Gly Thr Gln Asn Thr Ala

 50 55 60
 Glu Trp Leu Arg Thr Ala Phe His Asp Ala Ile Thr His Asp Ala Lys
 65 70 75 80
 Ala Gly Thr Gly Gly Leu Asp Ala Ser Ile Tyr Trp Glu Ser Ser Arg
 85 90 95
 Pro Glu Asn Pro Gly Lys Ala Phe Asn Asn Thr Phe Gly Phe Phe Ser
 100 105 110
 Gly Phe His Asn Pro Arg Ala Thr Ala Ser Asp Leu Thr Ala Leu Gly

 115 120 125
 Thr Val Leu Ala Val Gly Ala Cys Asn Gly Pro Arg Ile Pro Phe Arg
 130 135 140
 Ala Gly Arg Ile Asp Ala Tyr Lys Ala Gly Pro Ala Gly Val Pro Glu
 145 150 155 160
 Pro Ser Thr Asn Leu Lys Asp Thr Phe Ala Ala Phe Thr Lys Ala Gly
 165 170 175

Phe Thr Lys Glu Glu Met Thr Ala Met Val Ala Cys Gly His Ala Ile

180 185 190
Gly Gly Val His Ser Val Asp Phe Pro Glu Ile Val Gly Ile Lys Ala

195 200 205
Asp Pro Asn Asn Asp Thr Asn Val Pro Phe Gln Lys Asp Val Ser Ser

210 215 220
Phe His Asn Gly Ile Val Thr Glu Tyr Leu Ala Gly Thr Ser Lys Asn
225 230 235 240

Pro Leu Val Ala Ser Lys Asn Ala Thr Phe His Ser Asp Lys Arg Ile

245 250 255
Phe Asp Asn Asp Lys Ala Thr Met Lys Lys Leu Ser Thr Lys Ala Gly

260 265 270

Phe Asn Ser Met Cys Ala Asp Ile Leu Thr Arg Met Ile Asp Thr Val
275 280 285

Pro Lys Ser Val Gln Leu Thr Pro Val Leu Glu Ala Tyr Asp Val Arg
290 295 300

Pro Tyr Ile Thr Glu Leu Ser Leu Asn Asn Lys Asn Lys Ile His Phe

305 310 315 320
Thr Gly Ser Val Arg Val Arg Ile Thr Asn Asn Ile Arg Asp Asn Asn

325 330 335
Asp Leu Ala Ile Asn Leu Ile Tyr Val Gly Arg Asp Gly Lys Lys Val

340 345 350
Thr Val Pro Thr Gln Gln Val Thr Phe Gln Gly Gly Thr Ser Phe Gly

355 360 365
Ala Gly Glu Val Phe Ala Asn Phe Glu Phe Asp Thr Thr Met Asp Ala

370 375 380
Lys Asn Gly Ile Thr Lys Phe Phe Ile Gln Glu Val Lys Pro Ser Thr

385 390 395 400
Lys Ala Thr Val Thr His Asp Asn Gln Lys Thr Gly Gly Tyr Lys Val

405 410 415
Asp Asp Thr Val Leu Tyr Gln Leu Gln Gln Ser Cys Ala Val Leu Glu

420 425 430
Lys Leu Pro Asn Ala Pro Leu Val Val Thr Ala Met Val Arg Asp Ala

435 440 445
Arg Ala Lys Asp Ala Leu Thr Leu Arg Val Ala His Lys Lys Pro Val

450 455 460
Lys Gly Ser Ile Val Pro Arg Phe Gln Thr Ala Ile Thr Asn Phe Lys

465 470 475 480
Ala Thr Gly Lys Lys Ser Ser Gly Tyr Thr Gly Phe Gln Ala Lys Thr

485 490 495
Met Phe Glu Glu Gln Ser Thr Tyr Phe Asp Ile Val Leu Gly Gly Ser

500 505 510
Pro Ala Ser Gly Val Gln Phe Leu Thr Ser Gln Ala Met Pro Ser Gln

515 520 525
Cys Ser

530

<210> 8

<211> 358

<212> PRT

<213> *Fusarium graminearum*

<400> 8

Met Ala Ser Ala Thr Arg Gln Phe Ala Arg Ala Ala Thr Arg Ala Thr

1 5 10 15

Arg Asn Gly Phe Ala Ile Ala Pro Arg Gln Val Ile Arg Gln Gln Gly

20 25 30

Arg Arg Tyr Tyr Ser Ser Glu Pro Ala Gln Lys Ser Ser Ser Ala Trp

35 40 45

Ile Trp Leu Thr Gly Ala Ala Val Ala Gly Gly Ala Gly Tyr Tyr Phe

50 55 60

Tyr Gly Asn Ser Ala Ser Ser Ala Thr Ala Lys Val Phe Asn Pro Ser

65 70 75 80

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

85

90

95

Glu Lys Asp Asp Tyr Asp Asp Gly Ser Tyr Gly Pro Val Leu Val Arg

100

105

110

Leu Ala Trp His Ala Ser Gly Thr Tyr Asp Lys Glu Thr Gly Thr Gly

115

120

125

Gly Ser Asn Gly Ala Thr Met Arg Phe Ala Pro Glu Ser Asp His Gly

130

135

140

Ala Asn Ala Gly Leu Ala Ala Ala Arg Asp Phe Leu Gln Pro Val Lys

145

150

155

160

Glu Lys Phe Pro Trp Ile Thr Tyr Ser Asp Leu Trp Ile Leu Ala Gly

165

170

175

Val Cys Ala Ile Gln Glu Met Leu Gly Pro Ala Ile Pro Tyr Arg Pro

180

185

190

Gly Arg Ser Asp Arg Asp Val Ser Gly Cys Thr Pro Asp Gly Arg Leu

195

200

205

Pro Asp Ala Ser Lys Arg Gln Asp His Leu Arg Gly Ile Phe Gly Arg

210

215

220

Met Gly Phe Asn Asp Gln Glu Ile Val Ala Leu Ser Gly Ala His Ala

225

230

235

240

Leu Gly Arg Cys His Thr Asp Arg Ser Gly Tyr Ser Gly Pro Trp Thr

245

250

255

Phe Ser Pro Thr Val Leu Thr Asn Asp Tyr Phe Arg Leu Leu Val Glu

260

265

270

Glu Lys Trp Gln Trp Lys Lys Trp Asn Gly Pro Ala Gln Tyr Glu Asp

275

280

285

Lys Ser Thr Lys Ser Leu Met Met Leu Pro Ser Asp Ile Ala Leu Ile

290

295

300

Glu Asp Lys Lys Phe Lys Pro Trp Val Glu Lys Tyr Ala Lys Asp Asn

305

310

315

320

Asp Ala Phe Phe Lys Asp Phe Ser Asn Val Val Leu Arg Leu Phe Glu

325

330

335

Leu Gly Val Pro Phe Ala Gln Gly Thr Glu Asn Gln Arg Trp Thr Phe
 340 345 350

Lys Pro Thr His Gln Glu
 355

<210> 9

<211> 121

<212> PRT

<213> Chlamydomonas moewusii

<400> 9

Ser Leu Phe Ala Lys Leu Gly Gly Arg Glu Ala Val Glu Ala Ala Val
 1 5 10 15

Asp Lys Phe Tyr Asn Lys Ile Val Ala Asp Pro Thr Val Ser Thr Tyr
 20 25 30

Phe Ser Asn Thr Asp Met Lys Val Gln Arg Ser Lys Gln Phe Ala Phe
 35 40 45

Leu Ala Tyr Ala Leu Gly Gly Ala Ser Glu Trp Lys Gly Lys Asp Met
 50 55 60

Arg Thr Ala His Lys Asp Leu Val Pro His Leu Ser Asp Val His Phe
 65 70 75 80

Gln Ala Val Ala Arg His Leu Ser Asp Thr Leu Thr Glu Leu Gly Val
 85 90 95

Pro Pro Glu Asp Ile Thr Asp Ala Met Ala Val Val Ala Ser Thr Arg
 100 105 110

Thr Glu Val Leu Asn Met Pro Gln Gln
 115 120

<210> 10

<211> 164

<212> PRT

<213> Chlamydomonas moewusii

<400> 10

Met Met Arg Thr Val Gln Leu Arg Thr Leu Arg Pro Cys Ile Arg Ala
 1 5 10 15

Gln Gln Gln Pro Val Arg Pro Ser Thr Ser Ala Thr Ala Ala Ala Ala
20 25 30

Thr Ala Pro Ala Pro Ala Arg Lys Cys Pro Ser Ser Leu Phe Ala Lys
35 40 45

Leu Gly Gly Arg Glu Ala Val Glu Ala Ala Val Asp Lys Phe Tyr Asn
50 55 60

Lys Ile Val Ala Asp Pro Thr Val Ser Thr Tyr Phe Ser Asn Thr Asp
65 70 75 80

Met Lys Val Gln Arg Ser Lys Gln Phe Ala Phe Leu Ala Tyr Ala Leu
85 90 95

Gly Gly Ala Ser Glu Trp Lys Gly Lys Asp Met Arg Thr Ala His Lys
100 105 110

Asp Leu Val Pro His Leu Ser Asp Val His Phe Gln Ala Val Ala Arg
115 120 125

His Leu Ser Asp Thr Leu Thr Glu Leu Gly Val Pro Pro Glu Asp Ile
130 135 140

Thr Asp Ala Met Ala Val Val Ala Ser Thr Arg Thr Glu Val Leu Asn
145 150 155 160

Met Pro Gln Gln

<210> 11

<211> 121

<212> PRT

<213> Tetrahymena pyriformis

<400> 11

Met Asn Lys Pro Gln Thr Ile Tyr Glu Lys Leu Gly Gly Glu Asn Ala

1 5 10 15

Met Lys Ala Ala Val Pro Leu Phe Tyr Lys Lys Val Leu Ala Asp Glu
20 25 30

Arg Val Lys His Phe Phe Lys Asn Thr Asp Met Asp His Gln Thr Lys
35 40 45

Gln Gln Thr Asp Phe Leu Thr Met Leu Leu Gly Gly Pro Asn His Tyr

50 55 60
Lys Gly Lys Asn Met Thr Glu Ala His Lys Gly Met Asn Leu Gln Asn

65 70 75 80
Leu His Phe Asp Ala Ile Ile Glu Asn Leu Ala Ala Thr Leu Lys Glu

85 90 95
Leu Gly Val Thr Asp Ala Val Ile Asn Glu Ala Ala Lys Val Ile Glu

100 105 110
His Thr Arg Lys Asp Met Leu Gly Lys

115 120

<210> 12

<211> 117

<212> PRT

<213> Paramecium caudatum

<400> 12

Met Ser Leu Phe Glu Gln Leu Gly Gly Gln Ala Ala Val Gln Ala Val

1 5 10 15
Thr Ala Gln Phe Tyr Ala Asn Ile Gln Ala Asp Ala Thr Val Ala Thr

20 25 30
Phe Phe Asn Gly Ile Asp Met Pro Asn Gln Thr Asn Lys Thr Ala Ala

35 40 45
Phe Leu Cys Ala Ala Leu Gly Gly Pro Asn Ala Trp Thr Gly Arg Asn

50 55 60
Leu Lys Glu Val His Ala Asn Met Gly Val Ser Asn Ala Gln Phe Thr

65 70 75 80
Thr Val Ile Gly His Leu Arg Ser Ala Leu Thr Gly Ala Gly Val Ala

85 90 95
Ala Ala Leu Val Glu Gln Thr Val Ala Val Ala Glu Thr Val Arg Gly

100 105 110
Asp Val Val Thr Val

115

<210> 13

<211> 412

<212> PRT

<213> Aspergillus niger

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> Any amino acid

<400> 13

Met Pro Leu Thr Pro Glu Gln Ile Lys Ile Ile Lys Ala Thr Val Pro

1 5 10 15

Val Leu Gln Glu Tyr Gly Thr Lys Ile Thr Thr Ala Xaa Tyr Met Asn

20 25 30

Met Ser Thr Val His Pro Glu Leu Asn Ala Val Phe Asn Thr Ala Asn

35 40 45

Gln Val Lys Gly His Gln Ala Arg Ala Leu Ala Gly Ala Leu Phe Ala

50 55 60

Tyr Ala Ser His Ile Asp Asp Leu Gly Ala Leu Gly Pro Ala Val Glu

65 70 75 80

Leu Ile Cys Asn Lys His Ala Ser Leu Tyr Ile Gln Ala Asp Glu Tyr

85 90 95

Lys Ile Val Gly Lys Tyr Leu Leu Glu Ala Met Lys Glu Val Leu Gly

100 105 110

Asp Ala Cys Thr Asp Asp Ile Leu Asp Ala Trp Gly Ala Ala Tyr Trp

115 120 125

Ala Leu Ala Asp Ile Met Ile Asn Arg Glu Ala Ala Leu Tyr Lys Gln

130 135 140

Ser Gln Gly Trp Thr Asn Trp Arg Gln Phe Arg Ile Ser Lys Lys Val

145 150 155 160

Pro Glu Ser Asp Glu Ile Thr Ser Phe Tyr Leu Glu Pro Val Asp Gly

165 170 175

Lys Pro Leu Pro Ala Phe Arg Pro Gly Gln Tyr Ile Ser Val Ser Val

180 185 190

Gln Val Pro Glu Glu Asp Pro Gln Ala Arg Gln Tyr Ser Leu Ser Asp

195 200 205
 Thr Ser Arg Ser Asp Tyr Tyr Arg Ile Ser Val Lys Lys Glu Thr Gly
 210 215 220
 Leu Asp Pro Arg Ala Pro Gly Ala Lys Arg His Pro Gly Tyr Val Ser
 225 230 235 240
 Asn Val Leu His Asp Met Ile Lys Glu Gly Asp Leu Ile Asp Val Ser
 245 250 255

 His Pro Tyr Gly Asp Phe Phe Leu Ser Thr Ala Glu Ala Thr His Pro
 260 265 270
 Ile Val Leu Leu Ser Ala Gly Val Gly Met Thr Pro Met Met Ser Ile
 275 280 285
 Leu Asn Thr Ile Thr Lys Lys Ser Asn Arg Lys Ile His Phe Ile His
 290 295 300
 Gly Ser Arg Thr Thr Glu Ala Arg Ala Phe Lys Ser His Val Gln Lys
 305 310 315 320

 Leu Glu Lys Glu Ile Pro Asn Met Gln Val Thr Tyr Phe Leu Ser Arg
 325 330 335
 Pro Gly Asp Ser Asp Gln Leu Gly Val Asp Tyr His His Ala Gly Arg
 340 345 350
 Ile Asp Leu Gln Lys Leu Asp Gly Pro Ser His Leu Tyr Leu Asp Asn
 355 360 365
 Pro Ser Thr Glu Tyr Tyr Ile Cys Gly Pro Asp Thr Phe Met Thr Gln
 370 375 380

 Met Glu Glu Ala Leu Lys Ala Tyr Gly Val Gly Asp Asp Arg Ile Lys
 385 390 395 400
 Met Glu Leu Phe Gly Thr Gly Gly Val Pro His Asn
 405 410

 <210> 14
 <211> 165
 <212> PRT
 <213> Zea mays
 <400> 14

Met Ala Leu Ala Glu Ala Asp Asp Gly Ala Val Val Phe Gly Glu Glu
 1 5 10 15
 Gln Glu Ala Leu Val Leu Lys Ser Trp Ala Val Met Lys Lys Asp Ala
 20 25 30

Ala Asn Leu Gly Leu Arg Phe Phe Leu Lys Val Phe Glu Ile Ala Pro
 35 40 45
 Ser Ala Glu Gln Met Phe Ser Phe Leu Arg Asp Ser Asp Val Pro Leu
 50 55 60
 Glu Lys Asn Pro Lys Leu Lys Thr His Ala Met Ser Val Phe Val Met
 65 70 75 80
 Thr Cys Glu Ala Ala Ala Gln Leu Arg Lys Ala Gly Lys Val Thr Val
 85 90 95

Arg Glu Thr Thr Leu Lys Arg Leu Gly Ala Thr His Leu Arg Tyr Gly
 100 105 110
 Val Ala Asp Gly His Phe Glu Val Thr Gly Phe Ala Leu Leu Glu Thr
 115 120 125
 Ile Lys Glu Ala Leu Pro Ala Asp Met Trp Ser Leu Glu Met Lys Lys
 130 135 140
 Ala Trp Ala Glu Ala Tyr Ser Gln Leu Val Ala Ala Ile Lys Arg Glu
 145 150 155 160

Met Lys Pro Asp Ala
 165

<210> 15

<211> 169

<212> PRT

<213> Oryza sativa

<400> 15

Met Ala Leu Val Glu Gly Asn Asn Gly Val Ser Gly Gly Ala Val Ser
 1 5 10 15
 Phe Ser Glu Glu Gln Glu Ala Leu Val Leu Lys Ser Trp Ala Ile Met
 20 25 30
 Lys Lys Asp Ser Ala Asn Ile Gly Leu Arg Phe Phe Leu Lys Ile Phe

35 40 45
Glu Val Ala Pro Ser Ala Ser Gln Met Phe Ser Phe Leu Arg Asn Ser

50 55 60
Asp Val Pro Leu Glu Lys Asn Pro Lys Leu Lys Thr His Ala Met Ser
65 70 75 80
Val Phe Val Met Thr Cys Glu Ala Ala Ala Gln Leu Arg Lys Ala Gly
85 90 95
Lys Val Thr Val Arg Asp Thr Thr Leu Lys Arg Leu Gly Ala Thr His
100 105 110
Phe Lys Tyr Gly Val Gly Asp Ala His Phe Glu Val Thr Arg Phe Ala

115 120 125
Leu Leu Glu Thr Ile Lys Glu Ala Val Pro Val Asp Met Trp Ser Pro
130 135 140
Ala Met Lys Ser Ala Trp Ser Glu Ala Tyr Asn Gln Leu Val Ala Ala
145 150 155 160
Ile Lys Gln Glu Met Lys Pro Ala Glu
165

<210> 16

<211> 160

<212> PRT

<213> Arabidopsis thaliana

<400> 16

Met Glu Ser Glu Gly Lys Ile Val Phe Thr Glu Glu Gln Glu Ala Leu

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

65	70					75					80				
Ala	Val	Gln	Leu	Arg	Lys	Thr	Gly	Lys	Val	Thr	Val	Arg	Glu	Thr	Thr
85					90					95					
Leu	Lys	Arg	Leu	Gly	Ala	Ser	His	Ser	Lys	Tyr	Gly	Val	Val	Asp	Glu
100					105					110					
His	Phe	Glu	Val	Ala	Lys	Tyr	Ala	Leu	Leu	Glu	Thr	Ile	Lys	Glu	Ala
115					120					125					
Val	Pro	Glu	Met	Trp	Ser	Pro	Glu	Met	Lys	Val	Ala	Trp	Gly	Gln	Ala

130					135					140										
Tyr	Asp	His	Leu	Val	Ala	Ala	Ile	Lys	Ala	Glu	Met	Asn	Leu	Ser	Asn					
145					150					155					160					

<210> 17

<211> 147

<212> PRT

<213> Pisum sativum

<400> 17

Met Gly Phe Thr Asp Lys Gln Glu Ala Leu Val Asn Ser Ser Trp Glu
1 5 10 15
Ser Phe Lys Gln Asn Leu Ser Gly Asn Ser Ile Leu Phe Tyr Thr Ile
20 25 30

Ile Leu Glu Lys Ala Pro Ala Ala Lys Gly Leu Phe Ser Phe Leu Lys

35 40 45

Asp Thr Ala Gly Val Glu Asp Ser Pro Lys Leu Gln Ala His Ala Glu

50 55 60

Gln Val Phe Gly Leu Val Arg Asp Ser Ala Ala Gln Leu Arg Thr Lys
65 70 75 80
Gly Glu Val Val Leu Gly Asn Ala Thr Leu Gly Ala Ile His Val Gln
85 90 95

Arg Gly Val Thr Asp Pro His Phe Val Val Val Lys Glu Ala Leu Leu

100 105 110

Gln Thr Ile Lys Lys Ala Ser Gly Asn Asn Trp Ser Glu Glu Leu Asn

115 120 125

Thr Ala Trp Glu Val Ala Tyr Asp Gly Leu Ala Thr Ala Ile Lys Lys
130 135 140
Ala Met Thr
145
<210> 18
<211> 145
<212> PRT
<213> Vigna unguiculata
<400> 18
Met Val Ala Phe Ser Asp Lys Gln Glu Ala Leu Val Asn Gly Ala Tyr

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

65 70 75 80
Gly Gly Val Val Ala Asp Ala Ala Leu Gly Ala Val His Ser Gln Lys
85 90 95
Ala Val Asn Asp Ala Gln Phe Val Val Val Lys Glu Ala Leu Val Lys
100 105 110
Thr Leu Lys Glu Ala Val Gly Asp Lys Trp Ser Asp Glu Leu Gly Thr
115 120 125
Ala Val Glu Leu Ala Tyr Asp Glu Leu Ala Ala Ala Ile Lys Lys Ala

130 135 140
Tyr
145
<210> 19
<211> 154
<212> PRT

<213> Bos taurus

<400> 19

Met Gly Leu Ser Asp Gly Glu Trp Gln Leu Val Leu Asn Ala Trp Gly

1 5 10 15

Lys Val Glu Ala Asp Val Ala Gly His Gly Gln Glu Val Leu Ile Arg

20 25 30

Leu Phe Thr Gly His Pro Glu Thr Leu Glu Lys Phe Asp Lys Phe Lys

35 40 45

His Leu Lys Thr Glu Ala Glu Met Lys Ala Ser Glu Asp Leu Lys Lys

50 55 60

His Gly Asn Thr Val Leu Thr Ala Leu Gly Gly Ile Leu Lys Lys Lys

65 70 75 80

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

85 90 95

Lys His Lys Ile Pro Val Lys Tyr Leu Glu Phe Ile Ser Asp Ala Ile

100 105 110

Ile His Val Leu His Ala Lys His Pro Ser Asp Phe Gly Ala Asp Ala

115 120 125

Gln Ala Ala Met Ser Lys Ala Leu Glu Leu Phe Arg Asn Asp Met Ala

130 135 140

Ala Gln Tyr Lys Val Leu Gly Phe His Gly

145 150

<210> 20

<211> 154

<212> PRT

<213> Sus scrofa

<400> 20

Met Gly Leu Ser Asp Gly Glu Trp Gln Leu Val Leu Asn Val Trp Gly

1 5 10 15

Lys Val Glu Ala Asp Val Ala Gly His Gly Gln Glu Val Leu Ile Arg

20 25 30

Leu Phe Lys Gly His Pro Glu Thr Leu Glu Lys Phe Asp Lys Phe Lys

35 40 45
His Leu Lys Ser Glu Asp Glu Met Lys Ala Ser Glu Asp Leu Lys Lys

50 55 60
His Gly Asn Thr Val Leu Thr Ala Leu Gly Gly Ile Leu Lys Lys Lys
65 70 75 80

Gly His His Glu Ala Glu Leu Thr Pro Leu Ala Gln Ser His Ala Thr
85 90 95

Lys His Lys Ile Pro Val Lys Tyr Leu Glu Phe Ile Ser Glu Ala Ile
100 105 110

Ile Gln Val Leu Gln Ser Lys His Pro Gly Asp Phe Gly Ala Asp Ala
115 120 125

Gln Gly Ala Met Ser Lys Ala Leu Glu Leu Phe Arg Asn Asp Met Ala
130 135 140

Ala Lys Tyr Lys Glu Leu Gly Phe Gln Gly

145 150

<210> 21

<211> 154

<212> PRT

<213> Equus caballus

<400> 21

Met Gly Leu Ser Asp Gly Glu Trp Gln Gln Val Leu Asn Val Trp Gly

1 5 10 15

Lys Val Glu Ala Asp Ile Ala Gly His Gly Gln Glu Val Leu Ile Arg

20 25 30

Leu Phe Thr Gly His Pro Glu Thr Leu Glu Lys Phe Asp Lys Phe Lys

35 40 45

His Leu Lys Thr Glu Ala Glu Met Lys Ala Ser Glu Asp Leu Lys Lys

50 55 60

His Gly Thr Val Val Leu Thr Ala Leu Gly Gly Ile Leu Lys Lys Lys

65 70 75 80

Gly His His Glu Ala Glu Leu Lys Pro Leu Ala Gln Ser His Ala Thr

85 90 95

Lys His Lys Ile Pro Ile Lys Tyr Leu Glu Phe Ile Ser Asp Ala Ile
100 105 110

Ile His Val Leu His Ser Lys His Pro Gly Asp Phe Gly Ala Asp Ala
115 120 125

Gln Gly Ala Met Thr Lys Ala Leu Glu Leu Phe Arg Asn Asp Ile Ala
130 135 140

Ala Lys Tyr Lys Glu Leu Gly Phe Gln Gly
145 150

<210> 22

<211> 152

<212> PRT

<213> Nicotiana tabacum

<400> 22

Met Ser Ser Phe Thr Glu Glu Gln Glu Ala Leu Val Leu Lys Ser Trp
1 5 10 15

Asp Ser Met Lys Lys Asn Ala Gly Glu Trp Gly Leu Lys Leu Phe Leu
20 25 30

Lys Ile Phe Glu Ile Ala Pro Ser Ala Lys Lys Leu Phe Ser Phe Leu
35 40 45

Lys Asp Ser Asn Val Pro Leu Glu Gln Asn Ala Lys Leu Lys Pro His
50 55 60

Ala Lys Ser Val Phe Val Met Thr Cys Glu Ala Ala Val Gln Leu Arg
65 70 75 80

Lys Ala Gly Lys Val Val Val Arg Asp Ser Thr Leu Lys Lys Leu Gly
85 90 95

Ala Ala His Phe Lys Tyr Gly Val Ala Asp Glu His Phe Glu Val Thr
100 105 110

Lys Phe Ala Leu Leu Glu Thr Ile Lys Glu Ala Val Pro Asp Met Trp
115 120 125

Ser Val Asp Met Lys Asn Ala Trp Gly Glu Ala Phe Asp Gln Leu Val
130 135 140

Asn Gly Ile Lys Thr Glu Met Lys

145 150

<210> 23

<211> 132

<212> PRT

<213> Bacillus sp.

<400> 23

Met Gly Gln Ser Phe Asn Ala Pro Tyr Glu Ala Ile Gly Glu Glu Leu

1 5 10 15

Leu Ser Gln Leu Val Asp Thr Phe Tyr Glu Arg Val Ala Ser His Pro

20 25 30

Leu Leu Lys Pro Ile Phe Pro Ser Asp Leu Thr Glu Thr Ala Arg Lys

35 40 45

Gln Lys Gln Phe Leu Thr Gln Tyr Leu Gly Gly Pro Pro Leu Tyr Thr

50 55 60

Glu Glu His Gly His Pro Met Leu Arg Ala Arg His Leu Pro Phe Pro

65 70 75 80

Ile Thr Asn Glu Arg Ala Asp Ala Trp Leu Ser Cys Met Lys Asp Ala

85 90 95

Met Asp His Val Gly Leu Glu Gly Glu Ile Arg Glu Phe Leu Phe Gly

100 105 110

Arg Leu Glu Leu Thr Ala Arg His Met Val Asn Gln Thr Glu Ala Glu

115 120 125

Asp Arg Ser Ser

130

<210> 24

<211> 131

<212> PRT

<213> Corynebacterium glutamicum

<400> 24

Met Thr Thr Ser Glu Asn Phe Tyr Asp Ser Val Gly Gly Glu Glu Thr

1 5 10 15

Phe Ser Leu Ile Val His Arg Phe Tyr Glu Gln Val Pro Asn Asp Asp

20 25 30

Ile Leu Gly Pro Met Tyr Pro Pro Asp Asp Phe Glu Gly Ala Glu Gln
35 40 45

Arg Leu Lys Met Phe Leu Ser Gln Tyr Trp Gly Gly Pro Lys Asp Tyr
50 55 60

Gln Glu Gln Arg Gly His Pro Arg Leu Arg Met Arg His Val Asn Tyr
65 70 75 80

Pro Ile Gly Val Thr Ala Ala Glu Arg Trp Leu Gln Leu Met Ser Asn
85 90 95

Ala Leu Asp Gly Val Asp Leu Thr Ala Glu Gln Arg Glu Ala Ile Trp
100 105 110

Glu His Met Val Arg Ala Ala Asp Met Leu Ile Asn Ser Asn Pro Asp
115 120 125

Pro His Ala
130

<210> 25

<211> 124

<212> PRT

<213> Synechocystis sp.

<400> 25

Met Ser Thr Leu Tyr Glu Lys Leu Gly Gly Thr Thr Ala Val Asp Leu
1 5 10 15

Ala Val Asp Lys Phe Tyr Glu Arg Val Leu Gln Asp Asp Arg Ile Lys

20 25 30

His Phe Phe Ala Asp Val Asp Met Ala Lys Gln Arg Ala His Gln Lys
35 40 45

Ala Phe Leu Thr Tyr Ala Phe Gly Gly Thr Asp Lys Tyr Asp Gly Arg
50 55 60

Tyr Met Arg Glu Ala His Lys Glu Leu Val Glu Asn His Gly Leu Asn
65 70 75 80

Gly Glu His Phe Asp Ala Val Ala Glu Asp Leu Leu Ala Thr Leu Lys

85 90 95
Glu Met Gly Val Pro Glu Asp Leu Ile Ala Glu Val Ala Ala Val Ala
100 105 110

Gly Ala Pro Ala His Lys Arg Asp Val Leu Asn Gln
115 120

<210> 26

<211> 183

<212> PRT

<213> Synechococcus sp.

<400> 26

Met Asp Val Ala Leu Leu Glu Lys Ser Phe Glu Gln Ile Ser Pro Arg
1 5 10 15
Ala Ile Glu Phe Ser Ala Ser Phe Tyr Gln Asn Leu Phe His His His

20 25 30
Pro Glu Leu Lys Pro Leu Phe Ala Glu Thr Ser Gln Thr Ile Gln Glu
35 40 45
Lys Lys Leu Ile Phe Ser Leu Ala Ala Ile Ile Glu Asn Leu Arg Asn
50 55 60
Pro Asp Ile Leu Gln Pro Ala Leu Lys Ser Leu Gly Ala Arg His Ala
65 70 75 80
Glu Val Gly Thr Ile Lys Ser His Tyr Pro Leu Val Gly Gln Ala Leu

85 90 95
Ile Glu Thr Phe Ala Glu Tyr Leu Ala Ala Asp Trp Thr Glu Gln Leu
100 105 110
Ala Thr Ala Trp Val Glu Ala Tyr Asp Val Ile Ala Ser Thr Met Ile
115 120 125
Glu Gly Ala Asp Asn Pro Ala Ala Tyr Leu Glu Pro Glu Leu Thr Phe
130 135 140
Tyr Glu Trp Leu Asp Leu Tyr Gly Glu Glu Ser Pro Lys Val Arg Asn

145 150 155 160
Ala Ile Ala Thr Leu Thr His Phe His Tyr Gly Glu Asp Pro Gln Asp
165 170 175

Val Gln Arg Asp Ser Arg Gly

180

<210> 27

<211> 118

<212> PRT

<213> Nostoc commune

<400> 27

Met Ser Thr Leu Tyr Asp Asn Ile Gly Gly Gln Pro Ala Ile Glu Gln

1 5 10 15

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

20 25 30

Pro Val Phe Ala Gly Thr Asp Met Val Lys Gln Arg Asn His Leu Val

35 40 45

Ala Phe Leu Ala Gln Ile Phe Glu Gly Pro Lys Gln Tyr Gly Gly Arg

50 55 60

Pro Met Asp Lys Thr His Ala Gly Leu Asn Leu Gln Gln Pro His Phe

65 70 75 80

Asp Ala Ile Ala Lys His Leu Gly Glu Arg Met Ala Val Arg Gly Val

85 90 95

Ser Ala Glu Asn Thr Lys Ala Ala Leu Asp Arg Val Thr Asn Met Lys

100 105 110

Gly Ala Ile Leu Asn Lys

115

<210> 28

<211> 136

<212> PRT

<213> Bacillus megaterium

<400> 28

Met Arg Glu Lys Ile His Ser Pro Tyr Glu Leu Leu Gly Gly Glu His

1 5 10 15

Thr Ile Ser Lys Leu Val Asp Ala Phe Tyr Thr Arg Val Gly Gln His

20 25 30

Pro Glu Leu Ala Pro Ile Phe Pro Asp Asn Leu Thr Glu Thr Ala Arg
 35 40 45
 Lys Gln Lys Gln Phe Leu Thr Gln Tyr Leu Gly Gly Pro Ser Leu Tyr
 50 55 60
 Thr Glu Glu His Gly His Pro Met Leu Arg Ala Arg His Leu Pro Phe
 65 70 75 80
 Glu Ile Thr Pro Ser Arg Ala Lys Ala Trp Leu Thr Cys Met His Glu

85 90 95
 Ala Met Asp Glu Ile Asn Leu Glu Gly Pro Glu Arg Asp Glu Leu Tyr
 100 105 110
 His Arg Leu Ile Leu Thr Ala Gln His Met Ile Asn Ser Pro Glu Gln
 115 120 125
 Thr Asp Glu Lys Gly Phe Ser His
 130 135

<210> 29

<211> 143

<212> PRT

<213> Salmo salar

<400> 29

Met Ser Leu Thr Ala Arg Asp Lys Ser Val Val Asn Ala Phe Trp Gly

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

65 70 75 80
 Gly Met Ser Gly Leu Ser Asp Leu His Ala Phe Lys Leu Arg Val Asp
 85 90 95
 Pro Gly Asn Phe Lys Ile Leu Ser His Asn Ile Leu Val Thr Leu Ala

100 105 110
Ile His Phe Pro Ala Asp Phe Thr Pro Glu Val His Ile Ala Val Asp
115 120 125
Lys Phe Leu Ala Ala Leu Ser Ala Ala Leu Ala Asp Lys Tyr Arg

130 135 140
<210> 30
<211> 556
<212> DNA
<213> Salmo salar
<400> 30
ttcttcagtt catttctcgt agatttaata caggtcaatc aaaggagcaa aatgagtctg 60
acagcaaggg acaaatctgt ggtcaatgcc ttctggggca agattaaagg aaaggcagat 120
gtcgtcggcg ctgaggcttt gggaaggatg ctgactgctt acccccagac taagacctac 180
ttctcccaact gggtgacct gagccccggc tctgccccag tcaagaagca tggaggcgtc 240
atcatgggtg caattggtaa tgctgtcggga ctgatggacg acctcgtggg gggaatgagt 300

ggtctcagcg atctgcacgc cttcaagctg cgcgttgacc ctggaaactt caagattctg 360
tcccacaaca tecttgtcac cctggctatt cacttccctg cggatttcac tcccgaagtg 420
cacattgctg tggataaatt ccttcagacc ttgtccgctg ccctggctga caaatacaga 480
taagaccatc atgaagtcca aaattggact ccagttcctg ctctgttgtt atcacaaaat 540
aaacaggcaa tgaatg 556

<210> 31
<211> 147
<212> PRT
<213> Salmo salar
<400> 31

Met Val Asp Trp Thr Asp Ala Glu Lys Ser Thr Ile Ser Ala Val Trp

1 5 10 15
Gly Lys Val Asp Ile Asn Glu Val Gly Pro Leu Ala Leu Ala Arg Val
20 25 30
Leu Ile Val Tyr Pro Trp Thr Gln Arg Tyr Phe Gly Ser Phe Gly Asp
35 40 45
Val Ser Thr Pro Ala Ala Ile Met Gly Asn Pro Lys Val Ala Ala His

[illegible]

<400> 33

Met Ser Leu Ser Asp Lys Asp Lys Ala Ala Val Lys Ala Leu Trp Ala

1 5 10 15
Lys Ile Ser Pro Lys Ala Asp Asp Ile Gly Ala Glu Ala Leu Gly Arg

20 25 30
Met Leu Thr Val Tyr Pro Gln Thr Lys Thr Tyr Phe Ala His Trp Ala

35 40 45
Asp Leu Ser Pro Gly Ser Gly Pro Val Lys Lys His Gly Lys Val Ile

50 55 60
Met Gly Ala Val Gly Asp Ala Val Ser Lys Ile Asp Asp Leu Val Gly

65 70 75 80
Gly Leu Ala Ala Leu Ser Glu Leu His Ala Phe Lys Leu Arg Val Asp

85 90 95
Pro Ala Asn Phe Lys Ile Leu Ala His Asn Val Ile Val Val Ile Gly

100 105 110
Met Leu Tyr Pro Gly Asp Phe Pro Pro Glu Val His Met Ser Val Asp

115 120 125
Lys Phe Phe Gln Asn Leu Ala Leu Ala Leu Ser Glu Lys Tyr Arg

130 135 140

<210> 34

<211> 600

<212> DNA

<213> Cyprinus carpio

<400> 34

aaaatcctct tttgccaac atctttttct gaagacaatc taacttgaga aaaagaagac 60

gcagcaatga gtctctctga taaggacaag gctgctgtga aagccctatg ggctaagatc 120

agccccaag ccgatgatat cggcgctgaa gctctcggca gaatgctgac cgtctaccct 180

cagaccaaga cctacttcgc tcaactgggct gacctgagcc ctgggtccgg tctgtgaag 240

aagcatggca aggttatcat ggggtgcagtc ggcatgccg tttcaaaaat agacgacctt 300

gtgggaggtc tggtgcctt gagcgaactt catgctttca agctgcgtgt tgaccgggcc 360

aacttcaaga tctctgcaca caatgtcatc gtggtcatcg gcatgctcta ccctggagac 420

ttccccccag aggttcacat gtcagttgac aagtttttcc agaacttggc tctggctctc 480
tctgagaagt accgctaaat ttccggtggg cattcatacg cgacactgtg cggcactcct 540
gaccaactca agtgtgatgt ctgaataaaa tttctcaata aaaggcagag aattaaatga 600

<210> 35

<211> 148

<212> PRT

<213> Cyprinus carpio

<400> 35

Met Val Glu Trp Thr Asp Ala Glu Arg Ser Ala Ile Ile Gly Leu Trp

1 5 10 15
Gly Lys Leu Asn Pro Asp Glu Leu Gly Pro Gln Ala Leu Ala Arg Cys

20 25 30
Leu Ile Val Tyr Pro Trp Thr Gln Arg Tyr Phe Ala Ser Phe Gly Asn

35 40 45
Leu Ser Ser Pro Ala Ala Ile Met Gly Asn Pro Lys Val Ala Ala His

50 55 60
Gly Arg Thr Val Met Gly Gly Leu Glu Arg Ala Ile Lys Asn Met Asp

65 70 75 80
Asn Ile Lys Ala Thr Tyr Ala Pro Leu Ser Val Met His Ser Glu Lys

85 90 95
Leu His Val Asp Pro Asp Asn Phe Arg Leu Leu Ala Asp Cys Ile Thr

100 105 110
Val Cys Ala Ala Met Lys Phe Gly Pro Ser Gly Phe Asn Ala Asp Val

115 120 125
Gln Glu Ala Trp Gln Lys Phe Leu Cys Val Val Val Ser Ala Leu Cys

130 135 140
Arg Gln Tyr His

145

<210> 36

<211> 630

<212> DNA

<213> Cyprinus carpio

<400> 36

actccggttt ctgaatttct actagtgtt cctactggac ttaaacaaga acctaaggac 60
accctaaaac gtagacatgg ttgagtggac agatgctgag cgaagtgcc tcatggcct 120
gtggggaaag ctcaatcccg atgaactcgg acctcaggcc ctggccaggt gtctgatcgt 180
gtatccctgg actcagagat atttcgcctc ctccgaaac ctgtcaagcc ccgtgcgat 240
catgggtaac cccaaggtgg cagctcacgg gaggactgtg atgggaggtc tggagagagc 300

catcaagaac atggacaaca tcaaggccac ctatgcgcca ctcagtgtga tgcactctga 360
gaaattgcat gtggatcccg acaacttcag gctcctggct gattgcatca ccgtgtgcgc 420
tgccatgaag ttggccct ctggtttcaa tctgacgtc caggaggcct ggcagaagtt 480
tctgtgtgtc gtcgtttccg ctctgtgcag acagtaccac tagatttca tcaccgatga 540
acaccagctg tattgcagaa gattgcggga gctgttcaca caaagatcta actcttataa 600
aataagatca ataaaatatt gttaaagca 630

<210> 37

<211> 142

<212> PRT

<213> Meleagris gallopavo

<400> 37

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

Ala Ala Leu Ile Glu Ala Val Asn His Ile Asp Asp Ile Ala Gly Thr
65 70 75 80
Leu Ser Lys Leu Ser Asp Leu His Ala His Lys Leu Arg Val Asp Pro
85 90 95
Val Asn Phe Lys Leu Leu Gly Gln Cys Phe Leu Val Val Val Ala Ile
100 105 110
His His Pro Ala Ala Leu Thr Pro Glu Val His Ala Ser Leu Asp Lys

115 120 125

Phe Leu Cys Ala Val Gly Thr Val Leu Thr Ala Lys Tyr Arg

130 135 140

<210> 38

<211> 579

<212> DNA

<213> Meleagris gallopavo

<400> 38

agcagactgc aggggcaccc gtgctggggg ctgccaacgc ggaggtgcaa ccatggtgct 60

gtccgctgct gacaagaaca acgtcaaggg catcttcacc aaaatcgccg gccatgctga 120

ggagtatggc gccgagaccc tggagaggat gttcatcacc taccctccga ccaagaccta 180

cttccccac ttgatctgt cacacggctc cgtcagatc aaggggcacg gcaagaaggt 240

agtggctgcc ctgatcgagg ctgtcaacca cattgatgac atcgaggca ccctctcaa 300

gctcagcgac ctccatgccc acaagctccg cgtggaccct gteaacttca aactcctggg 360

ccaatgcttc ctggtggagg tggccatcca ccacctgct gccctgaccc cagaggtcca 420

tgtttccctg gacaagttct tgtgcgctgt gggcaccgtg ctgactgcca agtaccgtta 480

agacagcatg gcagctagag ctggggccaa cccatcgcca gccttccaac agcgagcagc 540

caaatgagat gaaataaaat ctgttgcat tgtgtcca 579

<210> 39

<211> 147

<212> PRT

<213> Meleagris gallopavo

<400> 39

Met Val His Trp Ser Ala Glu Glu Lys Gln Leu Ile Thr Gly Leu Trp

1 5 10 15

Gly Lys Val Asn Val Ala Asp Cys Gly Ala Glu Ala Leu Ala Arg Leu

20 25 30

Leu Ile Val Tyr Pro Trp Thr Gln Arg Phe Phe Ala Ser Phe Gly Asn

35 40 45

Leu Ser Ser Pro Thr Ala Ile Leu Gly Asn Pro Met Val Arg Ala His

50 55 60

Gly Lys Lys Val Leu Thr Ser Phe Gly Asp Ala Val Lys Asn Leu Asp

65 70 75 80
 Asn Ile Lys Asn Thr Phe Ser Gln Leu Ser Glu Leu His Cys Asp Lys
 85 90 95
 Leu His Val Asp Pro Glu Asn Phe Arg Leu Leu Gly Asp Ile Leu Ile
 100 105 110
 Ile Val Leu Ala Ala His Phe Ser Lys Asp Phe Thr Pro Glu Cys Gln
 115 120 125
 Ala Ala Trp Gln Lys Leu Val Arg Val Val Ala His Ala Leu Ala Arg

130 135 140
 Lys Tyr His
 145
 <210> 40
 <211> 644
 <212> DNA
 <213> Meleagris gallopavo
 <400> 40
 acggccgctc accagcgtgc gatccccgcg ggagcaagag cccagacctc ctccgtaccg 60
 acagccacac gctaccctcc aaccgccgcc atggtgcact ggtctgctga ggagaagcag 120
 ctcatcaccg gcctctgggg caaggtcaat gtggccgact gcggggccga agccctggcc 180
 aggctgctga ttgtctaccc ctggaccagc aggttctttg cgtcctttgg gaacctctcc 240
 agccccaccg ccctccttgg caaccccatg gtccgtgccc atggcaagaa agtgcctacc 300
 tcctttgggg atgctgtgaa gaacctggac aacatcaaga acaccttctc ccaactgtcc 360
 gagctgcact gtgacaagct gcatgtggac cccgagaact tcaggtctct gggtgacatc 420
 ctcatcatcg tcttgccgc ccacttcagc aaggacttca ctctgaatg ccaggtgcc 480
 tggcagaagc tggtcctgtg ggtggcccat gcctggctc gcaagtacca ctaagcacca 540
 gcagcaaaga tcccgagcg ccctacagca attgtatgca cctgcagaaa tgctccgagg 600
 ctgacagctt gtgacaggca aataaagttc attcagtac actc 644
 <210> 41
 <211> 142
 <212> PRT

<213> Gallus gallus

<400> 41

Met Val Leu Ser Ala Ala Asp Lys Asn Asn Val Lys Gly Ile Phe Thr

1 5 10 15

Lys Ile Ala Gly His Ala Glu Glu Tyr Gly Ala Glu Thr Leu Glu Arg

20 25 30

Met Phe Thr Thr Tyr Pro Pro Thr Lys Thr Tyr Phe Pro His Phe Asp

35 40 45

Leu Ser His Gly Ser Ala Gln Ile Lys Gly His Gly Lys Lys Val Val

50 55 60

Ala Ala Leu Ile Glu Ala Ala Asn His Ile Asp Asp Ile Ala Gly Thr

65 70 75 80

Leu Ser Lys Leu Ser Asp Leu His Ala His Lys Leu Arg Val Asp Pro

85 90 95

Val Asn Phe Lys Leu Leu Gly Gln Cys Phe Leu Val Val Val Ala Ile

100 105 110

His His Pro Ala Ala Leu Thr Pro Glu Val His Ala Ser Leu Asp Lys

115 120 125

Phe Leu Cys Ala Val Gly Thr Val Leu Thr Ala Lys Tyr Arg

130 135 140

<210> 42

<211> 554

<212> DNA

<213> Gallus gallus

<400> 42

ggggctgcca acacagaggt gcaacatgg tgctgtccgc tgctgacaag aacaacgtca 60

agggcattctt caccaaaatc gccggccatg ctgaggagta tggcgccgag accctggaaa 120

ggatgtttac cacctacccc ccaaccaaga cctacttccc ccaacttcgat ctgtcacacg 180

gctccgctca gatcaagggg cacggcaaga aggtagtggc tgccttgatc gaggctgcca 240

accacattga tgacatcgcc ggcaccctct ccaagctcag cgacctccat gcccacaagc 300

tccgcgtgga ccctgtcaac ttcaaactcc tgggccaatg cttcctggtg gtggtggcca 360

tccaccaccc tgcctgcctg accccggagg tccatgcttc cctggacaag ttcttgtgcg 420
ccgtgggcac tgtgctgacc gccaaagtacc gttaagacgg cacggtggct agagctgggg 480
ccaaccatc gccagccctc cgacagcgag cagccaaatg agatgaaata aaatctgttg 540
catttgtgct ccag 554

<210> 43

<211> 147

<212> PRT

<213> Gallus gallus

<400> 43

Met Val His Trp Thr Ala Glu Glu Lys Gln Leu Ile Thr Gly Leu Trp

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

65 70 75 80
Asn Ile Lys Asn Thr Phe Ser Gln Leu Ser Glu Leu His Cys Asp Lys
85 90 95
Leu His Val Asp Pro Glu Asn Phe Arg Leu Leu Gly Asp Ile Leu Ile
100 105 110
Ile Val Leu Ala Ala His Phe Ser Lys Asp Phe Thr Pro Glu Cys Gln
115 120 125
Ala Ala Trp Gln Lys Leu Val Arg Val Val Ala His Ala Leu Ala Arg

130 135 140
Lys Tyr His

145

<210> 44

<211> 632

<212> DNA

<213> Gallus gallus

<400> 44

tccccacggg agcaagagcc cagacctct cgtaccgac agccacacgc taccctccaa	60
ccgccgccat ggtgcactgg actgctgagg agaagcagct catcaccggc ctctggggca	120
aggtcaatgt ggccgaatgt ggggccgaag ccttggccag gctgctgac gtctaccct	180
ggaccagag gtcttttgcg tcctttggga acctctccag cccactgcc atccttggca	240
acccatggt ccgcgccac ggcaagaaag tgctcacctc ctttggggat gctgtgaaga	300

acctggacaa catcaagaac accttctccc aactgtccga actgcattgt gacaagctgc	360
atgtggaccg cgagaacttc aggcctcctgg gtgacatcct catcattgtc ctggccgccc	420
acttcagcaa ggacttcact cctgaatgcc aggcctgcctg gcagaagctg gtccgcgtgg	480
tggcccatgc cctggctcgc aagtaccact aagcaccagc accaaagatc acggagcacc	540
tacaaccatt gcatgcacct gcagaaatgc tccggagctg acagcttgtg acaaataaag	600
ttcattcagt gacactcaaa aaaaaaaaaa aa	632

<210> 45

<211> 770

<212> PRT

<213> *Prevotella histicola*

<400> 45

Met Asn Leu Lys Thr Phe Thr Lys Thr Val Leu Cys Phe Ala Leu Phe

1 5 10 15

Ala Val Ser Ala Ile Thr Ala Lys Ala Ala Asp His Leu Ala Ile Val

20 25 30

Gly Glu Ala Val Trp Gly Gly Trp Asp Leu Val Lys Ala Thr Ala Met

35 40 45

Val Lys Ser Pro Asn Asn Pro Asp Val Phe Met Ala Thr Val His Leu

50 55 60

Asn Ala Gly Lys Gly Phe Lys Phe Leu Thr Glu Arg Glu Trp Gly Lys

65 70 75 80

Leu Glu Tyr Arg Ser Gly Ala Ser Asp Val Val Leu Lys Ser Gly Ile

85 90 95

Arg Tyr Lys Leu Tyr Ala Ser Ile Gly Ala Ser Glu Asp Gly Lys Phe

100 105 110

Lys Val Ser Glu Ser Ala Asn Tyr Glu Ile Ile Cys Asp Leu Ala Arg
 115 120 125

Lys Thr Val Glu Val Lys Lys Val Ala Tyr Gln Ala Lys Glu Ile Arg
 130 135 140

Tyr Ala Ala Leu Trp Met Ile Gly Asp Ala Thr Ala Gly Asp Trp Asp
 145 150 155 160

Tyr Asn Asn Gly Val Leu Leu Ser Gln Asp Ser Gly Asn Pro Thr Cys
 165 170 175

Tyr Thr Ala Thr Val Glu Leu Lys Glu Gly Glu Phe Lys Phe Thr Thr
 180 185 190

Asn Lys Gln Trp Gly Tyr Asp His Ser Val Tyr Ile Phe Arg Asp Val
 195 200 205

Asn Asp Gln Asn Lys Ile Val Phe Gly Gly Glu Asp Asn Lys Trp Arg
 210 215 220

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

Thr Ile Ser Ile Lys Gln Ile Asp Asp Pro Ala Gly His Lys Pro Gln
 245 250 255

Phe Gly Asn Asp Val Ile Leu Val Gly Asp Ala Thr Ile Ala Gly Trp
 260 265 270

Asn Leu Asp Asn Ala Ile Tyr Leu Glu His Thr Gly Gln Ala Gly Arg
 275 280 285

Val Phe Lys Thr Thr Thr Tyr Leu Glu Ala Gly Lys Gly Phe Lys Phe
 290 295 300

Leu Ser Met Leu Ser Tyr Asp Asp Ile Asp Tyr Arg Pro Ala Asn Asn
 305 310 315 320

Thr Val Leu Asn Pro Gly Val Pro Gly Thr Phe Val Pro Ser Leu Pro
 325 330 335

Ser Ser Thr Asp Thr Lys Phe Ser Val Glu Arg Ser Gly Asn Tyr Asp
 340 345 350

Ile Val Cys Asn Met Asn Asn Arg Thr Val Val Val Thr Leu Ser Glu

355 360 365
 Asn Gln Val Leu Val Asn Tyr Pro Ala Leu Trp Leu Ile Gly Ser Ala
 370 375 380

 Thr Ser Ala Gly Trp Asn Pro Gly Lys Ala Val Glu Leu Lys Arg Ser
 385 390 395 400
 Glu Ala Asp Pro Ala Val Tyr Thr Ala Arg Val Gln Leu Lys Lys Gly
 405 410 415
 Glu Phe Lys Ile Leu Thr Ser Lys Asn Val Gly Phe Asp Gln Pro Thr
 420 425 430
 Tyr Tyr Arg Asp Ser Thr Asn Glu His Arg Ile Val Phe Gly Val Asp
 435 440 445

 Gly Asp Glu Val Ala Lys Lys Asp Cys Lys Trp Thr Leu Ser Glu Asn
 450 455 460
 Ala Glu Gly Thr Tyr Asp Val Thr Val Asp Ile Glu Ala Met Thr Ile
 465 470 475 480
 Phe Cys Asp Lys Val Asn Met Asp Glu Pro Ser Val Glu Ser Thr Asp
 485 490 495
 Lys Glu Leu Ile Leu Ile Gly Asp Ala Thr Tyr Ser Ala Trp Asp Leu
 500 505 510

 Pro Lys Ser Ile Val Met Thr Pro Val Gly Pro Thr Thr Phe Lys Ala
 515 520 525
 Val Thr His Leu Glu Ala Gly Lys Glu Phe Lys Phe Leu Thr Glu Leu
 530 535 540
 Ala Trp Lys Arg Tyr Glu Tyr Arg Ala Glu Ser Leu Arg Lys Glu Leu
 545 550 555 560
 Gln Glu Gly Ser Met Ser Met Leu Val Pro Tyr Arg Tyr Thr Asn Asp
 565 570 575

 Lys Asp Asp Lys Asp His Asp Phe Lys Phe Val Val Lys Glu Ser Gly
 580 585 590
 Asn Tyr Glu Ile Val Cys Asp Leu Tyr Ile Pro Ala Leu Ile Ile Arg
 595 600 605

Lys Val Arg Tyr Gln Asp Thr Pro Val Thr Tyr Ser Ser Leu Trp Ile
610 615 620
Val Gly Ser Ala Thr Pro Gly Gly Trp Thr Ile Glu Arg Gly Ile Lys
625 630 635 640

Met Thr Gln Asp Glu Asn Tyr Pro Thr Lys Phe Thr Ala Lys Ala Asn
645 650 655
Leu Val Pro Gly Glu Leu Lys Phe Ala Thr Asn Lys Phe Ala Asp Phe
660 665 670
Thr Gln Asp Phe Phe Phe Arg Gly Lys Asp Asp Tyr Thr Ala Val Leu
675 680 685
Gly Gly Asn Asp Asn Lys Trp Asn Ile Thr Glu Ala Gly Thr Tyr Ser
690 695 700

Val Thr Ile Asp Val Ala Ser Lys Arg Val Thr Ile Thr Lys Pro Ala
705 710 715 720
Arg Asn Ala Pro Thr Gly Ile Ser Thr Val Asp Ser Ser Asp Glu Ala
725 730 735
Pro Ala Glu Tyr Phe Thr Leu Asn Gly Ile Lys Val Thr Thr Pro Ser
740 745 750
Ser Gly Ile Tyr Ile Lys Arg Gln Gly Gly Arg Thr Thr Lys Val Val
755 760 765

Met Lys

770

<210> 46

<211> 193

<212> PRT

<213> Salmonella sp.

<400> 46

Met Asp Thr Tyr Gln Ile Leu Asp Ile Ile Gly Cys Ile Val Gly Leu
1 5 10 15
Ile Tyr Ile Tyr Gln Glu Tyr Lys Ala Ser Ile Trp Leu Trp Met Thr
20 25 30
Gly Ile Ile Met Pro Val Ile Tyr Met Phe Val Tyr Tyr Glu Ala Gly

35 40 45
Leu Tyr Ala Asp Phe Gly Met Gln Ile Tyr Tyr Thr Leu Ala Ala Ile

50 55 60
Tyr Gly Tyr Leu Tyr Trp Lys Leu Gly Lys Lys Lys Gly Thr Glu Asp
65 70 75 80
Lys Glu Ile Pro Ile Thr His Phe Pro Arg Arg Tyr Ile Ile Pro Ala
85 90 95
Ile Ile Val Phe Phe Val Leu Trp Ile Ala Leu Tyr Tyr Ile Leu Ile
100 105 110
Cys Phe Thr Asn Ser Thr Val Pro Val Leu Asp Ser Phe Gly Asn Ala

115 120 125
Leu Ser Phe Ile Gly Leu Trp Ala Leu Ala Lys Lys Tyr Leu Glu Gln
130 135 140
Trp Trp Ile Trp Ile Val Val Asp Ala Glu Leu Ser Ala Leu Tyr Ile
145 150 155 160
Tyr Lys Gly Ile Pro Phe Thr Ala Met Leu Tyr Ala Leu Tyr Thr Val
165 170 175
Ile Ala Val Ala Gly Tyr Phe Lys Trp Arg Arg Tyr Ile Lys Gln Gln

180 185 190
Lys

<210> 47

<211> 544

<212> PRT

<213> Bacillus licheniformis

<400> 47

Met Arg Val Arg Leu Tyr Lys Asn Ile Leu Leu Phe Leu Phe Leu Trp
1 5 10 15
Val Asn Thr Leu Ala Cys Val Ser Ala Asp Thr Ser Arg Thr Val Glu
20 25 30
Ser Gln Pro Ile Glu Asn Gly Leu Ile Ile Thr Glu Ser Lys Gly Trp

35 40 45
 Leu Glu Thr Ile Tyr Ala Lys Trp Lys Pro Val Ala Glu Ala Asp Gly
 50 55 60
 Tyr Tyr Val Tyr Val Lys Gly Gly Gln Tyr Ala Asp Tyr Ser Lys Val
 65 70 75 80
 Asp Ser Glu Leu Ile Arg Val Tyr Asn Gly Tyr Val Arg Val Asp Ile
 85 90 95
 Pro Gly Leu Lys Ala Gly Thr Tyr Ser Leu Lys Ile Val Ala Val Lys
 100 105 110

 Gly Gly Lys Glu Thr Gln Ser Ser Glu Val Thr Gly Leu Lys Val Leu
 115 120 125
 Asn Tyr Val Arg Glu Gly Phe Ala His Lys Asn Tyr Ser Gly Val Gly
 130 135 140
 Ala Tyr Asn Asp Asp Gly Thr Leu Lys Ser Gly Ala Val Val Ile Tyr
 145 150 155 160
 Val Asn Lys Asp Asn Ala Lys Thr Val Ser Ala His Leu Gly Lys Thr
 165 170 175

 Thr Phe Ile Gly Leu Gln Ala Ile Leu Asn Ala Tyr Gln Lys Gly Asn
 180 185 190
 Ile Thr Thr Pro Leu Ser Val Arg Ile Leu Gly Leu Leu Arg Asn Gly
 195 200 205
 Asp Thr Asp Thr Phe Gly Ser Ser Thr Glu Gly Ile Gln Ile Lys Gly
 210 215 220
 Lys Gln Ala Asp Ser Glu Met Asn Ile Thr Ile Glu Gly Ile Gly Glu
 225 230 235 240

 Asp Ala Ser Ile Tyr Gly Phe Gly Phe Leu Val Arg Asn Ala Lys Ser
 245 250 255
 Val Glu Phe Arg Asn Leu Gly Ile Met Arg Ala Met Asp Asp Gly Val
 260 265 270
 Ser Leu Asp Thr Asn Asn Ser Asn Ile Trp Ile His His Met Asp Leu
 275 280 285

Phe Tyr Gly Lys Ala Ser Gly Gly Asp His Ile Lys Gly Asp Gly Ser
290 295 300

Ile Asp Val Lys Thr Asp Ser Lys Tyr Val Thr Ile Asp Asn Cys His
305 310 315 320

Phe Trp Asp Thr Gly Lys Thr Ser Met Cys Gly Met Lys Lys Glu Thr
325 330 335

Gly Pro Asn Tyr Ile Thr Tyr His His Asn Trp Phe Asp His Ser Asp
340 345 350

Ser Arg His Ala Arg Val Arg Thr Met Ser Val His Leu Trp Asn Asn
355 360 365

Tyr Tyr Asp Gly Cys Ala Lys Tyr Gly Ile Gly Ala Thr Met Gly Cys
370 375 380

Ser Val Phe Ser Glu Asn Asn Tyr Phe Arg Ala Thr Lys Asn Pro Ile
385 390 395 400

Leu Ile Ser Lys Gln Gly Ser Asp Ala Lys Gly Thr Gly Lys Phe Ser
405 410 415

Gly Glu Pro Gly Gly Met Val Lys Glu Tyr Gly Ser Leu Phe Thr Glu
420 425 430

Lys Gly Ala Glu Ser Thr Tyr Thr Pro Ile Ser Tyr Ala Asp Asn Asn
435 440 445

Ser Ser Phe Asp Phe Tyr His Ala Ile Ser Arg Asn Glu Lys Val Pro
450 455 460

Ala Ser Val Lys Thr Leu Asn Gly Gly Asn Ile Tyr Asn Asn Phe Asp
465 470 475 480

Thr Asp Ala Ala Leu Met Tyr Ser Tyr Thr Pro Asp Ala Thr Ala Leu
485 490 495

Val Pro Ser Gln Val Thr Gly Phe Tyr Gly Ala Gly Arg Leu Asn His
500 505 510

Gly Ser Leu Gln Phe Lys Phe Asn Asn Ala Val Glu Asp Thr Asn Ser
515 520 525

Thr Pro Ile Pro Ala Leu Glu Ala Leu Ile Asp Ala Tyr Ser Gly Lys

530 535 540
 <210> 48
 <211> 366
 <212> PRT
 <213> Streptococcus gordonii
 <400> 48
 Met Lys Tyr Asn Ile Ala Tyr Cys Ile Glu Gly Phe Tyr Asn His Gly

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

65 70 75 80
 Asp His Gln Phe Ser Val Val Ile Ser Leu Ala Gly Leu Glu Leu Phe
 85 90 95
 Phe Leu Pro Gln Ile Lys Asp Gly Ser Lys Lys Val Met Trp Phe His
 100 105 110
 Phe Ala Phe Asp Val Ser Lys Met Phe Leu Ser Glu Arg Phe His Gly
 115 120 125
 Trp Lys Leu Asn Leu Leu Tyr Tyr Ile His Thr Ile Arg Arg Ile Tyr

130 135 140
 Phe Ala Lys Lys Phe Asp Thr Ile Val Val Leu Ser Lys Ser Asp Cys
 145 150 155 160
 Asp Ser Trp Ser Arg Phe Cys Asn Asn Val Lys Tyr Ile Tyr Asn Pro
 165 170 175
 Ile Thr Ile Asp Arg Lys Val Ile Ser Asn Leu Ser Glu Glu Ser Val
 180 185 190
 Ile Ala Val Gly Arg Leu Gly Trp Gln Lys Gly Phe Asp Phe Leu Ile

195 200 205
 Asp Ser Trp Val Leu Val Asp Asp Lys His Pro Asp Trp His Leu Asp
 210 215 220
 Ile Phe Gly Glu Gly Pro Asp Arg Leu Glu Leu Gln His Gln Ile Asp
 225 230 235 240
 Arg Lys Gly Leu His Asp Lys Val Arg Leu Cys Gly Val Thr Lys Gln
 245 250 255
 Ile Glu Glu Glu Tyr Gly Lys His Ser Ile Tyr Val Met Ser Ser Arg

 260 265 270
 Ala Glu Gly Phe Pro Leu Ala Leu Leu Glu Ala Ser Ser Cys Gly Leu
 275 280 285
 Pro Met Ile Ser Phe Asn Cys His Gln Gly Pro Asn Glu Ile Ile Gln
 290 295 300
 Glu Gly Glu Asn Gly Phe Leu Val Asp Lys Val Gly Asp Ile Tyr Thr
 305 310 315 320
 Leu Ser Asp Arg Ile Cys Lys Leu Ile Glu Asp Asn Asn Leu Arg Asn

 325 330 335
 Met Met Gly Lys Lys Ala Leu Asp Ser Ser Phe Arg Phe Glu Gly Glu
 340 345 350
 Val Ile Lys Lys Asp Trp Ile Ser Leu Leu Lys Gln Leu Ile
 355 360 365
 <210> 49
 <211> 158
 <212> PRT
 <213> Prevotella histicola
 <400> 49
 Met Lys Arg Leu Phe Phe Met Phe Leu Phe Leu Gly Thr Ile Thr Met
 1 5 10 15

 Asn Ser Leu Ala Gln Glu Glu Lys Pro Ile Lys Tyr Glu Thr Lys Asn
 20 25 30
 Phe Ser Leu Pro Asp Lys Met Pro Leu Tyr Pro Gly Gly Asp Gly Ala
 35 40 45

Leu Arg Ala Phe Leu Ser Leu Asn Leu His Tyr Pro Glu Lys Ala Gln
 50 55 60
 Ala Phe Gly Val Glu Gly Arg Ser Leu Met Lys Phe Cys Val Ser Ser
 65 70 75 80

 Asp Gly Ser Ile Lys Asp Ile Ser Ala Val Asp Cys Lys Ile Thr Asn
 85 90 95
 Tyr Asn Arg Thr Glu Phe Asn Lys Leu Pro Leu Ser Lys Gln Glu Ser
 100 105 110
 Leu Lys Lys Glu Cys Ala Lys Ala Phe Ala Lys Glu Ala Ala Arg Val
 115 120 125
 Ile Arg Leu Met Pro Lys Trp Glu Pro Ala Glu Leu Asn Gly Lys Lys
 130 135 140

 Met Asn Val Tyr Tyr Ser Leu Pro Phe Thr Phe Lys Leu Arg
 145 150 155
 <210> 50
 <211> 415
 <212> PRT
 <213> Prevotella histicola
 <400> 50
 Met Asn Tyr Pro Leu Phe Ile Ala Arg Lys Ile Tyr Asn Gly Gly Asp
 1 5 10 15
 Arg Thr Arg Lys Val Ser Lys Pro Ala Ile Arg Ile Ala Thr Ile Gly
 20 25 30
 Val Ala Ile Gly Leu Ala Val Met Ile Ile Ser Val Gly Val Val Leu

 35 40 45
 Gly Phe Lys His Thr Ile Arg Asn Lys Val Val Gly Phe Gly Ser Asp
 50 55 60
 Ile Thr Val Ala Asn Phe Leu Thr Leu Gln Ser Ser Glu Gln Tyr Pro
 65 70 75 80
 Ile Gln Ile Thr Asp Ser Leu Val Lys Ser Leu Gln Ile Thr Pro Gly
 85 90 95

Ile Lys His Val Gln Arg Tyr Asp Tyr Thr Gln Gly Ile Leu Lys Thr

100 105 110

Asp Asn Asp Phe Leu Gly Val Leu Leu Lys Gly Val Gly Pro Asp Phe

115 120 125

Asp Ser Thr Phe Ile His Glu Asn Met Val Glu Gly Ser Leu Pro His

130 135 140

Phe His Asp Asn Glu Ser Gln Gln Lys Ile Val Ile Ser Lys Thr Ile

145 150 155 160

Ala Asp Lys Leu Asn Leu Lys Val Gly Gln Arg Ile Phe Ala Tyr Phe

165 170 175

Ile Asn Lys Gln Gly Val Arg Thr Arg Lys Phe Thr Ile Thr Gly Ile

180 185 190

Tyr Ala Thr Asn Met Lys Gln Phe Asp Ser Gln Ile Cys Phe Thr Asp

195 200 205

Ile Tyr Thr Thr Asn Lys Leu Asn Gly Trp Glu Pro Asp Gln Tyr Ser

210 215 220

Gly Ala Glu Leu Gln Val Asp Asn Phe Ser Gln Leu Thr Pro Ile Ser

225 230 235 240

Met Arg Val Leu Asn Lys Val Lys Asn Thr Val Asp His Tyr Gly Gly

245 250 255

Thr Tyr Ser Ser Glu Asn Ile Ile Glu Gln Asn Pro Gln Ile Phe Ser

260 265 270

Trp Leu Asp Leu Met Asp Met Asn Val Trp Ile Ile Leu Ala Leu Met

275 280 285

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

290 295 300

Leu Glu Arg Thr Gln Met Ile Gly Ile Leu Lys Ala Leu Gly Ser Arg

305 310 315 320

Asn Arg Gln Ile Arg His Ile Phe Leu Trp Phe Ala Thr Phe Ile Ile

325 330 335

Gly Lys Gly Leu Leu Trp Gly Asn Ile Ile Gly Leu Gly Cys Ile Leu

340 345 350
Phe Gln Ser Trp Thr Gly Leu Val Lys Leu Asp Pro Gln Thr Tyr Tyr

355 360 365
Val Asn Thr Val Pro Val Glu Ile Asn Ile Pro Leu Ile Ile Ala Leu

370 375 380
Asn Met Val Thr Met Leu Val Cys Leu Val Ile Leu Ile Ala Pro Ser

385 390 395 400
Tyr Leu Ile Ser His Ile His Pro Ala Lys Ser Met His Tyr Glu

405 410 415

<210> 51

<211> 736

<212> PRT

<213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 51

Met Glu Asp Lys Phe Ile Tyr Thr Asp Lys Glu Arg Lys Leu Ser Tyr

1 5 10 15

Gln Ile Leu Asp Glu Leu Lys Asp Thr Leu Asp Lys Ser Phe Leu Glu

20 25 30

Asn Asp Leu Pro Met Leu Gln Val Gln Leu Lys Asp Ser Val Ala Lys

35 40 45

Asn Thr Ile His Arg Asn Val Phe Gly Leu Asn Pro Ile Leu Cys Ser

50 55 60

Leu Gln Thr Ala Ala Ile Ala Val Lys Asp Ile Gly Leu Lys Arg Asp

65 70 75 80

Ser Val Ile Ala Ile Leu Leu His Gln Ser Val Gln Asp Gly Tyr Ile

85 90 95

Thr Leu Glu Asp Ile Asp Asn Arg Phe Gly Lys Ser Val Ala Lys Ile

100 105 110

Ile His Gly Leu Ile Arg Ile Gln Thr Leu Tyr Gln Lys Asn Pro Ile

115 120 125

Ile Glu Ser Glu Asn Phe Arg Asn Leu Leu Leu Ser Phe Ala Glu Asp

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

Gly Asp Asn Leu Glu Val Met Asp Gln Phe Lys Ser Asp Leu Tyr Glu
385 390 395 400
Lys Glu Ile Tyr Val Phe Thr Pro Lys Gly Asp Leu Leu Lys Phe Pro
405 410 415
Lys Gly Ala Thr Ile Leu Asp Phe Ala Tyr His Ile His Ser Lys Val
420 425 430
Gly Asn Gln Cys Val Gly Gly Lys Ile Asn Ala Lys Asn Val Ser Leu
435 440 445

Arg Thr Glu Leu His Ser Gly Asp Thr Val Glu Ile Leu Thr Ser Ala
450 455 460
Thr Gln Lys Pro Lys Ala Glu Trp Leu Lys Ile Val Lys Ser Ser Arg
465 470 475 480
Ala Lys Ala Lys Ile Arg Leu Ala Leu Lys Glu Thr Gln Ile Lys Asp
485 490 495
Gly Leu Tyr Ala Lys Glu Leu Leu Glu Arg Arg Phe Lys Asn Lys Lys
500 505 510

Ile Glu Ile Glu Glu Ser Thr Met Gly His Leu Leu Arg Lys Leu Gly
515 520 525
Phe Lys Glu Val Ser Glu Phe Tyr Lys Gln Val Ala Asp Glu Lys Leu
530 535 540
Asp Pro Asn Tyr Ile Ile Glu Glu Tyr Gln Lys Val Tyr Asn His Asp
545 550 555 560
His Asn Leu Asn Gln Pro Lys Glu Thr Glu Ser Ala Glu Asn Phe Glu
565 570 575

Phe Glu Asn Pro Thr Asn Glu Phe Leu Lys Lys Asn Asp Asp Val Leu
580 585 590
Val Ile Asp Lys Asn Leu Lys Gly Leu Asp Phe Ser Leu Ala Lys Cys
595 600 605
Cys His Pro Ile Tyr Gly Asp Pro Val Phe Gly Phe Val Thr Val Asn
610 615 620
Gly Gly Ile Lys Ile His Arg Thr Asp Cys Pro Asn Ala Pro Glu Met

625						630						635						640
Arg	Lys	Arg	Phe	Gly	Tyr	Arg	Ile	Val	Lys	Ala	Arg	Trp	Ser	Gly	Lys			
					645						650						655	
Gly	Ser	Ser	Gln	Tyr	Ala	Ile	Thr	Leu	Arg	Val	Ile	Gly	Asn	Asp	Asp			
					660						665						670	
Ile	Gly	Ile	Val	Ser	Asn	Ile	Thr	Asn	Val	Ile	Ser	Lys	Asp	Glu	Lys			
					675						680						685	
Ile	Val	Met	Arg	Ser	Ile	Asn	Ile	Asp	Ser	His	Asp	Gly	Leu	Phe	Ser			
					690						695						700	
Gly	Asn	Leu	Val	Val	Leu	Leu	Asp	Asp	Asn	Ser	Lys	Leu	Asn	Met	Leu			
					705						710						715	720
Ile	Lys	Lys	Leu	Arg	Thr	Val	Lys	Gly	Val	Lys	Gln	Val	Thr	Arg	Ile			
					725						730						735	
<210> 52																		
<211> 336																		
<212> PRT																		
<213> Escherichia coli																		
<400> 52																		
Met	Lys	Arg	Arg	Ile	Phe	Leu	Phe	Val	Ala	Leu	Ser	Val	Ser	Ile	Val			
				1					5					10				15
Ile	Leu	Phe	Gly	Leu	Asn	Leu	Ile	Ile	Gly	Ser	Val	His	Ile	Pro	Leu			
					20						25						30	
Ser	Asp	Ile	Leu	Thr	Ile	Leu	Ser	Gly	Ser	Phe	Thr	Gly	Lys	Glu	Ser			
					35						40						45	
Trp	Arg	Phe	Ile	Ile	Trp	Asp	Ser	Arg	Leu	Pro	Gln	Ala	Leu	Thr	Ala			
					50						55						60	
Met	Leu	Cys	Gly	Ser	Ser	Leu	Ala	Val	Cys	Gly	Leu	Met	Leu	Gln	Thr			
					65						70						75	80
Ala	Phe	Arg	Asn	Pro	Leu	Ala	Gly	Pro	Asp	Val	Phe	Gly	Ile	Ser	Ser			
					85						90						95	
Gly	Ala	Ser	Leu	Gly	Val	Ala	Leu	Val	Met	Leu	Leu	Leu	Gly	Gly	Thr			

100 105 110
 Val Glu Thr Ser Met Phe Thr Ala Ser Gly Phe Leu Ala Ile Leu Ile
 115 120 125
 Val Ala Phe Ala Gly Ala Ile Leu Val Thr Ala Phe Ile Leu Phe Leu
 130 135 140
 Ser Ser Val Val Arg Asn Ser Val Leu Leu Leu Ile Val Gly Ile Met

 145 150 155 160
 Val Gly Tyr Val Ala Ser Ser Ala Val Thr Leu Leu Asn Phe Phe Ser
 165 170 175
 Ser Glu Asp Gly Val Lys Gly Tyr Ile Val Trp Gly Met Gly Asn Phe
 180 185 190
 Gly Gly Val Ser Met Ser His Ile Pro Leu Phe Ala Phe Leu Cys Leu
 195 200 205
 Ala Gly Ile Ile Ala Ser Phe Leu Leu Val Lys Pro Leu Asn Ile Leu

 210 215 220
 Leu Leu Gly Pro Gln Tyr Ala Glu Ser Leu Gly Ile Ser Ile Arg Arg
 225 230 235 240
 Ile Arg Asn Ile Leu Leu Val Val Val Gly Ile Leu Thr Ala Val Thr
 245 250 255
 Thr Ala Phe Cys Gly Pro Ile Ser Phe Ile Gly Leu Ala Ala Pro His
 260 265 270
 Val Ala Arg Leu Leu Phe Arg Thr Glu Asn His Gln Lys Leu Leu Pro

 275 280 285
 Gly Thr Leu Leu Val Gly Thr Val Val Ala Leu Leu Cys Asn Leu Ile
 290 295 300
 Cys Phe Leu Pro Arg Glu Ser Gly Met Ile Pro Leu Asn Ala Val Thr
 305 310 315 320
 Pro Leu Ile Gly Ala Pro Ile Ile Ile Tyr Val Ile Met Lys Arg His
 325 330 335

 <210> 53
 <211> 524
 <212> PRT

<213> Escherichia coli

<400> 53

```

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

Lys Lys Val Gly Glu Glu Phe Val Ile Pro Ser Val Ile Lys Leu Trp
65           70           75           80
Ala Asp Ala Asp Leu Leu Glu Arg Glu Val Tyr Asp Phe Tyr Gly Ile
          85          90          95
Lys Phe Leu Gly His Pro Asp Met Arg Arg Leu Phe Leu Arg Asn Asp
          100         105         110
Phe Lys Gly Tyr Pro Leu Arg Lys Asp Tyr Asp Met Asp Pro Ala Lys
          115         120         125

Asn Met Tyr Thr Thr Glu Asp Asp Val Glu Leu Asp Thr Thr Thr Glu
          130         135         140
Trp Asn Leu Asp Lys Asn Gly Glu Leu Val Gly Thr Gln His Ala Leu
145           150           155           160
Phe Thr Asp Asp Asn Phe Val Val Asn Ile Gly Pro Gln His Pro Ser
          165         170         175
Thr His Gly Val Leu Arg Leu Gln Thr Val Leu Asp Gly Glu Thr Val
          180         185         190

Thr Asn Ile Tyr Pro His Leu Gly Tyr Ile His Arg Gly Ile Glu Lys
          195         200         205
Leu Cys Glu Gln Phe Thr Tyr Pro Gln Thr Leu Ala Leu Thr Asp Arg
          210         215         220
Met Asn Tyr Leu Ser Ala Met Met Asn Arg His Ala Leu Val Gly Val

```

225 230 235 240
 Ile Glu Glu Gly Met Gly Ile Glu Leu Ser Glu Arg Ile Leu Tyr Ile
 245 250 255

 Arg Thr Ile Met Asp Glu Leu Gln Arg Ile Asp Asn His Leu Leu Tyr
 260 265 270
 Thr Ala Cys Cys Ala Gln Asp Leu Gly Ala Leu Thr Ala Phe Leu Tyr
 275 280 285
 Gly Met Arg Asp Arg Glu His Val Leu Asn Val Met Glu Glu Thr Thr
 290 295 300
 Gly Gly Arg Leu Ile Gln Asn Tyr Tyr Arg Ile Gly Gly Leu Gln Ala
 305 310 315 320

 Asp Ile Asp Pro Asn Phe Val Ser Asn Val Lys Glu Leu Cys Lys Tyr
 325 330 335
 Leu Arg Pro Met Ile Gln Glu Tyr Val Asp Val Phe Gly Asp Asn Val
 340 345 350
 Ile Thr His Gln Arg Phe Glu Gly Val Gly Val Met Asp Glu Lys Asp
 355 360 365
 Cys Ile Ser Tyr Gly Val Thr Gly Pro Ala Gly Arg Ala Ser Gly Trp
 370 375 380

 Lys Asn Asp Val Arg Lys Tyr His Pro Tyr Ala Met Tyr Asp Lys Val
 385 390 395 400
 Asn Phe Glu Glu Ile Thr Leu Thr Asn Gly Asp Ser Met Asp Arg Tyr
 405 410 415
 Phe Cys His Ile Lys Glu Ile Tyr Gln Ser Leu Asn Ile Ile Glu Gln
 420 425 430
 Leu Ile Asp Asn Ile Pro Glu Gly Glu Phe Tyr Ile Lys Gln Lys Pro
 435 440 445

 Ile Ile Lys Val Pro Glu Gly Gln Trp Tyr Phe Ser Val Glu Gly Ala
 450 455 460
 Ser Gly Glu Phe Gly Ala Tyr Leu Asp Ser Arg Gly Asp Lys Thr Ala
 465 470 475 480

Tyr Arg Leu Lys Phe Arg Pro Met Gly Leu Thr Leu Val Gly Ala Met
485 490 495
Asp Lys Met Leu Arg Gly Gln Lys Ile Ala Asp Leu Val Thr Thr Gly
500 505 510

Ala Ala Leu Asp Phe Val Ile Pro Asp Ile Asp Arg
515 520

<210> 54

<211> 142

<212> PRT

<213> Escherichia coli

<400> 54

Met Arg Thr Ser Thr Gln Ser Lys Asp Met Gly Lys Lys Gln Glu Tyr
1 5 10 15
Lys Leu Arg Asn Glu Glu Phe Leu His Asn Ile Ser Lys Lys Asp Ser
20 25 30
Ile Lys Thr Leu Pro His Gly Ile Phe Tyr Glu Ile Ile Lys Glu Gly
35 40 45

Ser Gly Glu Gly Thr Val Gln Pro Arg Ser Ile Val Ile Cys Asn Tyr
50 55 60
Arg Gly Ser Leu Ile Ser Gly Gln Val Phe Asp Asp Ser Trp Gln Lys
65 70 75 80
Pro Thr Pro Glu Ala Phe Arg Leu Asn Glu Leu Ile Thr Gly Leu Gln
85 90 95
Ile Ala Leu Cys Ala Met His Lys Gly Asp Ser Trp Arg Ile Tyr Ile
100 105 110

Pro Tyr Gln Glu Gly Tyr Gly Ser Lys Arg Asn Ala Asp Ile Pro Ala
115 120 125
Phe Ser Thr Leu Ile Phe Asp Ile Glu Leu Ile Asn Ile Ala
130 135 140

<210> 55

<211> 196

<212> PRT

<213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 55

Met Ala Asp Asn Lys Ile Ala Lys Glu Ser Val Lys Arg Glu Val Ile

1 5 10 15

Ala Gly Glu Arg Leu Tyr Thr Leu Leu Val Tyr Ser Glu Asn Val Ala

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Tyr Thr Ile Thr Ala Trp Ser Asp Ala Ala Thr Ile Glu Lys Ile Thr

65 70 75 80

Lys Gln Val Glu Lys Lys Ile Asp Val Ile Lys Ala Asp Tyr Tyr Glu

85 90 95

Asp Ser Asp Leu Phe Ile His Glu Val Gly Leu Tyr Lys Ile Ala Thr

100 105 110

Pro Ile Leu Leu Glu Asn Ala Glu Val Ser Arg Ala Ile Arg Lys Arg

115 120 125

Asn Ala Arg Met Met Glu Val Asn Pro Thr Tyr Ser Thr Val Leu Leu

130 135 140

Ala Gly Met Thr Asp Glu Val Thr Ala Leu Tyr His Asp Leu Lys Asn

145 150 155 160

Phe Asp Cys Leu Leu Gln Tyr Ser Arg Ser Gly Arg Val Ala Val Thr

165 170 175

Arg Gly Phe Ser Glu Pro Val Ser Asp Phe Leu Lys Ser Glu Glu Glu

180 185 190

Ser Ser Val Leu

195

<210> 56

<211> 390

<212> PRT

<213> Escherichia coli

<400> 56

Met Lys Lys Lys Val Lys Ile Gly Leu Leu Pro Arg Val Ile Ile Ala
1 5 10 15

Ile Leu Leu Gly Ile Phe Phe Gly Tyr Phe Met Pro Thr Pro Leu Ala
20 25 30

Arg Val Phe Leu Thr Phe Asn Gly Ile Phe Ser Gln Phe Leu Gly Phe
35 40 45

Met Ile Pro Leu Ile Ile Ile Gly Leu Val Thr Pro Ala Ile Ala Asp
50 55 60

Ile Gly Lys Gly Ala Gly Lys Leu Leu Leu Val Thr Val Ile Ile Ala
65 70 75 80

Tyr Val Asp Thr Val Val Ala Gly Gly Leu Ala Tyr Gly Thr Gly Leu
85 90 95

Cys Leu Phe Pro Ser Met Ile Ala Ser Thr Gly Gly Ala Met Pro His
100 105 110

Ile Asp Lys Ala Thr Glu Leu Ala Pro Tyr Phe Ser Ile Asn Ile Pro
115 120 125

Ala Met Ala Asp Val Met Ser Gly Leu Val Phe Ser Phe Met Leu Gly
130 135 140

Leu Gly Ile Ala Tyr Gly Gly Leu Thr Ala Thr Lys Asn Ile Phe Asn
145 150 155 160

Glu Phe Lys Tyr Val Ile Glu Lys Val Ile Ala Lys Ala Ile Ile Pro
165 170 175

Leu Leu Pro Leu Tyr Ile Phe Gly Val Phe Leu Asn Met Ala His Asn
180 185 190

Gly Gln Ala Gln Gln Ile Leu Leu Val Phe Ser Gln Ile Ile Ile Val
195 200 205

Ile Leu Val Leu His Val Phe Ile Leu Val Tyr Gln Phe Cys Ile Ala
210 215 220

Gly Ala Ile Ile Arg Arg Asn Pro Phe Arg Leu Leu Trp Asn Met Met
225 230 235 240

Pro Ala Tyr Leu Thr Ala Leu Gly Thr Ser Ser Ser Ala Ala Thr Ile
245 250 255

Pro Val Thr Leu Glu Gln Thr Met Lys Asn Gly Val Gly Lys Glu Ile
260 265 270

Ala Gly Phe Val Val Pro Leu Cys Ala Thr Ile His Leu Ser Gly Ser
275 280 285

Ala Met Lys Ile Thr Ala Cys Ala Leu Thr Ile Cys Leu Leu Val Gly
290 295 300

Leu Pro His Asp Pro Ala Leu Phe Ile Tyr Phe Ile Leu Met Leu Ser
305 310 315 320

Ile Ile Met Val Ala Ala Pro Gly Val Pro Gly Gly Ala Ile Met Ala
325 330 335

Ala Leu Ala Pro Leu Ala Ser Ile Leu Gly Phe Asn Ser Glu Ala Gln
340 345 350

Ala Leu Met Ile Ala Leu Tyr Ile Ala Met Asp Ser Phe Gly Thr Ala
355 360 365

Cys Asn Val Thr Gly Asp Gly Ala Ile Ala Leu Val Val Asn Lys Met
370 375 380

Phe Gly Lys Lys Glu Arg
385 390

<210> 57

<211> 162

<212> PRT

<213> Prevotella histicola

<400> 57

Met Lys Lys Leu Leu Leu Val Cys Ala Ala Val Met Ser Leu Ser
1 5 10 15

Ala Ser Ala Gln Ala Gly Asp Lys Ala Leu Gly Ala Gln Leu Val Phe
20 25 30

Gly Ser Glu Thr Asn Ser Leu Gly Phe Gly Val Lys Gly Gln Tyr Tyr
35 40 45

Phe Thr Asp His Ile Arg Gly Glu Gly Ser Phe Asp Tyr Phe Leu Lys

50

55

60

Asn Lys Gly Ile Ser Met Trp Asp Ile Asn Ala Asn Val His Tyr Leu

65 70 75 80

Phe Asp Val Ala Asp Lys Phe Lys Val Tyr Pro Leu Ala Gly Leu Gly

85 90 95

Tyr Thr Asn Trp Ser Tyr Lys Tyr Glu Tyr Ala Gly Ala Pro Val Val

100 105 110

Glu Gly Ser Asp Gly Arg Leu Ala Val Asn Leu Gly Gly Gly Val Glu

115 120 125

Tyr Glu Leu Thr Lys Asn Leu Asn Val Asn Ala Glu Ala Lys Tyr Gln

130 135 140

Ile Ile Ser Asn Tyr Asn Gln Leu Val Leu Gly Val Gly Val Ala Tyr

145 150 155 160

Lys Phe

<210> 58

<211> 84

<212> PRT

<213> Nostoc sp.

<400> 58

Met His Phe Tyr Cys Thr Lys Ser Ser Leu Asp Thr Met Ser Glu Arg

1 5 10 15

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

20 25 30

Ile Ser Ile Ala His Arg Phe Ser Thr Ile Met Asp Ala Lys His Ile

35 40 45

Ile Leu Leu Ala Lys Gly Lys Val Val Ala Glu Gly Thr His Gln Glu

50 55 60

Leu Leu Lys Thr Ser Glu Asp Tyr Arg Lys Leu Trp Ser Asp Gln Asn

65 70 75 80

Asp Glu Ile Asp

<210> 59

<211> 254

<212> PRT

<213> *Pseudomonas aeruginosa*

<400> 59

Met Lys Asn Val Tyr Phe Leu Ser Asp Ala His Leu Gly Ser Leu Ala

1 5 10 15

Ile Ala His Arg Arg Thr Gln Glu Arg Arg Leu Val Arg Phe Leu Asp

20 25 30

Ser Ile Lys His Lys Ala Ser Ala Val Tyr Leu Leu Gly Asp Met Phe

35 40 45

Asp Phe Trp Asp Glu Tyr Lys Tyr Val Val Pro Lys Gly Phe Thr Arg

50 55 60

Phe Leu Gly Lys Val Ser Glu Leu Thr Asp Met Gly Val Glu Val His

65 70 75 80

Phe Phe Thr Gly Asn His Asp Leu Trp Thr Tyr Gly Tyr Leu Glu Glu

85 90 95

Glu Cys Gly Val Ile Leu His Arg Lys Pro Val Thr Met Glu Ile Tyr

100 105 110

Gly Lys Val Phe Tyr Leu Ala His Gly Asp Gly Leu Gly Asp Pro Asp

115 120 125

Pro Met Phe Gln Phe Leu Arg Lys Val Phe His Asn Arg Val Cys Gln

130 135 140

Arg Leu Leu Asn Phe Phe His Pro Trp Trp Gly Met Gln Leu Gly Leu

145 150 155 160

Asn Trp Ala Lys Lys Ser Arg Leu Lys Arg Ala Asp Gly Lys Glu Met

165 170 175

Pro Tyr Leu Gly Glu Asp Lys Glu Tyr Leu Val Arg Tyr Thr Lys Asp

180 185 190

Tyr Met Arg Ser His Lys Asp Ile Asp Tyr Tyr Ile Tyr Gly His Arg

195 200 205

His Ile Glu Leu Asp Leu Thr Leu Ser Gly Lys Val Arg Met Leu Ile
 210 215 220
 Leu Gly Asp Trp Ile Trp Gln Phe Thr Tyr Ala Val Phe Asp Gly Glu
 225 230 235 240
 His Met Phe Leu Glu Glu Tyr Ile Glu Gly Glu Ser Lys Pro

245 250

<210> 60

<211> 532

<212> PRT

<213> Escherichia coli

<400> 60

Met Asn Ser Lys Gln Asn Asp Asn Tyr Asp Val Ile Ile Ile Gly Gly
 1 5 10 15
 Gly Ile Thr Gly Ala Gly Thr Ala Arg Asp Cys Ala Leu Arg Gly Leu
 20 25 30
 Lys Val Leu Leu Val Glu Lys Phe Asp Phe Thr Asn Gly Ala Thr Gly
 35 40 45

Arg Asn His Gly Leu Leu His Ser Gly Ala Arg Tyr Ala Val Thr Asp
 50 55 60
 Pro Glu Ser Ala Thr Glu Cys Ile Lys Glu Asn Met Val Leu Arg Arg
 65 70 75 80
 Ile Ala Lys His Cys Ile Glu Glu Thr Asp Gly Leu Phe Ile Thr Leu
 85 90 95
 Pro Glu Asp Asp Ile Asn Tyr Gln Lys Thr Phe Val Glu Ala Cys Ala
 100 105 110

Arg Ala Gly Ile Ser Ala Asn Ile Ile Ser Pro Glu Glu Ala Leu Arg
 115 120 125
 Leu Asp Pro Ser Val Asn Pro Asp Leu Leu Gly Ala Val Arg Val Pro
 130 135 140
 Asp Ala Ser Val Asp Pro Phe His Leu Thr Thr Ala Asn Val Leu Asp
 145 150 155 160
 Ala Arg Gln His Gly Ala Asp Val Leu Thr Tyr His Glu Val Val Ala

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

Lys Glu Ile Asp Glu Arg Thr Glu Asp Asp Arg Ala Leu Ile Cys Glu
420 425 430

Cys Glu Glu Val Ser Val Gly Glu Ala Lys Tyr Ala Ile Glu Glu Leu
435 440 445

His Val His Asp Leu Leu Asn Leu Arg Arg Arg Thr Arg Val Gly Met
450 455 460

Gly Thr Cys Gln Gly Glu Leu Cys Ala Cys Arg Ala Ala Gly Val Met
465 470 475 480

Cys Glu Asn Gly Val Lys Val Asp Lys Ala Met Thr Asp Leu Thr Lys
485 490 495

Phe Ile Asn Glu Arg Trp Lys Gly Met Arg Pro Val Ala Trp Gly Ser
500 505 510

Thr Leu Asp Glu Ala Gln Leu Thr Thr Ile Ile Tyr Gln Gly Leu Cys
515 520 525

Gly Leu Gly Ile
530

<210> 61

<211> 416

<212> PRT

<213> Escherichia coli

<400> 61

Met Arg Tyr Asp Thr Ile Ile Ile Gly Gly Gly Leu Ser Gly Leu Thr
1 5 10 15

Ala Gly Ile Thr Leu Ala Lys Ala Gly Gln Lys Val Cys Ile Val Ser
20 25 30

Ala Gly Gln Ser Ser Leu His Phe His Ser Gly Ser Phe Asp Leu Leu
35 40 45

Gly Tyr Asp Ala Asp Gly Glu Val Val Thr His Pro Leu Gln Ala Ile
50 55 60

Ala Asp Leu Lys Ala Glu His Pro Tyr Ser Lys Ile Gly Ile Ser Asn
65 70 75 80

Ile Glu His Leu Ala Ser Gln Ala Lys Thr Leu Leu Cys Glu Ala Gly

85 90 95

Ile Ser Val Met Gly Asn Tyr Glu Gln Asn His Tyr Arg Val Thr Pro

100 105 110

Leu Gly Thr Leu Lys Pro Ala Trp Leu Thr Thr Glu Gly Tyr Ala Met

115 120 125

Ile Asp Asp Pro Glu Ile Leu Pro Trp Lys Lys Val Glu Leu Leu Asn

130 135 140

Ile Gln Gly Phe Met Asp Phe Pro Thr Gln Phe Ile Ala Glu Asn Leu

145 150 155 160

Arg Met Met Gly Val Glu Cys Gln Ile Lys Thr Phe Thr Thr Asp Glu

165 170 175

Leu Ser Thr Ala Arg Gln Ser Pro Thr Glu Met Arg Ala Thr Asn Ile

180 185 190

Ala Lys Val Leu Ala Asn Lys Asp Ala Leu Ser Lys Val Ser Glu Arg

195 200 205

Ile Asn Ala Ile Ser Gly Asp Pro Asp Ala Leu Leu Leu Pro Ala Val

210 215 220

Leu Gly Phe Ser Asn Ala Glu Ser Leu Asp Glu Met Lys Gln Trp Ile

225 230 235 240

Lys Lys Pro Val Gln Tyr Ile Ala Thr Leu Pro Pro Ser Val Ser Gly

245 250 255

Val Arg Thr Thr Ile Leu Leu Lys Arg Leu Phe Ala Gln Ala Gly Gly

260 265 270

Thr Leu Leu Ile Gly Asp Ser Ala Thr Thr Gly Gln Phe Ser Gly Asn

275 280 285

His Leu Val Ser Ile Thr Thr Asp His Leu Pro Asp Glu Lys Leu Tyr

290 295 300

Ala Asp His Phe Ile Leu Ala Ser Gly Ser Phe Met Ser His Gly Ile

305 310 315 320

Arg Ser Asn Tyr Ala Gly Val Tyr Glu Pro Val Phe Lys Leu Asp Val

325 330 335
Asp Ala Ala Glu Lys Arg Asp Asp Trp Ser Val Thr Asn Ala Phe Glu

340 345 350
Ala Gln Pro Tyr Met Glu Phe Gly Val His Thr Asp Lys Asp Phe His

355 360 365
Ala Thr Lys Asp Gly Lys Asn Ile Glu Asn Leu Tyr Ala Ile Gly Ser

370 375 380
Val Leu Ser Gly His Asn Ser Ile Lys His Ala Asp Gly Thr Gly Val

385 390 395 400
Ser Leu Leu Thr Ala Leu Tyr Val Ala Lys Lys Ile Thr Gly Lys Gly

405 410 415

<210> 62

<211> 416

<212> PRT

<213> Escherichia coli

<400> 62

Met Ala Glu Gly Ile Gln Leu Lys Asn Ile Ser Gly Asn Asn Leu Glu

1 5 10 15

Gln Cys Leu Lys Cys Ser Ile Cys Thr Ala Tyr Cys Pro Val Ser Ala

20 25 30

Val Glu Pro Lys Tyr Pro Gly Pro Lys Gln Ser Gly Pro Asp Gln Glu

35 40 45

Arg Tyr Arg Leu Lys Asp Ser Lys Phe Phe Asp Glu Ala Leu Lys Met

50 55 60

Cys Leu Asn Cys Lys Arg Cys Glu Val Ala Cys Pro Ser Gly Val Arg

65 70 75 80

Ile Ala Asp Ile Ile Gln Ala Ser Arg Ile Thr Tyr Ser Thr His Arg

85 90 95

Pro Ile Pro Arg Asp Ile Met Leu Ala Asn Thr Asp Phe Val Gly Thr

100 105 110

Met Ala Asn Met Val Ala Pro Ile Val Asn Ala Thr Leu Gly Leu Lys

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

Lys Glu Leu Asn Pro Asp Cys Val Ser Thr Asp Cys Glu Thr Cys Lys
 370 375 380
 Trp Gln Ile Glu Met Ser Thr Gly Tyr Glu Val Lys Asn Pro Ile Ser
 385 390 395 400
 Ile Leu Ala Asp Ala Leu Asp Val Glu Glu Thr Ile Lys Leu Asn Gln
 405 410 415
 <210> 63
 <211> 270
 <212> PRT
 <213> Bacillus subtilis
 <400> 63
 Met Met Ile Lys Asn Ile Val Leu Ser Ile Pro Ile Ser Leu Ile Ile

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

 65 70 75 80
 Val Ala Gly Pro Tyr Thr Gly Ala His Leu Asn Pro Ala Val Ser Ile
 85 90 95
 Gly Leu Ala Val Ala Gly Met Phe Pro Trp Ser Ser Val Pro Tyr Tyr
 100 105 110
 Ile Val Ala Gln Met Ile Gly Gly Phe Leu Gly Gly Leu Leu Val Trp
 115 120 125
 Phe Phe Tyr Lys Asp His Tyr Asp Ala Thr Asp Asp Glu Ala Ala Lys

 130 135 140
 Leu Gly Thr Phe Cys Thr Ser Pro Ala Ile Arg Asn Tyr Lys Met Asn
 145 150 155 160
 Phe Leu Ser Glu Val Ile Ala Thr Leu Val Leu Val Phe Ile Ile Ile

165 170 175
Ser Phe Ser Val Asp Gly Asn Thr Gly Asp Ala Glu His Phe Lys Phe
180 185 190
Gly Leu Ala Ala Leu Gly Pro Ile Pro Val Thr Leu Leu Ile Ile Ala

195 200 205
Leu Gly Met Ser Leu Gly Gly Thr Thr Gly Tyr Ala Met Asn Pro Ala
210 215 220
Arg Asp Leu Ser Pro Arg Leu Ala His Ala Val Cys Met Lys Gly Asp
225 230 235 240
Asn Asp Trp Ser Tyr Ser Trp Ile Pro Val Leu Gly Pro Ile Ile Gly
245 250 255
Ala Ile Ile Ala Gly Phe Cys Gly Ala Ala Leu Leu Leu Val

260 265 270

<210> 64

<211> 398

<212> PRT

<213> Streptococcus pneumoniae

<400> 64

Met Ser Glu Lys Ile Ile Pro Ser Asn Glu Pro Ala Gln Ala Ala Ser
1 5 10 15
Glu Pro Ile Lys Ala Ser Tyr Thr Glu Tyr Thr Val Ile Pro Ser Gln
20 25 30
Gly Tyr Cys Gln Phe Val Lys Cys Lys Lys Gly Asp Gln Pro Val Val
35 40 45

Leu Lys Gly Leu Lys Glu Ala Tyr Arg Glu Arg Val Leu Leu Arg Asn
50 55 60
Ala Leu Lys Arg Glu Phe Lys Gln Cys Gln Arg Leu Asn His Pro Gly
65 70 75 80
Ile Val Arg Tyr Gln Gly Leu Val Asp Val Glu Gly Tyr Gly Leu Cys
85 90 95
Ile Glu Glu Glu Tyr Val Asp Gly Arg Thr Leu Gln Ala Tyr Leu Lys

100	105	110	
Glu Ser His Thr Asp Asp Glu Lys Ile Thr Ile Val Asn Gln Ile Ala			
115	120	125	
Asp Ala Leu Arg Tyr Ala His Gln Gln Gly Val Ala His Arg Asn Leu			
130	135	140	
Lys Pro Ser Asn Ile Leu Ile Thr Lys Gln Gly Asp His Val Lys Leu			
145	150	155	160
Ile Asp Phe Asn Val Leu Ser Leu Asp Asp Val Lys Pro Thr Ala Asp			
165	170	175	
Thr Thr Arg Phe Met Ala Pro Glu Leu Lys Asp Glu Thr Met Thr Ala			
180	185	190	
Asp Gly Thr Ala Asp Ile Tyr Ser Leu Gly Thr Ile Met Lys Val Met			
195	200	205	
Gly Leu Thr Leu Ala Tyr Ser Glu Val Ile Lys Arg Cys Cys Ala Phe			
210	215	220	
Lys Arg Ser Asp Arg Tyr Ser Asp Ile Asp Glu Phe Leu Ala Asp Phe			
225	230	235	240
Asn His Asp Gly Ser Ser Phe Ser Met Pro Lys Ile Gly Lys Gly Thr			
245	250	255	
Val Val Ile Gly Phe Ile Ala Val Val Val Ile Ala Leu Ala Ala Leu			
260	265	270	
Ala Tyr Asn Tyr Gly Gly Ala Leu Val Asp Gln Val Gly Lys Ile Asp			
275	280	285	
Val Thr Ser Ile Phe Lys Ser Asp Ala Glu Thr Ala Pro Glu Asp Ser			
290	295	300	
Ala Met Val Lys Ser Val Glu Gln Asn Asn Asn Asp Ser Val Ala Asp			
305	310	315	320
Glu Ala Pro Ala Thr Gly Lys Leu Ala Phe Met Asn Thr Met Lys Pro			
325	330	335	
Ala Leu Tyr Lys Asp Leu Asp Arg Leu Phe Ala Lys His Ser Asp Asp			
340	345	350	

Arg Ala Lys Leu Asn Arg Ala Ile Lys Val Tyr Tyr Arg Gly Leu Ile
355 360 365

Gln Ala Asn Asp Thr Leu Asp Asn Glu Gln Arg Ala Glu Leu Asp Arg
370 375 380

Val Phe Gly Asn Tyr Val Lys Gln Lys Lys Ala Ala Leu Lys
385 390 395

<210> 65

<211> 62

<212> PRT

<213> Prevotella histicola

<400> 65

Met Leu Val Ala Gln Leu Phe Val Gly Val Leu Gln Ala Gln Lys Pro
1 5 10 15

Val Gln Asn Arg Arg Gln Ala Val Gly Gln Ser Met Glu Arg Gln Gly

20 25 30

Leu Val Asn Val Lys Ala Val Val Pro Ser Ile Lys Val Ala Leu Met

35 40 45

Tyr Ala Arg Thr Asp Asn Phe Cys His Arg Met Ala Leu Ser

50 55 60

<210> 66

<211> 440

<212> PRT

<213> Escherichia coli

<400> 66

Met Ile Thr Gly Leu Val Ile Ile Gln Leu Leu Ile Val Leu Ala Leu
1 5 10 15

Ile Phe Ile Gly Ala Arg Val Gly Gly Ile Gly Leu Gly Ile Tyr Gly
20 25 30

Met Ile Gly Val Phe Ile Leu Val Tyr Gly Phe Gly Leu Ala Pro Gly

35 40 45

Ser Ala Pro Ile Asp Val Met Met Ile Ile Val Ala Val Ile Thr Ala

50 55 60

Ala Ser Ala Leu Gln Ala Ser Gly Gly Leu Glu Tyr Leu Val Gly Val
65 70 75 80

Ala Ala Lys Phe Leu Gln Lys His Pro Asp His Ile Thr Tyr Phe Gly
85 90 95
Pro Ile Thr Cys Trp Leu Phe Cys Val Val Ala Gly Thr Ala His Thr
100 105 110
Ser Tyr Ser Leu Met Pro Ile Ile Ala Glu Ile Ala Gln Thr Asn Lys
115 120 125
Ile Arg Pro Glu Arg Pro Leu Ser Leu Ser Val Ile Ala Ala Ser Leu
130 135 140

Gly Ile Thr Cys Ser Pro Val Ser Ala Ala Thr Ala Ala Leu Ile Ser
145 150 155 160
Gln Asp Leu Leu Gly Ala Lys Gly Ile Glu Leu Gly Thr Val Leu Met
165 170 175
Ile Cys Ile Pro Thr Ala Phe Ile Ser Ile Leu Val Ala Ala Phe Val
180 185 190
Glu Asn His Ile Gly Lys Glu Leu Glu Asp Asp Pro Glu Tyr Lys Arg
195 200 205

Arg Val Ala Ala Gly Leu Ile Asn Pro Glu Ala Ala Cys Glu Glu Val
210 215 220
Gln Lys Ala Glu Asn Glu His Asp Pro Ser Ala Lys His Ala Val Trp
225 230 235 240
Ala Phe Leu Phe Gly Val Ala Leu Val Ile Leu Phe Gly Phe Leu Pro
245 250 255
Gln Leu Arg Pro Glu Gly Val Ser Met Ser Gln Thr Ile Glu Met Ile
260 265 270

Met Met Ser Asp Ala Ala Leu Ile Leu Leu Val Gly Lys Gly Lys Val
275 280 285
Gly Asp Ala Val Asn Gly Asn Ile Phe Lys Ala Gly Met Asn Ala Val
290 295 300
Val Ala Ile Phe Gly Ile Ala Trp Met Gly Asn Thr Phe Tyr Val Gly

305 310 315 320
 Asn Glu Lys Ile Leu Asp Ala Ala Leu Ser Ser Met Ile Ser Ser Thr
 325 330 335

 Pro Ile Leu Phe Ala Val Ala Leu Phe Leu Leu Ser Ile Met Leu Phe
 340 345 350
 Ser Gln Ala Ala Thr Val Thr Thr Leu Tyr Pro Val Gly Ile Ala Leu
 355 360 365
 Gly Ile Asn Pro Leu Leu Leu Ile Ala Met Phe Pro Ala Cys Asn Gly
 370 375 380
 Tyr Phe Phe Leu Pro Asn Tyr Pro Thr Glu Val Ala Ala Ile Asp Phe
 385 390 395 400

 Asp Arg Thr Gly Thr Thr Arg Val Gly Lys Tyr Val Ile Asn His Ser
 405 410 415
 Phe Gln Ile Pro Gly Phe Ile Thr Thr Ile Val Ser Ile Leu Leu Gly
 420 425 430
 Val Leu Met Val Gln Phe Phe Arg
 435 440

 <210> 67
 <211> 351
 <212> PRT
 <213> Escherichia coli
 <400> 67

 Met Arg Ile Leu Lys Ile Thr Phe Val Thr Val Leu Ala Leu Val Met
 1 5 10 15

 Ser Thr Val Val Phe Ala Gln Lys Pro Lys Ile Arg Ile Ile Ala Thr
 20 25 30
 Gly Gly Thr Ile Ala Gly Val Ser Ala Ser Ala Thr Ser Ser Ala Tyr
 35 40 45
 Gly Ala Gly Gln Val Gly Val Gln Thr Leu Ile Asp Ala Val Pro Gln
 50 55 60
 Ile Lys Asp Ile Ala Asp Val Ser Gly Glu Gln Leu Val Asn Ile Gly

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

Asn Leu Asn Pro Gln Lys Ala Arg Val Leu Leu Met Leu Ala Leu Thr
325 330 335

Lys Thr Lys Asp Trp Gln Lys Ile Gln Gln Tyr Phe Asn Glu Tyr
340 345 350

<210> 68
<211> 574
<212> PRT
<213> Mycobacterium tuberculosis
<400> 68

Met Ala Leu Ala Cys Ala Met Thr Met Ser Ala Ser Ala Gln Met Gly
1 5 10 15

Thr Asn Pro Lys Trp Leu Gly Asp Ala Ile Phe Tyr Gln Ile Tyr Pro
20 25 30

Ser Ser Tyr Met Asp Thr Asp Gly Asn Gly Ile Gly Asp Leu Pro Gly
35 40 45

Ile Thr Gln Lys Leu Asp Tyr Ile Lys Ser Leu Gly Val Asn Ala Ile
50 55 60

Trp Leu Asn Pro Val Phe Glu Ser Gly Trp Phe Asp Gly Gly Tyr Asp
65 70 75 80

Val Ile Asp Phe Tyr Lys Ile Asp Pro Arg Phe Gly Thr Asn Thr Asp
85 90 95

Met Val Asn Leu Val Lys Glu Ala His Lys Arg Gly Ile Lys Val Cys
100 105 110

Leu Asp Leu Val Ala Gly His Thr Ser Thr Lys Cys Pro Trp Phe Lys
115 120 125

Glu Ser Ala Asn Gly Asp Arg Asn Ser Arg Tyr Ser Asp Tyr Phe Ile
130 135 140

Trp Thr Asp Ser Ile Ser Glu Ala Asp Lys Lys Glu Ile Ala Glu Arg
145 150 155 160

His Lys Glu Ala Asn Pro Ala Ser Ser Thr His Gly Arg Tyr Val Glu
165 170 175

Met Asn Ala Lys Arg Gly Lys Tyr Tyr Glu Lys Asn Phe Phe Glu Cys
180 185 190

Gln Pro Ala Leu Asn Tyr Gly Phe Ala Lys Pro Asp Pro Asn Gln Pro
195 200 205

Trp Glu Gln Pro Val Thr Ala Pro Gly Pro Gln Ala Val Arg Arg Glu
210 215 220

Met Arg Asn Ile Met Ala Phe Trp Phe Asp Lys Gly Val Asp Gly Phe

225 230 235 240

Arg Val Asp Met Ala Ser Ser Leu Val Lys Asn Asp Trp Gly Lys Lys
245 250 255

Glu Val Ser Lys Leu Trp Asn Glu Met Arg Glu Trp Lys Asp Lys Asn
260 265 270

Tyr Pro Glu Cys Val Leu Ile Ser Glu Trp Ser Asp Pro Ala Val Ala
275 280 285

Ile Pro Ala Gly Phe Asn Ile Asp Phe Met Ile His Phe Gly Ile Lys

290 295 300

Gly Tyr Pro Ser Leu Phe Phe Asp Arg Asn Thr Pro Trp Gly Lys Pro
305 310 315 320

Trp Pro Gly Gln Asp Ile Ser Lys Asp Tyr Lys Phe Cys Tyr Phe Asp
325 330 335

Lys Ala Gly Lys Gly Glu Val Lys Glu Phe Val Asp Asn Phe Ser Glu
340 345 350

Ala Tyr Asn Ala Thr Lys Asn Leu Gly Tyr Ile Ala Ile Pro Ser Ala

355 360 365

Asn His Asp Tyr Gln Arg Pro Asn Ile Gly Thr Arg Asn Thr Pro Glu
370 375 380

Gln Leu Lys Val Ala Met Thr Phe Phe Leu Thr Met Pro Gly Val Pro
385 390 395 400

Phe Ile Tyr Tyr Gly Asp Glu Ile Gly Met Lys Tyr Gln Met Asp Leu
405 410 415

Pro Ser Lys Glu Gly Ser Asn Glu Arg Ala Gly Thr Arg Thr Pro Met

420 425 430
Gln Trp Thr Ser Gly Pro Thr Ala Gly Phe Ser Thr Cys Asn Pro Ser
435 440 445
Gln Leu Tyr Phe Pro Val Asp Thr Glu Lys Gly Lys Leu Thr Val Glu
450 455 460
Ala Gln Gln Asn Asp Pro Arg Ser Leu Leu Asn Tyr Thr Arg Glu Leu
465 470 475 480
Thr Arg Leu Arg His Ser Gln Pro Ala Leu Arg Gly Asn Gly Glu Trp

485 490 495
Ile Leu Val Ser Lys Glu Ser Gln Pro Tyr Pro Met Val Tyr Lys Arg
500 505 510
Thr Ser Gly Gly Glu Thr Val Val Val Ala Ile Asn Pro Ser Asp Lys
515 520 525
Lys Val Ser Ala Asn Ile Ala His Leu Gly Lys Ala Lys Ser Leu Ile
530 535 540
Met Thr Gly Lys Ala Ser Tyr Lys Thr Gly Lys Thr Glu Asp Ala Val

545 550 555 560
Glu Leu Asn Gly Val Ser Ala Ala Val Phe Lys Ile Ala Glu
565 570

<210> 69

<211> 244

<212> PRT

<213> *Listeria monocytogenes*

<400> 69

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

Ile Ile Tyr Thr Leu Glu Leu Phe Asp Asn His Pro Gly Ile Asp Ala
35 40 45
Ile Val Val Ala Cys Ile Glu Ser Trp Ile Pro Phe Leu Glu Lys Gln
50 55 60

Leu Arg Lys Phe Glu Ile Asn Lys Val Val Lys Ile Val Pro Gly Gly
 65 70 75 80
 Glu Ser Gly Gln Ala Ser Ile Tyr Asn Gly Leu Cys Ala Ala Glu Ala
 85 90 95

Tyr Ile Lys Ser Lys Asn Val Ala Ser Glu Asp Thr Thr Val Leu Ile
 100 105 110
 His Asp Gly Val Arg Pro Leu Ile Thr Glu Glu Thr Ile Thr Asp Asn
 115 120 125
 Ile Asn Lys Val Ala Glu Val Gly Ser Cys Ile Thr Cys Ile Pro Ala
 130 135 140
 Thr Glu Thr Leu Val Val Lys Gln His Asp Gly Ser Leu Glu Ile Pro
 145 150 155 160

Ser Arg Ala Asp Ser Leu Ile Ala Arg Ala Pro Gln Ser Phe Leu Leu
 165 170 175
 Ser Asp Ile Leu Thr Ala His Arg Arg Ala Ile Asp Glu Lys Lys Asn
 180 185 190
 Asp Phe Ile Asp Ser Cys Thr Met Met Ser His Tyr Gly Tyr Arg Leu
 195 200 205
 Gly Thr Ile Ile Gly Pro Met Glu Asn Ile Lys Ile Thr Thr Pro Thr
 210 215 220

Asp Phe Phe Val Leu Arg Ala Met Val Lys Val His Glu Asp Gln Gln
 225 230 235 240
 Ile Phe Gly Leu

<210> 70

<211> 327

<212> PRT

<213> Escherichia coli

<400> 70

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

20 25 30
 Pro Leu His Glu Ile Ile Ile Gln Asp Asp Gly Ser Thr Asp Asn Thr

 35 40 45
 Trp Gln Ile Leu Glu Lys Tyr Glu Glu Lys Tyr Pro Leu Ile His Ile
 50 55 60
 Tyr His Asn Glu Gly Thr His Gly Val Asn Ala Asn Phe Leu Ser Ala
 65 70 75 80
 Met His Arg Thr Thr Gly Asp Phe Ile Ala Ile Ala Asp Gln Asp Asp
 85 90 95
 Ile Trp Glu Thr Asp Lys Ile Ala Asn Gln Met Thr Thr Ile Gly Asn

 100 105 110
 Lys Leu Leu Cys Ser Gly Leu Thr Arg Pro Phe Ser Ser Asp Gly Ser
 115 120 125
 Phe Ala Tyr Phe Asp Asn Arg Pro Arg Asn Val Ser Ile Phe Arg Met
 130 135 140
 Met Phe Leu Gly Leu Pro Gly His Thr Met Leu Phe Arg Arg Glu Leu
 145 150 155 160
 Leu Arg Met Met Pro Pro Val Thr His Ser Phe Phe Asn Val Ser Leu

 165 170 175
 Tyr Asp Ala Ala Leu Ser Ile Leu Ala Ala Ser His Asp Ser Ile Ala
 180 185 190
 Phe Cys Asn Lys Val Leu Val Asn Phe Arg Arg His Ala Asp Ala Thr
 195 200 205
 Thr Tyr Asn Asp Tyr Ser Arg Ser Leu Pro Ser Trp Gln Asn Gly Leu
 210 215 220
 Tyr Glu Leu Leu Trp Gly Leu Arg His Tyr His Gln Ala Arg Ser Ile

 225 230 235 240
 Ala Leu Pro Ile Tyr Arg Gly Lys Leu Ala Leu Met Glu Gly Ile Thr
 245 250 255
 Thr Asn Tyr His Asp Phe Ile Glu Ala Lys Ala Ile Met Arg Leu Glu
 260 265 270

Thr Gln Lys Gly Leu Trp Ala Phe Leu Arg Leu Gln Tyr Leu Leu Thr
275 280 285
Lys Asn His Gln Arg Leu Phe Gln Thr Ser Gly Gly Ser Phe Ile Lys
290 295 300
Met Ile Arg Ala Trp Leu Tyr Pro Val Met Gln Leu Tyr Met Tyr His
305 310 315 320
His Ala Leu Arg Arg Cys Lys
325
<210> 71
<211> 437
<212> PRT
<213> Enterobacter cloacae
<400> 71
Met Glu Ser Phe Ile Ile Glu Gly Gly His Arg Leu Ser Gly Thr Ile
1 5 10 15
Ala Pro Gln Gly Ala Lys Asn Glu Ala Leu Glu Val Ile Cys Ala Thr
20 25 30
Leu Leu Thr Thr Glu Glu Val Ile Ile Arg Asn Ile Pro Asn Ile Leu
35 40 45
Asp Val Asn Asn Leu Ile Lys Leu Leu Gln Asp Ile Gly Val Lys Val
50 55 60
Lys Lys Leu Gly Ala Asn Asp Phe Ser Phe Gln Ala Asp Glu Val Lys
65 70 75 80
Leu Asp Tyr Leu Glu Ser Ile Asp Phe Val Lys Lys Cys Ser Ser Leu
85 90 95
Arg Gly Ser Val Leu Met Ile Gly Pro Leu Leu Gly Arg Phe Gly Lys
100 105 110
Ala Thr Ile Ala Lys Pro Gly Gly Asp Lys Ile Gly Arg Arg Arg Leu
115 120 125
Asp Thr His Phe Leu Gly Phe Lys Asn Leu Gly Ala Arg Phe Val Arg
130 135 140

Ile Glu Asp Arg Asp Val Tyr Glu Ile Gln Ala Asp Lys Leu Val Gly

145 150 155 160

Asp Tyr Met Leu Leu Asp Glu Ala Ser Val Thr Gly Thr Ala Asn Ile

165 170 175

Ile Met Ser Ala Val Met Ala Glu Gly Thr Thr Thr Ile Tyr Asn Ala

180 185 190

Ala Cys Glu Pro Tyr Ile Gln Gln Leu Cys His Leu Leu Asn Ala Met

195 200 205

Gly Ala Lys Ile Thr Gly Ile Ala Ser Asn Leu Ile Thr Ile Glu Gly

210 215 220

Val Thr Ser Leu His Gly Ala Glu His Arg Ile Leu Pro Asp Met Ile

225 230 235 240

Glu Val Gly Ser Phe Ile Gly Met Ala Ala Met Val Gly Asp Gly Val

245 250 255

Arg Ile Lys Asp Val Ser Ile Pro Asn Leu Gly Leu Ile Leu Asp Thr

260 265 270

Phe Arg Arg Leu Gly Val Gln Ile Ile Glu Asp Glu Asp Asp Leu Ile

275 280 285

Ile Pro Arg Gln Asp His Tyr Val Ile Asp Ser Phe Ile Asp Gly Thr

290 295 300

Ile Met Thr Ile Ser Asp Ala Pro Trp Pro Gly Leu Thr Pro Asp Leu

305 310 315 320

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

325 330 335

Phe His Gln Lys Met Phe Glu Ser Arg Leu Phe Phe Val Asp Lys Leu

340 345 350

Ile Asp Met Gly Ala Gln Ile Ile Leu Cys Asp Pro His Arg Ala Val

355 360 365

Val Val Gly His Asp His Ala Lys Lys Leu Arg Ala Gly Arg Met Ser

370 375 380

Ser Pro Asp Ile Arg Ala Gly Ile Ala Leu Leu Ile Ala Ala Leu Thr

385						390						395						400
Ala	Glu	Gly	Thr	Ser	Arg	Ile	Asp	Asn	Ile	Ala	Gln	Ile	Asp	Arg	Gly			
					405						410						415	
Tyr	Glu	Asn	Ile	Glu	Gly	Arg	Leu	Asn	Ala	Leu	Gly	Ala	Lys	Val	Gln			
					420						425						430	
Arg	Val	Glu	Ile	Cys														
					435													
<210> 72																		
<211> 772																		
<212> PRT																		
<213> Escherichia coli																		
<400> 72																		
Met	Glu	Arg	Ser	Gly	Asn	Phe	Tyr	Lys	Ala	Ile	Arg	Leu	Gly	Tyr	Ile			
1					5					10					15			
Leu	Ile	Ser	Ile	Leu	Ile	Gly	Cys	Met	Ala	Tyr	Asn	Ser	Leu	Tyr	Glu			
					20						25						30	
Trp	Gln	Glu	Ile	Glu	Ala	Leu	Glu	Leu	Gly	Asn	Lys	Lys	Ile	Asp	Glu			
					35						40						45	
Leu	Arg	Lys	Glu	Ile	Asn	Asn	Ile	Asn	Ile	Gln	Met	Ile	Lys	Phe	Ser			
					50						55						60	
Leu	Leu	Gly	Glu	Thr	Ile	Leu	Glu	Trp	Asn	Asp	Lys	Asp	Ile	Glu	His			
65					70					75					80			
Tyr	His	Ala	Arg	Arg	Met	Ala	Met	Asp	Ser	Met	Leu	Cys	Arg	Phe	Lys			
					85						90						95	
Ala	Thr	Tyr	Pro	Ala	Glu	Arg	Ile	Asp	Ser	Val	Arg	His	Leu	Leu	Glu			
					100						105						110	
Asp	Lys	Glu	Arg	Gln	Met	Cys	Gln	Ile	Val	Gln	Ile	Leu	Glu	Gln	Gln			
					115						120						125	
Gln	Ala	Ile	Asn	Asp	Lys	Ile	Thr	Ser	Gln	Val	Pro	Val	Ile	Val	Gln			
					130						135						140	
Lys	Ser	Val	Gln	Glu	Gln	Pro	Lys	Lys	Ser	Lys	Arg	Lys	Gly	Phe	Leu			

145 150 155 160
 Gly Ile Phe Gly Lys Lys Glu Glu Ala Lys Pro Thr Val Thr Thr Thr
 165 170 175
 Met His Arg Ser Phe Asn Arg Asn Met Arg Thr Glu Gln Gln Ala Gln
 180 185 190
 Ser Arg Arg Leu Ser Val His Ala Asp Ser Leu Ala Ala Arg Asn Ala
 195 200 205
 Glu Leu Asn Arg Gln Leu Gln Gly Leu Val Val Gln Ile Asp Gly Lys

 210 215 220
 Val Gln Thr Asp Leu Gln Lys Arg Glu Ala Glu Ile Thr Ala Met Arg
 225 230 235 240
 Glu Arg Ser Phe Ile Gln Ile Gly Gly Leu Thr Gly Phe Val Ile Leu
 245 250 255
 Leu Leu Val Ile Ser Tyr Ile Ile Ile His Arg Asn Ala Asn Arg Ile
 260 265 270
 Lys Arg Tyr Lys Gln Glu Thr Ala Asp Leu Ile Glu Arg Leu Gln Gln

 275 280 285
 Met Ala Lys Arg Asn Glu Ala Leu Ile Thr Ser Arg Lys Lys Ala Val
 290 295 300
 His Thr Ile Thr His Glu Leu Arg Thr Pro Leu Thr Ala Ile Thr Gly
 305 310 315 320
 Tyr Ala Gly Leu Ile Gln Lys Asn Phe Asn Ala Asp Lys Thr Gly Met
 325 330 335
 Tyr Ile Arg Asn Ile Gln Gln Ser Ser Asp Arg Met Arg Glu Met Leu

 340 345 350
 Asn Thr Leu Leu Ser Phe Phe Arg Leu Asp Asp Gly Lys Glu Gln Pro
 355 360 365
 Asn Phe Ser Thr Cys Arg Ile Ser Ser Ile Ala His Thr Leu Glu Ser
 370 375 380
 Glu Phe Met Pro Ile Ala Ile Asn Lys Gly Leu Ala Leu Thr Val Thr
 385 390 395 400

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

405 410 415

Ile Gly Asn Asn Leu Leu Ser Asn Ala Ile Lys Phe Thr Glu Asn Gly

420 425 430

Ala Val Ser Leu Thr Met Gly Tyr Asp Asn Gly Met Leu Lys Leu Ile

435 440 445

Val Lys Asp Thr Gly Ser Gly Met Thr Glu Glu Glu Gln Gln Arg Val

450 455 460

Phe Gly Ala Phe Glu Arg Leu Ser Asn Ala Ala Ala Lys Asp Gly Phe

465 470 475 480

Gly Leu Gly Leu Ser Ile Val Gln Arg Ile Val Thr Met Leu Gly Gly

485 490 495

Thr Ile Gln Leu Lys Ser Glu Lys Gly Lys Gly Ser Arg Phe Thr Val

500 505 510

Glu Ile Pro Met Gln Ser Ala Glu Glu Leu Pro Glu Arg Ile Asn Lys

515 520 525

Thr Gln Ile His His Asn Arg Thr Leu His Asp Ile Val Ala Ile Asp

530 535 540

Asn Asp Lys Val Leu Leu Leu Met Leu Lys Glu Met Tyr Ala Gln Glu

545 550 555 560

Gly Ile His Cys Asp Thr Cys Thr Asn Ala Ala Glu Leu Met Glu Met

565 570 575

Ile Arg Arg Lys Glu Tyr Ser Leu Leu Leu Thr Asp Leu Asn Met Pro

580 585 590

Asp Ile Asn Gly Phe Glu Leu Leu Glu Leu Leu Arg Thr Ser Asn Val

595 600 605

Gly Asn Ser Arg Ile Ile Pro Ile Ile Val Thr Thr Ala Ser Gly Ser

610 615 620

Cys Asn Arg Glu Glu Leu Leu Glu Arg Gly Phe Ser Asp Cys Leu Leu

625 630 635 640

Lys Pro Phe Ser Ile Ser Glu Leu Met Glu Val Ser Asp Lys Cys Ala

645 650 655
Met Lys Gly Lys Gln Asn Glu Lys Pro Asp Phe Ser Ser Leu Leu Ser

660 665 670
Tyr Gly Asn Glu Ser Val Met Leu Asp Lys Leu Ile Ala Glu Thr Glu

675 680 685
Lys Glu Met Gln Ser Val Arg Asp Gly Glu Gln Arg Lys Asp Phe Gln

690 695 700
Glu Leu Asp Ala Leu Thr His His Leu Arg Ser Ser Trp Glu Ile Leu

705 710 715 720
Arg Ala Asp Gln Pro Leu Arg Glu Leu Tyr Lys Gln Leu His Gly Ser

725 730 735
Ala Val Pro Asp Tyr Glu Ala Leu Asn Asn Ala Val Thr Ala Val Leu

740 745 750
Asp Lys Gly Ser Glu Ile Ile Arg Leu Ala Lys Glu Glu Arg Arg Lys

755 760 765
Tyr Glu Asn Gly

770

<210> 73

<211> 321

<212> PRT

<213> Staphylococcus aureus

<400> 73

Met Lys Arg Ser Arg Phe Tyr Ile Thr Val Gly Leu Ile Leu Ser Leu
1 5 10 15

Thr Leu Leu Met Ser Ala Cys Gly Gln Lys Lys Ala Lys Asp Gly Arg
20 25 30

Thr Asp Thr Pro Thr Ser Gly Thr Ile Lys Phe Ala Ser Asp Glu Ser
35 40 45

Phe Ser Pro Ile Val Glu Glu Leu Leu Gln Asn Tyr Gln Phe Arg Tyr
50 55 60

Pro Gln Ala His Leu Leu Pro Ile Tyr Thr Asp Asp Asn Thr Gly Met

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

Gln

<210> 74

<211> 198

<212> PRT

<213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 74

Met Ala Gly Thr Lys Arg Ile Lys Thr Ala Leu Ile Ser Val Phe His

1 5 10 15
Lys Asp Gly Leu Asp Asp Leu Leu Lys Lys Leu Asp Glu Glu Gly Val

20 25 30
Gln Phe Leu Ser Thr Gly Gly Thr Gln Gln Phe Ile Glu Ser Leu Gly

35 40 45
Tyr Glu Cys Gln Lys Val Glu Asp Val Thr Ser Tyr Pro Ser Ile Leu

50 55 60
Gly Gly Arg Val Lys Thr Leu His Pro Lys Ile Phe Gly Gly Ile Leu

65 70 75 80
Ala Arg Arg Asp Asn Glu Glu Asp Gln Lys Gln Met Val Glu Tyr Thr

85 90 95
Ile Pro Ala Ile Asp Leu Val Ile Val Asp Leu Tyr Pro Phe Glu Gln

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

115 120 125
Ile Gly Gly Ile Ser Leu Ile Arg Ala Gly Ala Lys Asn Phe Lys Asp

130 135 140
Val Val Ile Val Pro Ser Lys Ala Glu Tyr Pro Val Leu Leu Gln Leu

145 150 155 160
Leu Asn Thr Lys Gly Ala Glu Thr Glu Ile Glu Asp Arg Lys Met Phe

165 170 175
Ala Glu Arg Ala Phe Gly Val Ser Ser His Tyr Asp Thr Ala Ile His

180 185 190
Ser Trp Phe Ala Ala Glu

195

<210> 75

<211> 472

<212> PRT

<213> Escherichia coli

<400> 75

Met Glu Glu Glu Lys Gly Gly Arg Ile Gly Gln Arg Pro Tyr Ile Leu

1 5 10 15

Lys Ile Ile Thr Glu Arg Asn Tyr Ile Ile Ile Ile Asp Met Lys Lys

20 25 30

Ala Lys Ile Leu Leu Phe Val Thr Ala Leu Val Ala Val Leu Thr Ser

35 40 45

Cys Gly Gly Gly Gln Lys Gly Leu Pro Thr Ser Asp Glu Tyr Pro Val

50 55 60

Ile Thr Ile Gly Ala Ser Asn Ala Gln Leu Lys Thr Thr Tyr Pro Ala

65 70 75 80

Thr Ile Lys Gly Val Gln Asp Val Glu Val Arg Pro Lys Val Ser Gly

85 90 95

Phe Ile Thr Lys Leu Asn Ile His Glu Gly Glu Tyr Val His Ala Gly

100 105 110

Gln Val Leu Phe Val Ile Asp Asn Ser Thr Tyr Gln Ala Ala Val Arg

115 120 125

Gln Ala Gln Ala Gln Val Asn Ser Ala Gln Ser Ala Val Ala Gln Ala

130 135 140

Lys Ala Asn Val Val Gln Ala Asn Ala Ser Leu Asn Ser Ala Asn Ala

145 150 155 160

Gln Ala Ala Thr Ser Arg Leu Thr Tyr Asn Asn Ser Gln Asn Leu Tyr

165 170 175

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

180 185 190

Tyr Glu Thr Ala Gln Ala Ser Val Arg Gln Ala Gln Ser Gly Ile Ala

195 200 205
 Ser Ala Gln Ala Ala Val Lys Gln Ala Glu Ala Gly Val Arg Gln Ala
 210 215 220
 Gln Ala Met Leu Ser Thr Ala Lys Asp Asn Leu Gly Phe Cys Tyr Val
 225 230 235 240
 Lys Ser Pro Ala Ser Gly Tyr Val Gly Ser Leu Pro Phe Lys Glu Asp

 245 250 255
 Ala Leu Val Ser Ala Ser Ser Ala Gln Pro Val Thr Thr Ile Ser Asn
 260 265 270
 Thr Ser Thr Ile Glu Val Tyr Phe Ser Met Thr Glu Ala Asp Val Leu
 275 280 285
 Lys Leu Ser Arg Thr Asp Asp Gly Leu Ser Asn Ala Ile Lys Lys Phe
 290 295 300
 Pro Ala Val Ser Leu Leu Leu Ala Asp Gly Ser Thr Tyr Asn His Glu

 305 310 315 320
 Gly Ala Ile Val Lys Thr Ser Gly Met Ile Asp Ala Thr Thr Gly Thr
 325 330 335
 Ile Asn Val Ile Ala Arg Phe Pro Asn Pro Glu His Leu Leu Lys Ser
 340 345 350
 Gly Gly Ser Gly Lys Ile Val Ile Ala Lys Asn Asn Asn Arg Ala Leu
 355 360 365
 Leu Ile Pro Gln Glu Ala Val Thr Gln Val Gln Asn Lys Met Phe Val

 370 375 380
 Tyr Lys Val Asp Ala Lys Asp Lys Val His Tyr Ser Glu Ile Thr Val
 385 390 395 400
 Asp Pro Gln Asn Asp Gly Ile Asn Tyr Ile Val Thr Ser Gly Leu Lys
 405 410 415
 Met Gly Glu Arg Ile Val Ser Lys Gly Val Ser Ser Leu Glu Asp Gly
 420 425 430
 Ala Lys Ile Lys Ala Leu Thr Pro Ala Glu Tyr Glu Glu Ala Ile Lys

 435 440 445

Lys Ala Glu Lys Leu Gly Glu Asn Gln Ser Ser Ala Ser Gly Phe Leu
450 455 460

Lys Thr Met Lys Gly Asp Ser Lys
465 470

<210> 76

<211> 292

<212> PRT

<213> Bacillus anthracis

<400> 76

Met Ala Lys Arg Arg Asn Lys Ala Arg Ser His His Ser Leu Gln Val
1 5 10 15

Val Thr Leu Cys Ile Ser Thr Ala Met Val Leu Ile Leu Ile Gly Met

20 25 30

Val Val Leu Thr Val Phe Thr Ser Arg Asn Leu Ser Ser Tyr Val Lys
35 40 45

Glu Asn Leu Thr Val Thr Met Ile Leu Gln Pro Asp Met Ser Thr Glu
50 55 60

Glu Ser Ala Ala Leu Cys Gln Arg Ile Arg Ser Leu His Tyr Ile Asn
65 70 75 80

Ser Leu Asn Phe Ile Ser Lys Glu Gln Ala Leu Lys Glu Gly Thr Arg

85 90 95

Glu Leu Gly Ala Asn Pro Ala Glu Phe Ala Gly Gln Asn Pro Phe Thr
100 105 110

Gly Glu Ile Glu Leu Gln Leu Lys Ala Asn Tyr Ala Asn Asn Asp Ser
115 120 125

Ile Lys Asn Ile Glu Arg Glu Leu Arg Thr Tyr Arg Gly Val Ser Asp
130 135 140

Ile Thr Tyr Pro Gln Asn Leu Val Glu Ser Val Asn His Thr Leu Gly

145 150 155 160

Lys Ile Ser Leu Val Leu Leu Val Ile Ala Ile Leu Leu Thr Ile Val
165 170 175

Ser Phe Ser Leu Met Asn Asn Thr Ile Arg Leu Ser Ile Tyr Ala Arg

180 185 190
 Arg Phe Ser Ile His Thr Met Lys Leu Val Gly Ala Ser Trp Gly Phe
 195 200 205
 Ile Arg Ala Pro Phe Leu Arg Arg Ala Val Met Glu Gly Leu Val Ser

 210 215 220
 Ala Leu Leu Ala Ile Ala Val Leu Gly Val Gly Leu Cys Leu Leu Tyr
 225 230 235 240
 Asp Tyr Glu Pro Asp Ile Thr Lys Val Leu Ser Trp Asp Val Leu Val
 245 250 255
 Ile Thr Ala Gly Val Met Leu Ala Phe Gly Val Leu Ile Ala Thr Phe
 260 265 270
 Cys Ser Trp Leu Ser Val Asn Lys Phe Leu Arg Met Lys Ala Gly Asp

 275 280 285
 Leu Tyr Lys Ile
 290
 <210> 77
 <211> 828
 <212> PRT
 <213> Campylobacter jejuni
 <400> 77
 Met Lys Leu Ser Asp Leu Lys Thr Gly Glu Thr Gly Val Ile Val Lys
 1 5 10 15
 Val Leu Gly His Gly Gly Phe Arg Lys Arg Ile Ile Glu Met Gly Phe
 20 25 30
 Ile Gln Gly Lys Gln Val Glu Val Leu Leu Asn Ala Pro Leu Arg Asp
 35 40 45

 Pro Val Lys Tyr Lys Ile Met Gly Tyr Glu Val Ser Leu Arg His Ser
 50 55 60
 Glu Ala Asp Gln Ile Glu Val Ile Ser Ala Glu Glu Ala Arg Gln Leu
 65 70 75 80
 Glu Gln Ala Lys Ala Asp Asn Glu Pro Gln Gln Gly Ala Leu Ser Asn
 85 90 95

Asn Ile Pro Asp Glu Ser Asp His Ala Leu Thr Pro Phe Glu Leu Thr
100 105 110

Asp Ala Ala Asn Arg Lys Ser Lys Val Ile Asn Val Ala Leu Val Gly
115 120 125

Asn Pro Asn Cys Gly Lys Thr Ser Leu Phe Asn Phe Ala Ser Gly Ala
130 135 140

His Glu Arg Val Gly Asn Tyr Ser Gly Val Thr Val Asp Ala Lys Val
145 150 155 160

Gly Arg Ala Asn Tyr Glu Gly Tyr Glu Phe His Leu Val Asp Leu Pro
165 170 175

Gly Thr Tyr Ser Leu Ser Ala Tyr Ser Pro Glu Glu Leu Tyr Val Arg
180 185 190

Lys Gln Leu Val Glu Lys Thr Pro Asp Val Val Ile Asn Val Ile Asp
195 200 205

Ala Ser Asn Leu Glu Arg Asn Leu Tyr Leu Thr Thr Gln Leu Ile Asp
210 215 220

Met His Val Arg Met Val Cys Ala Leu Asn Met Phe Asp Glu Thr Glu
225 230 235 240

Gln Arg Gly Asp Asn Ile Asp Tyr Gln Lys Ile Ser Glu Leu Phe Gly
245 250 255

Ile Pro Met Val Pro Thr Val Phe Thr Asn Gly Arg Gly Val Lys Glu
260 265 270

Leu Phe His Gln Val Ile Ala Val Tyr Glu Gly Lys Glu Asp Glu Thr
275 280 285

Ser Gln Phe Arg His Ile His Ile Asn His Gly His Glu Leu Glu Gly
290 295 300

Gly Ile Lys Asn Ile Gln Glu His Leu Arg Ala Tyr Pro Asp Ile Cys
305 310 315 320

Gln Arg Tyr Ser Thr Arg Tyr Leu Ala Ile Lys Leu Leu Glu His Asp
325 330 335

Lys Asp Val Glu Glu Leu Ile Lys Pro Leu Lys Asp Ser Asp Glu Ile

340 345 350
 Phe Lys His Arg Asp Ile Ala Ala Gln Arg Val Lys Glu Glu Thr Gly
 355 360 365

 Asn Glu Ser Glu Thr Ala Ile Met Asp Ala Lys Tyr Gly Phe Ile His
 370 375 380
 Gly Ala Leu Glu Glu Ala Asp Tyr Ser Thr Gly Gln Lys Lys Asp Thr
 385 390 395 400
 Tyr Gln Thr Thr His Phe Ile Asp Gln Ile Leu Thr Asn Lys Tyr Phe
 405 410 415
 Gly Phe Pro Ile Phe Phe Leu Ile Leu Phe Ile Met Phe Thr Ala Thr
 420 425 430

 Phe Val Ile Gly Gln Tyr Pro Met Asp Trp Ile Asp Gly Gly Val Ser
 435 440 445
 Trp Leu Gly Asp Phe Ile Ser Ser Asn Met Pro Asp Gly Pro Val Lys
 450 455 460
 Asp Met Leu Val Asp Gly Ile Ile Gly Gly Val Gly Ala Val Ile Val
 465 470 475 480
 Phe Leu Pro Gln Ile Leu Ile Leu Tyr Phe Phe Ile Ser Tyr Met Glu
 485 490 495

 Asp Ser Gly Tyr Met Ala Arg Ala Ala Phe Ile Met Asp Lys Leu Met
 500 505 510
 His Lys Met Gly Leu His Gly Lys Ser Phe Ile Pro Leu Ile Met Gly
 515 520 525
 Phe Gly Cys Asn Val Pro Ala Val Met Ala Thr Arg Thr Ile Glu Ser
 530 535 540
 Arg Arg Ser Arg Leu Val Thr Met Leu Ile Leu Pro Leu Met Ser Cys
 545 550 555 560

 Ser Ala Arg Leu Pro Ile Tyr Val Met Ile Thr Gly Ser Phe Phe Ala
 565 570 575
 Leu Lys Tyr Arg Ser Leu Ala Met Leu Ser Leu Tyr Val Ile Gly Ile
 580 585 590

Leu Met Ser Val Ile Met Ser Arg Val Phe Ser Arg Phe Leu Val Lys

595 600 605

Gly Glu Asp Thr Pro Phe Val Met Glu Leu Pro Pro Tyr Arg Phe Pro

610 615 620

Thr Trp Lys Ala Ile Gly Arg His Thr Trp Glu Lys Gly Lys Gln Tyr

625 630 635 640

Leu Lys Lys Met Gly Gly Ile Ile Leu Val Ala Ser Ile Ile Val Trp

645 650 655

Ala Leu Gly Tyr Phe Pro Leu Pro Asp Lys Pro Asp Met Gly Gln Gln

660 665 670

Glu Arg Gln Glu His Ser Phe Ile Gly Gln Ile Gly His Ala Val Glu

675 680 685

Pro Val Phe Arg Pro Gln Gly Phe Asn Trp Lys Leu Asp Val Gly Leu

690 695 700

Leu Ala Gly Val Gly Ala Lys Glu Ile Val Ala Ser Thr Met Gly Val

705 710 715 720

Leu Tyr Ser Asn Asp Asp Ser Phe Lys Asp Asp Asn Ser Phe Ser Ser

725 730 735

Glu Gly Gly Lys Tyr Val Lys Leu His Lys Gln Ile Thr Gln Asp Val

740 745 750

Ala Asn Leu His Gly Val Ser Tyr Asn Glu Ala Glu Pro Ile Ala Thr

755 760 765

Leu Thr Ala Phe Cys Phe Leu Leu Phe Val Leu Leu Tyr Phe Pro Cys

770 775 780

Ile Ala Thr Ile Ala Ala Ile Lys Gly Glu Thr Gly Ser Trp Gly Trp

785 790 795 800

Ala Leu Phe Ala Ala Gly Tyr Thr Thr Leu Leu Ala Trp Val Val Ser

805 810 815

Ala Ile Val Phe Gln Val Gly Met Leu Phe Ile Gly

820 825

<210> 78

<211> 566

<212> PRT

<213> Streptococcus pneumoniae

<400> 78

Met Lys Lys Asn Leu Leu Lys Ala Val Leu Pro Ala Ser Leu Ala Leu

1 5 10 15

Phe Ala Val Thr Phe Gly Ser Cys Ser Gln Asp Gly Gln Leu Thr Gly

20 25 30

Thr Lys Glu Asp Thr Gly Glu Arg Val Leu Asp Asn Thr Arg Glu Ile

35 40 45

Gln Asn Tyr Leu Arg Thr Leu Pro Leu Ala Pro Met Met Ser Arg Ala

50 55 60

Ser Asp Pro Val Pro Ser Asp Asp Gly Thr Thr Val Pro Val Asp Glu

65 70 75 80

Gly Thr Ser Lys Thr Glu Glu Lys Gly Val Leu Asn Gly Ile Pro Gly

85 90 95

Ser Trp Val Lys Thr Thr Arg Arg Tyr Lys Met Thr Gln Ala Phe Asp

100 105 110

Glu Ser Phe Leu Phe Asp Pro Thr Ser Asp Ile Val Tyr Pro Gly Cys

115 120 125

Val Leu Lys Gly Gly Thr Ile Ala Asn Gly Thr Tyr Ala Ile Ile Thr

130 135 140

Ser His Glu Thr Gly Asp Val Thr Phe Ser Ile Asn Leu Ser Pro Ala

145 150 155 160

Asn Pro Gln Glu Ala Arg Glu Thr Ser Ala Thr Val His Asn Ile Arg

165 170 175

Lys Ser Glu Tyr Gln Glu Val Trp Asn Lys Trp Ala Asn Met Gln Trp

180 185 190

Lys Glu Ser Pro Ile Thr Thr Ile Glu Ser Val Glu Lys Ile Asn Ser

195 200 205

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

210 215 220

Ala Asn Gly Ser Leu Asn Phe Gly Phe Asn Phe Asn Lys Lys Lys Asn
225 230 235 240

His Ile Leu Ala Arg Leu Ile Gln Lys Tyr Phe Ser Val Ser Thr Asp
245 250 255

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

Asp Gly Tyr Gln Pro Val Tyr Ile Ser Asn Ile Asn Tyr Gly Arg Ile
275 280 285

Ile Tyr Leu Ser Val Glu Ser Asp Glu Asp Glu Lys Val Val Asp Glu
290 295 300

Ala Ile Asn Phe Ala Met Asn Gln Ile Lys Gly Val Asp Val Ser Val
305 310 315 320

Ser Ala Asp Gln Ser Leu His Tyr Arg Lys Val Leu Ala Asn Cys Asp
325 330 335

Ile Arg Ile Thr Val Leu Gly Gly Gly Gln Thr Ile Gln Lys Glu Val
340 345 350

Leu Lys Gly Asp Ile Asp Ser Phe Gln Arg Phe Leu Asn Ala Asp Ile
355 360 365

Pro Met Glu Gln Met Ser Pro Ile Ser Phe Ser Leu Arg Tyr Ala Val
370 375 380

Asp Asn Ser Gln Ala Arg Val Val Thr Ser Asn Glu Phe Thr Val Thr
385 390 395 400

Gln Arg Asp Phe Val Pro Glu Phe Lys Lys Val Arg Met Gln Leu Gln
405 410 415

Val Leu Gly Phe Ser Gly Thr Asn Thr Gly Pro Phe Pro Asn Leu Asp
420 425 430

Arg Glu Ala Gly Leu Trp Gly Ser Ile Ser Leu Ser Leu Asn Gly Gln
435 440 445

Asp Asn Glu Leu Val Lys Ile Ser Gln Ser Asn Pro Phe Phe Phe Asn
450 455 460

Tyr Arg Glu Lys Lys Glu Thr Met His Pro Ile Gly Phe Gly Gly Ile

465					470					475					480
Val	Thr	Val	Glu	Phe	Asp	Lys	Asp	Pro	Asn	Glu	Ser	Leu	Glu	Asp	Phe
					485					490					495
Val	Asp	His	Gln	Lys	Met	Thr	Phe	Val	Ser	Asp	Leu	His	Ser	Thr	Arg
				500					505					510	
Ser	Ile	Tyr	Asn	Tyr	Asn	Phe	Gly	Arg	Thr	Thr	Phe	Thr	His	Thr	Leu
				515					520					525	
Gly	Thr	Leu	Tyr	Thr	Lys	Tyr	Lys	Gly	Asp	Asp	Pro	Ile	Phe	Val	Leu
				530					535					540	
Glu	Ser	Asn	Asn	Lys	Asn	Val	Lys	Ile	His	Thr	Tyr	Val	Lys	Val	Leu
545						550									560

Asp Met Lys Phe Phe Asn
565

<210> 79

<211> 922

<212> PRT

<213> Prevotella histicola

<400> 79

Met Thr Lys Phe Ile Tyr Ala Met Ser Leu Phe Leu Leu Ala Ala Ile
1 5 10 15
Ser Ile Lys Ala Gln Pro Ile Gln Lys Thr Ser Gly Cys Leu Leu His
20 25 30
Gly Ser Val Val Ser Ser Thr Asp Ala Thr Ala Ile Ala Gly Ala Thr
35 40 45

Val	Arg	Leu	Tyr	Gln	Leu	Lys	Lys	Leu	Val	Gly	Gly	Thr	Val	Ser	Asp
50						55					60				
Ala	Ser	Gly	Asn	Phe	Asp	Val	Lys	Cys	Pro	Ser	Ser	Gly	Ser	Leu	Gln
65					70					75				80	
Leu	Arg	Ile	Thr	Ala	Val	Gly	Phe	Lys	Glu	Val	Asp	Thr	Thr	Leu	Asn
				85					90					95	
Val	Pro	Thr	Val	Thr	Pro	Leu	Ser	Ile	Tyr	Met	Arg	Ala	Gly	Lys	His

100	105	110	
Ala Met Asp Glu Val Thr Val Thr Ala Ser Glu Lys Arg Gly Met Thr			
115	120	125	
Ser Thr Thr Val Ile Gly Gln Thr Ala Met Glu His Leu Gln Pro Ser			
130	135	140	
Ser Phe Ala Asp Leu Leu Ala Leu Leu Pro Gly Gly Met Thr Lys Ile			
145	150	155	160
Pro Ala Leu Gly Ser Ala Asn Val Ile Thr Leu Arg Glu Ala Gly Pro			
165	170	175	
Pro Ser Ser Gln Tyr Ala Thr Ser Ser Leu Gly Thr Lys Phe Val Ile			
180	185	190	
Asp Gly Gln Ala Ile Gly Thr Asp Ala Asn Met Gln Tyr Ile Ala Gly			
195	200	205	
Ser Phe Gln Gly Asp Ala Asp Asn Ser Arg Asn His Val Ser Tyr Gly			
210	215	220	
Val Asp Met Arg Glu Ile Pro Thr Asp Asn Ile Glu Lys Val Glu Val			
225	230	235	240
Val Arg Gly Ile Pro Ser Val Lys Tyr Gly Glu Leu Thr Ser Gly Leu			
245	250	255	
Ile Asn Ile Thr Arg Lys Arg Ser Gln Ser Pro Leu Leu Leu Arg Leu			
260	265	270	
Lys Ala Asp Glu Tyr Gly Lys Leu Val Ser Val Gly Lys Gly Phe Leu			
275	280	285	
Leu Ser Gly Lys Trp Asn Leu Asn Val Asp Gly Gly Leu Leu Asp Ala			
290	295	300	
Arg Lys Glu Pro Arg Asn Arg Phe Glu Thr Tyr Arg Arg Leu Thr Phe			
305	310	315	320
Ser Ala Arg Leu Arg Arg Lys Trp Asn Leu Gly Glu Arg Tyr Val Leu			
325	330	335	
Glu Trp Ser Gly Ala Thr Asp Tyr Ser Leu Asn Ile Asp Asn Val Lys			
340	345	350	

Thr Asp Pro Glu Ile Gln Ile His Arg Glu Asp Ser Tyr Arg Ser Ser
355 360 365

Tyr Leu Lys Met Gly Met Asn His Arg Leu Leu Leu Arg Arg Lys Ala
370 375 380

Leu Val Gly Leu Gln Ser Val Ser Leu Ala Tyr Ser Ala Ser Leu Ala
385 390 395 400

Ser Asp Arg Ile His Gln Thr Glu Ala Val Ala Leu Gln Arg Asp Tyr
405 410 415

Val Val Pro Leu Ala Tyr Glu Gly Gly Glu Tyr Asp Gly Leu Phe Leu
420 425 430

Pro Met Gln Tyr Leu Cys Asp Tyr Arg Val Glu Gly Lys Pro Phe Tyr
435 440 445

Ser Thr Leu Arg Gly Glu Thr Glu Trp Leu Ala Arg Thr Ser Phe Ile
450 455 460

Ser His His Ile Thr Ala Gly Gly Glu Phe Leu Leu Asn Lys Asn Tyr
465 470 475 480

Gly Arg Gly Gln Ile Phe Asp Ile Thr Lys Pro Leu His Ala Ser Thr
485 490 495

Ala Arg Arg Pro Arg Ser Tyr Lys Asp Ile Pro Ala Thr Asp Ile Leu
500 505 510

Ser Phe Tyr Ala Glu Asp Lys Ala Thr Met Pro Ile Gly Lys His Gln
515 520 525

Leu Thr Val Met Ala Gly Leu Arg Thr Thr Gln Met Leu Asn Ile Pro
530 535 540

Ala Ser Tyr Ala Val His Gly Lys Leu Phe Thr Asp Thr Arg Val Asn
545 550 555 560

Val Gln Trp Asp Phe Pro Ser Phe Leu Gly Phe Lys Ser Phe Val Ser
565 570 575

Gly Gly Leu Gly Met Met Thr Lys Met Pro Thr Val Leu Asp Leu Tyr
580 585 590

Pro Asp Tyr Val Tyr Lys Asp Ile Thr Glu Met Asn Tyr Trp Asp Ile

595 600 605
 Arg Pro Ala Tyr Lys Arg Ile His Ile Arg Thr Tyr Lys Leu Asn Gln
 610 615 620

 Val Asn Pro Asp Leu Arg Pro Ala Arg Asn Lys Lys Trp Glu Ile Arg
 625 630 635 640
 Leu Gly Met Asp Lys Gly Ala His His Phe Ser Val Thr Tyr Phe His
 645 650 655
 Glu Asp Met Lys Asp Gly Phe Arg Ser Thr Thr Thr Met Arg Pro Phe
 660 665 670
 Ile Tyr Lys Arg Tyr Asp Thr Ser Val Ile Asn Pro Ser Ala Leu Thr
 675 680 685

 Gly Pro Pro Ser Leu Ala Ser Leu Pro Val Val Thr Asp Thr Leu Leu
 690 695 700
 Asp Gly Tyr Gly Arg Thr Glu Asn Gly Ser Arg Ile Thr Lys Gln Gly
 705 710 715 720
 Ile Glu Phe Gln Tyr Ser Ser Pro Arg Ile Pro Val Ile Gln Thr Arg
 725 730 735
 Ile Thr Val Asn Gly Ala Trp Phe Arg Thr Leu Tyr Glu Asn Ser Ile
 740 745 750

 Pro Leu Phe Arg Ser Ala Pro Asn Val Val Val Gly Thr Val Ala Ile
 755 760 765
 Ala Asp Arg Tyr Ala Gly Tyr Tyr Met Ser Thr Asp Lys Tyr Asp Lys
 770 775 780
 Gln Ile Phe Thr Ser Asn Phe Ile Phe Asp Ser Tyr Val Asp Lys Leu
 785 790 795 800
 Gly Leu Ile Leu Ser Ala Thr Ala Glu Cys Phe Trp Met Ser Asn Thr
 805 810 815

 Lys Arg Pro Ala Thr Ser Ser Thr Pro Met Gly Tyr Met Asp Ile Thr
 820 825 830
 Gly Thr Val His Pro Tyr Val Glu Ala Asp Gln Ser Asp Pro Tyr Leu
 835 840 845

Arg Trp Leu Val Leu Thr Gly Thr Ala Gly Gln Asp Met Asp Tyr Arg
850 855 860

Glu Arg Ser Tyr Met Leu Val Asn Phe Lys Ala Thr Lys Arg Phe Gly
865 870 875 880

Arg His Leu Ser Leu Ser Phe Phe Ala Asp Arg Val Phe Tyr Val Ala
885 890 895

Pro Asp Tyr Glu Val Asn Gly Phe Ile Val Arg Arg Thr Phe Ser Pro
900 905 910

Tyr Phe Gly Met Glu Ile Gly Leu Lys Ile
915 920

<210> 80

<211> 257

<212> PRT

<213> Escherichia coli

<400> 80

Met Leu Ile Asp Phe Lys Lys Val Asn Ile Tyr Gln Asp Glu Arg Leu
1 5 10 15

Ile Leu Lys Asp Ile Asp Phe Gln Ala Thr Glu Gly Glu Phe Ile Tyr
20 25 30

Leu Ile Gly Arg Val Gly Ser Gly Lys Ser Ser Leu Leu Lys Thr Phe
35 40 45

Tyr Gly Glu Leu Asp Ile Asp Gln Glu Asp Ala Glu Lys Ala Glu Val
50 55 60

Leu Gly Glu Ser Val Leu Asp Ile Lys Gln Lys Arg Ile Pro Ala Leu
65 70 75 80

Arg Arg Gln Met Gly Ile Ile Phe Gln Asp Phe Gln Leu Leu His Asp
85 90 95

Arg Ser Val Ala Lys Asn Leu Lys Phe Val Leu Gln Ala Thr Gly Trp
100 105 110

Lys Asp Lys Glu Lys Ile Lys Gln Arg Ile Lys Glu Val Leu Glu Gln
115 120 125

Val Gly Met Ile Asp Lys Ala Ala Lys Met Pro Ser Glu Leu Ser Gly

130 135 140

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

145 150 155 160

Lys Ile Ile Leu Ala Asp Glu Pro Thr Gly Asn Leu Asp Pro Glu Thr

165 170 175

Ala Ser Asn Ile Val Ser Ile Leu Lys Asp Thr Cys Lys Asn Gly Thr

180 185 190

Thr Val Ile Met Ser Thr His Asn Ile Asn Leu Leu Ser Gln Phe Pro

195 200 205

Gly Lys Val Tyr Arg Cys Met Glu Gln Ala Leu Val Pro Val Thr Asn

210 215 220

Glu Ala Gln Thr Lys Asp Leu Glu Glu Asp Ser Thr Ser Val Glu Pro

225 230 235 240

Leu Ile Glu Pro Val Leu Glu Glu Glu Ala Gln Ala Glu Asp Ser Lys

245 250 255

Glu

<210> 81

<211> 508

<212> PRT

<213> Lactococcus lactis

<400> 81

Met Phe Glu Asn Gln Pro Lys Ala Leu Tyr Ala Leu Ala Leu Ala Asn

1 5 10 15

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

20 25 30

Phe Leu Arg Ala Asn Phe Gly Leu Glu Pro Gly Thr Ala Gly Leu Ile

35 40 45

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

50 55 60

Ile Met Ala Asp Lys Phe Gly Tyr Gly Lys Met Val Thr Ile Gly Ile

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

Ala Tyr Lys Tyr Met Asn Val Asn Gly Gln Val Glu Val Ser Ala Pro

325 330 335

Ile Phe Gln Gln Phe Asn Pro Phe Tyr Val Val Ala Leu Thr Pro Ile

340 345 350

Ser Met Ala Ile Phe Gly Ser Leu Ala Ala Lys Gly Lys Glu Pro Ser

355 360 365

Ala Pro Arg Lys Ile Ala Tyr Gly Met Ile Val Ala Gly Cys Ala Tyr

370 375 380

Leu Leu Met Val Leu Ala Ser Gln Gly Leu Leu Thr Pro His Glu Gln

385 390 395 400

Lys Leu Ala Lys Ala Ala Gly Glu Thr Val Pro Phe Ala Ser Ala Asn

405 410 415

Trp Leu Ile Gly Thr Tyr Leu Val Leu Thr Phe Gly Glu Leu Leu Leu

420 425 430

Ser Pro Met Gly Ile Ser Phe Val Ser Lys Val Ala Pro Pro Lys Tyr

435 440 445

Lys Gly Ala Met Met Gly Gly Trp Phe Val Ala Thr Ala Ile Gly Asn

450 455 460

Ile Leu Val Ser Val Gly Gly Tyr Leu Trp Gly Asp Leu Ser Leu Thr

465 470 475 480

Val Val Trp Thr Val Phe Ile Val Leu Cys Leu Val Ser Ala Ser Phe

485 490 495

Met Phe Leu Met Met Lys Arg Leu Glu Lys Val Ala

500 505

<210> 82

<211> 492

<212> PRT

<213> Myroides odoratus

<400> 82

Met Lys Lys Ile Leu Ile Phe Val Ala Gly Leu Cys Met Ser Leu Ala

1 5 10 15

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

260 265 270
Ala His Phe Leu Lys Thr Leu Asp Glu Gln Val Gly Lys Gly Asn Tyr
275 280 285
Leu Leu Phe Leu Thr Ala Asp His Gly Ala Ala His Asn Tyr Asn Tyr
290 295 300
Met Lys Glu His Arg Ile Pro Ala Gly Gly Trp Asp Tyr Arg Gln Ser
305 310 315 320
Val Lys Asp Leu Asn Gly Tyr Leu Gln Gly Lys Phe Gly Ile Ala Pro

325 330 335
Val Met Ala Glu Asp Asp Tyr Gln Phe Phe Leu Asn Asp Ser Leu Ile
340 345 350
Ala Ala Ser Gly Leu Lys Lys Gln Gln Ile Ile Asp Glu Ser Val Glu
355 360 365
Tyr Leu Lys Lys Asp Pro Arg Tyr Leu Tyr Val Phe Asp Glu Glu Arg
370 375 380
Ile Ser Glu Val Thr Met Pro Gln Trp Ile Lys Glu Arg Met Ile Asn

385 390 395 400
Gly Tyr Phe Arg Gly Arg Ser Gly Glu Ile Gly Val Val Thr Arg Pro
405 410 415
Gln Val Phe Gly Ala Lys Asp Ser Pro Thr Tyr Lys Gly Thr Gln His
420 425 430
Gly Gln Pro Phe Pro Tyr Asp Thr His Ile Pro Phe Leu Leu Tyr Gly
435 440 445
Trp Asn Val Lys His Gly Ala Thr Thr Gln Gln Thr Tyr Ile Val Asp

450 455 460
Ile Ala Pro Thr Val Cys Ala Met Leu His Ile Gln Met Pro Asn Gly
465 470 475 480
Cys Ile Gly Thr Ala Arg Asn Met Ala Leu Gly Asn
485 490

<210> 83

<211> 1138

<212> PRT

<213> Staphylococcus epidermidis

<400> 83

Met Asp Arg Gln Val Phe Gln Thr Asp Ser Arg Gln Arg Trp Asn Arg
1 5 10 15

Phe Lys Trp Thr Leu Arg Val Leu Ile Thr Ile Ala Ile Leu Leu Gly
20 25 30

Val Val Phe Val Ala Met Phe Ala Leu Glu Gly Ser Pro Gln Met Pro
35 40 45

Phe Arg His Asp Tyr Arg Ser Val Val Ser Ala Ser Glu Pro Leu Leu
50 55 60

Lys Asp Asn Lys Arg Ala Glu Val Tyr Lys Ser Phe Arg Asp Phe Phe
65 70 75 80

Lys Glu Gln Lys Met His Ser Asn Tyr Ala Lys Val Ala Ala Arg Gln
85 90 95

His Arg Phe Val Gly His Thr Asp Asn Val Thr Gln Lys Tyr Ile Lys
100 105 110

Glu Trp Thr Asp Pro Arg Met Gly Ile Arg Ser Ala Trp Tyr Val Asn
115 120 125

Trp Asp Lys His Ala Tyr Ile Ser Leu Lys Asn Asn Leu Lys Asn Leu
130 135 140

Asn Met Val Leu Pro Glu Trp Tyr Phe Ile Asn Pro Lys Thr Asp Arg
145 150 155 160

Ile Glu Ala Arg Ile Asp Gln Arg Ala Leu Lys Leu Met Arg Arg Ala
165 170 175

His Ile Pro Val Leu Pro Met Leu Thr Asn Asn Tyr Asn Ser Ala Phe
180 185 190

Arg Pro Glu Ala Ile Gly Arg Ile Met Arg Asp Ser Thr Lys Arg Met
195 200 205

Gly Met Ile Asn Glu Leu Val Ala Ala Cys Lys His Asn Gly Phe Ala
210 215 220

Gly Ile Asn Leu Asp Leu Glu Glu Leu Asn Ile Asn Asp Asn Ala Leu

225 230 235 240
 Leu Val Thr Leu Val Lys Asp Phe Ala Arg Val Phe His Ala Asn Gly
 245 250 255
 Leu Tyr Val Thr Gln Ala Val Ala Pro Phe Asn Glu Asp Tyr Asp Met
 260 265 270

 Gln Glu Leu Ala Lys Tyr Asp Asp Tyr Leu Phe Leu Met Ala Tyr Asp
 275 280 285
 Glu Tyr Asn Ala Gly Ser Gln Ala Gly Pro Val Ser Ser Gln Arg Trp
 290 295 300
 Val Glu Lys Ala Thr Asp Trp Ala Ala Lys Asn Val Pro Asn Asp Lys
 305 310 315 320
 Ile Val Leu Gly Met Ala Thr Tyr Gly Tyr Asn Trp Ala Gln Gly Gln
 325 330 335

 Gly Gly Thr Thr Met Ser Phe Asp Gln Thr Met Ala Thr Ala Leu Asn
 340 345 350
 Ala Gly Ala Lys Val Asn Phe Asn Asp Asp Thr Tyr Asn Leu Asn Phe
 355 360 365
 Ser Tyr Gln Asp Glu Asp Asp Gly Thr Leu His Gln Val Phe Phe Pro
 370 375 380
 Asp Ala Val Thr Thr Phe Asn Ile Met Arg Phe Gly Ala Thr Tyr His
 385 390 395 400

 Leu Ala Gly Phe Gly Leu Trp Arg Leu Gly Thr Glu Asp Ser Arg Ile
 405 410 415
 Trp Lys Tyr Tyr Gly Lys Asp Leu Ser Trp Glu Ser Ala Ala Arg Met
 420 425 430
 Pro Ile Ala Lys Ile Met Gln Leu Ser Gly Thr Asp Asp Val Asn Phe
 435 440 445
 Val Gly Ser Gly Glu Val Leu Asn Val Thr Ser Glu Pro His Ala Gly
 450 455 460

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

Arg Tyr Leu Ser Leu Pro Ala Thr Tyr Thr Val Gln Arg Leu Gly Lys
485 490 495

Cys Lys Glu Lys Gln Leu Val Leu Thr Phe Asp Asp Gly Pro Asp Ser
500 505 510

Arg Trp Thr Pro Lys Val Leu Ser Ile Leu Lys His Tyr Lys Val Pro
515 520 525

Ala Ala Phe Phe Met Val Gly Leu Gln Ile Glu Lys Asn Ile Pro Ile
530 535 540

Val Lys Asp Val Phe Asn Gln Gly Cys Thr Ile Gly Asn His Thr Phe
545 550 555 560

Thr His His Asn Met Ile Glu Asn Ser Asp Arg Arg Ser Phe Ala Glu
565 570 575

Leu Lys Leu Thr Arg Met Leu Ile Glu Ser Ile Thr Gly Gln Ser Thr
580 585 590

Ile Leu Phe Arg Ala Pro Tyr Asn Ala Asp Ala Asp Pro Thr Asp His
595 600 605

Glu Glu Ile Trp Pro Met Ile Ile Ala Ser Arg Arg Asn Tyr Leu Phe
610 615 620

Val Gly Glu Ser Ile Asp Pro Asn Asp Trp Gln Gln Gly Val Thr Ala
625 630 635 640

Asp Gln Ile Tyr Lys Arg Val Leu Asp Gly Val His Gln Glu Tyr Gly
645 650 655

His Ile Ile Leu Leu His Asp Ala Gly Gly Asp Thr Arg Glu Pro Thr
660 665 670

Val Thr Ala Leu Pro Arg Ile Ile Glu Thr Leu Gln Arg Glu Gly Tyr
675 680 685

Gln Phe Ile Ser Leu Glu Lys Tyr Leu Gly Met Ser Arg Gln Thr Leu
690 695 700

Met Pro Pro Ile Lys Lys Gly Lys Glu Tyr Tyr Ala Met Gln Ala Asn
705 710 715 720

Leu Ser Leu Ala Glu Leu Ile Tyr His Ile Ser Asp Phe Leu Thr Ala

725 730 735
 Leu Phe Leu Val Phe Leu Val Leu Gly Phe Met Arg Leu Val Phe Met
 740 745 750
 Tyr Val Leu Met Ile Arg Glu Lys Arg Ala Glu Asn Arg Arg Asn Tyr
 755 760 765
 Ala Pro Ile Asp Pro Leu Thr Ala Pro Ala Val Ser Ile Ile Val Pro
 770 775 780

 Ala Tyr Asn Glu Glu Val Asn Ile Val Arg Thr Ile Ser Asn Leu Lys
 785 790 795 800
 Glu Gln Asp Tyr Pro Ser Leu Lys Ile Tyr Leu Val Asp Asp Gly Ser
 805 810 815
 Lys Asp Asn Thr Leu Gln Arg Val Arg Glu Val Phe Glu Asn Asp Asp
 820 825 830
 Lys Val Val Ile Ile Ser Lys Lys Asn Gly Gly Lys Ala Ser Ala Leu
 835 840 845

 Asn Tyr Gly Ile Ala Ala Cys Ser Thr Asp Tyr Ile Val Cys Val Asp
 850 855 860
 Ala Asp Thr Gln Leu Tyr Lys Asp Ala Val Ser Lys Leu Met Lys His
 865 870 875 880
 Phe Ile Ala Asp Lys Thr Gly Lys Leu Gly Ala Val Ala Gly Asn Val
 885 890 895
 Lys Val Gly Asn Gln Arg Asn Met Leu Thr Tyr Trp Gln Ala Ile Glu
 900 905 910

 Tyr Thr Thr Ser Gln Asn Phe Asp Arg Met Ala Tyr Ser Asn Ile Asn
 915 920 925
 Ala Ile Thr Val Ile Pro Gly Ala Ile Gly Ala Phe Arg Lys Asp Val
 930 935 940
 Leu Glu Ala Val Gly Gly Phe Thr Thr Asp Thr Leu Ala Glu Asp Cys
 945 950 955 960
 Asp Leu Thr Met Ser Ile Asn Glu His Gly Tyr Leu Ile Glu Asn Glu
 965 970 975

Asn Tyr Ala Val Ala Met Thr Glu Ala Pro Glu Ser Leu Arg Gln Phe
 980 985 990
 Ile Lys Gln Arg Ile Arg Trp Cys Phe Gly Val Met Gln Thr Phe Trp
 995 1000 1005
 Lys His Arg Ala Ser Leu Phe Ala Pro Ser Lys Gly Gly Phe Gly
 1010 1015 1020
 Met Trp Ala Met Pro Asn Met Leu Ile Phe Gln Tyr Ile Ile Pro
 1025 1030 1035

 Thr Phe Ser Pro Ile Ala Asp Val Leu Met Leu Phe Gly Leu Phe
 1040 1045 1050
 Ser Gly Asn Ala Ser Gln Ile Phe Ile Tyr Tyr Leu Ile Phe Leu
 1055 1060 1065
 Leu Val Asp Ala Ser Val Ser Ile Met Ala Tyr Ile Phe Glu His
 1070 1075 1080
 Glu Ser Leu Trp Val Leu Leu Trp Ile Ile Pro Gln Arg Phe Phe
 1085 1090 1095

 Tyr Arg Trp Ile Met Tyr Tyr Val Leu Phe Lys Ser Tyr Leu Lys
 1100 1105 1110
 Ala Ile Lys Gly Glu Leu Gln Thr Trp Gly Val Leu Lys Arg Thr
 1115 1120 1125
 Gly His Val Lys Gly Ala Gln Thr Ile Ser
 1130 1135
 <210> 84
 <211> 508
 <212> PRT
 <213> *Propionigenium modestum*
 <400> 84
 Met Ser Gln Ile Asn Gly Arg Ile Ser Gln Ile Ile Gly Pro Val Ile
 1 5 10 15

 Asp Val Tyr Phe Asp Thr Lys Gly Glu Asn Pro Glu Lys Val Leu Pro
 20 25 30
 Asn Ile Tyr Asp Ala Leu Arg Val Lys Lys Ala Asp Gly Gln Asp Leu

35 40 45
 Ile Ile Glu Val Gln Gln Gln Ile Gly Glu Asp Thr Val Arg Cys Val
 50 55 60
 Ala Met Asp Asn Thr Asp Gly Leu Gln Arg Gly Leu Glu Val Val Pro
 65 70 75 80

 Thr Gly Ser Pro Ile Val Met Pro Ala Gly Glu Gln Ile Lys Gly Arg
 85 90 95
 Met Met Asn Val Ile Gly Gln Pro Ile Asp Gly Met Ser Ala Leu Gln
 100 105 110
 Met Glu Gly Ala Tyr Pro Ile His Arg Glu Ala Pro Lys Phe Glu Asp
 115 120 125
 Leu Ser Thr His Lys Glu Met Leu Gln Thr Gly Ile Lys Val Ile Asp
 130 135 140

 Leu Leu Glu Pro Tyr Met Lys Gly Gly Lys Ile Gly Leu Phe Gly Gly
 145 150 155 160
 Ala Gly Val Gly Lys Thr Val Leu Ile Met Glu Leu Ile Asn Asn Ile
 165 170 175
 Ala Lys Gly His Asn Gly Tyr Ser Val Phe Ala Gly Val Gly Glu Arg
 180 185 190
 Thr Arg Glu Gly Asn Asp Leu Ile Arg Asp Met Leu Glu Ser Gly Val
 195 200 205

 Ile Arg Tyr Gly Glu Lys Phe Arg Lys Ala Met Asp Glu Gly Lys Trp
 210 215 220
 Asp Leu Ser Leu Val Asp Ser Glu Glu Leu Gln Lys Ser Gln Ala Thr
 225 230 235 240
 Leu Val Tyr Gly Gln Met Asn Glu Pro Pro Gly Ala Arg Ala Ser Val
 245 250 255
 Ala Leu Ser Gly Leu Thr Val Ala Glu Glu Phe Arg Asp His Gly Gly
 260 265 270

 Lys Asn Gly Glu Ala Ala Asp Ile Met Phe Phe Ile Asp Asn Ile Phe
 275 280 285

Arg Phe Thr Gln Ala Gly Ser Glu Val Ser Ala Leu Leu Gly Arg Met
 290 295 300

Pro Ser Ala Val Gly Tyr Gln Pro Thr Leu Ala Ser Glu Met Gly Ala
 305 310 315 320

Met Gln Glu Arg Ile Thr Ser Thr Lys His Gly Ser Ile Thr Ser Val
 325 330 335

Gln Ala Val Tyr Val Pro Ala Asp Asp Leu Thr Asp Pro Ala Pro Ala
 340 345 350

Thr Thr Phe Thr His Leu Asp Ala Thr Thr Glu Leu Ser Arg Lys Ile
 355 360 365

Thr Glu Leu Gly Ile Tyr Pro Ala Val Asp Pro Leu Gly Ser Thr Ser
 370 375 380

Arg Ile Leu Asp Pro Leu Ile Val Gly Lys Glu His Tyr Asp Cys Ala
 385 390 395 400

Gln Arg Val Lys Gln Leu Leu Gln Lys Tyr Asn Glu Leu Gln Asp Ile
 405 410 415

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

Val Asn Arg Ala Arg Arg Val Gln Arg Phe Leu Ser Gln Pro Phe Thr
 435 440 445

Val Ala Glu Gln Phe Thr Gly Val Lys Gly Val Met Val Pro Ile Glu
 450 455 460

Glu Thr Ile Lys Gly Phe Asn Ala Ile Leu Asn Gly Glu Val Asp Asp
 465 470 475 480

Leu Pro Glu Gln Ala Phe Leu Asn Val Gly Thr Ile Glu Asp Val Lys
 485 490 495

Glu Lys Ala Lys Gln Leu Leu Glu Ala Thr Lys Ala
 500 505

<210> 85

<211> 984

<212> PRT

<213> Prevotella histicola

<400> 85

Met Asn Pro Ile Tyr Lys Ile Ile Thr Ser Ile Leu Phe Cys Val Leu
1 5 10 15

Ser Ile Asn Thr Met Ala Gln Asp Leu Thr Gly His Val Thr Ser Lys
20 25 30

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

Arg Leu Tyr Ala Phe Thr Asp Glu Lys Gly Asn Tyr Thr Ile Lys Asn
50 55 60

Val Pro Lys Gly Lys Tyr Thr Val Val Phe Ser Cys Met Gly Tyr Ala
65 70 75 80

Ser Gln Thr Val Val Val Met Val Asn Ala Gly Gly Ala Thr Gln Asn
85 90 95

Val Arg Leu Ala Glu Asp Asn Leu Gln Leu Asp Glu Val Gln Val Val
100 105 110

Ala His Arg Lys Lys Asp Glu Ile Thr Thr Ser Tyr Thr Ile Asp Arg
115 120 125

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

Leu Leu Pro Gly Gly Lys Ser Val Asn Pro Ser Leu Met Asn Asp Ser
145 150 155 160

Lys Leu Thr Leu Arg Ser Gly Thr Leu Glu Arg Gly Asn Ala Ser Phe
165 170 175

Gly Thr Ala Val Glu Val Asp Gly Ile Arg Leu Ser Asn Asn Ala Ala
180 185 190

Met Gly Glu Thr Ala Gly Val Ser Thr Arg Ser Val Ser Ala Ser Asn
195 200 205

Ile Glu Ser Val Glu Val Val Pro Gly Ile Ala Ser Val Glu Tyr Gly
210 215 220

Asp Leu Thr Asn Gly Val Val Lys Val Lys Thr Arg Arg Gly Ser Ser
225 230 235 240

Pro Phe Ile Val Glu Gly Ser Ile Asn Gln His Thr Arg Gln Ile Ala
245 250 255

Leu His Lys Gly Val Asp Leu Gly Gly Asn Val Gly Leu Leu Asn Phe
260 265 270

Ser Ile Glu His Ala Arg Ser Phe Leu Asp Ala Ala Ser Pro Tyr Thr
275 280 285

Ala Tyr Gln Arg Asn Val Leu Ser Leu Arg Tyr Met Asn Val Phe Met
290 295 300

Lys Lys Ser Leu Pro Leu Thr Leu Glu Val Gly Leu Asn Gly Ser Ile
305 310 315 320

Gly Gly Tyr Asn Ser Lys Ala Asp Pro Asp Arg Ser Leu Asp Asp Tyr
325 330 335

Asn Lys Val Lys Asp Asn Asn Val Gly Gly Asn Ile His Leu Gly Trp
340 345 350

Leu Leu Asn Lys Arg Trp Ile Thr Asn Val Asp Leu Thr Ala Ala Phe
355 360 365

Thr Tyr Ala Asp Arg Leu Ser Glu Ser Tyr Thr Asn Glu Ser Ser Asn
370 375 380

Ala Thr Gln Pro Tyr Ile His Thr Leu Thr Glu Gly Tyr Asn Ile Ala
385 390 395 400

Glu Asp Tyr Asp Arg Asn Pro Ser Ala Asn Ile Ile Leu Gly Pro Thr
405 410 415

Gly Tyr Trp Tyr Leu Arg Gly Phe Asn Asp Ser Lys Pro Leu Asn Tyr
420 425 430

Ser Leu Lys Met Lys Ala Asn Trp Ser Lys Ala Phe Gly Lys Phe Arg
435 440 445

Asn Arg Leu Leu Val Gly Gly Glu Trp Thr Ser Ser Met Asn Arg Gly
450 455 460

Arg Gly Thr Tyr Tyr Ala Asp Met Arg Tyr Ala Pro Ser Trp Arg Glu
465 470 475 480

Tyr Arg Tyr Asp Ala Leu Pro Ser Leu Asn Asn Ile Ala Ile Tyr Ala

485 490 495
 Glu Asp Lys Leu Ser Met Asp Val Asn Glu Arg Gln Asn Ala Glu Leu
 500 505 510
 Thr Ala Gly Ile Arg Glu Asp Ile Thr Ser Ile Pro Gly Ser Glu Tyr
 515 520 525

 Gly Ser Val Gly Ser Phe Ser Pro Arg Met Asn Ala Arg Tyr Val Phe
 530 535 540
 Arg Phe Gly Gln Asn Ser Trp Leu Asn Ser Met Thr Leu His Ala Gly
 545 550 555 560
 Trp Gly Arg Ser Val Lys Ile Pro Ser Phe Gln Val Leu Tyr Pro Ser
 565 570 575
 Pro Ser Tyr Arg Asp Met Leu Ala Phe Ala Ser Thr Ser Asp Ala Asp
 580 585 590

 Asn Arg Ser Tyr Tyr Ala Tyr Tyr Thr Tyr Pro Ser Met Ala Arg Tyr
 595 600 605
 Asn Ala Asn Leu Lys Trp Gln Arg Ala Asp Gln Trp Asp Leu Gly Val
 610 615 620
 Glu Trp Arg Thr Lys Ile Ala Asp Val Ser Leu Ser Phe Phe Arg Ser
 625 630 635 640
 Lys Val Ser Asn Pro Tyr Met Ala Thr Asp Val Tyr Thr Pro Phe Thr
 645 650 655

 Tyr Lys Tyr Thr Ser Pro Ala Met Leu Gln Arg Ser Gly Ile Ala Val
 660 665 670
 Ala Asp Arg Arg Phe Ser Ile Asp Pro Gln Thr Gly Ile Val Thr Val
 675 680 685
 Ser Asp Ala Ser Gly Val Lys Ser Pro Val Thr Leu Gly Tyr Glu Glu
 690 695 700
 Arg Asn Thr Tyr Val Thr Asn Thr Arg Tyr Val Asn Ala Asp Ala Leu
 705 710 715 720

 Gln Arg Tyr Gly Leu Glu Trp Ile Val Asp Phe Lys Gln Ile Lys Thr
 725 730 735

Leu Arg Thr Gln Val Arg Leu Asp Gly Lys Tyr Tyr His Tyr Lys Ala
 740 745 750
 Gln Asp Glu Thr Leu Phe Ala Asp Val Pro Val Gly Leu Asn Thr Arg
 755 760 765
 Gln Ser Asp Gly Arg Leu Tyr Gln Tyr Val Gly Tyr Tyr Arg Gly Gly
 770 775 780

 Ala Ala Thr Thr Thr Asn Tyr Thr Ala Asn Ala Ser Ala Ser Asn Gly
 785 790 795 800
 Ser Val Ser Gly Gln Val Asp Leu Asn Ala Thr Ile Thr Thr His Ile
 805 810 815
 Pro Lys Ile Arg Leu Ile Val Ala Leu Arg Leu Glu Ser Ser Leu Tyr
 820 825 830
 Ala Phe Ser Arg Ala Thr Ser Ser Arg Gly Tyr Val Val Ser Ser Gly
 835 840 845

 Asn Glu Tyr Phe Gly Val Pro Tyr Asp Asp Lys Thr Glu Asn Gln Thr
 850 855 860
 Val Ile Val Tyr Pro Glu Tyr Tyr Ser Thr Trp Asp Ala Pro Asp Val
 865 870 875 880
 Leu Ile Pro Phe Ala Glu Lys Leu Arg Trp Ala Glu Thr Asn Asp Arg
 885 890 895
 Gly Leu Phe Asn Asp Leu Ala Gln Leu Val Val Arg Thr Asn Tyr Pro
 900 905 910

 Tyr Thr Leu Asn Pro Asn Arg Leu Ser Ala Tyr Trp Ser Ala Asn Leu
 915 920 925
 Ser Val Thr Lys Glu Ile Gly Arg His Val Ser Val Ser Phe Tyr Ala
 930 935 940
 Asn Asn Phe Phe Asn Thr Leu Ser Gln Val His Ser Thr Gln Thr Gly
 945 950 955 960
 Leu Glu Thr Ser Leu Phe Gly Ser Gly Tyr Val Pro Ser Phe Tyr Tyr
 965 970 975

 Gly Leu Ser Leu Arg Leu Lys Ile

980

<210> 86

<211> 273

<212> PRT

<213> Escherichia coli

<400> 86

Met Glu Arg Ile Asp Ile Ser Val Leu Met Ala Val Tyr Lys Lys Asp

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ala Leu Tyr Asp Val Ile Lys Ser Tyr Glu Ala Ile Tyr Ser Thr Leu

50 55 60

Lys Val Val Ser Tyr Pro Glu Asn Arg Gly Leu Gly Lys Thr Leu Asn

65 70 75 80

Asp Gly Leu Leu Leu Cys Lys Tyr Asn Leu Val Ala Arg Met Asp Ala

85 90 95

Asp Asp Ile Cys Lys Pro Asn Arg Leu Glu Met Glu Tyr Asn Trp Leu

100 105 110

Lys Ser His Glu Asp Tyr Asp Val Ile Gly Ser Trp Val Asp Glu Phe

115 120 125

Thr Asp Asn Lys Thr Arg Val Lys Ser Ile Arg Lys Val Pro Glu Ala

130 135 140

Tyr Asp Glu Ile Lys Asn Tyr Ala Gln Tyr Arg Cys Pro Ile Asn His

145 150 155 160

Pro Thr Ala Met Tyr Arg Lys Ala Ala Val Leu Ala Val Gly Gly Tyr

165 170 175

Leu Thr Glu Tyr Phe Pro Glu Asp Tyr Phe Leu Trp Leu Arg Met Leu

180 185 190

Asn Asn Gly Ser Lys Phe Tyr Asn Ile Gln Glu Ser Leu Leu Trp Phe

195 200 205

Arg Tyr Ser Glu Glu Thr Val Ala Lys Arg Gly Gly Trp Ala Tyr Ala
 210 215 220
 Cys Asp Glu Val Arg Ile Leu Val Arg Met Leu Lys Met Gly Tyr Ile
 225 230 235 240

Pro Phe His Val Phe Cys Gln Ser Val Val Ile Arg Phe Thr Thr Arg
 245 250 255
 Val Met Pro Leu Pro Ile Arg Gln Arg Leu Tyr Asn Leu Ile Arg Lys
 260 265 270

Thr

<210> 87

<211> 507

<212> PRT

<213> *Paracoccus denitrificans*

<400> 87

Met Ser Gln Ile Asn Gly Arg Ile Ser Gln Ile Ile Gly Pro Val Ile
 1 5 10 15
 Asp Val Tyr Phe Asp Thr Lys Gly Glu Asn Pro Glu Lys Val Leu Pro

20 25 30
 Lys Ile His Asp Ala Leu Arg Val Lys Arg Ala Asn Gly Gln Asp Leu
 35 40 45

Ile Ile Glu Val Gln Gln His Ile Gly Glu Asp Thr Val Arg Cys Val
 50 55 60

Ala Met Asp Asn Thr Asp Gly Leu Gln Arg Asn Leu Glu Val Val Pro
 65 70 75 80
 Thr Gly Ser Pro Ile Val Met Pro Ala Gly Asp Gln Ile Lys Gly Arg

85 90 95
 Met Met Asn Val Ile Gly Gln Pro Ile Asp Gly Met Glu Ala Leu Ser
 100 105 110

Met Glu Gly Ala Tyr Pro Ile His Arg Glu Ala Pro Lys Phe Glu Asp
 115 120 125
 Leu Ser Thr His Lys Glu Met Leu Gln Thr Gly Ile Lys Val Ile Asp

130 135 140
 Leu Leu Glu Pro Tyr Met Lys Gly Gly Lys Ile Gly Leu Phe Gly Gly

 145 150 155 160
 Ala Gly Val Gly Lys Thr Val Leu Ile Met Glu Leu Ile Asn Asn Ile

 165 170 175
 Ala Lys Gly His Asn Gly Tyr Ser Val Phe Ala Gly Val Gly Glu Arg

 180 185 190
 Thr Arg Glu Gly Asn Asp Leu Ile Arg Asp Met Leu Glu Ser Gly Val

 195 200 205
 Ile Arg Tyr Gly Glu Lys Phe Arg Lys Ala Met Asp Glu Gly Lys Trp

 210 215 220
 Asp Leu Ser Leu Val Asp Gln Glu Glu Leu Gln Lys Ser Gln Ala Thr

 225 230 235 240
 Leu Val Tyr Gly Gln Met Asn Glu Pro Pro Gly Ala Arg Ala Ser Val

 245 250 255
 Ala Leu Ser Gly Leu Thr Val Ala Glu Glu Phe Arg Asp His Gly Gly

 260 265 270
 Lys Asn Gly Glu Ala Ala Asp Ile Met Phe Phe Ile Asp Asn Ile Phe

 275 280 285
 Arg Phe Thr Gln Ala Gly Ser Glu Val Ser Ala Leu Leu Gly Arg Met

 290 295 300
 Pro Ser Ala Val Gly Tyr Gln Pro Thr Leu Ala Ser Glu Met Gly Thr

 305 310 315 320
 Met Gln Glu Arg Ile Thr Ser Thr Lys His Gly Ser Ile Thr Ser Val

 325 330 335
 Gln Ala Val Tyr Val Pro Ala Asp Asp Leu Thr Asp Pro Ala Pro Ala

 340 345 350
 Thr Thr Phe Thr His Leu Asp Ala Thr Thr Glu Leu Ser Arg Lys Ile

 355 360 365
 Thr Glu Leu Gly Ile Tyr Pro Ala Val Asp Pro Leu Gly Ser Thr Ser

 370 375 380

Arg Ile Leu Asp Pro Leu Ile Val Gly Lys Asp His Tyr Glu Cys Ala
 385 390 395 400
 Gln Arg Val Lys Gln Leu Leu Gln His Tyr Asn Glu Leu Gln Asp Ile
 405 410 415
 Ile Ala Ile Leu Gly Met Asp Glu Leu Ser Asp Glu Asp Lys Leu Val
 420 425 430
 Val Asn Arg Ala Arg Arg Val Gln Arg Phe Leu Ser Gln Pro Phe Thr
 435 440 445
 Val Ala Glu Gln Phe Thr Gly Val Lys Gly Val Met Val Pro Ile Glu
 450 455 460
 Glu Thr Ile Lys Gly Phe Asn Ala Ile Leu Asn Gly Glu Val Asp Asp
 465 470 475 480
 Leu Pro Glu Gln Ala Phe Leu Asn Val Gly Thr Ile Glu Asp Val Lys
 485 490 495
 Glu Lys Ala Lys Arg Leu Leu Glu Ala Thr Lys
 500 505
 <210> 88
 <211> 268
 <212> PRT
 <213> Mycobacterium tuberculosis
 <400> 88
 Met Pro Ile Gly Asn Gly Gln Lys Tyr Gln Leu Thr Ile Ile Asn His
 1 5 10 15
 Thr Glu Ile Ile Met Leu Ile Asp Tyr Lys Lys Val Asn Ile Tyr Gln
 20 25 30
 Asp Glu Arg Leu Ile Leu Lys Asp Val Asp Phe Gln Ala Glu Thr Gly
 35 40 45
 Glu Phe Ile Tyr Leu Ile Gly Arg Val Gly Ser Gly Lys Ser Ser Leu
 50 55 60
 Leu Lys Thr Ile Tyr Gly Glu Leu Asp Ile Asp Ser Glu Asp Ala Glu
 65 70 75 80

Lys Ala Val Val Leu Asp Glu Ser Met Pro Asn Ile Lys Arg Ser Arg

85 90 95

Ile Pro Ala Leu Arg Lys Gln Met Gly Ile Ile Phe Gln Asp Phe Gln

100 105 110

Leu Leu His Asp Arg Ser Val Ala Lys Asn Leu Lys Phe Val Leu Gln

115 120 125

Ala Thr Gly Trp Thr Ser Lys Gln Lys Ile Glu Arg Arg Ile Glu Glu

130 135 140

Val Leu Ala Gln Val Gly Met Thr Asp Lys Lys Asn Lys Met Pro Ser

145 150 155 160

Glu Leu Ser Gly Gly Glu Gln Gln Arg Ile Ala Ile Ala Arg Ala Leu

165 170 175

Leu Asn Thr Pro Lys Ile Ile Ile Ala Asp Glu Pro Thr Gly Asn Leu

180 185 190

Asp Pro Glu Thr Ala Ala Asn Ile Val Ser Ile Leu Lys Asp Ser Cys

195 200 205

Gln Ala Gly Thr Thr Val Ile Met Ser Thr His Asn Ile Asn Leu Ile

210 215 220

Asp Gln Phe Pro Gly Lys Val Tyr Arg Cys His Glu Gly Glu Leu His

225 230 235 240

Gln Leu Thr Asp Lys Lys Glu Val Ser Glu Leu Ala Glu Glu Thr Ala

245 250 255

Pro Val Glu Thr Ile Asp Glu Pro Glu Gln Asn Asp

260 265

<210> 89

<211> 336

<212> PRT

<213> Yersinia pestis

<400> 89

Met Lys Arg Asn Ile Leu Leu Phe Ile Cys Leu Ala Thr Ser Ile Leu

1 5 10 15

Leu Leu Phe Gly Leu Asn Leu Thr Thr Gly Ser Val Gln Ile Pro Phe
 20 25 30
 Ala Asp Ile Leu Asp Ile Leu Cys Gly Arg Phe Ile Gly Lys Glu Ser
 35 40 45
 Trp Glu Tyr Ile Ile Leu Glu Asn Arg Leu Pro Gln Thr Leu Thr Ala
 50 55 60
 Ile Leu Cys Gly Ala Ser Leu Ser Val Cys Gly Leu Met Leu Gln Thr

 65 70 75 80
 Ala Phe Arg Asn Pro Leu Ala Gly Pro Asp Val Phe Gly Ile Ser Ser
 85 90 95
 Gly Ala Gly Leu Gly Val Ala Leu Val Met Leu Leu Leu Gly Gly Thr
 100 105 110
 Val Ser Thr Ser Ile Phe Thr Val Ser Gly Phe Leu Ala Ile Leu Thr
 115 120 125
 Ala Ala Phe Val Gly Ala Ile Ala Val Thr Ala Leu Ile Leu Phe Leu

 130 135 140
 Ser Thr Leu Val Arg Asn Ser Val Leu Leu Leu Ile Val Gly Ile Met
 145 150 155 160
 Val Gly Tyr Val Ser Ser Ser Ala Val Ser Leu Leu Asn Phe Phe Ala
 165 170 175
 Ser Glu Glu Gly Val Lys Ser Tyr Met Val Trp Gly Met Gly Asn Phe
 180 185 190
 Gly Ala Val Ser Met Asn His Ile Pro Leu Phe Ser Ile Leu Cys Leu

 195 200 205
 Ile Gly Ile Ile Ala Ser Phe Leu Leu Val Lys Pro Leu Asn Ile Leu
 210 215 220
 Leu Leu Gly Pro Gln Tyr Ala Glu Ser Leu Gly Ile Ser Thr Arg Gln
 225 230 235 240
 Ile Arg Asn Ile Leu Leu Val Val Val Gly Leu Leu Thr Ala Ile Thr
 245 250 255
 Thr Ala Phe Cys Gly Pro Ile Ser Phe Ile Gly Leu Ala Ile Pro His

260 265 270
 Ile Ala Arg Leu Leu Phe Arg Thr Glu Asn His Gln Ile Leu Leu Pro
 275 280 285
 Gly Ile Val Leu Ser Gly Ala Ala Ile Ala Leu Leu Cys Asn Phe Ile
 290 295 300
 Cys Tyr Leu Pro Gly Glu Ser Gly Ile Ile Pro Leu Asn Ala Val Thr
 305 310 315 320
 Pro Leu Ile Gly Ala Pro Ile Ile Ile Tyr Val Ile Ile Gln Arg Arg

325 330 335

<210> 90

<211> 408

<212> PRT

<213> Bacillus subtilis

<400> 90

Met Lys Lys Tyr Tyr Pro Trp Val Leu Val Ala Leu Leu Trp Phe Val
 1 5 10 15
 Ala Leu Leu Asn Tyr Met Asp Arg Gln Met Leu Ser Thr Met Gln Glu
 20 25 30
 Ala Met Lys Val Asp Ile Ala Glu Leu Asn His Ala Glu Ala Phe Gly
 35 40 45

Ala Leu Met Ala Val Phe Leu Trp Ile Tyr Gly Ile Val Ser Pro Phe
 50 55 60
 Ala Gly Ile Ile Ala Asp Arg Val Asn Arg Lys Trp Leu Val Val Gly
 65 70 75 80
 Ser Ile Phe Val Trp Ser Ala Val Thr Tyr Leu Met Gly Tyr Ala Glu
 85 90 95
 Ser Phe Asp Gln Leu Tyr Trp Leu Arg Ala Phe Met Gly Ile Ser Glu
 100 105 110

Ala Leu Tyr Ile Pro Ala Ala Leu Ser Leu Ile Ala Asp Trp His Glu
 115 120 125
 Gly Lys Ser Arg Ser Leu Ala Ile Gly Ile His Met Thr Gly Leu Tyr
 130 135 140

Val Gly Gln Ala Val Gly Gly Phe Gly Ala Thr Leu Ala Ala Met Phe
145 150 155 160
Ser Trp His Ala Ala Phe His Trp Phe Gly Ile Ile Gly Ile Val Tyr
165 170 175

Ser Leu Val Leu Leu Leu Phe Leu Lys Glu Asn Pro Lys His Gly Gln
180 185 190
Lys Ser Val Leu Gln Gly Glu Thr Lys Pro Ser Lys Asn Pro Phe Arg
195 200 205
Gly Leu Ser Ile Val Phe Ser Thr Trp Ala Phe Trp Val Ile Leu Phe
210 215 220
Tyr Phe Ala Val Pro Ser Leu Pro Gly Trp Ala Thr Lys Asn Trp Leu
225 230 235 240

Pro Thr Leu Phe Ala Asn Ser Leu Asp Ile Pro Met Ser Ser Ala Gly
245 250 255
Pro Met Ser Thr Ile Thr Ile Ala Val Ser Ser Phe Ile Gly Val Ile
260 265 270
Met Gly Gly Val Ile Ser Asp Arg Trp Val Gln Arg Asn Leu Arg Gly
275 280 285
Arg Val Tyr Thr Ser Ala Ile Gly Leu Gly Leu Thr Val Pro Ala Leu
290 295 300

Met Leu Leu Gly Phe Gly His Ser Leu Val Ser Val Val Gly Ala Gly
305 310 315 320
Leu Cys Phe Gly Ile Gly Tyr Gly Met Phe Asp Ala Asn Asn Met Pro
325 330 335
Ile Leu Cys Gln Phe Ile Ser Ser Lys Tyr Arg Ser Thr Ala Tyr Gly
340 345 350
Ile Met Asn Met Thr Gly Val Phe Ala Gly Ala Ala Val Thr Gln Val
355 360 365

Leu Gly Lys Trp Thr Asp Gly Gly Asn Leu Gly Asn Gly Phe Ala Ile
370 375 380
Leu Gly Gly Ile Val Val Leu Ala Leu Val Leu Gln Leu Ser Cys Leu

385 390 395 400
 Lys Pro Thr Thr Asp Asn Met Glu
 405
 <210> 91
 <211> 694
 <212> PRT
 <213> Mycobacterium tuberculosis
 <400> 91
 Met Val Thr Lys Lys Thr Thr Thr Lys Lys Ala Pro Val Lys Lys Thr
 1 5 10 15

 Ser Ala Lys Thr Thr Lys Val Lys Glu Pro Ser His Ile Gly Leu Val
 20 25 30
 Lys Asn Asp Ala Tyr Leu Ala Pro Tyr Glu Asp Ala Ile Arg Gly Arg
 35 40 45
 His Glu His Ala Leu Trp Lys Met Asn Gln Leu Thr Gln Asn Gly Lys
 50 55 60
 Leu Thr Leu Ser Asp Phe Ala Asn Gly His Asn Tyr Tyr Gly Leu His
 65 70 75 80

 Gln Thr Ala Asp Gly Trp Val Phe Arg Glu Trp Ala Pro Asn Ala Thr
 85 90 95
 Glu Ile Tyr Leu Val Gly Asp Phe Asn Gly Trp Asn Glu Gln Glu Ala
 100 105 110
 Tyr Gln Cys His Arg Ile Glu Gly Thr Gly Asn Trp Glu Leu Thr Leu
 115 120 125
 Pro His Asp Ala Met Gln His Gly Gln Tyr Tyr Lys Met Arg Val His
 130 135 140

 Trp Glu Gly Gly Glu Gly Glu Arg Ile Pro Ala Trp Thr Gln Arg Val
 145 150 155 160
 Val Gln Asp Glu Ala Ser Lys Ile Phe Ser Ala Gln Val Trp Ala Pro
 165 170 175
 Ala Glu Pro Tyr Val Trp Glu Lys Lys Thr Phe Lys Pro Gln Thr Ser
 180 185 190

Pro Leu Leu Ile Tyr Glu Cys His Ile Gly Met Ala Gln Asp Glu Glu
195 200 205

Lys Val Gly Thr Tyr Asn Glu Phe Arg Glu Lys Val Leu Pro Arg Ile
210 215 220

Ile Lys Asp Gly Tyr Asn Ala Ile Gln Ile Met Ala Ile Gln Glu His
225 230 235 240

Pro Tyr Tyr Gly Ser Phe Gly Tyr His Val Ser Ser Phe Phe Ala Ala
245 250 255

Ser Ser Arg Phe Gly Thr Pro Glu Glu Leu Lys Ala Leu Ile Asp Glu
260 265 270

Ala His Lys Asn Gly Ile Ala Val Ile Met Asp Ile Val His Ser His
275 280 285

Ala Val Lys Asn Glu Val Glu Gly Leu Gly Asn Leu Ala Gly Asp Pro
290 295 300

Asn Gln Tyr Phe Tyr Pro Gly Glu Arg His Glu His Pro Ala Trp Asp
305 310 315 320

Ser Leu Cys Phe Asp Tyr Gly Lys Asp Glu Val Leu His Phe Leu Leu
325 330 335

Ser Asn Cys Lys Tyr Trp Leu Glu Glu Tyr His Phe Asp Gly Phe Arg
340 345 350

Phe Asp Gly Val Thr Ser Met Leu Tyr Tyr Ser His Gly Leu Gly Glu
355 360 365

Ala Phe Cys Asn Tyr Ala Asp Tyr Phe Asn Gly His Gln Asp Asp Asn
370 375 380

Ala Ile Cys Tyr Leu Thr Leu Ala Asn Cys Leu Ile His Glu Val Asn
385 390 395 400

Lys Asn Ala Val Thr Ile Ala Glu Glu Val Ser Gly Met Pro Gly Leu
405 410 415

Ala Ala Lys Phe Lys Asp Gly Gly Tyr Gly Phe Asp Tyr Arg Met Ala
420 425 430

Met Asn Ile Pro Asp Tyr Trp Ile Lys Thr Ile Lys Glu Leu Pro Asp

435 440 445
 Glu Ala Trp Lys Pro Ser Ser Ile Phe Trp Glu Ile Lys Asn Arg Arg
 450 455 460

 Ser Asp Glu Lys Thr Ile Ser Tyr Cys Glu Ser His Asp Gln Ala Leu
 465 470 475 480
 Val Gly Asp Lys Thr Ile Ile Phe Arg Leu Val Asp Ala Asp Met Tyr
 485 490 495
 Trp His Phe Arg Lys Gly Asp Glu Thr Glu Met Thr His Arg Gly Ile
 500 505 510
 Ala Leu His Lys Met Ile Arg Leu Ala Thr Ile Ala Ala Ile Asn Gly
 515 520 525

 Gly Tyr Leu Asn Phe Met Gly Asn Glu Phe Gly His Pro Glu Trp Ile
 530 535 540
 Asp Phe Pro Arg Glu Gly Asn Gly Trp Ser His Lys Tyr Ala Arg Arg
 545 550 555 560
 Gln Trp Asn Leu Val Asp Asn Glu Glu Leu Cys Tyr His Leu Leu Gly
 565 570 575
 Asp Phe Asp Arg Lys Met Leu Glu Val Ile Thr Ser Glu Lys Lys Phe
 580 585 590

 Asn Glu Thr Pro Ile Gln Glu Ile Trp His Asn Asp Gly Asp Gln Ile
 595 600 605
 Leu Ala Phe Ser Arg Gly Glu Leu Val Phe Val Phe Asn Phe Ser Pro
 610 615 620
 Ser His Ser Tyr Ser Asp Tyr Gly Phe Leu Val Pro Glu Gly Ser Tyr
 625 630 635 640
 Asn Val Val Leu Asn Thr Asp Ala Arg Glu Phe Gly Gly Phe Gly Phe
 645 650 655

 Ala Asp Asp Thr Val Glu His Phe Thr Asn Ser Asp Pro Leu Tyr Glu
 660 665 670
 Lys Asp His Lys Gly Trp Leu Lys Leu Tyr Ile Pro Ala Arg Ser Ala
 675 680 685

Val Val Leu Arg Lys Lys

690

<210> 92

<211> 448

<212> PRT

<213> *Prevotella melaninogenica*

<400> 92

Met Lys Ile Asp Ile Glu Arg Ile Lys Tyr Phe Leu Thr Val Gly Met

1 5 10 15

Phe Met Lys Thr Glu His Ser Ser Lys Arg Arg Asn Met Leu Ile Arg

20 25 30

Gln Phe Gln Lys Phe Tyr Leu Thr Val Lys Phe Phe Phe Val Arg Asp

35 40 45

His Ala Ala Ser Thr Ala Gln Leu Ser Phe Ser Thr Ile Met Ala Ile

50 55 60

Val Pro Ile Ala Ser Met Ile Phe Ala Ile Ala Asn Gly Phe Gly Phe

65 70 75 80

Gly Gln Phe Leu Glu Lys Gln Phe Arg Glu Met Leu Ser Ala Gln Pro

85 90 95

Glu Ala Ala Thr Trp Leu Leu Lys Leu Thr Gln Ser Tyr Leu Val His

100 105 110

Ala Lys Thr Gly Leu Phe Ile Gly Ile Gly Leu Met Ile Met Leu Tyr

115 120 125

Ser Val Phe Ser Leu Ile Arg Thr Val Glu Thr Thr Phe Asp Asn Ile

130 135 140

Trp Gln Val Lys Asp Ser Arg Pro Ile Ser Arg Ile Val Ile Asp Tyr

145 150 155 160

Thr Ala Leu Met Phe Leu Val Pro Ile Ser Ile Ile Ile Leu Ser Gly

165 170 175

Leu Ser Ile Tyr Phe Tyr Ser Phe Val Glu Asn Leu Asn Gly Leu Arg

180 185 190

Phe Leu Gly Thr Ile Ala Ser Phe Ser Leu Arg Tyr Leu Val Pro Trp

195 200 205
 Ala Ile Leu Thr Leu Met Phe Ile Val Leu Tyr Val Phe Met Pro Asn
 210 215 220
 Ala Lys Val Lys Ile Thr Lys Thr Val Ala Pro Ala Met Ile Ala Ser
 225 230 235 240
 Ile Ala Met Leu Cys Leu Gln Ala Val Tyr Ile His Gly Gln Ile Phe
 245 250 255
 Leu Thr Ser Tyr Asn Ala Ile Tyr Gly Ser Phe Ala Ala Leu Pro Leu
 260 265 270

 Phe Met Leu Trp Ile Leu Ala Ser Trp Tyr Ile Cys Leu Phe Cys Ala
 275 280 285
 Glu Leu Cys Tyr Phe Asn Gln Asn Leu Glu Tyr Tyr Glu Cys Leu Ile
 290 295 300
 Asp Thr Glu Asp Ile Cys His Asn Asp Leu Leu Ile Leu Cys Ala Thr
 305 310 315 320
 Val Leu Ser His Ile Cys Gln Arg Phe Ala Asn Asp Gln Lys Pro Gln
 325 330 335

 Thr Ala Leu Gln Ile Lys Thr Glu Thr His Ile Pro Ile Arg Val Met
 340 345 350
 Thr Asp Ile Leu Tyr Arg Leu Lys Glu Val Asn Leu Ile Ser Glu Asn
 355 360 365
 Phe Ser Pro Thr Ser Asp Glu Val Thr Tyr Thr Pro Thr His Asp Thr
 370 375 380
 Asn Asn Ile Thr Val Gly Glu Met Ile Ala Arg Leu Glu Ser Thr Pro
 385 390 395 400

 Ala Ser Asp Phe Ala Leu Leu Gly Phe Ser Pro Lys Lys Ala Trp Asn
 405 410 415
 His Asp Ile Tyr Asp Arg Val Gly Ser Ile Arg Glu Ile Tyr Leu Asn
 420 425 430
 Glu Leu Lys Ser Ile Asn Ile Lys Glu Leu Ile Ser Tyr Ser Glu Asn
 435 440 445

<210> 93

<211> 326

<212> PRT

<213> Bacillus anthracis

<400> 93

Met Met Lys Arg Pro Ser Ile Ala Arg Val Val Lys Val Ile Ile Cys

1 5 10 15
Leu Leu Thr Pro Ile Leu Leu Ser Phe Ser Gly Ile Gly Asp Asn Asp

20 25 30
Ile Asp Lys Lys Lys Ser Thr Ser Lys Glu Val Asp Asp Thr Leu Arg

35 40 45
Ile Val Ile Thr Gly Asp Leu Leu Leu Asp Arg Gly Val Arg Gln Lys

50 55 60
Ile Asp Met Ala Gly Val Asp Ala Leu Phe Ser Pro Thr Ile Asp Ser

65 70 75 80
Leu Phe His Ser Ser Asn Tyr Val Ile Ala Asn Leu Glu Cys Pro Val

85 90 95
Thr Lys Ile Arg Glu Arg Val Phe Lys Arg Phe Ile Phe Arg Gly Glu

100 105 110
Pro Glu Trp Leu Pro Thr Leu Arg Arg His Gly Ile Thr His Leu Asn

115 120 125
Leu Ala Asn Asn His Ser Ile Asp Gln Gly Arg Asn Gly Leu Leu Asp

130 135 140
Thr Gln Glu Gln Ile Lys Lys Ala Gly Met Ile Pro Ile Gly Ala Gly

145 150 155 160
Lys Asn Met Glu Glu Ala Ala Glu Pro Val Leu Ile Ser Thr Ser Pro

165 170 175
Arg His Val Trp Val Ile Ser Ser Leu Arg Leu Pro Leu Glu Asn Phe

180 185 190
Leu Tyr Leu Pro Gln Lys Pro Cys Val Ser Gln Glu Ser Ile Asp Ser

195 200 205

Leu Ile Met Arg Val Lys Arg Leu Arg Ala Thr Asp Lys Asn Cys Tyr
 210 215 220
 Ile Leu Leu Ile Leu His Trp Gly Trp Glu His His Phe Arg Ala Thr
 225 230 235 240
 Pro Gln Gln Arg Glu Asp Ala His Lys Leu Ile Asp Ala Gly Ala Asp
 245 250 255
 Ala Ile Val Gly His His Ser His Thr Leu Gln Thr Ile Glu Thr Tyr
 260 265 270
 Arg Gly Lys Pro Ile Tyr Tyr Gly Ile Gly Asn Phe Ile Phe Asp Gln
 275 280 285
 Arg Lys Pro Met Asn Ser Arg Ala Cys Leu Val Glu Leu Ser Ile Thr
 290 295 300
 Ala Glu Lys Cys Lys Ala Lys Ala Leu Pro Ile Glu Ile Lys Asn Cys
 305 310 315 320
 Thr Pro Tyr Leu Ser Lys
 325

<210> 94

<211> 259

<212> PRT

<213> *Helicobacter pylori*

<400> 94

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

85 90 95
 Glu Arg Val Thr Gly Val Lys Val Ala Gly Tyr Arg Gln Pro Arg Met
 100 105 110
 Phe Pro Val Ser Asp Glu Asp Ile Glu Lys Ala Gly Tyr Leu Tyr Asn
 115 120 125
 Ser Ser Leu Asn Pro Ala Phe Ile Pro Gly Arg Tyr Met His Leu Thr
 130 135 140
 Thr Ser Arg Thr Trp Phe Met Gln Gly Lys Val Met Gln Ile Pro Ala
 145 150 155 160
 Ser Val Ser Pro His Leu Arg Ile Pro Leu Phe Trp Leu Ser Met His
 165 170 175
 Asn Phe Pro Glu Trp Phe Tyr Leu Arg Leu Val Arg Gln Val Leu Arg
 180 185 190
 His Asp Gly Tyr Phe Val Thr Tyr Phe His Pro Trp Glu Phe Tyr Asp
 195 200 205
 Leu Lys Ser His Pro Glu Phe Lys Met Pro Phe Ile Ile Lys Asn His
 210 215 220
 Ser Gly His Glu Leu Glu Gln Arg Leu Asp Arg Phe Ile Lys Ala Met
 225 230 235 240
 Lys Ala Asp Lys Gln Glu Phe Ile Thr Tyr Val Asp Phe Val Asn Arg
 245 250 255
 Gln Lys Lys

<210> 95

<211> 252

<212> PRT

<213> Escherichia coli

<400> 95

Met Ala Lys Asn Ile Ser Phe Thr Ile Lys Tyr Trp Lys Gln Asn Gly
 1 5 10 15
 Pro Gln Asp Gln Gly His Phe Asp Thr His Glu Met Lys Asn Ile Pro
 20 25 30

Asp Asp Thr Ser Phe Leu Glu Met Leu Asp Ile Leu Asn Glu Glu Leu

35

40

45

Ile Ala Ala Gly Asp Glu Pro Phe Val Phe Asp His Asp Cys Arg Glu

50

55

60

Gly Ile Cys Gly Met Cys Ser Leu Tyr Ile Asn Gly Thr Pro His Gly

65

70

75

80

Lys Thr Glu Arg Gly Ala Thr Thr Cys Gln Leu Tyr Met Arg Arg Phe

85

90

95

Asn Asp Gly Asp Val Ile Thr Val Glu Pro Trp Arg Ser Ala Gly Phe

100

105

110

Pro Val Ile Lys Asp Cys Met Val Asp Arg Thr Ala Phe Asp Lys Ile

115

120

125

Ile Gln Ala Gly Gly Tyr Thr Thr Ile Arg Thr Gly Gln Ala Gln Asp

130

135

140

Ala Asn Ala Ile Leu Ile Ser Lys Asp Asn Ala Asp Glu Ala Met Asp

145

150

155

160

Cys Ala Thr Cys Ile Gly Cys Gly Ala Cys Val Ala Ala Cys Lys Asn

165

170

175

Gly Ser Ala Met Leu Phe Val Ser Ser Lys Val Ser Gln Leu Ala Leu

180

185

190

Leu Pro Gln Gly Lys Pro Glu Ala Ala Lys Arg Ala Lys Ala Met Val

195

200

205

Ala Lys Met Asp Glu Val Gly Phe Gly Asn Cys Thr Asn Thr Arg Ala

210

215

220

Cys Glu Ala Val Cys Pro Lys Asn Glu Lys Ile Ala Asn Ile Ala Arg

225

230

235

240

Leu Asn Arg Glu Phe Ile Lys Ala Lys Phe Ala Asp

245

250

<210> 96

<211> 398

<212> PRT

<213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 96

```

Met Ser Glu Asn Lys Leu Ser Thr Asn Glu Gln Ala Gln Thr Ala Asp
1           5           10           15
Ala Pro Val Lys Ala Ser Tyr Thr Glu Tyr Lys Val Ile Pro Ser Gln
           20           25           30
Gly Tyr Cys Met Ile Val Lys Cys Arg Lys Gly Asp Gln Thr Val Val

           35           40           45
Leu Lys Thr Leu Lys Glu Glu Tyr Arg Glu Arg Val Leu Leu Arg Asn
           50           55           60
Ala Leu Lys Arg Glu Phe Lys Gln Cys Gln Arg Leu Asn His Ser Gly
65           70           75           80
Ile Val Arg Tyr Gln Gly Leu Val Glu Val Asp Gly Tyr Gly Leu Cys
           85           90           95
Ile Glu Glu Glu Tyr Val Glu Gly Arg Thr Leu Gln Ala Tyr Leu Lys

           100          105          110
Glu Asn His Thr Asp Asp Glu Lys Ile Ala Ile Ile Asn Gln Ile Ala
           115          120          125
Asp Ala Leu Arg Tyr Ala His Gln Gln Gly Val Ile His Arg Asn Leu
           130          135          140
Lys Pro Ser Asn Val Leu Val Thr Thr Gln Gly Asp Tyr Val Lys Leu
145          150          155          160
Ile Asp Phe Ser Val Leu Ser Pro Glu Asp Val Lys Pro Thr Ala Glu

           165          170          175
Thr Thr Arg Phe Met Ala Pro Glu Met Lys Asp Glu Thr Leu Thr Ala
           180          185          190
Asp Ala Thr Ala Asp Ile Tyr Ser Leu Gly Thr Ile Met Lys Val Met
           195          200          205
Gly Leu Thr Leu Ala Tyr Ser Glu Val Ile Lys Arg Cys Cys Ala Phe
           210          215          220
Lys Arg Ser Asp Arg Tyr Ser Asn Val Asp Glu Leu Leu Ala Asp Leu

```

225 230 235 240
 Asn Asn Glu Gly Ser Ser Phe Ser Met Pro Lys Ile Gly Lys Gly Thr
 245 250 255
 Val Val Leu Gly Leu Ile Ile Ala Val Val Ile Gly Ile Gly Ala Leu
 260 265 270
 Leu Tyr Asn Tyr Gly Gly Ala Leu Ile Asp Gln Val Gly Lys Ile Asp
 275 280 285
 Val Ser Ser Val Phe Ser Ser Asp Ala Glu Thr Ala Pro Glu Asp Thr

 290 295 300
 Val Lys Val Asn Thr Ala Glu Gln Ser Asp Ser Leu Ser Thr Glu Ala
 305 310 315 320
 Glu Ala Pro Ala Ile Gly Lys Leu Ala Phe Met Asn Arg Met Lys Pro
 325 330 335
 Ala Leu Tyr Lys Asp Leu Asp Asn Ile Phe Glu Lys Asn Ser Ala Asp
 340 345 350
 Lys Ala Lys Leu Thr Lys Ala Ile Lys Thr Tyr Tyr Arg Gly Leu Ile

 355 360 365
 Gln Ala Asn Asp Thr Leu Asp Asn Glu Gln Arg Ala Glu Val Asp Arg
 370 375 380
 Val Phe Gly Asp Tyr Val Lys Gln Lys Lys Ala Ala Leu Asn
 385 390 395
 <210> 97
 <211> 522
 <212> PRT
 <213> Bacillus subtilis
 <400> 97
 Met Arg Lys Tyr Ile Cys Leu Leu Leu Phe Tyr Leu Phe Thr Phe Leu
 1 5 10 15

 Pro Leu Ser Ala Gln Gln Gly Asn Asp Ser Pro Leu Arg Lys Leu Gln
 20 25 30
 Leu Ala Glu Met Ala Ile Lys Asn Phe Tyr Val Asp Ser Val Asn Glu
 35 40 45

Gln Lys Leu Val Glu Asp Gly Ile Arg Gly Met Leu Glu Lys Leu Asp
50 55 60

Pro His Ser Thr Tyr Thr Asp Ala Lys Glu Thr Lys Ala Met Asn Glu
65 70 75 80

Pro Leu Gln Gly Asp Phe Glu Gly Ile Gly Val Gln Phe Asn Met Ile
85 90 95

Glu Asp Thr Leu Val Val Ile Gln Pro Val Val Asn Gly Pro Ser Gln
100 105 110

Lys Val Gly Ile Leu Ala Gly Asp Arg Ile Val Ser Val Asn Asp Ser
115 120 125

Thr Ile Ala Gly Val Lys Met Ala Arg Ile Asp Ile Met Lys Met Leu
130 135 140

Arg Gly Lys Lys Gly Thr Lys Val Lys Leu Gly Val Val Arg Arg Gly
145 150 155 160

Val Lys Gly Val Leu Thr Phe Val Val Thr Arg Ala Lys Ile Pro Val
165 170 175

His Thr Ile Asn Ala Ser Tyr Met Ile Arg Pro Asn Val Gly Tyr Ile
180 185 190

Arg Ile Glu Ser Phe Gly Met Lys Thr His Asp Glu Phe Met Ser Ala
195 200 205

Val Asp Ser Leu Lys Lys Lys Gly Met Lys Thr Leu Leu Leu Asp Leu
210 215 220

Gln Asp Asn Gly Gly Gly Tyr Leu Gln Ser Ala Val Gln Ile Ser Asn
225 230 235 240

Glu Phe Leu Lys Asn Asn Asp Met Ile Val Tyr Thr Glu Gly Arg Arg
245 250 255

Ala Arg Arg Gln Asn Phe Lys Ala Ile Gly Asn Gly Arg Leu Gln Asp
260 265 270

Val Lys Val Tyr Val Leu Val Asn Glu Leu Ser Ala Ser Ala Ala Glu
275 280 285

Ile Val Thr Gly Ala Ile Gln Asp Asn Asp Arg Gly Thr Val Val Gly

290 295 300
 Arg Arg Thr Phe Gly Lys Gly Leu Val Gln Arg Pro Phe Asp Leu Pro
 305 310 315 320
 Asp Gly Ser Met Ile Arg Leu Thr Ile Ala His Tyr Tyr Thr Pro Ser
 325 330 335

 Gly Arg Cys Ile Gln Lys Pro Tyr Thr Lys Gly Asp Leu Lys Asp Tyr
 340 345 350
 Glu Met Asp Ile Glu Lys Arg Phe Lys His Gly Glu Leu Thr Asn Pro
 355 360 365
 Asp Ser Ile Gln Phe Ser Asp Ser Leu Lys Tyr Tyr Thr Ile Arg Lys
 370 375 380
 His Arg Val Val Tyr Gly Gly Gly Gly Ile Met Pro Asp Asn Phe Val
 385 390 395 400

 Pro Leu Asp Thr Thr Lys Phe Thr Arg Tyr His Arg Met Leu Ala Ala
 405 410 415
 Lys Ser Ile Ile Ile Asn Ala Tyr Leu Lys Tyr Ala Asp Ala Asn Arg
 420 425 430
 Gln Ala Leu Lys Ala Gln Tyr Ser Ser Phe Asp Ala Phe Asn Lys Gly
 435 440 445
 Tyr Val Val Pro Gln Ser Leu Leu Asp Glu Ile Val Ala Glu Gly Lys
 450 455 460

 Lys Glu Lys Ile Glu Pro Lys Asp Ala Ala Glu Leu Lys Ala Thr Leu
 465 470 475 480
 Pro Asn Ile Ala Leu Gln Ile Lys Ala Leu Thr Ala Arg Asp Ile Trp
 485 490 495
 Asp Met Asn Glu Tyr Phe Arg Val Trp Asn Thr Gln Ser Asp Ile Val
 500 505 510
 Asn Lys Ala Val Ala Leu Ala Thr Gly Lys
 515 520
 <210> 98
 <211> 348

<212> PRT

<213> *Prevotella melaninogenica*

<400> 98

Met Lys Leu Thr Glu Gln Arg Ser Ser Met Leu His Gly Val Leu Leu

1 5 10 15

Ile Thr Leu Phe Ala Cys Ala Ala Phe Tyr Ile Gly Asp Met Gly Trp

20 25 30

Val Lys Ala Leu Ser Leu Ser Pro Met Val Val Gly Ile Ile Leu Gly

35 40 45

Met Leu Tyr Ala Asn Ser Leu Arg Asn Asn Leu Pro Asp Thr Trp Val

50 55 60

Pro Gly Ile Ala Phe Cys Gly Lys Arg Val Leu Arg Phe Gly Ile Ile

65 70 75 80

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

85 90 95

Pro Ala Ile Ile Val Asp Ala Ile Ile Val Ser Gly Thr Ile Leu Leu

100 105 110

Gly Val Leu Val Gly Arg Leu Leu Lys Met Asp Arg Ser Ile Ala Leu

115 120 125

Leu Thr Ala Cys Gly Ser Gly Ile Cys Gly Ala Ala Ala Val Leu Gly

130 135 140

Val Asp Gly Ala Ile Arg Pro Lys Pro Tyr Lys Thr Ala Val Ala Val

145 150 155 160

Ala Thr Val Val Ile Phe Gly Thr Leu Ser Met Phe Leu Tyr Pro Ile

165 170 175

Leu Tyr Arg Ala Gly Ile Phe Asp Leu Ser Pro Asp Ala Met Gly Ile

180 185 190

Phe Ala Gly Ser Thr Ile His Glu Val Ala His Val Val Gly Ala Gly

195 200 205

Asn Ala Met Gly Ala Ala Val Ser Asn Ser Ala Ile Ile Val Lys Met

210 215 220

Ile Arg Val Met Met Leu Val Pro Val Leu Leu Val Ile Ala Phe Phe
 225 230 235 240
 Val Ala Lys Asn Val Ala Glu Arg Asp Asp Glu Ala Gly Gly Ser Arg
 245 250 255

Lys Ile Asn Ile Pro Trp Phe Ala Ile Leu Phe Leu Val Val Ile Gly
 260 265 270
 Phe Asn Ser Leu Asn Leu Leu Pro Lys Glu Leu Val Asp Phe Ile Asn
 275 280 285
 Thr Leu Asp Thr Phe Leu Leu Thr Met Ala Met Ser Ala Leu Gly Ala
 290 295 300
 Glu Thr Ser Ile Asp Lys Phe Lys Lys Ala Gly Phe Lys Pro Phe Leu
 305 310 315 320

Leu Ala Ala Ile Leu Trp Cys Trp Leu Ile Gly Gly Gly Tyr Cys Leu
 325 330 335
 Ala Lys Tyr Leu Val Pro Val Leu Gly Val Ala Cys
 340 345

<210> 99

<211> 833

<212> PRT

<213> Prevotella sp.

<400> 99

Met Asn Lys Gln Phe Leu Leu Ala Ala Leu Trp Leu Ser Pro Leu Gly
 1 5 10 15
 Leu Tyr Ala His Lys Ala Asn Gly Ile Gly Ala Val Thr Trp Lys Asn
 20 25 30

Glu Ala Pro Lys Glu Arg Met Ile Arg Gly Ile Asp Glu Asp Lys Thr
 35 40 45
 His Gln Arg Phe Thr Leu Ser Gly Tyr Val Lys Asp Arg Asn Gly Glu
 50 55 60

Pro Leu Ile Asn Ala Thr Ile Tyr Asp Leu Thr Thr Arg Gln Gly Thr
 65 70 75 80
 Met Thr Asn Ala Tyr Gly His Phe Ser Leu Thr Leu Gly Glu Gly Gln

85

90

95

His Glu Ile Arg Cys Ser Tyr Val Gly Tyr Lys Thr Leu Ile Glu Thr

100

105

110

Ile Asp Leu Ser Ala Asn Gln Asn His Asp Ile Ile Leu Gln Asn Glu

115

120

125

Ala Gln Leu Asp Glu Val Val Val Thr Thr Asp Leu Asn Ser Pro Leu

130

135

140

Leu Lys Thr Gln Thr Gly Lys Leu Ser Leu Ser Gln Lys Asp Ile Lys

145

150

155

160

Thr Glu Tyr Ala Leu Leu Ser Ser Pro Asp Val Ile Lys Thr Leu Gln

165

170

175

Arg Thr Ser Gly Val Ala Asp Gly Met Glu Leu Ala Ser Gly Leu Tyr

180

185

190

Val His Gly Gly Asn Gly Asp Glu Asn Leu Phe Leu Leu Asp Gly Thr

195

200

205

Pro Leu Tyr His Thr Asn His Ser Leu Gly Leu Phe Ser Ser Phe Asn

210

215

220

Ala Asp Val Val Lys Asn Val Asp Phe Tyr Lys Ser Gly Phe Pro Ala

225

230

235

240

Arg Tyr Gly Gly Arg Leu Ser Ser Val Ile Asp Val Arg Thr Ala Asp

245

250

255

Gly Asp Leu Tyr Lys Thr His Gly Ser Tyr Arg Ile Gly Leu Leu Asp

260

265

270

Gly Ala Phe His Ile Gly Gly Pro Ile Arg Lys Gly Lys Thr Ser Tyr

275

280

285

Asn Phe Gly Leu Arg Arg Ser Trp Met Asp Leu Leu Thr Arg Pro Ala

290

295

300

Phe Ala Ile Met Asn His Lys Ser Asp Asn Glu Asp Lys Leu Ser Met

305

310

315

320

Ser Tyr Phe Phe His Asp Leu Asn Phe Lys Leu Thr Asn Ile Phe Asn

325

330

335

Glu Arg Ser Arg Met Ser Leu Ser Val Tyr Ser Gly Glu Asp Arg Leu
340 345 350

Asp Ala Lys Asp Glu Trp His Ser Asn Asn Ser Ser Gly Tyr Asn Asp
355 360 365

Val Asp Ile Tyr Val Asn Arg Phe His Trp Gly Asn Phe Asn Ala Ala
370 375 380

Leu Asp Trp Asn Tyr Gln Phe Ser Pro Lys Leu Phe Ala Asn Phe Thr
385 390 395 400

Ala Val Tyr Thr His Asn Arg Ser Thr Val Ser Ser Ser Asp Glu Trp
405 410 415

Arg Phe Thr Arg Pro Gly Glu Lys Glu Gln Leu Thr Leu Thr Ser His
420 425 430

Gly Tyr Arg Ser Ser Ile Asp Asp Ile Gly Tyr Arg Ala Ala Phe Asp
435 440 445

Phe Arg Pro Ser Pro Arg His His Ile Arg Phe Gly Gln Asp Tyr Thr
450 455 460

Tyr His Arg Phe Gln Pro Gln Thr Tyr Asn Arg Phe Asp Asn Tyr Gln
465 470 475 480

Thr Asn Ser Glu Ala Lys Ala Asp Thr Ile Ala Thr His Ser Tyr Asn
485 490 495

Lys Asn Val Ala His Gln Leu Thr Phe Tyr Ala Glu Asp Glu Met Thr
500 505 510

Leu Asn Glu Lys Trp Ser Leu Asn Gly Gly Val Asn Ala Asp Val Phe
515 520 525

His Ile Ser Gly Lys Thr Phe Ala Thr Leu Ser Pro Arg Leu Ser Met
530 535 540

Lys Phe Gln Pro Thr Glu Arg Leu Ser Leu Lys Ala Ser Tyr Thr Leu
545 550 555 560

Met Ser Gln Phe Val His Lys Ile Ala Asn Ser Phe Leu Asp Leu Pro
565 570 575

Thr Asp Tyr Trp Val Pro Thr Thr Ala Arg Leu His Pro Met Arg Ser

580 585 590
 Trp Gln Val Ala Ala Gly Ala Tyr Met Lys Pro Asn Lys His Trp Leu
 595 600 605

 Leu Ser Leu Glu Ala Tyr Tyr Lys Arg Ser Ser His Ile Leu Gln Tyr
 610 615 620
 Ser Ser Trp Ala Gly Leu Glu Pro Pro Ala Ala Asn Trp Asp Tyr Met
 625 630 635 640
 Val Met Glu Gly Asp Gly Arg Ser Tyr Gly Val Glu Leu Asp Ala Asp
 645 650 655
 Tyr Asn Val Ser Asn Leu Thr Leu His Gly Ser Tyr Thr Leu Ser Trp
 660 665 670

 Thr Gln Lys Lys Phe Asp Asp Phe Tyr Asp Gly Trp Tyr Tyr Asp Lys
 675 680 685
 Phe Asp Asn Arg His Lys Leu Thr Leu Thr Gly Arg Trp Asn Ile Thr
 690 695 700
 Lys Lys Ile Ala Ala Phe Ala Ala Trp Thr Phe Arg Thr Gly Asn Arg
 705 710 715 720
 Met Thr Ile Pro Thr Gln Tyr Ile Gly Leu Pro Asp Val Pro Ala Gln
 725 730 735

 Glu Gln Gly Gly Leu Thr Phe Asn Ser Ser Asp Asp Asn Thr Leu Asn
 740 745 750
 Phe Ala Tyr Glu Lys Pro Asn Asn Val Ile Leu Pro Ala Tyr His Arg
 755 760 765
 Leu Asp Ile Gly Phe Asp Phe His His Thr Thr Lys Lys Gly His Glu
 770 775 780
 Arg Ile Trp Asn Leu Ser Phe Tyr Asn Ala Tyr Cys His Leu Asn Ser
 785 790 795 800

 Leu Trp Val Arg Val Lys Ile Asp Ser Asn Asn Gln Met Lys Ile Arg
 805 810 815
 Asn Ile Ala Phe Ile Pro Val Ile Pro Ser Phe Ser Tyr Thr Phe Lys
 820 825 830

Phe

<210> 100

<211> 1133

<212> PRT

<213> Escherichia coli

<400> 100

Met Ser Lys Gln Val Phe Gln Thr Asp Ser Arg Gln Arg Trp Ser Tyr

1 5 10 15

Phe Lys Trp Thr Leu Arg Val Ile Leu Thr Ile Leu Ser Leu Leu Gly

20 25 30

Ile Val Phe Leu Ala Met Phe Ala Leu Glu Gly Ser Pro Gln Met Pro

35 40 45

Phe Arg His Asp Tyr Arg Asn Ala Val Thr Ala Ala Ser Pro Tyr Thr

50 55 60

Lys Asp Asn Lys Thr Ala Lys Leu Tyr Lys Ser Phe Arg Asp Phe Phe

65 70 75 80

Lys Glu Lys Lys Met His Asn Asn Tyr Ala Lys Ala Thr Ile Lys Lys

85 90 95

Gln Arg Phe Ile Gly Lys Ala Asp Ser Val Thr Gln Lys Tyr Phe Arg

100 105 110

Glu Trp Asp Asp Pro Arg Ile Gly Val Arg Ser Ala Trp Tyr Val Asn

115 120 125

Trp Asp Lys His Ala Tyr Ile Ser Leu Lys Asn Asn Ile Lys His Leu

130 135 140

Asn Met Val Leu Pro Glu Trp Phe Phe Ile Asn Pro Lys Thr Asp Lys

145 150 155 160

Val Glu Tyr Arg Ile Asp Lys Gln Ala Leu Arg Leu Met Arg Arg Thr

165 170 175

Gly Ile Pro Val Leu Pro Met Leu Thr Asn Asn Tyr Asn Ser Asp Phe

180 185 190

His Pro Glu Ala Ile Gly Arg Ile Met Arg Asp Glu Lys Lys Arg Met

195 200 205
Ala Leu Ile Asn Glu Met Val Arg Thr Cys Arg His Tyr Gly Phe Ala

210 215 220
Gly Ile Asn Leu Asp Leu Glu Glu Leu Asn Ile Gln Asp Asn Asp Leu
225 230 235 240
Leu Val Glu Leu Leu Lys Asp Phe Ser Arg Val Phe His Ala Asn Gly
245 250 255
Leu Tyr Val Thr Gln Ala Val Ala Pro Phe Asn Glu Asp Tyr Asn Met
260 265 270
Gln Glu Leu Ala Lys Tyr Asn Asp Tyr Leu Phe Leu Met Ala Tyr Asp

275 280 285
Glu His Asn Ile Glu Ser Gln Pro Gly Ala Val Ser Ser Gln Arg Trp
290 295 300
Val Glu Lys Ala Thr Asp Trp Ala Ala Lys Asn Val Pro Asn Asp Lys
305 310 315 320
Ile Val Leu Gly Met Ala Thr Tyr Gly Tyr Asp Trp Ala Asn Gly Glu
325 330 335
Gly Gly Thr Thr Val Ser Phe Asp Gln Thr Met Ala Ile Ala Gln Asp

340 345 350
Ala Asp Ala Lys Val Lys Phe Asp Asp Asp Thr Tyr Asn Val Asn Phe
355 360 365
Ser Tyr Gln Asn Thr Asp Asp Gly Lys Ile His His Val Phe Phe Thr
370 375 380
Asp Ala Ala Thr Thr Phe Asn Ile Met Arg Phe Gly Ala Glu Tyr His
385 390 395 400
Leu Ala Gly Tyr Gly Leu Trp Arg Leu Gly Thr Glu Asp Lys Arg Ile

405 410 415
Trp Arg Phe Tyr Gly Lys Asp Met Ser Trp Glu Asn Val Ala Arg Met
420 425 430
Ser Val Ala Lys Leu Met Gln Leu Asn Gly Thr Asp Asp Val Asn Phe
435 440 445

Val Gly Ser Gly Glu Val Leu Glu Val Thr Thr Glu Pro His Pro Gly
450 455 460

Asp Ile Ser Ile Arg Ile Asp Lys Asp Asn Arg Leu Ile Ser Glu Glu

465 470 475 480

Tyr Tyr Arg Ala Leu Pro Ser Thr Tyr Thr Ile Gln Arg Leu Gly Lys
485 490 495

Cys Lys Asp Lys Gln Leu Val Ile Thr Phe Asp Asp Gly Pro Asp Ser
500 505 510

Arg Trp Thr Pro Thr Val Leu Ser Thr Leu Lys Lys Tyr Asn Val Pro
515 520 525

Ala Ala Phe Phe Met Val Gly Leu Gln Met Glu Lys Asn Leu Pro Leu

530 535 540

Val Lys Gln Val Tyr Glu Asp Gly His Thr Ile Gly Asn His Thr Phe
545 550 555 560

Thr His His Asn Met Ile Glu Asn Ser Asp Arg Arg Ser Tyr Ala Glu
565 570 575

Leu Lys Leu Thr Arg Met Leu Ile Glu Ser Val Thr Gly His Ser Thr
580 585 590

Ile Leu Phe Arg Ala Pro Tyr Asn Ala Asp Ala Asp Pro Thr Glu His

595 600 605

Glu Glu Ile Trp Pro Met Ile Val Ala Ser Arg Arg Asn Tyr Leu Phe
610 615 620

Val Gly Glu Ser Ile Asp Pro Asn Asp Trp Glu Pro Asn Val Thr Ser
625 630 635 640

Asp Gln Ile Tyr Gln Arg Val Ile Asp Gly Val His His Glu Asp Gly
645 650 655

His Ile Ile Leu Leu His Asp Ala Gly Gly Ser Ser Arg Lys Pro Thr

660 665 670

Leu Asp Ala Leu Pro Arg Ile Ile Glu Thr Leu Gln His Glu Gly Tyr
675 680 685

Gln Phe Ile Ser Leu Glu Gln Tyr Leu Gly Met Gly Lys Gln Thr Leu

690 695 700
 Met Pro Glu Ile Asn Lys Gly Lys Ala Tyr Tyr Ala Met Gln Thr Asn
 705 710 715 720
 Leu Trp Leu Ala Glu Met Ile Tyr His Val Ser Asp Phe Leu Thr Ala

 725 730 735
 Leu Phe Leu Val Phe Leu Ala Leu Gly Met Met Arg Leu Ile Phe Met
 740 745 750
 Tyr Val Leu Met Ile Arg Glu Lys Arg Ala Glu Asn Arg Arg Asn Tyr
 755 760 765
 Ala Pro Ile Asp Ala Ala Thr Ala Pro Ala Val Ser Ile Ile Val Pro
 770 775 780
 Gly Tyr Asn Glu Glu Val Asn Ile Val Arg Thr Ile Thr Thr Leu Lys

 785 790 795 800
 Gln Gln Asp Tyr Pro Asn Leu His Ile Tyr Phe Val Asp Asp Gly Ser
 805 810 815
 Lys Asp His Thr Leu Glu Arg Val His Glu Ala Phe Asp Asn Asp Asp
 820 825 830
 Thr Val Thr Ile Leu Ala Lys Lys Asn Gly Gly Lys Ala Ser Ala Leu
 835 840 845
 Asn Tyr Gly Ile Ala Ala Cys Arg Ser Glu Tyr Val Val Cys Ile Asp

 850 855 860
 Ala Asp Thr Gln Leu Lys Asn Asp Ala Val Ser Arg Leu Met Lys His
 865 870 875 880
 Phe Ile Ala Asp Thr Glu Lys Arg Val Gly Ala Val Ala Gly Asn Val
 885 890 895
 Lys Val Gly Asn Gln Arg Asn Met Leu Thr Tyr Trp Gln Ala Ile Glu
 900 905 910
 Tyr Thr Ser Ser Gln Asn Phe Asp Arg Met Ala Tyr Ser Asn Ile Asn

 915 920 925
 Ala Ile Thr Val Val Pro Gly Ala Ile Gly Ala Phe Arg Lys Glu Val
 930 935 940

Ile Glu Ala Val Gly Gly Phe Thr Thr Asp Thr Leu Ala Glu Asp Cys
945 950 955 960
Asp Leu Thr Met Ser Ile Asn Glu His Gly Tyr Ile Ile Glu Asn Glu
965 970 975
Asn Tyr Ala Val Ala Leu Thr Glu Ala Pro Glu Thr Leu Arg Gln Phe
980 985 990
Val Lys Gln Arg Ile Arg Trp Cys Phe Gly Val Met Gln Ala Phe Trp
995 1000 1005
Lys His Arg Ser Ser Leu Phe Ala Pro Ser Lys Lys Gly Phe Gly
1010 1015 1020
Leu Trp Ala Met Pro Asn Met Leu Ile Phe Gln Tyr Ile Ile Pro
1025 1030 1035
Thr Phe Ser Pro Leu Ala Asp Val Leu Met Leu Ile Gly Leu Phe
1040 1045 1050
Thr Gly Asn Ala Leu Gln Ile Phe Phe Tyr Tyr Leu Ile Phe Leu
1055 1060 1065
Val Ile Asp Ala Ser Val Ser Ile Met Ala Tyr Ile Phe Glu Gly
1070 1075 1080
Glu Arg Leu Trp Val Leu Leu Trp Val Ile Pro Gln Arg Phe Phe
1085 1090 1095
Tyr Arg Trp Ile Met Tyr Tyr Val Leu Phe Lys Ser Tyr Leu Lys
1100 1105 1110
Ala Ile Lys Gly Glu Leu Gln Thr Trp Gly Val Leu Lys Arg Thr
1115 1120 1125
Gly His Val Lys Gly
1130
<210> 101
<211> 292
<212> PRT
<213> Bacillus subtilis
<400> 101
Met Ala Lys Lys Arg Asn Lys Ala Arg Ser Arg His Ser Leu Gln Val

1 5 10 15
 Val Thr Leu Cys Ile Ser Thr Ala Met Val Leu Met Leu Ile Gly Ile

 20 25 30
 Val Val Leu Thr Gly Phe Thr Ser Arg Asn Leu Ser Ser Tyr Val Lys
 35 40 45
 Glu Asn Leu Thr Ile Thr Met Ile Leu Gln Pro Asp Met Asn Thr Glu
 50 55 60
 Glu Ser Ala Ala Leu Cys Glu Arg Ile Arg Thr Leu His Tyr Ile Asn
 65 70 75 80
 Ser Leu Asn Phe Ile Ser Lys Glu Gln Ala Leu Lys Asp Gly Thr Lys

 85 90 95
 Glu Leu Gly Ala Asn Pro Ala Glu Phe Ala Gly Glu Asn Pro Phe Thr
 100 105 110
 Gly Glu Ile Glu Val Gln Leu Lys Ala Asn Tyr Ala Asn Asn Asp Ser
 115 120 125
 Ile Arg Asn Ile Val Gln Gln Leu Arg Thr Tyr Arg Gly Val Ser Asp
 130 135 140
 Ile Thr Tyr Pro Gln Ser Leu Val Glu Ser Val Asn Gln Thr Leu Gly

 145 150 155 160
 Lys Ile Ser Leu Val Leu Leu Val Ile Ala Val Leu Leu Thr Ile Ile
 165 170 175
 Ser Phe Ser Leu Ile Asn Asn Thr Ile Arg Leu Ser Ile Tyr Ala His
 180 185 190
 Arg Phe Ser Ile His Thr Met Lys Leu Val Gly Gly Ser Trp Ser Phe
 195 200 205
 Ile Arg Ala Pro Phe Leu Arg Arg Ala Val Leu Glu Gly Leu Val Ser

 210 215 220
 Ala Leu Leu Ala Ile Ala Val Leu Gly Ile Gly Ile Cys Leu Leu Tyr
 225 230 235 240
 Glu Lys Glu Pro Glu Ile Thr Lys Leu Leu Ser Trp Asp Ala Leu Ile
 245 250 255

Ile Thr Ala Ile Val Met Leu Ala Phe Gly Val Ile Ile Ala Thr Phe
260 265 270
Cys Ala Trp Leu Ser Val Asn Lys Phe Leu Arg Met Lys Ala Gly Asp
275 280 285
Leu Tyr Lys Ile
290
<210> 102
<211> 254
<212> PRT
<213> Haemophilus influenzae
<400> 102
Met Lys Asn Ile Tyr Phe Leu Ser Asp Ala His Leu Gly Ser Leu Ala
1 5 10 15
Ile Asp His Arg Arg Thr His Glu Arg Arg Leu Val Arg Phe Leu Asp
20 25 30
Ser Ile Lys His Lys Ala Ala Ala Val Tyr Leu Leu Gly Asp Met Phe
35 40 45
Asp Phe Trp Asn Glu Tyr Lys Tyr Val Val Pro Lys Gly Phe Thr Arg
50 55 60
Phe Leu Gly Lys Ile Ser Glu Leu Thr Asp Met Gly Val Glu Val His
65 70 75 80
Phe Phe Thr Gly Asn His Asp Leu Trp Thr Tyr Gly Tyr Leu Glu Lys
85 90 95
Glu Cys Gly Val Ile Leu His Arg Lys Pro Ile Thr Thr Glu Ile Tyr
100 105 110
Asp Lys Val Phe Tyr Leu Ala His Gly Asp Gly Leu Gly Asp Pro Asp
115 120 125
Pro Met Phe Arg Phe Leu Arg Lys Val Phe His Asn Arg Phe Cys Gln
130 135 140
Arg Leu Leu Asn Phe Phe His Pro Trp Trp Gly Met Gln Leu Gly Leu
145 150 155 160

Asn Trp Ala Lys Arg Ser Arg Leu Lys Arg Lys Asp Gly Lys Glu Val

165 170 175
Pro Tyr Leu Gly Glu Asp Lys Glu Tyr Leu Val Gln Tyr Thr Lys Glu
180 185 190
Tyr Met Ser Thr His Lys Asp Ile Asp Tyr Tyr Ile Tyr Gly His Arg
195 200 205
His Ile Glu Leu Asp Leu Thr Leu Ser Arg Lys Ala Arg Leu Leu Ile
210 215 220
Leu Gly Asp Trp Ile Trp Gln Phe Thr Tyr Ala Val Phe Asp Gly Glu

225 230 235 240
His Met Phe Leu Glu Glu Tyr Val Glu Gly Glu Ser Lys Pro

245 250

<210> 103

<211> 388

<212> PRT

<213> Escherichia coli

<400> 103

Met Val Gly Leu Asp Val Leu Cys Tyr Phe Ile His Ala Lys Gly Arg

1 5 10 15

Glu Lys Glu Cys Tyr Phe Glu Arg Ile Ile Tyr Gln Ile Thr Cys His

20 25 30

Ser Arg Thr Lys Cys Tyr Leu Cys Asn Ile Met Lys Tyr Ser Ile Ile

35 40 45

Val Pro Val Phe Asn Arg Pro Asp Glu Val Glu Glu Leu Leu Glu Ser

50 55 60

Leu Leu Ser Gln Glu Glu Lys Asp Phe Glu Val Val Ile Val Glu Asp

65 70 75 80

Gly Ser Gln Ile Pro Cys Lys Glu Val Cys Asp Lys Tyr Ala Asp Lys

85 90 95

Leu Asp Leu His Tyr Tyr Ser Lys Glu Asn Ser Gly Pro Gly Gln Ser

100 105 110

Arg Asn Tyr Gly Ala Glu Arg Ala Lys Gly Glu Tyr Leu Leu Ile Leu
115 120 125

Asp Ser Asp Val Val Leu Pro Lys Gly Tyr Ile Cys Ala Val Ser Glu
130 135 140

Glu Leu Lys Arg Glu Pro Ala Asp Ala Phe Gly Gly Pro Asp Cys Ala
145 150 155 160

His Glu Ser Phe Thr Asp Thr Gln Lys Ala Ile Ser Tyr Ser Met Thr
165 170 175

Ser Phe Phe Thr Thr Gly Gly Ile Arg Gly Gly Lys Lys Lys Leu Asp
180 185 190

Lys Phe Tyr Pro Arg Ser Phe Asn Met Gly Ile Arg Arg Asp Val Tyr
195 200 205

Gln Glu Leu Gly Gly Phe Ser Lys Met Arg Phe Gly Glu Asp Ile Asp
210 215 220

Phe Ser Ile Arg Ile Phe Lys Ala Gly Lys Arg Cys Arg Leu Phe Pro
225 230 235 240

Glu Ala Trp Val Trp His Lys Arg Arg Thr Asp Phe Arg Lys Phe Trp
245 250 255

Lys Gln Val Tyr Asn Ser Gly Ile Ala Arg Ile Asn Leu Tyr Lys Lys
260 265 270

Tyr Pro Glu Ser Leu Lys Leu Val His Leu Leu Pro Met Val Phe Thr
275 280 285

Val Gly Thr Ala Leu Leu Val Leu Met Ile Leu Phe Gly Leu Phe Leu
290 295 300

Gln Leu Phe Pro Ile Ile Asn Val Phe Gly Ser Val Phe Ile Met Met
305 310 315 320

Gly Leu Met Pro Leu Val Leu Tyr Ser Val Ile Ile Cys Val Asp Ser
325 330 335

Thr Met Gln Asn Asn Ser Leu Asn Ile Gly Leu Leu Ser Ile Glu Ala
340 345 350

Ala Phe Ile Gln Leu Thr Gly Tyr Gly Cys Gly Phe Ile Ser Ala Trp

355 360 365
Trp Lys Arg Cys Val Cys Gly Met Asp Glu Phe Ala Ala Tyr Glu Lys

370 375 380

Asn Phe Tyr Lys

385

<210> 104

<211> 435

<212> PRT

<213> Streptococcus mutans

<400> 104

Met Lys Ile Glu Lys Val His Ala Arg Glu Ile Met Asp Ser Arg Gly

1 5 10 15

Asn Pro Thr Val Glu Val Glu Val Thr Leu Glu Asn Gly Val Met Gly

20 25 30

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

35 40 45

Glu Leu Arg Asp Gly Asp Lys Asn Arg Phe Leu Gly Lys Gly Val Leu

50 55 60

Lys Ala Val Glu Asn Val Asn Asn Leu Ile Ala Pro Ala Leu Lys Gly

65 70 75 80

Asp Cys Val Leu Asn Gln Arg Ala Ile Asp Tyr Lys Met Leu Glu Leu

85 90 95

Asp Gly Thr Pro Thr Lys Ser Lys Leu Gly Ala Asn Ala Ile Leu Gly

100 105 110

Val Ser Leu Ala Val Ala Gln Ala Ala Ala Lys Ala Leu Asn Ile Pro

115 120 125

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

130 135 140

Met Met Asn Ile Ile Asn Gly Gly Ala His Ser Asp Ala Pro Ile Ala

145 150 155 160

Phe Gln Glu Phe Met Ile Arg Pro Val Gly Ala Pro Ser Glu Lys Glu

165 170 175

Gly Ile Arg Met Gly Ala Glu Val Phe His Ala Leu Ala Lys Leu Leu
180 185 190

Lys Lys Arg Gly Leu Ser Thr Ala Val Gly Asp Glu Gly Gly Phe Ala
195 200 205

Pro Lys Phe Asp Gly Ile Glu Asp Ala Leu Asp Ser Ile Ile Gln Ala
210 215 220

Ile Lys Asp Ala Gly Tyr Glu Pro Gly Lys Asp Val Lys Ile Ala Met
225 230 235 240

Asp Cys Ala Ala Ser Glu Phe Ala Val Cys Glu Asp Gly Lys Trp Phe
245 250 255

Tyr Asp Tyr Arg Gln Leu Lys Asn Gly Met Pro Lys Asp Pro Asn Gly
260 265 270

Lys Lys Leu Ser Ala Asp Glu Gln Ile Ala Tyr Leu Glu His Leu Ile
275 280 285

Thr Lys Tyr Pro Ile Asp Ser Ile Glu Asp Gly Leu Asp Glu Asn Asp
290 295 300

Trp Glu Asn Trp Val Lys Leu Thr Ser Ala Ile Gly Asp Arg Cys Gln
305 310 315 320

Leu Val Gly Asp Asp Leu Phe Val Thr Asn Val Lys Phe Leu Glu Lys
325 330 335

Gly Ile Lys Met Gly Ala Ala Asn Ser Ile Leu Ile Lys Val Asn Gln
340 345 350

Ile Gly Ser Leu Thr Glu Thr Leu Glu Ala Ile Glu Met Ala His Arg
355 360 365

His Gly Tyr Thr Thr Val Thr Ser His Arg Ser Gly Glu Thr Glu Asp
370 375 380

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

Thr Gly Ser Met Ser Arg Thr Asp Arg Met Ala Lys Tyr Asn Gln Leu
405 410 415

Ile Arg Ile Glu Glu Glu Leu Gly Ala Cys Ala Lys Tyr Gly Tyr Ala

	420							425									430
Lys	Leu	Lys															
	435																
<210>	105																
<211>	501																
<212>	PRT																
<213>	Unknown																
<220><223>	Description of Unknown:																
	Brucella suis biovar 1 sequence																
<400>	105																
Met	Lys	Lys	Leu	Phe	Thr	Ile	Ala	Met	Leu	Leu	Gly	Val	Thr	Leu	Gly		
1			5						10					15			
Ile	His	Ala	Gln	Glu	Val	Tyr	Ser	Leu	Gln	Lys	Cys	Arg	Glu	Leu	Ala		
		20						25					30				
Leu	Gln	Asn	Asn	Arg	Gln	Leu	Lys	Val	Ser	Arg	Met	Thr	Val	Asp	Val		
	35						40					45					
Ala	Glu	Asn	Thr	Arg	Lys	Ala	Ala	Lys	Thr	Lys	Tyr	Leu	Pro	Arg	Val		
	50					55					60						
Asp	Ala	Leu	Ala	Gly	Tyr	Gln	His	Phe	Ser	Arg	Glu	Ile	Ser	Leu	Leu		
65					70					75					80		
Ser	Asp	Asp	Gln	Lys	Asn	Ala	Phe	Ser	Asn	Leu	Gly	Thr	Asn	Thr	Phe		
			85						90					95			
Gly	Gln	Leu	Gly	Gly	Gln	Ile	Gly	Gln	Asn	Leu	Thr	Ser	Leu	Ala	Gln		
		100						105					110				
Gln	Gly	Ile	Leu	Ser	Pro	Gln	Met	Ala	Gln	Gln	Leu	Gly	Gln	Leu	Phe		
		115					120					125					
Ser	Asn	Val	Ala	Thr	Pro	Leu	Thr	Gln	Val	Gly	Asn	Asn	Ile	Gly	Gln		
	130					135					140						
Ser	Ile	Asn	Asp	Ala	Phe	Arg	Ser	Asn	Thr	Lys	Asn	Val	Tyr	Ala	Gly		
145				150						155					160		
Gly	Ile	Val	Val	Asn	Gln	Pro	Ile	Tyr	Met	Gly	Gly	Ala	Ile	Lys	Ala		
				165					170						175		

Ala Asn Asp Met Ala Ala Ile Gly Glu Gln Val Ala Gln Asn Asn Ile
180 185 190

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

Leu Ala Ile Ser Leu Lys Lys Lys Glu Ala Leu Ala Ile Arg Tyr Arg
210 215 220

Asp Leu Ala Gln Lys Leu Asn Glu Asp Val Lys Lys Met Ile Arg Glu
225 230 235 240

Gly Val Ala Thr Arg Ala Asp Gly Leu Lys Val Glu Val Ala Val Asn
245 250 255

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

Lys Met Ala Leu Cys Glu Leu Cys Gly Leu Glu Leu Asn Gly Asp Ile
275 280 285

Pro Leu Ser Asp Glu Gly Asp Ala Asp Leu Pro Pro Thr Pro Ser Thr
290 295 300

Gln Phe Asp Asn Tyr Thr Val Ser Ser Ser Asp Thr Thr Gly Leu Asn
305 310 315 320

Glu Ala Arg Pro Glu Leu Arg Leu Leu Gln Asn Ala Val Asp Leu Ser
325 330 335

Ile Gln Asn Thr Lys Leu Ile Arg Ser Leu Tyr Met Pro His Val Leu
340 345 350

Leu Thr Ala Gly Tyr Ser Val Ser Asn Pro Asn Leu Phe Asn Gly Phe
355 360 365

Gln Lys Arg Phe Thr Asp Leu Trp Asn Ile Gly Ile Thr Val Gln Val
370 375 380

Pro Val Trp Asn Trp Gly Glu Asn Lys Tyr Lys Val Arg Ala Ser Lys
385 390 395 400

Thr Ala Thr Thr Ile Ala Gln Leu Glu Met Asp Asp Val Arg Lys Lys
405 410 415

Ile Asp Leu Glu Ile Glu Gln Asn Arg Leu Arg Leu Lys Asp Ala Asn

420 425 430
 Lys Gln Leu Ala Thr Ser Gln Lys Asn Met Ala Ala Ala Glu Glu Asn
 435 440 445
 Leu Arg Cys Ala Asn Val Gly Phe Lys Glu Gly Val Met Thr Val Thr
 450 455 460

 Glu Val Met Ala Ala Gln Thr Ala Trp Gln Thr Ser Arg Met Ala Ile
 465 470 475 480
 Ile Asp Ala Glu Ile Ser Val Lys Leu Ala Gln Thr Gly Leu Gln Lys
 485 490 495
 Ala Leu Gly Gly Leu
 500
 <210> 106
 <211> 577
 <212> PRT
 <213> Salmonella sp.
 <400> 106
 Met Lys Arg Thr Phe Val Thr Lys Met Val Lys Pro Ile Glu Glu Asn
 1 5 10 15

 Ser Leu Phe Phe Met Phe Met Leu Leu Val Gly Ala Phe Thr Asn Val
 20 25 30
 Ser His Arg Asn Val Phe Gly Tyr Ile Glu Leu Ile Ala Asp Val Tyr
 35 40 45
 Ile Ile Cys Phe Leu Leu Ser Leu Cys Gln Arg Thr Ile Arg Gln Gly
 50 55 60
 Leu Val Ile Met Leu Ser Ser Val Ile Tyr Val Val Ala Ile Ile Asp
 65 70 75 80

 Thr Cys Cys Lys Thr Leu Phe Asp Thr Pro Ile Thr Pro Thr Met Leu
 85 90 95
 Leu Leu Ala Gln Glu Thr Thr Gly Arg Glu Ala Thr Glu Phe Phe Leu
 100 105 110
 Gln Tyr Leu Asn Leu Lys Leu Phe Phe Ser Ala Ala Asp Ile Ile Leu
 115 120 125

Phe Leu Ala Phe Cys His Ile Val Met Ala Val Lys Lys Met Lys Phe
 130 135 140

 Ser Thr Ser Tyr Leu Lys Gln Pro Phe Val Ala Phe Val Leu Met Phe
 145 150 155 160
 Thr Ile Phe Val Gly Met Ala Leu Ser Ile Tyr Asp Lys Val Gln Leu
 165 170 175
 Tyr Thr Val Lys Asn Leu Ser Gly Leu Glu Val Ala Val Thr Asn Gly
 180 185 190
 Phe Ala His Leu Tyr His Pro Val Glu Arg Ile Val Tyr Gly Leu Tyr
 195 200 205

 Ser Asn His Leu Ile Ala Lys Gln Val Asp Gly Val Ile Met Ala Asn
 210 215 220
 Gln Gln Ile Lys Val Asp Ser Cys Ser Phe Thr Ser Pro Thr Ile Val
 225 230 235 240
 Leu Val Ile Gly Glu Ser Ala Asn Arg His His Ser Gln Leu Tyr Gly
 245 250 255
 Tyr Pro Leu Pro Thr Thr Pro Tyr Gln Leu Ala Met Lys Asn Gly Lys
 260 265 270

 Asp Ser Leu Ala Val Phe Thr Asn Val Val Ser Pro Trp Asn Leu Thr
 275 280 285
 Ser Lys Val Phe Lys Gln Ile Phe Ser Leu Gln Ser Val Asp Glu Lys
 290 295 300
 Gly Asp Trp Ser Lys Tyr Val Leu Phe Pro Ala Val Phe Lys Lys Ala
 305 310 315 320
 Gly Tyr His Val Ser Phe Leu Ser Asn Gln Phe Pro Tyr Gly Ile Asn
 325 330 335

 Tyr Thr Pro Asp Trp Thr Asn Asn Leu Val Gly Gly Phe Phe Leu Asn
 340 345 350
 His Pro Gln Leu Asn Lys Gln Met Phe Asp Tyr Arg Asn Val Thr Ile
 355 360 365
 His Asn Tyr Asp Glu Asp Leu Leu Asn Asp Tyr Lys Glu Ile Ile Ser

370 375 380
Tyr Lys Lys Pro Gln Leu Ile Ile Phe His Leu Leu Gly Gln His Phe
385 390 395 400

Gln Tyr Ser Leu Arg Cys Lys Ser Asn Met Lys Lys Phe Gly Ile Lys
405 410 415
Asp Tyr Lys Arg Met Asp Leu Thr Asp Lys Glu Lys Gln Thr Ile Ala
420 425 430
Asp Tyr Asp Asn Ala Thr Leu Tyr Asn Asp Phe Val Leu Asn Lys Ile
435 440 445
Val Glu Gln Phe Arg Asn Lys Asp Ala Ile Ile Val Tyr Leu Ser Asp
450 455 460

His Gly Glu Asp Cys Tyr Gly Lys Asp Val Asn Met Ala Gly Arg Leu
465 470 475 480
Thr Glu Val Glu Gln Ile Asn Leu Lys Lys Tyr His Glu Glu Phe Glu
485 490 495
Ile Pro Phe Trp Ile Trp Cys Ser Pro Ile Tyr Lys Gln Arg His Arg
500 505 510
Lys Ile Phe Thr Glu Thr Leu Met Ala Arg Asn Asn Lys Phe Met Thr
515 520 525

Asp Asp Leu Pro His Leu Leu Leu Tyr Leu Ala Gly Ile Lys Thr Lys
530 535 540
Asp Tyr Cys Glu Glu Arg Asn Val Ile Ser Pro Ser Phe Asn Asn Asn
545 550 555 560
Arg Arg Arg Leu Val Leu Lys Thr Ile Asp Tyr Asp Lys Ala Leu Tyr
565 570 575
Gln

<210> 107

<211> 517

<212> PRT

<213> Escherichia coli

<400> 107

Met Phe Lys Asn His Pro Lys Gly Leu Leu Gln Ala Ala Phe Ser Asn

1 5 10 15

Met Gly Glu Arg Phe Gly Tyr Tyr Ile Met Asn Ala Val Leu Ala Leu

20 25 30

Phe Leu Cys Ser Lys Phe Gly Leu Ser Asp Glu Thr Ser Gly Leu Ile

35 40 45

Ala Ser Leu Phe Leu Ala Ala Ile Tyr Val Met Ser Leu Val Gly Gly

50 55 60

Val Ile Ala Asp Arg Thr Gln Asn Tyr Gln Arg Thr Ile Glu Ser Gly

65 70 75 80

Leu Val Val Met Ala Leu Gly Tyr Val Ala Leu Ser Ile Pro Val Leu

85 90 95

Ala Thr Pro Glu Asn Asn Ser Tyr Leu Leu Ala Phe Thr Ile Phe Ala

100 105 110

Leu Val Leu Ile Ala Val Gly Asn Gly Leu Phe Lys Gly Asn Leu Gln

115 120 125

Ala Ile Val Gly Gln Met Tyr Asp Asp Phe Glu Thr Glu Ala Ala Lys

130 135 140

Val Ser Pro Glu Arg Leu Lys Trp Ala Gln Gly Gln Arg Asp Ala Gly

145 150 155 160

Phe Gln Ile Phe Tyr Val Phe Ile Asn Leu Gly Ala Leu Ala Ala Pro

165 170 175

Phe Ile Ala Pro Val Leu Arg Ser Trp Trp Leu Gly Arg Asn Gly Leu

180 185 190

Thr Tyr Asp Ala Ala Leu Pro Gln Leu Cys His Lys Tyr Ile Asn Gly

195 200 205

Thr Ile Gly Asp Asn Leu Gly Asn Leu Gln Glu Leu Ala Thr Lys Val

210 215 220

Gly Gly Asn Ser Ala Asp Leu Ala Ser Phe Cys Pro His Tyr Leu Asp

225 230 235 240

Val Phe Asn Thr Gly Val His Tyr Ser Phe Ile Ala Ser Val Val Thr

245 250 255
Met Leu Ile Ser Leu Ile Ile Phe Met Ser Ser Lys Lys Leu Phe Pro

260 265 270
Met Pro Gly Lys Lys Glu Gln Ile Val Asn Val Glu Tyr Thr Asp Glu

275 280 285
Glu Lys Ala Ser Met Ala Lys Glu Ile Lys Gln Arg Met Tyr Ala Leu

290 295 300
Phe Ala Val Leu Gly Ile Ser Val Phe Phe Trp Phe Ser Phe His Gln

305 310 315 320
Asn Gly Gln Ser Leu Ser Phe Phe Ala Arg Asp Phe Val Asn Thr Asp

325 330 335
Ser Val Ala Pro Glu Ile Trp Gln Ala Val Asn Pro Phe Phe Val Ile

340 345 350
Ser Leu Thr Pro Leu Ile Met Trp Val Phe Ala Tyr Phe Thr Lys Lys

355 360 365
Gly Lys Pro Ile Ser Thr Pro Arg Lys Ile Ala Tyr Gly Met Gly Ile

370 375 380
Ala Gly Phe Ala Tyr Leu Phe Leu Met Gly Phe Ser Leu Val His Asn

385 390 395 400
Tyr Pro Ser Ala Glu Gln Phe Thr Ser Leu Glu Pro Ala Val Arg Ala

405 410 415
Thr Met Lys Ala Gly Pro Met Ile Leu Ile Leu Thr Tyr Phe Phe Leu

420 425 430
Thr Val Ala Glu Leu Phe Ile Ser Pro Leu Gly Leu Ser Phe Val Ser

435 440 445
Lys Val Ala Pro Lys Asn Leu Gln Gly Leu Cys Gln Gly Leu Trp Leu

450 455 460
Gly Ala Thr Ala Val Gly Asn Gly Phe Leu Trp Ile Gly Pro Leu Met

465 470 475 480
Tyr Asn Lys Trp Ser Ile Trp Thr Cys Trp Leu Val Phe Ala Ile Val

485 490 495

Cys Phe Ile Ser Met Val Val Met Phe Gly Met Val Lys Trp Leu Glu
 500 505 510
 Arg Val Thr Lys Ser
 515
 <210
 > 108
 <211> 395
 <212> PRT
 <213> Pseudomonas aeruginosa
 <400> 108
 Met Gln Lys Lys Ile Lys Ile Gly Leu Leu Pro Arg Val Ile Ile Ala
 1 5 10 15
 Ile Leu Leu Gly Leu Phe Leu Gly Tyr Tyr Leu Pro Asp Pro Ala Val
 20 25 30
 Arg Val Phe Leu Thr Phe Asn Ser Ile Phe Ser Gln Phe Leu Gly Phe
 35 40 45
 Met Ile Pro Leu Ile Ile Ile Gly Leu Val Thr Pro Ala Ile Ala Gly
 50 55 60
 Ile Gly Lys Gly Ala Gly Lys Leu Leu Leu Ala Thr Val Ala Ile Ala
 65 70 75 80
 Tyr Val Asp Thr Ile Val Ala Gly Gly Leu Ser Tyr Gly Thr Gly Thr
 85 90 95
 Trp Leu Phe Pro Ser Met Ile Ala Ser Thr Gly Gly Ala Ile Pro His
 100 105 110
 Ile Asp Lys Ala Thr Glu Leu Thr Pro Tyr Phe Thr Ile Asn Ile Pro
 115 120 125
 Ala Met Val Asp Val Met Ser Ser Leu Val Phe Ser Phe Ile Ala Gly
 130 135 140
 Leu Gly Ile Ala Tyr Gly Gly Leu Arg Thr Met Glu Asn Leu Phe Asn
 145 150 155 160
 Glu Phe Lys Thr Val Ile Glu Lys Val Ile Glu Lys Ala Ile Ile Pro
 165 170 175

Leu Leu Pro Leu Tyr Ile Phe Gly Val Phe Leu Ser Met Thr His Asn

180 185 190
Gly Gln Ala Arg Gln Val Leu Leu Val Phe Ser Gln Ile Ile Ile Val
195 200 205
Ile Leu Val Leu His Val Leu Ile Leu Ile Tyr Glu Phe Cys Ile Ala
210 215 220
Gly Ala Ile Val Lys His Asn Pro Phe Arg Leu Leu Trp Asn Met Leu
225 230 235 240
Pro Ala Tyr Leu Thr Ala Leu Gly Thr Ser Ser Ser Ala Ala Thr Ile

245 250 255
Pro Val Thr Leu Lys Gln Thr Val Lys Asn Gly Val Ser Glu Glu Val
260 265 270
Ala Gly Phe Val Val Pro Leu Cys Ala Thr Ile His Leu Ser Gly Ser
275 280 285
Ala Met Lys Ile Thr Ala Cys Ala Leu Thr Ile Cys Met Leu Thr Asp
290 295 300
Leu Pro His Asp Pro Gly Leu Phe Ile Tyr Phe Ile Leu Met Leu Ala

305 310 315 320
Ile Ile Met Val Ala Ala Pro Gly Val Pro Gly Gly Ala Ile Met Ala
325 330 335
Ala Leu Ala Pro Leu Ser Ser Ile Leu Gly Phe Asn Glu Glu Ala Gln
340 345 350
Ala Leu Met Ile Ala Leu Tyr Ile Ala Met Asp Ser Phe Gly Thr Ala
355 360 365
Cys Asn Val Thr Gly Asp Gly Ala Ile Ala Leu Ala Val Asn Lys Phe

370 375 380
Phe Gly Lys Lys Lys Glu Thr Ser Ile Leu Ser
385 390 395
<210> 109
<211> 208
<212> PRT

<213> Escherichia coli

<400> 109

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

<210> 110

<211> 582

<212> PRT

<213> Escherichia coli

<400> 110

Met Lys Leu Ser Thr Ile Leu Leu Ser Ile Met Leu Gly Leu Ser Ser
1 5 10 15

Ser Thr Met Ala Gln Gln Lys Asp Val Thr Ile Lys Leu Ile Glu Thr
20 25 30

Thr Asp Val His Gly Ser Phe Phe Pro Tyr Asp Phe Ile Thr Arg Lys
35 40 45

Pro Lys Ser Gly Ser Met Ala Arg Val Tyr Thr Leu Val Glu Glu Leu
50 55 60

Arg Lys Lys Asp Gly Lys Asp Asn Val Tyr Leu Leu Asp Asn Gly Asp
65 70 75 80

Ile Leu Gln Gly Gln Pro Ile Ser Tyr Tyr Tyr Asn Tyr Val Ala Pro
85 90 95

Glu Lys Thr Asn Ile Ala Ala Ser Val Leu Asn Tyr Met Gly Tyr Asp
100 105 110

Val Ala Thr Val Gly Asn His Asp Ile Glu Thr Gly His Lys Val Tyr
115 120 125

Asp Lys Trp Phe Lys Glu Leu Lys Phe Pro Ile Leu Gly Ala Asn Ile
130 135 140

Ile Asp Thr Lys Thr Asn Lys Pro Tyr Ile Leu Pro Tyr Tyr Thr Ile
145 150 155 160

Lys Lys Lys Asn Gly Ile Lys Val Cys Val Ile Gly Met Leu Thr Pro
165 170 175

Ala Ile Pro Asn Trp Leu Lys Glu Ser Ile Trp Ser Gly Leu Arg Phe
180 185 190

Glu Glu Met Val Ser Cys Ala Lys Arg Thr Met Ala Glu Val Lys Thr
195 200 205

Gln Glu Lys Pro Asp Val Ile Val Gly Leu Phe His Ser Gly Trp Asp
210 215 220

Gly Gly Ile Lys Thr Pro Glu Tyr Asp Glu Asp Ala Ser Lys Lys Val
225 230 235 240

Ala Lys Glu Val Pro Gly Phe Asp Ile Val Phe Phe Gly His Asp His
245 250 255

Thr Pro His Ser Ser Ile Glu Lys Asn Ile Val Gly Lys Asp Val Ile
260 265 270

Cys Leu Asp Pro Ala Asn Asn Ala Gln Arg Val Ala Ile Ala Thr Leu
275 280 285

Thr Leu Arg Pro Lys Thr Val Lys Gly Lys Arg Gln Tyr Thr Val Thr
290 295 300

Lys Ala Thr Gly Glu Leu Val Asp Val Lys Glu Leu Lys Ala Asp Asp
305 310 315 320

Ala Phe Ile Gln His Phe Gln Pro Glu Ile Asp Ala Val Lys Ala Trp
325 330 335

Ser Asp Gln Val Ile Gly Arg Phe Glu Asn Thr Ile Tyr Ser Lys Asp
340 345 350

Ser Tyr Phe Gly Asn Ser Ala Phe Asn Asp Leu Ile Leu Asn Leu Glu
355 360 365

Leu Glu Ile Thr Lys Ala Asp Ile Ala Phe Asn Ala Pro Leu Leu Phe
370 375 380

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

Leu Tyr Lys Tyr Glu Asn Asn Leu Cys Thr Met Arg Leu Thr Gly Lys
405 410 415

Glu Ile Arg Lys His Leu Glu Met Ser Tyr Asp Leu Trp Cys Asn Thr
420 425 430

Met Lys Ser Pro Glu Asp His Leu Leu Leu Leu Ser Ser Thr Gln Asn
435 440 445

Asp Ala Gln Arg Leu Gly Phe Lys Asn Phe Ser Phe Asn Phe Asp Ser
450 455 460

Ala Ala Gly Ile Asp Tyr Glu Val Asp Val Thr Lys Pro Asp Gly Gln
465 470 475 480

Lys Val Arg Ile Leu Arg Met Ser Asn Gly Glu Pro Phe Asp Glu Asn

485 490 495
 Lys Trp Tyr Thr Val Ala Val Asn Ser Tyr Arg Ala Asn Gly Gly Gly
 500 505 510
 Glu Leu Leu Thr Lys Gly Ala Gly Ile Pro Arg Asp Ser Leu Lys Ser
 515 520 525

 Arg Ile Ile Trp Glu Ser Pro Lys Asp Gln Arg His Tyr Leu Met Glu
 530 535 540
 Glu Ile Lys Lys Ala Gly Val Met Asn Pro Gln Pro Asn His Asn Trp
 545 550 555 560
 Lys Phe Ile Pro Glu Thr Trp Thr Val Pro Ala Ala Ala Arg Asp Arg
 565 570 575
 Lys Leu Leu Phe Gly Glu
 580
 <210> 111
 <211> 826
 <212> PRT
 <213> Escherichia coli
 <
 400> 111
 Met Lys Leu Ser Glu Leu Lys Thr Gly Glu Thr Gly Val Ile Val Lys
 1 5 10 15
 Val Ser Gly His Gly Gly Phe Arg Lys Arg Ile Ile Glu Met Gly Phe
 20 25 30
 Ile Lys Gly Lys Thr Val Glu Val Leu Leu Asn Ala Pro Leu Gln Asp
 35 40 45
 Pro Val Lys Tyr Lys Ile Met Gly Tyr Glu Val Ser Leu Arg His Ser
 50 55 60

 Glu Ala Asp Gln Ile Glu Val Leu Ser Asp Val Lys Thr His Ser Val
 65 70 75 80
 Gly Asn Glu Glu Glu Gln Glu Asp Asn Gln Leu Glu Met Asp Ser Thr
 85 90 95
 Thr Tyr Asp Ser Thr Asp Lys Glu Leu Thr Pro Glu Lys Gln Ser Asp
 100 105 110

Ala Val Arg Arg Lys Asn His Thr Ile Asn Val Ala Leu Val Gly Asn
115 120 125

Pro Asn Cys Gly Lys Thr Ser Leu Phe Asn Phe Ala Ser Gly Ala His
130 135 140

Glu Arg Val Gly Asn Tyr Ser Gly Val Thr Val Asp Ala Lys Val Gly
145 150 155 160

Arg Ala Glu Phe Asp Gly Tyr Val Phe Asn Leu Val Asp Leu Pro Gly
165 170 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ala Tyr Ser Pro Glu Glu Leu Tyr Val Arg Lys
180 185 190

Gln Leu Val Asp Lys Thr Pro Asp Val Val Ile Asn Val Ile Asp Ser
195 200 205

Ser Asn Leu Glu Arg Asn Leu Tyr Leu Thr Thr Gln Leu Ile Asp Met
210 215 220

His Ile Arg Met Val Cys Ala Leu Asn Met Phe Asp Glu Thr Glu Gln
225 230 235 240

Arg Gly Asp His Ile Asp Ala Gln Lys Leu Ser Glu Leu Phe Gly Val
245 250 255

Pro Met Ile Pro Thr Val Phe Thr Asn Gly Arg Gly Val Lys Glu Leu
260 265 270

Phe Arg Gln Ile Ile Ala Val Tyr Glu Gly Lys Glu Asp Glu Ser Leu
275 280 285

Gln Phe Arg His Ile His Ile Asn His Gly His Glu Ile Glu Asn Gly
290 295 300

Ile Lys Glu Met Gln Glu His Leu Lys Lys Tyr Pro Glu Leu Cys His
305 310 315 320

Arg Tyr Ser Thr Arg Tyr Leu Ala Ile Lys Leu Leu Glu His Asp Lys
325 330 335

Asp Val Glu Gln Leu Val Ser Pro Leu Gly Asp Ser Ile Glu Ile Phe
340 345 350

Asn His Arg Asp Thr Ala Ala Ala Arg Val Lys Glu Glu Thr Gly Asn

355 360 365
 Asp Ser Glu Thr Ala Ile Met Asp Ala Lys Tyr Gly Phe Ile Asn Gly
 370 375 380

 Ala Leu Lys Glu Ala Asn Phe Ser Thr Gly Asp Lys Lys Asp Thr Tyr
 385 390 395 400
 Gln Thr Thr His Val Ile Asp His Val Leu Thr Asn Lys Tyr Phe Gly
 405 410 415
 Phe Pro Ile Phe Phe Leu Val Leu Leu Val Met Phe Thr Ala Thr Phe
 420 425 430
 Val Ile Gly Gln Tyr Pro Met Asp Trp Ile Glu Ala Gly Val Gly Trp
 435 440 445

 Leu Gly Glu Phe Ile Ser Lys Asn Met Pro Ala Gly Pro Val Lys Asp
 450 455 460
 Met Ile Val Asp Gly Ile Ile Gly Gly Val Gly Ala Val Ile Val Phe
 465 470 475 480
 Leu Pro Gln Ile Leu Ile Leu Tyr Phe Phe Ile Ser Tyr Met Glu Asp
 485 490 495
 Cys Gly Tyr Met Ser Arg Ala Ala Phe Ile Met Asp Arg Leu Met His
 500 505 510

 Lys Met Gly Leu His Gly Lys Ser Phe Ile Pro Leu Ile Met Gly Phe
 515 520 525
 Gly Cys Asn Val Pro Ala Val Met Ala Thr Arg Thr Ile Glu Ser Arg
 530 535 540
 Arg Ser Arg Leu Ile Thr Met Leu Ile Leu Pro Leu Met Ser Cys Ser
 545 550 555 560
 Ala Arg Leu Pro Ile Tyr Val Met Ile Thr Gly Ser Phe Phe Ala Leu
 565 570 575

 Lys Tyr Arg Ser Leu Ala Met Leu Ser Leu Tyr Ile Ile Gly Val Leu
 580 585 590
 Met Ala Val Ala Met Ser Arg Leu Phe Ser Ala Phe Val Val Lys Gly
 595 600 605

Glu Asp Thr Pro Phe Val Met Glu Leu Pro Pro Tyr Arg Phe Pro Thr
 610 615 620
 Trp Lys Ala Ile Gly Arg His Thr Trp Glu Lys Gly Lys Gln Tyr Leu
 625 630 635 640

 Lys Lys Met Gly Gly Ile Ile Leu Val Ala Ser Ile Ile Val Trp Ala
 645 650 655
 Leu Gly Tyr Phe Pro Leu Pro Asp Asp Pro Asn Met Asp Asn Gln Ala
 660 665 670
 Arg Gln Glu Gln Ser Tyr Ile Gly Arg Ile Gly Lys Ala Val Glu Pro
 675 680 685
 Val Phe Arg Pro Gln Gly Phe Asn Trp Lys Leu Asp Val Gly Leu Leu
 690 695 700

 Ser Gly Met Gly Ala Lys Glu Ile Val Ala Ser Thr Met Gly Val Leu
 705 710 715 720
 Tyr Ser Asn Asp Gly Ser Phe Ser Asp Asp Asn Gly Tyr Ser Ser Glu
 725 730 735
 Thr Gly Lys Tyr Ser Lys Leu His Asn Leu Ile Thr Lys Asp Val Ala
 740 745 750
 Thr Met His His Ile Ser Tyr Glu Glu Ala Glu Pro Ile Ala Thr Leu
 755 760 765

 Thr Ala Phe Ser Phe Leu Leu Phe Val Leu Leu Tyr Phe Pro Cys Val
 770 775 780
 Ala Thr Ile Ala Ala Ile Lys Gly Glu Thr Gly Ser Trp Gly Trp Ala
 785 790 795 800
 Leu Phe Ala Ala Gly Tyr Thr Thr Ala Leu Ala Trp Ile Val Ser Ala
 805 810 815
 Val Val Phe Gln Val Gly Met Leu Phe Met
 820 825
 <210> 112
 <211> 437
 <212> PRT

<213> Mycobacterium tuberculosis

<400> 112

Met Glu Ser Phe Ile Ile Glu Gly Gly His Gln Leu Ser Gly Thr Ile

1 5 10 15

Ala Pro Gln Gly Ala Lys Asn Glu Ala Leu Glu Val Ile Cys Ala Thr

20 25 30

Leu Leu Thr Ser Glu Glu Val Ile Ile Arg Asn Val Pro Asp Ile Leu

35 40 45

Asp Val Asn Asn Leu Ile Lys Leu Leu Gln Asp Ile Gly Val Lys Val

50 55 60

Lys Lys Leu Ala Pro Asn Glu Phe Ser Phe Gln Ala Asp Glu Val Asn

65 70 75 80

Leu Asp Tyr Leu Glu Ser Ser Asp Phe Val Lys Lys Cys Ser Ser Leu

85 90 95

Arg Gly Ser Val Leu Met Ile Gly Pro Leu Leu Gly Arg Phe Gly Lys

100 105 110

Ala Thr Ile Ala Lys Pro Gly Gly Asp Lys Ile Gly Arg Arg Arg Leu

115 120 125

Asp Thr His Phe Leu Gly Phe Lys Asn Leu Gly Ala His Phe Gly Arg

130 135 140

Val Glu Asp Arg Asp Val Tyr Glu Ile Gln Ala Asp Lys Leu Val Gly

145 150 155 160

Thr Tyr Met Leu Leu Asp Glu Ala Ser Ile Thr Gly Thr Ala Asn Ile

165 170 175

Ile Met Ala Ala Val Leu Ala Glu Gly Thr Thr Thr Ile Tyr Asn Ala

180 185 190

Ala Cys Glu Pro Tyr Ile Gln Gln Leu Cys Lys Met Leu Asn Ala Met

195 200 205

Gly Ala Lys Ile Ser Gly Ile Ala Ser Asn Leu Ile Thr Ile Glu Gly

210 215 220

Val Lys Glu Leu His Ser Ala Asp His Arg Ile Leu Pro Asp Met Ile

225 230 235 240

Glu Val Gly Ser Phe Ile Gly Ile Ala Ala Met Ile Gly Asp Gly Val
245 250 255

Arg Ile Lys Asp Val Ser Val Pro Asn Leu Gly Leu Ile Leu Asp Thr
260 265 270

Phe His Arg Leu Gly Val Gln Ile Ile Val Asp Asn Asp Asp Leu Ile
275 280 285

Ile Pro Arg Gln Asp His Tyr Val Ile Asp Ser Phe Ile Asp Gly Thr
290 295 300

Ile Met Thr Ile Ser Asp Ala Pro Trp Pro Gly Leu Thr Pro Asp Leu
305 310 315 320

Ile Ser Val Leu Leu Val Val Ala Thr Gln Ala Gln Gly Ser Val Leu
325 330 335

Phe His Gln Lys Met Phe Glu Ser Arg Leu Phe Phe Val Asp Lys Leu
340 345 350

Ile Asp Met Gly Ala Gln Ile Ile Leu Cys Asp Pro His Arg Ala Val
355 360 365

Val Val Gly His Asp Asn Ala Lys Lys Leu Arg Ala Gly Arg Met Ser
370 375 380

Ser Pro Asp Ile Arg Ala Gly Ile Ala Leu Leu Ile Ala Ala Leu Thr
385 390 395 400

Ala Gln Gly Thr Ser Arg Ile Asp Asn Ile Val Gln Ile Asp Arg Gly
405 410 415

Tyr Glu Asn Ile Glu Gly Arg Leu Asn Ala Leu Gly Ala Lys Ile Gln
420 425 430

Arg Ala Glu Val Cys
435

<210> 113

<211> 244

<212> PRT

<213> Bacillus spizizenii

<400> 113

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

<210> 114

<211> 145

<212> PRT

<213> Glycine max

<400> 114

Met Gly Ala Phe Thr Glu Lys Gln Glu Ala Leu Val Ser Ser Ser Phe

1 5 10 15
Glu Ala Phe Lys Ala Asn Ile Pro Gln Tyr Ser Val Val Phe Tyr Thr

20 25 30
Ser Ile Leu Glu Lys Ala Pro Ala Ala Lys Asp Leu Phe Ser Phe Leu

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

50 55 60
Lys Leu Phe Gly Leu Val Arg Asp Ser Ala Gly Gln Leu Lys Ala Asn

65 70 75 80
Gly Thr Val Val Ala Asp Ala Ala Leu Gly Ser Ile His Ala Gln Lys

85 90 95
Ala Ile Thr Asp Pro Gln Phe Val Val Val Lys Glu Ala Leu Leu Lys

100 105 110
Thr Ile Lys Glu Ala Val Gly Asp Lys Trp Ser Asp Glu Leu Ser Ser

115 120 125
Ala Trp Glu Val Ala Tyr Asp Glu Leu Ala Ala Ala Ile Lys Lys Ala

130 135 140

Phe

145

<210> 115

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

6xHis tag

<400> 115

His His His His His His

1

5