



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ Número de publicación: **2 278 436**

⑮ Int. Cl.:

C12N 15/31 (2006.01)

C07K 14/315 (2006.01)

A61K 39/09 (2006.01)

C12N 1/21 (2006.01)

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑯ Número de solicitud europea: **99904646 .9**

⑯ Fecha de presentación : **17.02.1999**

⑯ Número de publicación de la solicitud: **1054971**

⑯ Fecha de publicación de la solicitud: **29.11.2000**

⑭ Título: **Antígenos de estreptococos del grupo B.**

⑯ Prioridad: **20.02.1998 US 75425 P**

⑬ Titular/es: **ID Biomedical Corporation**
525 Cartier Boulevard West
Laval, Quebec H7V 3S8, CA

⑮ Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.08.2007

⑯ Inventor/es: **Brodeur, Bernard, R.;**
Rioux, Clément;
Boyer, Martine;
Charlebois, Isabelle;
Hamel, Josée y
Martin, Denis

⑮ Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.08.2007

⑯ Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 278 436 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Antígenos de estreptococos del grupo B.

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a antígenos, más particularmente a antígenos de patógenos bacterianos de estreptococos del grupo B (GBS), que son útiles como componentes de vacunas para la terapia y/o la profilaxis.

10 **Antecedentes de la invención**

Los estreptococos son bacterias gram (+) que se diferencian por antígenos de carbohidratos específicos de la A a la O en su superficie celular. Los grupos de estreptococos se distinguen además por antígenos de polisacáridos capsulares de tipo específico. Se han identificado varios serotipos para los estreptococos de Grupo B (GBS): Ia, Ib, II, III, IV, V, VI, VII y VIII. Los GBS también contienen proteínas antigénicas conocidas como "proteínas-C" (alfa, beta, gamma y delta), algunas de las cuales han sido clonadas. Aunque el GBS es un componente común de la flora colónica y vaginal humana, dicho patógeno ha sido reconocido durante mucho tiempo como una causa principal de sepsis neonatal y de meningitis, de meningitis de activación tardía en niños, de endometritis post-parto, así como de mastitis en el ganado lechero. Las madres parturientas expuestas a GBS corren el riesgo de infección post-parto y 15 pueden transferir la infección a sus bebés cuando atraviesan el canal de nacimiento. Aunque el organismo es sensible a antibióticos, la elevada velocidad de ataque y el rápido inicio de la sepsis en neonatos, y de la meningitis en niños, da lugar a una elevada tasa de mortalidad.

20 Para encontrar una vacuna que proteja a individuos frente a la infección por GBS, los investigadores se han fijado en los antígenos de tipo específico. Desafortunadamente estos polisacáridos han demostrado ser pobremente inmunogénicos en humanos y están restringidos al serotipo concreto del cual procede el polisacárido. Además, el polisacárido capsular provoca una respuesta independiente de células T, es decir, sin producción de IgG. Por consiguiente los antígenos de polisacáridos capsulares no son adecuados como componentes de vacunas para la protección frente a la 25 infección por GBS.

30 Otros investigadores se han centrado en el antígeno beta de proteína-C, que ha demostrado presentar propiedades inmunogénicas en modelos de ratón y de conejo. Se descubrió que esta proteína era inadecuada como vacuna humana debido a la no deseable propiedad de interaccionar con una alta afinidad y de un modo no inmunogénico con la región Fc del IgA humano. El antígeno alfa de proteína-C es poco común en los serotipos de tipo III de GBS, que es el serotipo 35 responsable de la mayoría de afecciones originadas por GBS y que, por tanto, es de poca utilidad como componente de una vacuna.

40 Por tanto, sigue existiendo una necesidad no satisfecha de antígenos de GBS que puedan ser usados como componentes de vacuna para la profilaxis y/o la terapia de la infección por GBS.

45 **Resumen de la invención**

De acuerdo con un aspecto, la presente invención proporciona un polinucleótido aislado que codifica un polipéptido que tiene al menos una identidad del 70% con un segundo polipéptido que comprende una secuencia seleccionada del grupo que consiste en: SEQ ID NO: 39 y SEQ ID NO: 44, o fragmentos de las mismas.

50 En otros aspectos, se proporcionan vectores que comprenden polinucleótidos de la invención ligados operativamente a una región de control de la expresión, así como células hospedantes transfectadas con dichos vectores, y métodos para producción polipéptidos que comprenden cultivar dichas células hospedantes en las condiciones adecuadas para la expresión.

En otro aspecto adicional, se proporcionan nuevos polipéptidos codificados por polinucleótidos de la invención.

55 **Breve descripción de las figuras**

La Figura 1a (únicamente a modo de referencia) es la secuencia de ADN del clon 1 (SEQ ID NO: 1) con las correspondientes secuencias de aminoácidos de los marcos de lectura abiertos;

60 la Figura 1b es la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 2;

la Figura 1c es la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 3;

la Figura 1d es la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 4;

65 la Figura 1e es la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 5;

la Figura 1f es la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 6.

ES 2 278 436 T3

La Figura 2a (únicamente a modo de referencia) es la secuencia de ADN del clon 2 (SEQ ID NO: 7) con las correspondientes secuencias de aminoácidos de los marcos de lectura abiertos;

- 5 la Figura 2b es la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 8;
la Figura 2c es la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 9;
la Figura 2d es la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 10;
10 la Figura 2e es la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 11;
la Figura 2f es la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 12.

La Figura 3a (únicamente a modo de referencia) es la secuencia de ADN del clon 3 (SEQ ID NO: 13) con las correspondientes secuencias de aminoácidos de los marcos de lectura abiertos;

- 15 la Figura 3b es la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 14;
la Figura 3c es la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 15;
20 la Figura 3d es la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 16;
la Figura 3e es la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 17;
25 la Figura 3f es la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 18;
la Figura 3g es la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 19;
30 la Figura 3h es la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 20;
la Figura 3i es la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 21.

La Figura 4a (únicamente a modo de referencia) es la secuencia de ADN del clon 4 (SEQ ID NO: 22) con las correspondientes secuencias de aminoácidos de los marcos de lectura abiertos;

- 35 la Figura 4b es la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 23;
la Figura 4c es la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 24;
40 la Figura 4d es la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 25;
la Figura 4e es la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 26.

La Figura 5a (únicamente a modo de referencia) es la secuencia de ADN del clon 5 (SEQ ID NO: 27) con las correspondientes secuencias de aminoácidos de los marcos de lectura abiertos;

- 45 la Figura 5b es la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 28;
la Figura 5c es la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 29;
50 la Figura 5d es la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 30;
la Figura 5e es la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 31.

55 La Figura 6a (únicamente a modo de referencia) es la secuencia de ADN del clon 6 (SEQ ID NO: 32) con las correspondientes secuencias de aminoácidos de los marcos de lectura abiertos;

- la Figura 6b es la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 33;
60 la Figura 6c es la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 34;
la Figura 6d es la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 35;
la Figura 6e es la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 36.

65 La Figura 7a es la secuencia de ADN del clon 7 (SEQ ID NO: 37); (inventiva);

la Figura 7b es la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 38;

ES 2 278 436 T3

la Figura 7c es la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 39;

la Figura 7d es la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 40;

5 la Figura 7e es la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 41.

La Figura 8 es la secuencia de ADN de una parte del clon 7 que una secuencia señal (SEQ ID NO: 42); (inventiva).

10 La Figura 9 es la secuencia de ADN de una parte del clon 7 sin secuencia señal (SEQ ID NO: 43); (inventiva).

10 La Figura 9a es la secuencia de aminoácidos (SEQ ID NO: 44); (inventiva).

15 La Figura 10 representa la distribución de títulos de ELISA anti-GBS en sueros procedentes de ratones CD-1 inmunizados con proteína de GBS recombinante correspondiente a la SEQ ID NO: 39. (inventiva).

15 Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a nuevos polipéptidos antigenicos de estreptococos del grupo B (GBS), que se caracterizan por la secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en: SEQ ID NO: 39 y SEQ ID NO: 44.

La invención incluye la SEQ ID NO: 39 y la SEQ ID NO: 44.

Una realización preferida adicional de la invención es la SEQ ID NO: 39.

25 Una realización preferida adicional de la invención es la SEQ ID NO: 44.

Tal como se usan en la presente memoria, "fragmentos" de los polipéptidos de la invención incluyen aquellos polipéptidos en los que se sustituye uno o más residuos de aminoácido con un residuo de aminoácido conservado o no conservado (preferiblemente conservado) y que pueden ser naturales o no naturales.

El término "fragmentos" de polipéptidos de la presente invención también incluye polipéptidos que se modifican mediante adición, eliminación, sustitución de aminoácidos, siempre que los polipéptidos retengan la capacidad de inducir una respuesta inmune.

35 Por el término "aminoácido conservado" se entiende una sustitución de uno o más aminoácidos por otro en el cual el determinante antigenico (incluyendo su estructura secundaria y la naturaleza hidrófica) de un antígeno dado se conserva completa o parcialmente a pesar de la sustitución.

40 Por ejemplo, se puede sustituir uno o más residuos de aminoácido de la secuencia con otro aminoácido de polaridad similar, que actúa como un equivalente funcional, dando como resultado una alteración silenciosa. Los sustitutos de un aminoácido dentro de la secuencia se pueden seleccionar entre otros miembros de la clase a la que pertenece el aminoácido. Por ejemplo, los aminoácidos no polares (hidrófobos) incluyen alanina, leucina, isoleucina, valina, prolina, fenilalanina, triptófano y metionina. Los aminoácidos polares neutros incluyen glicina, serina, treonina, cisteína, tirosina, asparagina y glutamina. Los aminoácidos cargados positivamente (básicos) incluyen arginina, lisina e histidina. Los aminoácidos cargados negativamente (ácidos) incluyen ácido aspártico y ácido glutámico.

50 Preferiblemente, los derivados y análogos de polipéptidos de la invención tendrán aproximadamente un 70% de identidad con respecto a las secuencias ilustradas en las figuras, o a fragmentos de las mismas. Es decir, el 70% de los residuos son los mismos. Más preferiblemente, los polipéptidos tendrán una homología superior al 95%. En otra realización preferida, los derivados y análogos de polipéptidos de la invención tendrán menos de aproximadamente 20 sustituciones, modificaciones o eliminaciones de residuos de aminoácido, y más preferiblemente menos de 10. Las sustituciones preferidas son las que se conocen en la técnica como conservadas, es decir, los residuos sustituidos comparten propiedades físicas o químicas tales como la hidrofobicidad, el tamaño, la carga o grupos funcionales.

55 Además, en las situaciones en las que se descubre que las regiones de aminoácidos son polimórficas, puede ser deseable variar uno o más aminoácidos en particular para imitar de forma más eficaz los diferentes epítopos de las diferentes cepas de GBS.

60 También se incluyen polipéptidos fusionados a otros compuestos que alteran las propiedades biológicas y farmacológicas de los polipéptidos, por ejemplo, polietilénglico (PEG) para aumentar la vida media; secuencias de aminoácidos líderes o secretoras para facilitar la purificación; prepro- y pro-secuencias; y (poli)sacáridos.

65 Además, los polipéptidos de la presente invención se pueden modificar mediante acilación terminal de -NH₂ (por ejemplo mediante acetilación, o amidación con ácido tioglicólico, amidación carbositerminal, por ejemplo con amoníaco o metilamina) para proporcionar estabilidad, y aumentar la hidrofobicidad para la unión a un soporte u a otra molécula.

5 También se contemplan los multímeros de hetero y homo polipéptido de los fragmentos de polipéptido, análogos y derivados. Estas formas poliméricas incluyen, por ejemplo, uno o más polipéptidos que han sido reticulados con agentes reticulantes tales como avidita/biotina, glutaraldehído o dimetil-superimidato. Dichas formas poliméricas también incluyen polipéptidos que contienen dos o más secuencias contiguas invertidas o emparejadas, producidos a partir de mARNs multicistrónicos generados mediante tecnología de ADN recombinante.

Preferiblemente, un fragmento, análogo o derivado de un polipéptido de la invención comprenderá al menos una región antigenica, es decir, al menos un epítopo.

10 Con el fin de alcanzar la formación de polímeros antigenicos (es decir, multímeros sintéticos), se pueden utilizar polipéptidos que tengan grupos bishaloacetilo, nitroarilhaluros, o similares, en donde los reactivos sean específicos para los grupos tiol. Por tanto, el enlace entre dos grupos mercapto de los diferentes péptidos puede ser un enlace sencillo o puede estar compuesto por un grupo de unión de al menos dos átomos de carbono, típicamente de al menos cuatro, y no más de 16, pero normalmente no más de aproximadamente 14.

15 En una realización concreta, los fragmentos de polipéptido de la invención no contienen un residuo de metionina (Met) de inicio. Preferiblemente, los polipéptidos no incorporarán una secuencia líder o secretora (secuencia señal). La porción señal de un polipéptido de la invención se puede determinar de acuerdo con técnicas biológicas moleculares establecidas. En general, el polipéptido de interés se puede aislar a partir de un cultivo de GBS, y posteriormente puede 20 secuenciar para determinar el residuo inicial de la proteína madura y, por tanto, la secuencia del polipéptido maduro.

De acuerdo con otro aspecto, se proporcionan composiciones de vacuna que comprenden uno o más polipéptidos de GBS de la invención mezclados con un vehículo, diluyente o adyuvante farmacéuticamente aceptable.

25 Los adyuvantes adecuados incluyen aceites, por ejemplo adyuvante de Freund completo o incompleto; sales, por ejemplo AlK(SO₄)₂, AlNa(SO₄)₂, AlNH₄(SO₄)₂, Al(OH)₃, AlPO₄, sílice, caolín; derivado de saponina; polinucleótidos de carbono, por ejemplo poli IC y poli AU y también toxina del cólera detoxificada (CTB), y toxina de *E. coli* térmicamente lábil para la inducción de inmunidad mucosal. Los adyuvantes preferidos incluyen QuilATM, AlhydrogelTM y AdjuphosTM. Las vacunas de la invención se pueden administrar parenteralmente mediante inyección, infusión rápida, 30 absorción nasofaríngea, dermoabsorción, o bucal u oral.

35 Las composiciones de vacuna de la invención se usan para el tratamiento o profilaxis de la infección por estreptococos y/o de enfermedades y síntomas mediados por la infección por estreptococos, en particular de estreptococos del grupo A (*pyogenes*), de estreptococos del grupo B (GBS o *agalactiae*), *dysgalactiae*, *uberis*, *nocardia*, así como 40 *Staphylococcus aureus*. Se dispone de información general sobre los estreptococos en el *Manual of Clinical Microbiology* de P.R. Murria y col. (1995, 6^a Edición, ASM Press, Washington, D.C.). Más concretamente, de los estreptococos del grupo B, *agalactiae*. En una realización particular se administran vacunas a individuos con riesgo de infección de GBS, tales como mujeres embarazadas y niños para sepsis, meningitis y neumonía, así como individuos inmunocomprometidos tales como los que padecen diabetes, enfermedades del hígado o cáncer. Las vacunas también pueden tener aplicaciones veterinarias tales como para el tratamiento de la mastitis en ganado, que está mediada por las anteriores bacterias, así como por *E. coli*.

45 La vacuna de la presente invención también se puede usar para la fabricación de un medicamento usado para el tratamiento o profilaxis de la infección de estreptococos y/o de enfermedades o síntomas mediados por la infección de estreptococos, en particular de estreptococos del grupo A (*pyogenes*), de estreptococos del grupo B (GBS o *agalactiae*), *dysgalactiae*, *uberis*, *nocardia*, así como 50 *Staphylococcus aureus*. Más particularmente estreptococos del grupo B, *agalactiae*.

55 Las composiciones de vacuna se encuentran preferiblemente en formas unitarias de dosis de entre aproximadamente 0,001 y 100 µg/Kg (antígeno/peso corporal) y más preferiblemente de 0,01 a 10 µg/Kg, y aún más preferiblemente de 0,1 a 1 µg/Kg de 1 a 3 veces con un intervalo de aproximadamente 1 a 12 semanas entre inmunizaciones, y más preferiblemente de 1 a 6 semanas.

60 De acuerdo con otro aspecto, se proporcionan polinucleótidos que codifican polipéptidos de estreptococos del grupo B (GBS) que se caracterizan por la secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en: SEQ ID NO: 39, y SEQ ID NO: 44, o fragmentos de las mismas.

65 Los polinucleótidos preferidos son los ilustrados en las Figuras 7a (SEQ ID NO: 37), 8 (SEQ ID NO: 42) y 9 (SEQ ID NO: 43) que corresponden a marcos de lectura abiertos, que codifican polipéptidos de la invención.

Los polinucleótidos preferidos son los ilustrados en las Figuras 7a (SEQ ID NO: 37), 8 (SEQ ID NO: 42) y 9 (SEQ ID NO: 43), y fragmentos de los mismos.

70 Los polinucleótidos más preferidos de la invención son los ilustrados en las Figuras 7 (SEQ ID NO: 37), 8 (SEQ ID NO: 42) y 9 (SEQ ID NO: 43).

75 Los polinucleótidos aún más preferidos de la invención son los ilustrados en las Figuras 8 (SEQ ID NO: 42) y 9 (SEQ ID NO: 43).

Cabe destacar que las secuencias de polinucleótidos ilustradas en las figuras pueden alterarse con codones degenerados y aún así seguir codificando los polipéptidos de la invención.

Debido a la degeneración de las secuencias codificadoras de nucleótidos, en la práctica de la invención pueden 5 usarse otras secuencias de polinucleótidos que codifiquen sustancialmente los mismos polipéptidos de la presente invención. Éstas incluyen, aunque sin limitación, secuencias de nucleótidos que son alteradas por la sustitución de diferentes codones que codifican el mismo residuo de aminoácido dentro de la secuencia, produciendo de este modo un cambio silencioso.

10 En consecuencia, la presente invención proporciona adicionalmente polinucleótidos que se hibridan con las secuencias de polinucleótidos descritas en la presente memoria (o con las secuencias complementarias de las mismas) que tengan al menos un 70% de identidad entre secuencias. Más preferiblemente, los polinucleótidos son hibridables en condiciones severas, por ejemplo que tengan un 95% de identidad y más preferiblemente más de un 97% de identidad.

15 Por "capaces de hibridarse en condiciones severas" se entiende templar una molécula de ácido nucleico a al menos una región de una segunda secuencia de ácido nucleico (como cADN, mARN ó ADN genómico) o a su cadena complementaria en condiciones estándar, por ejemplo alta temperatura y/o bajo contenido salino, que tiende a desfavorecer la hibridación de secuencias de nucleótidos no complementarias. Se describe un protocolo adecuado en Maniatis T. y 20 col., *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory, 1982, que se incorpora a la presente memoria a modo de referencia.

En un aspecto adicional, se pueden usar polinucleótidos que codifican polipéptidos de la invención, o fragmentos 25 de los mismos, en un método de inmunización de ADN. Es decir, se pueden incorporar en un vector que es replicable y expresable mediante inyección, produciendo con ello el polipéptido antígenico *in vivo*. Por ejemplo, se pueden incorporar polinucleótidos en un vector plásmido bajo el control del promotor CMV que es funcional en células eucarióticas. Preferiblemente el vector se inyecta intramuscularmente.

30 De acuerdo con otro aspecto, se proporciona un proceso para la producción de polipéptidos de la invención mediante técnicas recombinantes a través de la expresión de un polinucleótido que codifica dicho polipéptido en una célula hospedante, y recuperando el polipéptido producto. De forma alternativa, los polipéptidos se pueden producir de acuerdo con técnicas químicas sintéticas establecidas, por ejemplo, síntesis de oligopéptidos en fase sólida o en disolución, que son ligados para producir el polipéptido completo (ligadura en bloque).

35 Para la producción recombinante, se transfectan células hospedantes con vectores que codifican el polipéptido, y a continuación se cultivan en un medio nutriente modificado de forma apropiada para activar promotores, seleccionando transformantes o amplificando los genes. Los vectores adecuados son aquellos que son viables y replicables en el hospedante elegido e incluyen secuencias de ADN cromosomales, no cromosomales y sintéticas, por ejemplo, plásmidos bacterianos, ADN de fago, baculovirus, plásmidos de levadura, vectores derivados de combinaciones de plásmidos y 40 ADN de fago. La secuencia de polipéptidos se puede incorporar al vector en una posición apropiada usando enzimas de restricción, de tal forma que se une operativamente a una región de control de la expresión que comprende un promotor, una posición de unión de ribosomas (región de consenso o secuencia de Shine-Dalgarno), y opcionalmente un operador (elemento de control). Uno puede seleccionar componentes individuales de la región de control de la expresión que sean apropiados para un hospedante y un vector dados de acuerdo con principios establecidos de biología molecular 45 (Sambrook y col., *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, 2^a edición, Cold Spring Harbor, N.Y., 1989, incorporado a la presente memoria a modo de referencia). Los promotores adecuados incluyen, aunque sin limitación, el promotor LTR ó SV40, los promotores lac, tac ó trp de *E. coli* y el promotor P_L lambda de fago. Preferiblemente los vectores incorporarán un origen de replicación así como marcadores de selección, por ejemplo gen de resistencia a ampicilina. Los vectores bacterianos adecuados incluyen pET, pQE70, pQE60, pQE-9, pbs, pD10 phagescript, psiX174, pbluescript 50 SK, pbisks, pNH8A, pNH16a, pNH18A, pNH46A, ptrc99a, pKK223-3, pKK233-3, pDR540, pRIT5, y los vectores eucarióticos pBlueBacIII, pWL-NEO, pSV2CAT, pOG44, pXT1, pSG, pSVK3, pBPV, pMSG y pSVL. Las células hospedantes pueden ser bacterianas, por ejemplo *E. coli*, *Bacillus subtilis*, *Streptomyces*; fúngicas, por ejemplo *Aspergillus niger*, *Aspergillus nidulans*; de levaduras, por ejemplo *Saccharomyces*; o eucarióticas, por ejemplo CHO, COS.

55 En la expresión del polipéptido en cultivo, las células se recolectan normalmente mediante centrifugación, a continuación se rompen empleando medios físicos o químicos (si el polipéptido expresado no es segregado al medio) y el extracto crudo resultante se retiene para aislar el polipéptido de interés. La purificación del polipéptido a partir del medio de cultivo o lisato se puede lograr empleando técnicas establecidas que dependen de las propiedades del polipéptido, por ejemplo, usando precipitación en sulfato de amonio o etanol, extracción ácida, cromatografía de intercambio aniónico o catiónico, cromatografía de fosfocelulosa, cromatografía de interacción hidrofóbica, cromatografía de hidroxilapatita y cromatografía de lectina. La purificación final se puede lograr empleando HPLC.

60 El polipéptido se puede expresar con o sin una secuencia líder o de secreción. En el primer caso el líder se puede eliminar usando procesado post-traducción (véanse los documentos US 4.431.739, 4.425.437 y 4.338.397) o pueden ser eliminados químicamente después de purificar el polipéptido expresado.

De acuerdo con un aspecto adicional, los polipéptidos de GBS de la invención se pueden usar en un ensayo diagnóstico para la infección de estreptococos, en concreto la infección de GBS. Es posible utilizar varios métodos

ES 2 278 436 T3

diagnósticos, por ejemplo la detección de un organismo estreptococal en una muestra biológica. Se puede seguir el siguiente procedimiento:

- 5 a) obtener una muestra biológica de un paciente;
- b) incubar un anticuerpo o fragmento del mismo que sea reactivo con un polipéptido de GBS de la invención con la muestra biológica para formar una mezcla; y
- 10 c) detectar anticuerpos unidos específicamente o fragmentos unidos en la mezcla, lo que indica la presencia de estreptococos.

De forma alternativa, se puede llevar a cabo un método para la detección de anticuerpos específicos de un antígeno de estreptococos en una muestra biológica que contiene, o que se sospecha que contiene, dicho anticuerpo de la siguiente manera:

- 15 a) aislar una muestra biológica de un paciente;
- b) incubar uno o más polipéptidos de GBS de la invención, o fragmentos de los mismos, con la muestra biológica para formar una mezcla; y
- 20 c) detectar antígenos unidos específicamente o fragmentos unidos en la mezcla, lo que indica la presencia de anticuerpos específicos de estreptococos.

El especialista en la técnica reconocerá que este ensayo diagnóstico puede presentarse en diversas formas, que incluyen un ensayo inmunológico tal como el ensayo inmunosorbente ligado a enzima (ELISA), un radioinmunoensayo o un ensayo de aglutinación de látex, esencialmente para determinar si los anticuerpos específicos de la proteína están presentes en un organismo.

Las secuencias de ADN que codifican polipéptidos de la invención también pueden usarse para diseñar sondas de ADN para su uso en la detección de la presencia de estreptococos en una muestra biológica que se sospecha contiene dichas bacterias. El método de detección de la invención comprende:

- 35 a) aislar la muestra biológica de un paciente;
- b) incubar una o más sondas de ADN que presenten una secuencia de ADN que codifica un polipéptido de la invención o fragmentos del mismo con la muestra biológica para formar una mezcla; y
- c) detectar la sonda de ADN unida específicamente en la mezcla, lo que indica la presencia de bacterias estreptococales.

40 Las sondas de ADN de esta invención también pueden usarse para detectar estreptococos circulantes, por ejemplo ácidos nucleicos de GBS en una muestra, por ejemplo usando una reacción en cadena de polimerasa, como un método para diagnosticar infecciones de estreptococos. La sonda se puede sintetizar usando técnicas convencionales y puede inmovilizarse sobre una fase sólida, o puede etiquetarse con una marca detectable. Una sonda de ADN preferida para esta aplicación es un oligómero que tiene una secuencia complementaria a al menos 6 nucleótidos contiguos de los polipéptidos de GBS de la invención.

Otro método diagnóstico para la detección de estreptococos es un paciente comprende:

- 50 a) etiquetar un anticuerpo reactivo con un polipéptido de la invención o un fragmento del mismo con una marca detectable;
- b) administrar el anticuerpo marcado o el fragmento marcado al paciente; y
- c) detectar anticuerpos marcados o fragmentos marcados unidos específicamente en el paciente, lo que indica la presencia de estreptococos.

60 Un aspecto adicional de la invención es el uso de polipéptidos de GBS de la invención como inmunógenos para la producción de anticuerpos específicos para la diagnóstico, y en concreto para el tratamiento de la infección de estreptococos. Los anticuerpos adecuados se pueden determinar usando métodos de escrutinio apropiados, por ejemplo midiendo la capacidad de un anticuerpo concreto para proteger pasivamente frente a infección de estreptococos en un modelo de ensayo. Un ejemplo de un modelo animal es el modelo de ratón descrito en los Ejemplos de la presente memoria. El anticuerpo puede ser un anticuerpo entero o un fragmento de unión a antígeno del mismo, y puede pertenecer en general a cualquier clase de inmunoglobulina. El anticuerpo o fragmento puede ser de origen animal, específicamente de origen mamífero y más específicamente de origen murino, de rata o humano. Puede ser un anticuerpo natural o un fragmento del mismo, o si se desea, un anticuerpo o fragmento de anticuerpo recombinante. El término anticuerpo o fragmento de anticuerpo recombinante significa un anticuerpo o fragmento de anticuerpo que se produjo usando técnicas de biología molecular. El anticuerpo o fragmento de anticuerpo puede ser policlonal, o

ES 2 278 436 T3

preferiblemente monoclonal. Puede ser específico de una serie de epítopos asociados con los polipéptidos de GBS, pero preferiblemente es específico de uno solo.

Ejemplo 1

5 *Modelo de murina de infección de Estreptococo de Grupo B (GBS) letal*

El modelo de ratón de infección de GBS se describe con detalle en Lancefield y col. (J Exp Med 142: 165-179, 1975). La cepa de GBS C388/90 (producto clínico aislado obtenido en 1990 a partir de fluido cefalorraquídeo de un paciente que sufría meningitis, Hospital Infantil de Eastern Notario, Ottawa, Canadá) y la cepa NCS246 (National Center for Streptococcus, Provincial Laboratory of Public Health for Northern Alberta, Edmonton, Canadá) fueron serotipadas respectivamente como el tipo Ia/c y el tipo II/R.

15 Para aumentar su virulencia, se sometió en serie a ratones a las cepas de GBS C388/90 (serotipo Ia/c) y NCS246 (serotipo II/R) tal como se ha descrito previamente (Lancefield y col., J. Exp. Med. 142: 165-179, 1975). En resumen, se siguió la evolución del aumento de la virulencia usando inoculaciones intraperitoneales de diluciones en serie de un subcultivo en caldo de Todd-Hewitt obtenido a partir de sangre o de bazo de ratones infectados. Tras la última exposición, las muestras de sangre infectadas se usaron para inocular caldo de Todd-Hewitt. Tras una incubación de 2 horas a 37°C con un 7% de CO₂, se añadió al cultivo glicerol con una concentración final del 10% (v/v). A continuación 20 se dividió en alícuotas el cultivo y se almacenó a -80°C para su uso en los experimentos de exposición a GBS. Se determinó el número de cfu de GBS presentes en estas muestras congeladas. Se determinó que las concentraciones bacterianas necesarias para matar al 100% (LD100) de los ratones de 18 semanas de edad eran de $3,5 \times 10^5$ y de $1,1 \times 10^5$ respectivamente para las cepas de GBS C388/90 y NCS246, que corresponden a un aumento significativo de 25 la virulencia para ambas cepas. De hecho, las LD100 registradas antes de las exposiciones para estas dos cepas eran superiores a 10^9 cfu.

30 En una exposición bacteriana, se ajustó una alícuota recién congelada de una cepa virulenta de GBS a la concentración bacteriana apropiada usando caldo de Todd-Hewitt, y se inyectó 1 mL intraperitonealmente a cada ratón CD-1 hembra. Los ratones usados para los experimentos de protección pasiva tenían una edad de 6 a 8 semanas, mientras 35 que los usados para los experimentos de protección activa tenían una edad de aproximadamente 18 semanas en el momento de la exposición. Todos los inóculos fueron verificados mediante conteo de colonias. Se observó a los animales en busca de cualquier signo de infección cuatro veces al día durante las primeras 48 horas después de la exposición, y a continuación a diario durante los siguientes 12 días. Al final de dicho período, se obtuvieron muestras de sangre de los supervivientes y se congelaron a -20°C. El bazo obtenido de cada ratón que sobrevivió a la exposición se cultivó 40 con el objetivo de identificar cualquier GBS remanente.

Ejemplo 2

40 *Inmunización y protección en ratones con células de GBS enteras muertas con formaldehído*

45 Se prepararon células enteras de GBS muertas por formaldehído de acuerdo con los procedimientos descritos en Lancefield y col. (J. Exp. Med. 142: 165-179, 1975). En resumen, se lavó un cultivo de una noche de placas de agar de sangre de oveja (Quelab Laboratorios, Montreal, Canadá) de una cepa de GBS dos veces en tampón PBS (disolución salina de fosfato tamponada, pH 7,2), se ajustó a aproximadamente 3×10^9 cfu/mL y se incubó toda la noche en PBS que contenía formaldehído al 0,3% (v/v). La suspensión muerta por formaldehído se lavó con PBS y se mantuvo congelada a -80°C.

50 Se inyectó subcutáneamente ratones CD-1 hembra, con una edad de 6 a 8 semanas (Charles River, St-Constant, Québec, Canadá), tres veces con un intervalo de dos semanas, con 0,1 mL de células muertas por formaldehído de la cepa de GBS C388/90 (aproximadamente 6×10^7 GBS), o con 0,1 mL de PBS para el grupo de control. El día antes de la inmunización, se añadió a estas preparaciones Alhydrogel™ (Superfos Biosector, Frederikssund, Dinamarca) con una concentración final de 0,14 mg ó de 0,21 mg de Al, y se incubó una noche a 4°C con agitación. Se obtuvieron muestras de suero de cada ratón antes de comenzar el protocolo de inmunización y dos semanas después de la última inyección. Los sueros se congelaron a -20°C.

55 Ocho ratones de cada grupo de control inyectados con PBS y del grupo inmunizado con células de GBS de la cepa C388/90 (Ia/c) enteras muertas por formaldehído, fueron expuestos a $1,5 \times 10^4$ cfu de la cepa de GBS C388/90 (Ia/c) una semana después de la tercera inyección. Todos los ratones inmunizados con las células enteras de GBS muertas por formaldehído sobrevivieron a la exposición homóloga, mientras que, a los 5 días tras la exposición, sólo 4 de cada 60 8 ratones inyectados con PBS sobrevivieron a la infección. Con el fin de aumentar la tasa de mortalidad en los grupos de control, la suspensión bacteriana se tuvo que ajustar de acuerdo con la edad de los ratones en el momento de la exposición bacteriana. En los experimentos de exposición posteriores, cuando los ratones tenían más de 15 semanas de edad, el inóculo bacteriano fue incrementado hasta concentraciones entre $3,0 \times 10^5$ y $2,5 \times 10^6$ cfu.

TABLA 1

Inmunización de ratones CD1 con células enteras de GBS muertas por formaldehído, y posterior exposición homóloga [cepa C388/90 (Ia/c)] y exposición heteróloga [cepa NCS246 (II/R)]

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

| Preparaciones antigenicas usadas para la inmunización ¹ | Número de ratones vivos 14 días después de la exposición bacteriana (% de supervivencia) | |
|---|--|---|
| | Exposición homóloga: cepa C388/90 (Ia/c) | Exposición heteróloga: cepa NCS246 (II/R) |
| 1^a Infección | | |
| Células de GBS muertas por formaldehído, cepa C388/90 (Ia/c) ² | 8/8 (100) ³ | n.d. ⁵ |
| Control (PBS) | 4/8 (50) | n.d. |
| 2^a Infección | | |
| Células de GBS muertas por formaldehído, cepa C388/90 (Ia/c) | 6/6 (100) ⁴ | 0/6 (0) ⁶ |
| Control (PBS) | 2/6 (33) | 0/6 (0) |

¹ se usó alhydrogelTM a una concentración final de 0,14 mg ó 0,21 mg de Al;

² aproximadamente 6×10^7 cfu;

³ exposición intraperitoneal con 1 mL de medio de cultivo de Todd-Hewitt que contiene suspensión de GBS C388/90 (Ia/c) ajustado a $1,5 \times 10^4$ cfu;

⁴ exposición intraperitoneal con 1 mL de medio de cultivo de Todd-Hewitt que contiene suspensión de GBS C388/90⁵ (Ia/c) ajustado a $2,1 \times 10^6$ cfu;

⁵ no realizado;

⁶ exposición intraperitoneal con 1 mL de medio de cultivo de Todd-Hewitt que contiene suspensión de GBS NCS246 (II/R) ajustado a $1,2 \times 10^5$ cfu.

En otro experimento, se inyectó PBS a un grupo de 12 ratones correspondiente a un grupo de control, mientras que un segundo grupo de 12 ratones fue inmunizado con células de GBS enteras muertas por formaldehído de la cepa C388/90 (Ia/c). Seis ratones de cada uno de estos dos grupos fueron expuestos a $2,1 \times 10^6$ cfu de la cepa de GBS C388/90 (Ia/c) (Tabla 1). Como primer experimento de exposición, todos los ratones inmunizados con la cepa de GBS C388/90 (Ia/c) sobrevivieron a la exposición homóloga. Solamente dos de cada 6 ratones inyectados con PBS sobrevivieron a la infección.

Los restantes 6 ratones de ambos grupos fueron usados a continuación una semana después para verificar si dicha preparación antigenica podía conferir protección cruzada frente a la cepa NCS246 (II/R), que produce una cápsula serológicamente distinta. Ninguno de los ratones infectados con esta segunda cepa de GBS sobrevivió a la infección. Este último resultado sugirió que la mayoría de la respuesta inmune protectora inducida por la cepa C388/90 muerta por formaldehído se dirige contra el polisacárido capsular, y que podría estar restringida a cepas de dicho serotipo en particular. Estos resultados indicaron claramente que este modelo concreto de infección se puede usar de forma eficaz para estudiar la protección conferida a través de vacunación.

Ejemplo 3

Inmunización de conejo con células de GBS enteras muertas por formaldehído y protección pasiva en ratones

Se inmunizó un conejo de Nueva Zelanda (2,5 Kg, Charles River, St-Constant, Québec, Canadá) con células de GBS de cepa C388/90 (Ia/c) muertas por formaldehído para obtener suero hiperinmune. Dicho conejo fue inyectado subcutáneamente tres veces, con un intervalo de tres semanas, con aproximadamente $1,5 \times 10^9$ cfu de células enteras

ES 2 278 436 T3

muertas por formaldehído de GBS cepa C388/90 (Ia/c). Se usó adyuvante completo de Freund (Gibco BRL Life Technologies, Grand Island, Nueva York) como adyuvante para la primera inmunización, y se usó adyuvante incompleto de Freund (Gibco BRL) para las siguientes dos inyecciones. Se obtuvieron muestras de suero antes de comenzar el protocolo de inmunización y dos semanas después de la última inyección. Los sueros se congelaron a -20°C.

5 También se evaluó la capacidad de este particular suero hiperinmune de conejo para proteger pasivamente ratones frente a infección letal con GBS. La inyección intraperitoneal de los ratones con 15 ó 25 μ L de suero hiperinmune de conejo 18 horas antes de la exposición protegió a 4 de cada 5 ratones (80%) frente a la infección. De forma comparativa, para los ratones del grupo de control, inyectados con PBS o con suero obtenido a partir de conejo inmunizado con una preparación de membrana exterior meningococal, se registraron tasas de supervivencia inferiores al 20%. Este resultado indica claramente que la inmunización de otra especie animal con células de GBS muertas puede inducir la producción de anticuerpos que pueden proteger pasivamente a ratones. Este reactivo también se usará para caracterizar clones.

15 TABLA 2

Protección pasiva de ratones CD-1 conferida mediante suero de conejo obtenido tras inmunización con una preparación antigenica de estreptococos enteros de grupo B muertos por formaldehido (cepa C388/90 (Ia/c))

| Grupos | Número de ratones vivos 14 días después de la exposición bacteriana con GBS de cepa C388/90 (Ia/c) ² | % de supervivencia |
|---|---|--------------------|
| Suero hiperinmune de conejo ² - 25 μ L | 4/5 | 80 |
| Suero hiperinmune de conejo ¹ - 15 μ L | 4/5 | 80 |
| Suero de control de conejo - 25 μ L | 1/5 | 20 |
| Control con PBS | 1/10 | 10 |

¹ se usó adyuvante de Freund completo para la primera inmunización, y adyuvante de Freund incompleto para las siguientes dos inyecciones;
² exposición intraperitoneal con 1 mL de medio de cultivo de Todd-Hewitt que contiene una suspensión de GBS C388/90 (Ia/c) ajustada a 2×10^4 cfu.

Ejemplo 4

Producción recombinante de proteína de fusión His.Tag-GBS

50 Se amplificó la región codificadora de un gen de GBS mediante PCR (Sistema DNA Termal Cycler GeneAmp PCR 2400 Perkin Elmer, San Jose, CA) a partir de ADN genómico de la cepa de GBS C388/90 (Ia/c) usando los oligos que contenían las extensiones de base correspondientes a la adición de las posiciones de restricción BgIII (AGATCT) y HindIII (AAGCTT), respectivamente. El producto de PCR se purificó en gel de agarosa usando un kit de extracción de gel Qiaex II de Qiagen (Chatsworth, CA), se digirió con las enzimas de restricción BgIII y HindIII (Pharmacia Canada Inc. Baie d'Urfe, Canadá), y se extrajo con fenol:cloroformo antes de ser precipitado en etanol. El vector pET-32b(+) (Novagen, Madison, WI) que contiene la secuencia tiorredoxin-His.Tag se digirió con las enzimas de restricción BgIII y HindIII, se extrajo con fenol:cloroformo, y a continuación se precipitó en etanol. El fragmento de ADN genómico BgIII-HindIII se ligó al vector BgIII-HindIII pET-32b(+) para crear la secuencia codificadora correspondiente a la proteína de fusión tiorredoxin-His.Tag-GBS, cuyo gen estaba bajo el control del promotor T7. Los productos ligados se transformaron en la cepa de *E. coli* XLI Blue MRF' ($\Delta(mcrA)$ 183 Δ ($mcrCB$ - $hsdSMR$ - mrr) 173 $endA1$ $supE44$ $thi-1$ $recA1$ $gyrA96$ $relA1$ lac [F' $proAB$ $lacI^c$ $Z\Delta M15Tn10$ (Tet^r)] c) (Stratagene, La Jolla, CA) de acuerdo con el método de Simanis (Hanahan, D., DNA Cloning, 1985, D.M. Glover (ed.), páginas 109-135). El plásmido pET recombinante se purificó usando un kit de Qiagen (Qiagen, Chatsworth, CA) y la secuencia de nucleótidos del injerto de ADN se verificó mediante secuenciamiento de ADN (kit Taq Dye Deoxy Terminador Cycle Sequencing, ABI, Foster City, CA). El plásmido pET recombinante fue transformado mediante electroporación (aparato Gene Pulser II, BIO-RAD Labs, Mississauga, Canadá) en la cepa de *E. coli* AD494 (DE3) ($\Delta aral$ - $leu7697$ $\Delta lacX74$ $\Delta phoA$ $PvuII$ $phoR$ $\Delta malF3$

ES 2 278 436 T3

F' [*lac⁺* (*lacI^q*) *pro*] *trxB*::Kan (DE3)) (Novagen, Madison, WI). En esta cepa de *E. coli*, el promotor T7 que controla la expresión de la proteína de fusión, es reconocido específicamente por la polimerasa de ARN T7 (presente en el profago λ DE3), cuyo gen se encuentra bajo el control del promotor lac que es inducible mediante isopropil- β -D-tiogalactopiranósido (IPTG).

5 El transformante AD494(DE3)/rpET se cultivó a 37°C con agitación a 250 rpm en caldo LB (peptona 10 g/L, extracto de levadura 5 g/L, NaCl 10 g/L) que contiene 100 μ g de ampicilina (Sigma-Aldrich Canada Ltd, Oakville, Canadá) por mL hasta que la A_{600} alcanzó un valor de 0.6. Con el fin de inducir la producción de la proteína de fusión tiorredoxin-His.Tag-GBS, las células se incubaron otras 2 horas más en presencia de IPTG con una concentración final de 1 mM. Las células bacterianas se recogieron por centrifugación.

10 La proteína de fusión recombinante producida por AD494(DE3)/rpET32 tras inducción con IPTG durante 2 h se obtuvo parcialmente como cuerpos de inclusión insolubles que fueron purificados a partir de las proteínas de *E. coli* endógenas mediante aislamiento de los agregados insolubles (Gerlach, G.F., y col., 1992, Infect. Immun. 60: 892). Las 15 células inducidas a partir de un cultivo de 500 mL se resuspendieron en 20 mL de tampón Tris-HCl 50 mM con un 25% de sacarosa (pH 8,0) y se congelaron a -70°C. La lisis de las células en suspensión congelada se logró mediante la adición de 5 mL de una disolución de lisozima (10 mg/mL) en tampón Tris-HCl 250 mM (pH 8,0) seguida de una 20 incubación de 10 a 15 minutos en hielo, y de la adición de 150 mL de mezcla detergente (5 partes de tampón Tris-HCl 20 mM (pH 7,4)-NaCl 300 mM-ácido desoxicólico al 2%-Nonidet P-40 al 2% y 4 partes de tampón Tris-HCl 100 mM (pH 8)-EDTA 50 mM-Triton X-100 al 2%) seguida de una incubación de 5 minutos en hielo. Después de ser sometido a sonicación, se recogieron los agregados proteicos mediante centrifugación durante 30 minutos a 35.000 x g, y se mantuvo una muestra de la fracción celular soluble. Las proteínas agregadas fueron solubilizadas en hidrocloruro de 25 guanidina 6 M. El análisis Western blot demostró la presencia de la proteína de fusión en las fracciones soluble e insoluble a la vez, realizado usando el suero de un ratón inyectado con células de GBS cepa C388/90 (Ia/c) muertas por formaldehído que sobrevivió a la exposición bacteriana con la correspondiente cepa de GBS.

30 La purificación de la proteína de fusión a partir de la fracción soluble de AD494(DE3)/rpET inducida por IPTG se realizó mediante cromatografía de afinidad basada en las propiedades de la secuencia His.Tag (6 residuos de histidina consecutivos) para ligarse a cationes divalentes (Ni^{2+}) immobilizados sobre resina de quelación metálica His.Bind (Novagen, Madison, WI). Los métodos de purificación usados son los descritos en el Manual del sistema pET, 6ª Edición (Novagen, Madison, WI). En resumen, las células paletizadas obtenidas de un cultivo de 100 mL inducido con IPTG se resuspendieron en 4 mL de tampón de Unión (imidazol 5 mM-NaCl 500 mM-Tris-HCl 20 mM, pH 35 7,9), se sometieron a sonicación, y se giraron a 39.000 x g durante 20 minutos para eliminar los desechos. Se filtró el sobrenadante (membrana con un tamaño de poro de 0,45 μ m) y se depositó en una columna de resina His.Bind equilibrada en tampón de unión. A continuación se lavó la columna con 10 volúmenes de columna de tampón de unión seguidos de 6 volúmenes de columna de tampón de lavado (imidazol 20 mM-NaCl 500 mM-Tris-HCl 20 mM, pH 7,9). La eliminación de la sal y del imidazol de la muestra se realizó mediante diáfragma frente a 3 x 1 litro de PBS a 4°C.

40 Las cantidades de proteína de fusión obtenidas de las fracciones citoplásmicas soluble e insoluble de *E. coli* se estimaron mediante tinción de Coomassie de un gel de dodecilsulfato sódico (SDS)-poliacrilamida con diluciones en serie de dichas proteínas, y con un patrón de albúmina de suero bovino (Pierce Chemical Co., Rockford, IL).

Ejemplo 5

45 *Producción recombinante de proteína de GBS bajo control de promotor P_L lambda*

Se insertó la región de codificación de ADN de una proteína de GBS por debajo del promotor λP_L en el vector de traducción pURV22. Este plásmido fue derivado de p629 (George y col., 1987, Bio/Technology 5: 600), del cual se 50 eliminó la región codificadora de una porción de la glicoproteína (gD-1) de virus simple del herpes de tipo I (HSV-I), y se sustituyó el gen de resistencia a la ampicilina por una casete de canamicina obtenida del vector plásmido pUC4K (Pharmacia Biotech Canada Inc., Baie D'Urfe, Canadá). El vector contenía una casete del gen represor sensible a la 55 temperatura λ cl857 bacteriófago, en el cual se había eliminado el promotor funcional P_R . La desactivación del represor cl857 mediante un aumento de la temperatura desde los intervalos 30-37°C hasta 37-42°C dio como resultado la inducción del gen bajo el control de λP_L . La traducción del gen se controló mediante la posición de unión de ribosomas cro, seguida por debajo de una posición de restricción BgIII (AGATCT) y la ATG: ACTAAGGAGGTTAGATCTATG.

60 Se usaron enzimas de restricción y ligasa de ADN T4 de acuerdo con los suministradores (Pharmacia Biotech Canada Inc., Baie D'Urfe, Canadá; y New England Biolabs Ltd., Mississauga, Canadá). Se llevó a cabo una electroforesis en gel de agarosa de los fragmentos de ADN tal como se describe en Sambrook y col. (*Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, 1989, Cold Spring Harbor Laboratory Press, N.Y.). Se preparó el ADN de las bacterias GBS de acuerdo con procedimientos descritos en Jayarao y col. (*J. Clin. Microbiol.*, 1991, 29: 2774). Se realizaron reacciones de amplificación de ADN mediante reacción en cadena de polimerasa (PCR) usando el Sistema DNA Termal Cycler GeneAmp PCR 2400 (Perkin Elmer, San Jose, CA). Los plásmidos usados para el secuenciamiento de ADN se purificaron usando kits de plásmidos de Qiagen (Chatsworth, CA). Los fragmentos de ADN fueron purificados en geles de agarosa usando kits de extracción de gel Qiaex II de Qiagen (Chatsworth, CA). Las transformaciones de plásmidos se llevaron a cabo mediante el método descrito por Hanahan (*DNA Cloning*, Glover (ed.), páginas 109-135, 1985). El secuenciamiento de injertos de ADN genómico en plásmidos se realizó usando oligonucleótidos sintéticos que fueron 65

ES 2 278 436 T3

sintetizados mediante el sintetizador de oligonucleótidos modelo 394 (Perkin-Elmer Corp., Applied Biosystems Div. (ABI), Foster City, CA). Las reacciones de secuenciamiento se llevaron a cabo mediante PCR, usando el kit Taq Dye Deoxy Terminador Cycle Sequencing (ABI, Foster City, CA), y se realizó electroforesis de ADN en un secuenciador de ADN automatizado 373A (ABI, Foster City, CA). El montaje de la secuencia de ADN se realizó usando el programa 5 Sequencer 3.0 (Gene Codes Corporation, Ann Arbor, MI). El análisis de las secuencias de ADN y de sus polipéptidos predichos se realizó con el programa Gene Works versión 2.45 (Intelligenetics, Inc., Mountain View, CA).

La región codificadora del gen de GBS se amplificó mediante PCR de ADN genómico de la cepa de GBS C388/90 (Ia/c) usando oligos que contenían extensiones base para la adición de posiciones de restricción BgIII (AGATCT) y 10 XbaI (TCTAGA), respectivamente. El producto de PCR se purificó en gel de agarosa usando un kit de extracción de gel Qiaex II de Qiagen (Chatsworth, CA), se digirió con las enzimas de restricción BgIII y XbaI, y se extrajo con fenol:cloroformo antes de ser precipitado en etanol. El vector pURV22 se digirió con las enzimas de restricción BgIII 15 y XbaI, se extrajo con fenol:cloroformo, y se precipitó en etanol. El fragmento de ADN genómico BgIII-XbaI se ligó al vector BgIII-XbaI pURV22, en el cual el gen de GBS estaba bajo el control del promotor λP_L . Los productos ligados se transformaron en la cepa de *E. coli* XLI Blue MRF' ($(\Delta(mcrA) 183\Delta(mcrCB-hsdSMR-mrr) 173 endA1 supE44 thi-1 recA1 gyrA96 relA1 lac [F' proAB lacI^qZ Δ M15Tn10 (Tet^r)])$ (Stratagene, La Jolla, CA) de acuerdo con 20 los métodos descritos en Hanahan (ver anteriormente). Los transformantes que alojan plásmidos con el injerto fueron identificados mediante el análisis de células lisadas sometido a electroforesis sobre gel de agarosa (Sambrook y col., ver anteriormente). El plásmido pURV22 recombinante fue purificado usando un kit Qiagen (Qiagen, Chatsworth, CA) y la secuencia de nucleótidos del injerto de ADN se verificó mediante secuenciamiento de ADN.

El transformante XLI Blue MRF'/pURV22 se cultivó a 34°C con agitación a 250 rpm en caldo LB que contenía 50 μ g de canamicina por mL hasta que la A_{600} alcanzó un valor de 0,6. Con el fin de inducir la producción de la proteína de 25 fusión, las células fueron incubadas durante otras 4 horas más a 39°C. Las células bacterianas se recogieron mediante centrifugación, se resuspendieron en un tampón de muestra, se hirvieron durante 10 minutos y se mantuvieron a -20°C.

Ejemplo 6

Subclonación de gen de proteína de GBS en el plásmido pCMV-GH de CMV

Se insertó la región codificadora de ADN de una proteína en fase por debajo del gen de la hormona de crecimiento humana (hGH), que estaba bajo el control transcripcional del promotor de citomegalovirus (CMV) en el vector plásmido pCMV-GH (Tang y col., *Nature*, 1992, 356: 152). El promotor CMV no es funcional en células de *E. coli* pero es activo cuando se administra el plásmido en células eucarióticas. El vector también incorporaba el gen de resistencia 30 a ampicilina.

La región codificadora del gen se amplificó mediante PCR a partir de ADN genómico de la cepa C388/90 (Ia/c) de 40 GBS usando los oligos que contenían extensiones base para la adición de las posiciones de restricción BgIII (AGATCT) y HindIII (AAGCTT). El producto de la PCR se purificó en gel de agarosa usando el kit de extracción de gel Qiaex II de Qiagen (Chatsworth, CA), se digirió con las enzimas de restricción BgIII y HindIII, y se extrajo con fenol:cloroformo 45 antes de precipitarse con etanol. El vector pCMV-GH (Laboratorio del Dr. Stephen A. Johnston, Departamento de Bioquímica, Universidad de Texas, Dallas, Texas), que contiene hormona de crecimiento humana para crear proteínas de fusión, se digirió con las enzimas de restricción BamHI y HindIII, se extrajo con fenol:cloroformo, y se precipitó con etanol. El fragmento de ADN genómico de 1,3 Kb BgIII-HindIII se ligó al vector BamHI-HindIII pCMV-GH para 50 crear la proteína de fusión hGH-GBS bajo el control del promotor CMV. Los productos ligados fueron transformados en la cepa de *E. coli* DH5 α [ϕ 80 lacZ Δ M15 endA1 recA1 hsdR17 ('K^mK^r) supE44 thi-1 λ^- gyrA96 relA1 Δ (lacZYA-argF) U169] (Gibco BRL, Gaithersburg, MD) de acuerdo con los métodos descritos por Hanahan (ver anteriormente). Los transformantes que albergan plásmidos con el injerto fueron identificados mediante análisis de células lisadas sometidas a electroforesis sobre gel de agarosa (Sambrook, J. y col., ver anterior). El plásmido pCMV recombinante fue purificado usando un kit Qiagen (Qiagen, Chatsworth, CA) y la secuencia de nucleótidos del injerto de ADN se verificó mediante secuenciamiento de ADN.

Ejemplo 7

Actividad Inmunológica de proteína de GBS para exposición a GBS

Se inyectó subcutáneamente a cuatro grupos de 12 ratones CD-1 hembra (Charles River, St-Constant, Québec, Canadá), de 6 a 8 semanas de edad, tres veces a intervalos de tres semanas con 0,1 mL de las siguientes preparaciones 60 antigenicas: células de cepa C388/90 de GBS muertas por formaldehído (aproximadamente 6×10^7 cfu), 20 μ g de la proteína de fusión, purificada por afinidad (columna de níquel), a partir de la fracción citoplasmica soluble de *E. coli*, ó 20 μ g de polipéptido de control tiorredoxin-His.Tag purificado por afinidad (columna de níquel). Como adyuvante, se añadieron 20 μ g de QuilATM (Cedarlane Laboratorios Ltd., Hornby, Canadá) a cada preparación antigenica. Se extrajeron muestras de suero de cada ratón antes de la inmunización (PB) y en los días 20 (TB1), 41 (TB2) y 54 (TB3) durante los protocolos de inmunización. Los sueros se congelaron a -20°C.

65 Se registró un aumento en los títulos de ELISA después de cada inyección de la proteína de fusión, lo que indica una buena respuesta primaria y un aumento brusco de la respuesta inmune humoral después de la segunda y de la tercera administración. Al final del periodo de inmunización, el valor medio de los títulos de ELISA recíprocos

ES 2 278 436 T3

fue de 456.145 para el grupo inmunizado con 20 μg de proteína de fusión obtenida de cuerpos de inclusión, en comparación a 290.133 correspondiente al grupo de ratones inmunizados con la proteína procedente de la fracción soluble de *E. coli*. Este último resultado sugiere que la proteína obtenida a partir de cuerpos de inclusión podría ser más inmunogénica que la proteína soluble. El análisis de sueros de ratones en ELISA usando la tiorredoxin-

5 His.Tag purificada por afinidad para cubrir placas demostró que se obtienen títulos despreciables frente a la porción de tiorredoxin-His.Tag de la proteína de fusión. La reactividad de los sueros de ratones inyectados con la proteína de fusión recombinante también fue evaluada mediante ELISA frente a células enteras muertas por formaldehído de GBS de cepa C388/90. Los anticuerpos inducidos por inmunización con proteína de fusión recombinante también 10 reconocieron sus epítopos específicos sobre células de GBS, lo que indica que su conformación está suficientemente próxima a la de la proteína estreptococal nativa para inducir anticuerpos reactivos.

Para verificar si la respuesta inmune inducida por la inmunización podría proteger frente a una infección de GBS, se expuso a los ratones a $3,5 \times 10^5$ cfu de GBS de la cepa C388/90 (Ia/c) y $1,2 \times 10^5$ cfu de GBS de la cepa NCS246 (II/R), cuyos resultados se muestran en las tablas 3 y 4, respectivamente. Los ratones inmunizados con péptido de 15 tiorredoxin-His.Tag de control no fueron protegidos frente a la exposición a cualquiera de las cepas de GBS, mientras que los inmunizados con células enteras muertas por formaldehído de cepa C388/90 sólo proporcionaron protección frente a la exposición homóloga. La proteína de fusión tiorredoxin-His.Tag-GBS de la invención protegió a los ratones frente a la exposición con ambas cepas de GBS. Los cultivos de sangre y de bazo de estos ratones no revelaron presencia alguna de GBS.

20

TABLA 3

Supervivencia a exposición a GBS cepa C388/90 (Ia/c)¹

25

| Agente inmunizante | Nº de ratones que sobreviven a la exposición | % de supervivencia |
|---|--|--------------------|
| Tiorredoxin-His.Tag ² | 1/6 | 17 |
| Células C388/90 muertas por formaldehído ³ | 6/6 | 100 |
| Fusión tiorredoxin-His.Tag-GBS (preparación cuerpo de inclusión) ⁴ | 6/6 | 100 |
| Fusión tiorredoxin-His.Tag-GBS (fracción citoplásmica) ⁴ | 6/6 | 100 |

¹ administración intraperitoneal con 1 mL de medio de cultivo de Todd-Hewitt ajustado a $3,5 \times 10^5$ cfu;
² administración de 20 μg ; patas posteriores paralizadas en los ratones supervivientes; GBS detectado en sangre y bazo;
³ administración de 6×10^7 cfu;
⁴ administración de 20 μg .

55

60

65

ES 2 278 436 T3

TABLA 4

Supervivencia a exposición a GBS cepa NCS246 (II/R)¹

| Agente inmunizante | Nº de ratones que sobreviven a la exposición | % de supervivencia |
|---|--|--------------------|
| Tiorredoxin-His.Tag ² | 0/6 | 0 |
| Células C388/90 muertas por formaldehído ³ | 2/6 | 34 |
| Fusión tiorredoxin-His.Tag-GBS (preparación cuerpo de inclusión) ² | 5/5 ⁴ | 100 |
| Fusión tiorredoxin-His.Tag-GBS (fracción citoplásmica) ² | 6/6 | 100 |

¹ administración intraperitoneal con 1 mL de medio de cultivo de Todd-Hewitt que contiene GBS NCS246 /II/R) ajustado a $1,2 \times 10^5$ cfu;

² administración de 20 μ g;

³ administración de 6×10^7 cfu;

⁴ un ratón murió durante la inmunización.

Ejemplo 8

La inmunización con proteína de GBS recombinante confiere protección frente a infección de GBS experimental

Este Ejemplo ilustra la protección de ratones contra infección fatal de GBS mediante inmunización con la proteína recombinante correspondiente a la SEQ ID NO: 39.

Se inmunizaron grupos de 10 ratones CD-1 hembra (Charles River) subcutáneamente tres veces con intervalos de tres semanas con 20 μ g de proteína recombinante purificada a partir de la cepa de *E. coli* BLR (Novagen), que aloja el vector plásmido pURV22 recombinante que contiene el gen de GBS correspondiente a la SEQ ID NO: 42, en presencia de 20 μ g de adyuvante QuilaTM (Cedarlane Laboratorios Ltd, Hornby, Canadá) o, a modo de control, solo con adyuvante QuilaTM en PBS. Se tomaron muestras de sangre del seno orbital en los días 1, 22 y 43 antes de cada inmunización, y catorce días (día 57) después de la tercera inyección. Una semana después, se expusieron los ratones a aproximadamente entre 10^4 y 10^5 cfu de diversas cepas virulentas de GBS. Las muestras del inóculo de exposición a GBS se colocaron en placas de agar de sangre de oveja al 5%/TSA para determinar la CFU y para verificar la dosis de exposición. Se registraron las muertes durante un periodo de 14 días, y en el día 14 después de la exposición los ratones supervivientes fueron sacrificados y se determinó la presencia de organismos GBS en la sangre y en el bazo. Los datos de supervivencia se muestran en la Tabla 5.

Los sueros pre-exposición fueron analizados en busca de la presencia de anticuerpos reactivos con GBS mediante inmunoensayos estándar. Los análisis Elisa y de inmunotinción indicaron que la inmunización con proteína de GBS recombinante producida en *E. coli* provocó anticuerpos reactivos con proteínas de GBS nativas y recombinantes. Las respuestas de anticuerpos a GBS se describen en el Ejemplo 9.

TABLA 5

Capacidad de la proteína de GBS recombinante correspondiente a la SEQ ID NO: 39 para provocar protección frente a la exposición a 8 cepas diversas de GBS

5

| | | Cepa de Exposición | | | |
|----|--|--------------------|-------|--------------------------|-------------------------|
| | Inmunógeno | Designación | Tipo | Nº vivos | Nº muertos ¹ |
| 10 | Proteína rGBS Ninguno | C388/90 | Ia/c | 8 : 2 0 : 10 | (P<0,0001) |
| 15 | Proteína rGBS Ninguno | NCS 246 | II/R | 10 : 0 3 : 7 | (P=0,0012) |
| 20 | Proteína rGBS Ninguno | ATCC 12401 | Ib | 10 : 0 3 : 7 | (P<=0,001) |
| 25 | Proteína rGBS Ninguno | NCS 535 | V | 10 : 0 5 : 15 | (P=0,01) |
| 30 | Proteína rGBS Ninguno | NCS 9842 | VI | 10 : 0 0 : 10 | (P<0,0001) |
| 35 | Proteína rGBS NCS 915-F ³ Ninguno | NCS 915 | III | 7 : 3 1 : 9 4 : 6 | (P=0,0007) ² |
| 40 | Proteína rGBS NCS 954-F Ninguno | NCS 954 | III/R | 7 : 3 4 : 6 1 : 9 | (P=0,002) |
| 45 | Proteína rGBS COH1-F Ninguno | COH1 | III | 4 : 6 3 : 7 0 : 10 | (P=0,0004) |

¹ Se usaron grupos de 10 ratones por grupo, se indica el número de ratones que sobrevivieron a la infección y el número de ratones muertos. Las curvas de supervivencia correspondientes a los animales inmunizados con proteína de GBS recombinante se compararon con las curvas de supervivencia correspondiente a los animales inmunizados por simulacro usando el ensayo log-rank para análisis no paramétrico.

² Análisis de comparación con animales inmunizados con NCS915-F.

³ Los animales fueron inmunizados con GBS muerto por formaldehído en presencia de adyuvante QuilATM.

55

Todos los hemocultivos de ratones supervivientes dieron negativo en el 14 después de la exposición. Los cultivos de bazo de los ratones supervivientes dieron negativo excepto para algunos ratones del experimento MB-11.

60

Ejemplo 9

La vacunación con la proteína de GBS recombinante provoca una respuesta inmune frente a GBS

65

Se inmunizó grupos de 10 ratones CD-1 hembra subcutáneamente con proteína de GBS recombinante correspondiente a la SEQ ID NO: 39, tal como se describe en el Ejemplo 8. Con el fin de establecer la respuesta de anticuerpos frente a la proteína de GBS nativa, se analizaron los sueros procedentes de muestras de sangre antes de cada inmunización y a los catorce días de la tercera inmunización en busca de anticuerpos reactivos a células de GBS mediante

ES 2 278 436 T3

ELISA usando placas recubiertas con células de GBS muertas por formaldehído de tipo III de cepa NCS 954, de tipo Ib de cepa ATCC12401, de tipo V de cepa NCS 535 ó de tipo VI de cepa NCS 9842. La especificidad de los anticuerpos activados por la proteína de GBS se confirmó mediante análisis Western blot realizados sobre extractos celulares de GBS y sobre antígenos recombinantes purificados. Los resultados mostrados en la Figura 10 demuestran 5 claramente que los animales responden enérgicamente a la proteína de GBS recombinante usada como inmunógeno, con títulos de anticuerpos recíprocos medios que varían entre 12.000 y 128.000, para sueros recogidos después de la tercera inmunización, dependiendo del antígeno que recubre. Todos los sueros preinmunización resultaron negativos cuando fueron evaluados con una dilución de 1 : 100. Los anticuerpos reactivos a GBS eran detectables en los sueros de cada animal después de una única inyección de proteína de GBS recombinante.

10

Ejemplo 10

Conservación antigénica de la proteína de GBS de la presente invención

15 Se usaron anticuerpos monoclonales (MAbs) específicos de la proteína de GBS de la presente invención para demostrar que dicho antígeno superficial se produce en todos los GBS, y también que es antigénicamente altamente conservado.

20 Se usó una colección de 68 elementos aislados de GBS para evaluar la actividad de MAbs específicos de GBS. Dichas cepas se obtuvieron del National Center for Streptococcus, del Provincial Laboratory of Public Health for Northern Alberta, Canadá; del Centre Hospitalier Universitaire de Québec, Pabellón CHUL, Québec, Canadá; de la American Type Culture Collection, EE.UU.; del Laboratoire de Santé Publique du Québec, Canadá; y del Dept. of Infectious Disease, Children's Hospital and Medical Center, Seattle, EE.UU. Se evaluó los ocho MAbs frente al 25 siguiente panel de cepas: 6 elementos aislados de serotipo Ia ó Ia/c, 3 elementos aislados de serotipo Ib, 4 elementos aislados de serotipo II, 14 elementos aislados de serotipo III, 2 elementos aislados de serotipo IV, 2 elementos aislados de serotipo V, 2 elementos aislados de serotipo VI, 2 elementos aislados de serotipo VII, 1 elemento aislado de serotipo VIII, 10 elementos aislados que no estaban serotipados y 3 cepas bovinas de *S. agalactiae*. También se hizo reaccionar MAb 3A2 con GBS adicional: 9 elementos aislados de serotipo Ia/c y 10 elementos aislados de serotipo V. Se cultivaron las cepas una noche sobre placas de agar de sangre a 37°C en una atmósfera con un 5% en CO₂. Los 30 cultivos fueron almacenados a -70°C en un caldo de infusión de corazón con un 20% (v/v) de glicerol.

35 Para obtener los MAbs específicos de proteína de GBS, se inmunizó ratones tres veces a intervalos de tres semanas con 20 µg de proteína de GBS recombinante purificada (SEQ ID NO: 44), en presencia de adyuvante QuilA™ al 20%. Se generaron líneas celulares de hibridoma mediante fusión de células de bazo recuperadas de los ratones inmunizados con la línea celular de mieloma SP2/0 no secretora tal como se ha descrito previamente (Hamel, J. y col., 1987, *J. Med. Microbiol.* 23: 163-170). Se evaluaron los sobrenadantes de clones híbridos en busca de una producción de anticuerpos específicos mediante ELISA usando GBS desactivado por formaldehído y proteína de GBS recombinante purificada (SEQ ID NO: 39 ó 44) como antígeno cubriente, tal como se ha descrito previamente (Hamel, J. y col., 1987, *J. Med. Microbiol.* 23: 163-170). Los híbridos específicos fueron clonados mediante diluciones limitantes, fueron expandidos 40 y congelados en nitrógeno líquido. La producción de proteína de GBS recombinante se presentó en los Ejemplos 4 y 5. La proteína de GBS recombinante purificada o el GBS desactivado por formaldehído fueron redissueltos mediante electroforesis usando el sistema tampón discontinuo de Laemmli, tal como recomienda el fabricante, y a continuación se transfirieron a una membrana de nitrocelulosa para realizar la inmunotinción Western tal como se ha descrito previamente (Martin y col., 1992, *Infect. Immun.* 60: 2718-2725).

45

Los experimentos de inmunotinción de Western claramente indicaron que los ocho MAbs reconocen una banda de proteína que se corresponde con proteína de GBS recombinante purificada (SEQ ID NO: 39). Dichos MAbs también reaccionaron con una banda de proteína presente en todos los elementos aislados de GBS evaluados. La reactividad de estos MAbs específicos de GBS se presenta en la Tabla 6. Cada MAb reaccionó bien con los 46 GBS. Además, 50 estos MAbs también reconocieron las 3 cepas de *S. agalactiae* de origen bovino que fueron evaluadas. El MAb 3A2 también reconoció diecinueve GBS; 9 elementos aislados de serotipo Ia/c y 10 de serotipo V. Los otros MAbs no fueron evaluados frente a estas cepas adicionales.

55 Estos resultados demuestran que la proteína de GBS (SEQ ID NO: 39) fue producida por todos los 65 GBS, y por las 3 cepas de *S. agalactiae* de origen bovino que fueron evaluadas. Aún más importante, estos resultados claramente demuestran que los epítopos reconocidos por estos ocho MAbs específicos de GBS estaban distribuidos y conservados ampliamente entre los GBS. Estos resultados también indicaron que dichos epítopos no estaban restringidos a elementos aislados relacionados serológicamente, ya que se evaluaron representantes de todos los serotipos de GBS conocidos, incluyendo los grupos principales causantes de enfermedades.

60

En conclusión, los datos presentados en este Ejemplo demuestran claramente que la proteína de GBS de la presente invención es producida por todos los GBS y que es antigénicamente altamente conservada.

65

ES 2 278 436 T3

TABLA 6

Reactividad de ocho MAbs específicos de proteína de GBS con diferentes cepas de *S. agalactiae* evaluada mediante inmunotinciones Western

5

| MAbs | Número de cada serotipo de cepas de <i>S. agalactiae</i> reconocidas por los MAbs | | | | | | | | | | | |
|------------------|---|-----------|-----------|------------|-----------|----------|-----------|------------|-------------|-------------------------|---------------|---------------|
| | Ia ó Ia/c (6) | Ib (3) | II (4) | III (4) | IV (2) | V (2) | VI (2) | VII (2) | VIII (1) | NT (10) ² | TOTAL (26) | Bovino (3) |
| 3A2 ¹ | 6 | 3 | 4 | 4 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 10 | 46 | 3 |
| 5A12 | 6 | 3 | 4 | 4 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 10 | 46 | 3 |
| 6G11 | 6 | 3 | 4 | 4 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 10 | 46 | 3 |
| 8B9 | 6 | 3 | 4 | 4 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 10 | 46 | 3 |
| 8E11 | 6 | 3 | 4 | 4 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 10 | 46 | 3 |
| 12B12 | 6 | 3 | 4 | 4 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 10 | 46 | 3 |
| 18F11 | 6 | 3 | 4 | 4 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 10 | 46 | 3 |
| 20G2 | 6 | 3 | 4 | 4 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 10 | 46 | 3 |

¹ El MAb 3A2 reconoció nueve cepas adicionales de serotipo Ia/c y 10 cepas de serotipo V.
² Estas cepas no fueron serotipadas.

30

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un polinucleótido aislado que codifica un polipéptido que tiene al menos un 70% de identidad con un segundo polipéptido que tiene una secuencia seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 39 y SEQ ID NO: 44, o un fragmento de dicho polipéptido, en donde dicho polipéptido o fragmento de dicho polipéptido retiene la capacidad de inducir una respuesta inmune específica de estreptococos del grupo B.
- 10 2. El polinucleótido aislado de acuerdo con la reivindicación 1, que codifica un polipéptido que tiene al menos un 70% de identidad con un segundo polipéptido que tiene una secuencia seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 39 y SEQ ID NO: 44, en donde dicho polipéptido retiene la capacidad de inducir una respuesta inmune específica de estreptococos del grupo B.
- 15 3. Un polinucleótido de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en donde dicho polinucleótido codifica un polipéptido que tiene al menos un 95% de identidad con el segundo polipéptido.
- 20 4. Un polinucleótido aislado que codifica un polipéptido que tiene al menos un 70% de identidad con un segundo polipéptido capaz de generar anticuerpos que presentan especificidad de unión por un polipéptido que tiene una secuencia seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 39 y SEQ ID NO: 44, o un fragmento de dicho polipéptido, y en donde dicho polipéptido o fragmento de dicho polipéptido retiene la capacidad de inducir una respuesta inmune específica de estreptococos del grupo B.
- 25 5. Un polinucleótido aislado que codifica un polipéptido que tiene al menos un 70% de identidad con un segundo polipéptido capaz de generar anticuerpos que presentan especificidad de unión por un polipéptido que tiene una secuencia seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 39 y SEQ ID NO: 44, y en donde dichos polipéptidos retienen la capacidad de inducir una respuesta inmune específica de estreptococos del grupo B.
- 30 6. Un polinucleótido aislado que es complementario al polinucleótido de la reivindicación 1 ó 2.
- 35 7. Un polinucleótido aislado que es complementario al polinucleótido de la reivindicación 4 ó 5.
8. El polinucleótido de la reivindicación 1 ó 2, en donde dicho polinucleótido es ADN.
9. El polinucleótido de la reivindicación 4 ó 5, en donde dicho polinucleótido es ADN.
- 35 10. El polinucleótido de la reivindicación 1 ó 2, en donde dicho polinucleótido es ARN.
11. El polinucleótido de la reivindicación 4 ó 5, en donde dicho polinucleótido es ARN.
- 40 12. Un polinucleótido aislado que se hibrida en condiciones severas con el complemento de un segundo polinucleótido que tiene una secuencia seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 37, SEQ ID NO: 42 y SEQ ID NO: 43, o un fragmento de dicho polinucleótido, en donde dicho polinucleótido tiene al menos un 70% de identidad con dicho segundo polinucleótido y en donde dicho polinucleótido, o fragmento del mismo, codifica un polipéptido que retiene la capacidad de inducir una respuesta inmune específica de estreptococos del grupo B.
- 45 13. Un polinucleótido aislado que se hibrida en condiciones severas con un segundo polinucleótido que tiene una secuencia seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 37, SEQ ID NO: 42 y SEQ ID NO: 43, en donde dicho polinucleótido tiene al menos un 70% de identidad con dicho segundo polinucleótido y en donde dicho polinucleótido codifica un polipéptido que retiene la capacidad de inducir una respuesta inmune específica de estreptococos del grupo B.
- 50 14. Un polinucleótido aislado que se hibrida en condiciones severas con el complemento de un segundo polinucleótido que tiene una secuencia seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 37, SEQ ID NO: 42 y SEQ ID NO: 43, en donde dicho polinucleótido tiene al menos un 95% de identidad con dicho segundo polinucleótido y en donde dicho polinucleótido codifica un polipéptido que retiene la capacidad de inducir una respuesta inmune específica de estreptococos del grupo B.
15. Un polinucleótido de acuerdo con la reivindicación 14, que se hibrida en condiciones severas con el complemento de un segundo polinucleótido que tiene la secuencia SEQ ID NO: 37.
- 60 16. Un polinucleótido de acuerdo con la reivindicación 14, que se hibrida en condiciones severas con el complemento de un segundo polinucleótido que tiene la secuencia SEQ ID NO: 42.
17. Un polinucleótido de acuerdo con la reivindicación 14, que se hibrida en condiciones severas con el complemento de un segundo polinucleótido que tiene la secuencia SEQ ID NO: 43.
- 65 18. Un polinucleótido de acuerdo con la reivindicación 12, en donde dicho polinucleótido tiene al menos un 95% de complementariedad con el segundo polinucleótido.

ES 2 278 436 T3

19. Un vector que comprende el polinucleótido de la reivindicación 1 ó 2, en donde dicho polinucleótido está ligado operativamente a una región de control de expresión.
20. Un vector que comprende el polinucleótido de la reivindicación 4 ó 5, en donde dicho polinucleótido está ligado operativamente a una región de control de expresión.
21. Una célula hospedante transfectada con el vector de la reivindicación 19.
22. Una célula hospedante transfectada con el vector de la reivindicación 20.
23. Un proceso para producir un polipéptido que comprende cultivar una célula hospedante de acuerdo con la reivindicación 21 en las condiciones adecuadas para la expresión de dicho polipéptido.
24. Un proceso para producir un polipéptido que comprende cultivar una célula hospedante de acuerdo con la reivindicación 22 en las condiciones adecuadas para la expresión de dicho polipéptido.
25. Un polipéptido aislado que tiene al menos un 70% de identidad con un segundo polipéptido que tiene una secuencia seleccionada del grupo que consiste en: SEQ ID NO: 39 y SEQ ID NO: 44, o un fragmento de dicho polipéptido, y en donde dicho polipéptido o fragmento de dicho polipéptido retiene la capacidad de inducir una respuesta inmune específica de estreptococos del grupo B.
26. Un polipéptido aislado que tiene al menos un 70% de identidad con un segundo polipéptido que tiene una secuencia seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 39 y SEQ ID NO: 44, y en donde dicho polipéptido retiene la capacidad de inducir una respuesta inmune específica de estreptococos del grupo B.
27. El polipéptido aislado de la reivindicación 25 ó 26 que tiene una secuencia de acuerdo con la SEQ ID NO: 39.
28. El polipéptido aislado de la reivindicación 25 ó 26 que tiene una secuencia de acuerdo con la SEQ ID NO: 44.
29. Un polipéptido aislado que tiene al menos un 70% de identidad con un segundo polipéptido, y que es capaz de generar anticuerpos que presentan especificidad de unión por un polipéptido que tiene una secuencia seleccionada del grupo que consiste en: SEQ ID NO: 39 y SEQ ID NO: 44, o un fragmento de dicho polipéptido, en donde dicho polipéptido o fragmento de dicho polipéptido retiene la capacidad de inducir una respuesta inmune específica de estreptococos del grupo B.
30. Un polipéptido aislado que tiene al menos un 70% de identidad con un segundo polipéptido, y que es capaz de generar anticuerpos que presentan especificidad de unión por un polipéptido que tiene una secuencia seleccionada del grupo que consiste en: SEQ ID NO: 39 y SEQ ID NO: 44, en donde dichos polipéptidos retienen la capacidad de inducir una respuesta inmune específica de estreptococos del grupo B.
31. El polipéptido aislado de la reivindicación 29 ó 30 que tiene una secuencia de acuerdo con la SEQ ID NO: 39.
32. El polipéptido aislado de la reivindicación 29 ó 30 que tiene una secuencia de acuerdo con la SEQ ID NO: 44.
33. Un polipéptido aislado que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 39, o fragmentos del mismo, y en donde dicho polipéptido o fragmento de dicho polipéptido retiene la capacidad de inducir una respuesta inmune específica de estreptococos del grupo B.
34. Un polipéptido aislado de acuerdo con la reivindicación 33, en donde se elimina el residuo N-terminal Met.
35. Un polipéptido aislado de acuerdo con la reivindicación 33, en donde se elimina la secuencia de aminoácidos secretora.
36. Una composición de vacuna que comprende un polipéptido de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 25 a 33 y un vehículo, diluyente o adyuvante farmacéuticamente aceptable.
37. Una composición de vacuna que comprende un polipéptido de acuerdo con la reivindicación 34 y un vehículo, diluyente o adyuvante farmacéuticamente aceptable.
38. Una composición de vacuna que comprende un polipéptido de acuerdo con la reivindicación 35 y un vehículo, diluyente o adyuvante farmacéuticamente aceptable.
39. El uso de un polipéptido de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 25 a 33 para la fabricación de una vacuna para el tratamiento terapéutico o profiláctico de infección bacteriana estreptococcal de grupo B en un animal susceptible a la infección estreptococcal de grupo B.

ES 2 278 436 T3

40. El uso de un polipéptido de acuerdo con la reivindicación 34 para la fabricación de una vacuna para el tratamiento terapéutico o profiláctico de infección bacteriana estreptococal de grupo B en un animal susceptible a la infección estreptococal de grupo B.
- 5 41. El uso de un polipéptido de acuerdo con la reivindicación 35 para la fabricación de una vacuna para el tratamiento terapéutico o profiláctico de infección bacteriana estreptococal de grupo B en un animal susceptible a la infección estreptococal de grupo B.
- 10 42. El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 39 a 41, en donde dicho animal es un bovino.
43. El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 39 a 41, en donde dicho animal es un humano.
- 15
- 20
- 25
- 30
- 35
- 40
- 45
- 50
- 55
- 60
- 65

ES 2 278 436 T3

| | |
|--|------|
| TATCTGGCAA AGAGCCAGCT AATCGTTTA GTGGGCTAA AAATAAATTA TTAATCAATG S G K E P A N R F S W A K N K L L I N G | 60 |
| -----> | |
| GATTCAATTGC AACTCTAGCA GCAACTATCT TATTTTTGAGTCAATTC ATAGGTCTTA F I A T L A A T I L F F A V Q F I G L K | 120 |
| AACCAGATTAA CCTTGGAAAA ACCTACTTTA TTATCCTATT GACAGCATGG ACTTTGATGG P D Y P G K T Y F I I L L T A W T L M A | 180 |
| CATTAGTAAC TGCTTTAGTG GGATGGATA ATAGGTATGG TTCCCTCTTG TCGTTATTAA L V T A L V G W D N R Y G S F L S L L I | 240 |
| TATTATTATT CCAGCTTGGT TCAAGCGCAG GAACTTACCC AATAGAATTG AGTCCTAAGT L L F Q L G S S A G T Y P I E L S P K F | 300 |
| TCTTCAAAC AATTCAACCA TTTTACCGA TGACTTACTC TGTTTCAGGA TTAAGAGAGA F Q T I Q P F L P M T Y S V S G L R E T | 360 |
| CCATCTCGTT GACGGGAGAC GITAACCATC AATGGAGAAT GCTAGTAATC TTTTGTAT I S L T G D V N H Q W R M L V I F L V S | 420 |
| CATCGATGAT ACTTGCTCTT CTTATTTATC GTAAACAAGA AGATTAATAG AAAGTATCTA S M I L A L L I Y R K Q E D | 480 |
| GTGATAGACT AACAGTATGA TATGGTATGT CAAAGTATTT AGGAGGAGAA GATATGTCTA M S T -----> | 540 |
| CTTTAACAAAT AATTATTGCA ACATTAAC TG CTTGGAAACA TTTTTATATT ATGTATTG L T I I I A T L T A L E H F Y I M Y L E | 600 |
| AGACGTTAGC CACCCAGTC AATATGACTG GGAAGATTT TAGTATGCT AAAGAAGAGT T L A T Q S N M T G K I F S M S K E E L | 660 |
| TGTCATATTT ACCCGTTATT AAACTTTTA AGAATCAAGG TGTATACAAC GGCTTGATTG S Y L P V I K L F K N Q G V Y N G L I G | 720 |
| GCCTATTCT CCTTTATGGG TTATATATTT CACAGAACTCA AGAAATTGTA GCTGTTTTT L F L L Y G L Y I S Q N Q E I V A V F L | 780 |
| TAATCAATGT ATTGCTAGTT GCTATTTATG GTGCTTGAC AGTTGATAAA AAAATCTTAT I N V L L V A I Y G A L T V D K K I L L | 840 |
| AAAAACAGGG TGGTTTACCT ATATTAGCTC TTAAACATT CTTATTTAA TACTACTTAG K Q G G L P I L A L L T F L F | 900 |
| CCGTCGATT TAGTTGAACG GCTTTAGTA ATCATTTTT TCTCATAATA CAGGTAGTTT AAGTAATTG TCTTAAAAAA TAGTATAATA TAACTACGAA TTCAAAGAGA GGTGACTTTG | 960 |
| ATTATGACTG AGAACTGGTT ACATACTAAA GATGGTCAG ATATTTATTA TCGTGTGTT M T E N W L H T K D G S D I Y Y R V V -----> | 1020 |
| GGTCAAGGTC AACCGATTGT TTTTTACAT GGCAATAGCT TAAGTAGTCG CTATTTGAT G Q G Q P I V F L H G N S L S S R Y F D | 1080 |
| AAGCAAATAG CATATTTTC TAAGTATTAC CAAGTTATTG TTATGGATAG TAGAGGGCAT K Q I A Y F S K Y Y Q V I V M D S R G H | 1140 |
| GGCAAAAGTC ATGCAAAGCT AAATACCATT AGTTCAAGGC AAATAGCAGT TGACTTAAAG G K S H A K L N T I S F R Q I A V D L K | 1200 |
| | 1260 |

ES 2 278 436 T3

| | | | | | | |
|-----------------|---------------|---------------|-------------|---------------|-------------|------|
| GATATCTTAG | TTCATTTAGA | GATTGATAAA | GTTATATTGG | TAGGCCATAG | CGATGGTGCC | 1320 |
| D I L V H L E | I D K V I L V | G H S D G A | | | | |
| AATTTAGCTT | TAGTTTTCA | AACGATGTTT | CCAGGTATGG | TTAGAGGGCT | TTTGCTTAAT | 1380 |
| N L A L V F Q | T M F P G M V | R G L L L N | | | | |
| TCAGGGAACC | TGACTATTCA | TGGTCAGCGA | TGGTGGGATA | TCCTTTAGT | AAGGATTGCC | 1440 |
| S G N L T I H | G Q R W W D I | L L V R I A | | | | |
| TATAAAATTCC | TTCACTATTT | AGGGAAACTC | TTTCCGTATA | TGAGGCAAAAA | AGCTCAAGTT | 1500 |
| Y K F L H Y L | G K L F P Y M | R Q K A Q V | | | | |
| ATTTCGCTTA | TGTTGGAGGA | TTTGAAGATT | AGTCCAGCTG | ATTTACAGCA | TGTGTCAACT | 1560 |
| I S L M L E D | L K I S P A D | L Q H V S T | | | | |
| CCTGTAATGG | TTTGGTTGG | AAATAAGGAC | ATAATTAAGT | TAAATCATT | TAAGAAACTT | 1620 |
| P V M V L V G | N K D I I K L | N H S K K L | | | | |
| GCTTCTTATT | TTCCAAGGGG | GGAGTTTAT | TCTTAGTTG | GCTTGGGCA | TCACATTATT | 1680 |
| A S Y F P R G | E F Y S L V G | F G H H I I | | | | |
| AAGCAAGATT | CCCATGTTT | TAATATTATT | GCAAAAAAAGT | TTATCAACGA | TACGTTGAAA | 1740 |
| K Q D S H V F | N I I A K K F | I N D T L K | | | | |
| GGAGAAATTG | TTGAAAAAGC | TAATTGAAAA | AGTCAAATCA | CTGACTTCTG | TGATTAAAAT | 1800 |
| G E I V E K A N | | | | | | |
| TGTATTTTT | ATATCTGTTT | TAGTGCTTAT | TATTGTTGAA | ATGATTCACT | TGAAACGAAC | 1860 |
| | | | | M I H L K R T | | |
| | | | | ----> | | |
| TATTTCTGTT | GAGCAACTAA | AGAGTGTTTT | TGGCAATT | TCTCCAATGA | ATCTTTCTT | 1920 |
| I S V E Q L K | S V F G Q L | S P M N L F L | | | | |
| AATTATCCTT | GTGGGGGTTA | TCGCTGTCTT | ACCGACAACC | GGATATGACT | TTGTACTGAA | 1980 |
| I I L V G V I | A V L P T T | G Y D F V L N | | | | |
| TGGACTTTA | CGTACAGATA | AAAGCAAAAG | GTATATTAA | CAGACTAGTT | GGTGTATCAA | 2040 |
| G L L R T D K S | K R Y I L Q | T S W C I N | | | | |
| CACTTTAAT | AACTTGTCA | GATTGGTGG | CTTAAATCGAT | ATTGGGTTGC | GCATGGCTTT | 2100 |
| T F N N L S G F | G G L I D I | G L R M A F | | | | |
| TTATGGTAAA | AAAGGTCAAG | AGAAGAGTGA | CCTAAGAGAA | GTGACTCGTT | TTTTACCCCTA | 2160 |
| Y G K K G Q E K | S D L R E V | T R F L P Y | | | | |
| TCTTATTTCT | GGTCTGTCA | TTATTAGTGT | GATTGCTTA | ATCATGAGCC | ATATTTTCA | 2220 |
| L I S G L S F I | S V I A L I | M S H I F H | | | | |
| TGCCAAAGCT | AGTGTGATT | ACTATTATT | GGTATTAATT | GGTGCTAGTA | TGTATTTCC | 2280 |
| A K A S V D Y Y | Y L V L I G | A S M Y F P | | | | |
| TGTTATTTAT | TGGATTTCTG | GTCATAAAGG | AAGCCATTAT | TTCGGAGATA | TGCCATCTAG | 2340 |
| V I Y W I S G H | K G S H Y F | G D M P S S | | | | |
| TACTCGTATA | AAATTAGGTG | TTGTTCTTT | TTTGAATGG | GGATGTGCGG | CCGCAGCATT | 2400 |
| T R I K L G V V | S F F E W G | C A A A A F | | | | |
| TATAATTATC | GGTTATTTAA | TGGCATTCA | TCTACCAAGT | TATAAAATT | TACCACTATT | 2460 |
| I I I G Y L M G | I H L P V Y | K I L P L F | | | | |

ES 2 278 436 T3

| | |
|---|------|
| TTGTATTGGT TGTGCCGTCG GGATTGTATC CCTTATTCCC GGTGGATTAG GAAGTTTGA C I G C A V G I V S L I P G G L G S F E | 2520 |
| ATTAGTTCTA TTTACAGGGT TTGCTGCCGA GGGACTACCT AAAGAAACTG TGGTTGCATG L V L F T G F A A E G L P K E T V V A W | 2580 |
| GTTATTACTT TATCGTTTAG CCTACTATAT TATTCCATT C T T G C A G G T A T C T A T T C T T L L L Y R L A Y Y I I P F F A G I Y F F | 2640 |
| TATCCATTAT TTAGGTAGTC AAATAATCA ACGTTATGAA AATGTCCCGA AAGAGTTAGT I H Y L G S Q I N Q R Y E N V P K E L V | 2700 |
| ATCAACTGTT CTACAAACCA TGGTGAGCCA TTTGATGCGT ATTTTAGGTG CATTCTTAAT S T V L Q T M V S H L M R I L G A F L I ----> | 2760 |
| ATTTCAACA GCATTTTTG AAAATATTAC TTATATTATG TGGTTGCAGA AGCTAGGCTT F S T A F F E N I T Y I M W L Q K L G L | 2820 |
| GGACCCATTA CAAGAACAAA TGTTATGGCA GTTTCCAGGT TTATTGCTGG GGGTTTGT D P L Q E Q M L W Q F P G L L L G V C F | 2880 |
| TATTCTCTTA GCTAGAACTA TTGATCAAAA AGTAAAAAT GCTTTCCAA TTGCTATTAT I L L A R T I D Q K V K N A F P I A I I | 2940 |
| CTGGATTACT TTGACATTGT TTTATCTAA TTTAGGTAT ATTAGTGGC GACTATCTT W I T L T L F Y L N L G H I S W R L S F | 3000 |
| CTGGTTTATT TTACTATTGT TAGGCTTATT AGTCATTAAG CCAACTCTCT ATAAAAAAC W F I L L L L G L L V I K P T L Y K K Q | 3060 |
| ATTTATTTAT AGCTGGGAAG AGCGTATTAA GGATGGAATC ATTATCGTTA GTTTAATGGG F I Y S W E E R I K D G I I I V S L M G | 3120 |
| AGTTCTATTT TATATTGCAG GACTACTATT CCCTATCAGG GCTCATATTA CAGGTGGTAG V L F Y I A G L L F P I R A H I T G G S | 3180 |
| TATTGAACGC CTGCATTATA TCATAGCATG GGAGCCGATA GCATTGGCTA CGTGATTCT I E R L H Y I I A W E P I A L A T L I L | 3240 |
| TACTCTCGTT TATTTATGTT TGGTTAAGAT TTTACAAGGA AAATCTGTC AGATTGGTGA T L V Y L C L V K I L Q G K S C Q I G D | 3300 |
| TGTGTTCAAT GTGGATCGTT ATAAAAAAACT ACTTCAGCT TACGGTGGTT CTTGGATAG V F N V D R Y K K L L Q A Y G G S S D S | 3360 |
| CGGTTTAGCC TTTTAAATG ATAAAAGGCT CTACTGGTAC CAAAAAAATG GAGAAGATTG G L A F L N D K R L Y W Y Q K N G E D C | 3420 |
| CGTTGGTTC CAATTGTAA TTGTCAATAA TAAATGTCTT ATTATGGGG AACCAAGCCGG V A F Q F V I V N N K C L I M G E P A G | 3480 |
| TGATGACACT TATATTGCGT AAGCTATTGA ATCGTTTATT GATGATGCTG ATAAGCTAGA D D T Y I R E A I E S F I D D A D K L D | 3540 |
| CTATGACCTT GTTTTTACA GTATTGGACA GAAGTTGACA CTACTTTAC ATGAGTATGG Y D L V F Y S I G Q K L T L L L H E Y G | 3600 |
| TTTGACTTT ATGAAAGTGTG GTGAGGATGC TTTAGTTAAT TTAGAAACGT TTACTCTTAA F D F M K V G E D A L V N L E T F T L K | 3660 |

ES 2 278 436 T3

| | |
|---|------|
| AGGGAAATAAG TACAAACCTT TCAGAAATGC CCTAAATAGA GTTGAAAAGG ATGGTTCTA | 3720 |
| G N K Y K P F R N A L N R V E K D G F Y | |
| TTTCGAAGTT GTACAATCGC CACATAGTCA AGAGCTACTA AATAGTTGG AAGAGATTTC | 3780 |
| F E V V Q S P H S Q E L L N S L E E I S | |
| TAATACTTGG TTAGAAGGAC GTCTGAAAA AGGTTCTCA CTAGGATATT TTAATAAAGA | 3840 |
| N T W L E G R P E K G F S L G Y F N K D | |
| TTATTTCAA CAAGCCCCAA TAGCTTGGT AAAAAATGCT GAACACGAAG TTGTTGCTTT | 3900 |
| Y F Q Q A P I A L V K N A E H E V V A F | |
| TGCTAATATT ATGCCAAACT ATGAAAAGAG TATTATCTCT ATTGATTTAA TGCACGACGA | 3960 |
| A N I M P N Y E K S I I S I D L M R H D | |
| TAAACAGAAA ATTCCGAATG GCGTTATGGA TTTCTCTTT TTATCATTAT TCCTTATTAA | 4020 |
| K Q K I P N G V M D F L F L S L F S Y Y | |
| TCAAGAGAAG GGATACCACT ATTTGATTT GGGGATGGCA CCTTTATCAG GAGTTGGTCG | 4080 |
| Q E K G Y H Y F D L G M A P L S G V G R | |
| CGTTGAAACA AGTTTGCTA AAGAGAGAAT GGCATATCTT GTCTATCATT TCGGTAGTCA | 4140 |
| V E T S F A K E R M A Y L V Y H F G S H | |
| TTTCTACTCA TTTAATGGTT TACACAAGTA TAAGAAGAAG TTTACACCAT TGTGGTCGGA | 4200 |
| F Y S F N G L H K Y K K K F T P L W S E | |
| ACGTTATATT TCTTGTCTC GTTCTGCTG GTTAATTGTG CCTATTGTG CCCTATTAAT | 4260 |
| R Y I S C S R S S W L I C A I C A L L M | |
| GGAAGATAGT AAAATTAAGA TTGTTAAATA AGCTTATTT GGCAATTAAA AAGAGCATGT | 4320 |
| E D S K I K I V K | |
| CATGCGACAT GCTCTTTTA AATCATTAA TACCATTGAT TGCTTGAATC TACTTATAA | 4380 |
| TATGATGTGC TTTAAATAT TGTTAGCTA CTGTAGCTGC TGATTTATGC TTTACAGCTA | 4440 |
| CTTGGTAGTT CATTCTTGC ATTTCTTT CAGTGATATG ACCAGCAAGT TTATTGAGAG | 4500 |
| CTTTTTTAC TTGA (SEQ ID NO:1) | 4514 |

FIG. 1a
[clon1-adn/aa]

ES 2 278 436 T3

SGKEPANRFS WAKNKLLING FIATLAATIL FFAVQFIGLK PDYPGKTYFI 50
ILLTAWTLMA LVTALVGWDN RYGSFLSLLI LLFQLGSSAG TYPIELSPKF 100
FQTIQPFLPM TYSVSGLRET ISLTGDVNHQ WRMLVIFLVS SMILALLIYR 150
KQED (SEQ ID NO:2) 154

FIG. 1b

MSTLTIIIA T LTALEHEYIM YLETLATQSN MTGKIFSMISK EELSYLPVIK 50
LFKNQGVYNG LIGLFLLYGL YISQNQEIVA VFLINVLLVA IYGALTVDKK 100
ILLKQGGLPI LALLTFLF (SEQ ID NO:3) 118

FIG. 1c

MTENWLHTKD GSIDIYRVVG QGQPIVFLHG NSLSSRYFDK QIAYFSKYYQ 50
VIVMDSRGHG KSHAKLNTIS FRQIAVDLKD ILVHLEIDKV ILVGHSDGAN 100
LALVFQTMFP GMVRGLLLNS GNLTIHGQRW WDILLVRIAY KFLHYLGKLF 150
PYMRQKAQVI SLMLEDLKIS PADLQHVSTP VMVLVGNKDI IKLNHSKKLA 200
SYFPRGEFYS LVGF GHIIK QDSHVFNIIA KKFINDTLKG EIVEKAN 247
(SEQ ID NO:4)

FIG. 1d

ES 2 278 436 T3

| | |
|---|-----|
| MIHLKRTISV EQLKSVFGQL SPMNLFLIIL VGVIAVLPTT GYDFVLNGLL | 50 |
| RTDKSKRYIL QTSWCINTFN NLSGFGGLID IGLRMAFYGK KGQEKSSDLRE | 100 |
| VTRFLPYLIS GLSFISVIAL IMSHIFHAKA SVDYYYLVLI GASMYFPVIY | 150 |
| WISGHKGSHY FGDMPSSTRI KLGVVSFFEW GCAAAAFIII GYLMGIHLPV | 200 |
| YKILPLFCIG CAVGIVSLIP GGLGSFEIYL FTGFAAEGLP KETVVAWLLL | 250 |
| YRLAYYIIPF FAGIYFFIHY LGSQINQRYE NVPKELVSTV LQTMVSHLMR | 300 |
| ILGAFLIFST AFFENITYIM WLQKLGLDPL QEQLWQFPG LLLGVCFILL | 350 |
| ARTIDQKVKN AFPIAIIWIT LTLYFYLNLGH ISWRLSFWFI LLLLGLLVIK | 400 |
| PTLYKKQFIY SWEERIKDGI IIVSLMGVLF YIAGLLFPIR AHITGGSIER | 450 |
| LHYIIIAWEPI ALATLILTLV YLCLVKILQG KSCQIGDVFN VDRYKKLLQA | 500 |
| YGGSSDGLA FLNDKRLYWY QKNGEDCVAF QFVIVNNKCL IMGEPAGDDT | 550 |
| YIREAIESFI DDADKLDYDL VFYSIGQKLT LLLHEYGFDF MKVGEDALVN | 600 |
| LETFTLKGK YKPFRNALNR VEKDGFYFEV VQSPHSQELL NSLEEISNTW | 650 |
| LEGRPEKGFS LGYFNKDYFQ QAPIALVKNA EHEVVAFANI MPNYEKSIIS | 700 |
| IDLMRHDKQK IPNGVMDFLF LSLFSYYQEK GYHYFDLGMA PLGVGRVET | 750 |
| SFAKERMAYL VYHFGSHFYS FNGLHKYKKK FTPLWSERI SCSRSSLIC | 800 |
| AICALLMEDS KIKIVK (SEQ ID NO:5) | 816 |

FIG. 1e

| | |
|---|-----|
| MRILGAFLIF STAFFENITY IMWLQKLGLD PLQEQLWQF PGLLLGVCFI | 50 |
| LLARTIDQKV KNAFPIAIIW ITLTLFYLNL GHISWRLSFW FILLLLGLLV | 100 |
| IKPTLYKKQF IYSWEERIKD GIIIVSLMGV LFYIAGLLFP IRAHITGGSI | 150 |
| ERLHYIIIAWE PIALATLILT LVYLCLVKIL QGKSCQIGDV FNVDRYKKLL | 200 |
| QAYGGSSDGLA FLNDKRLY WYQKNGEDCV AFQFVIVNNK CLIMGEPAGD | 250 |
| DTYIREAIES FIDDADKLDY DLVFYSIGQK LTLLHEYGF DFMKVGEDAL | 300 |
| VNLETFTLKG NKYKPFRNAL NRVEKDGFYF EVVQSPHSQE LLNSLEEISN | 350 |
| TWLEGRPEKG FSLGYFNKDY FQQAPIALVK NAEHEVVAFA NIMPNYEKSI | 400 |
| ISIDLMRHDK QKIPNGVMDF LFLSLFSYYQ EKGYHYFDLG MAPLSGVGRV | 450 |
| ETSFAKERMA YLVYHFGSHF YSFNGLHKYK KKFTPLWSER YISCSRSSLIC | 500 |
| ICAICALLME DSKIKIVK (SEQ ID NO:6) | 518 |

FIG. 1f

ES 2 278 436 T3

| | |
|---|------|
| AATTTGATA TCGAAACAAAC AACTTTGAG GCAATGAAAA AGCACCGCTC ATTATTGGAG N F D I E T T T F E A M K K H A S L L E | 60 |
| ----> | |
| AAAATATCTG TTGAGCGTTC TTTTATTGAA TTGATAAAC TTCTATTAGC ACCTATTGG K I S V E R S F I E F D K L L L A P Y W | 120 |
| CGTAAAGGAA TGCTGGCACT AATAGATAGT CATGCTTTA ATTATCTACC ATGCTTAAAA R K G M L A L I D S H A F N Y L P C L K | 180 |
| AATAGGAAAT TACAATTAAG CGCCTTTTG TCCCAGTTAG ATAAAGATT TTTATTGAG N R E L Q L S A F L S Q L D K D F L F E | 240 |
| ACATCAGAAC AAGCTGGGC ATCACTCATC TTGAGTATGG AAGTTGAACA CACAAAGACT T S E Q A W A S L I L S M E V E H T K T | 300 |
| TTTTAAAAAA AATGGAAGAC ATCAACTCAC TTTCAAAAG ATGTTGAGCA TATAGTGGAT F L K K W K T S T H F Q K D V E H I V D | 360 |
| GTTCATCGTA TTCTGTGAAACA AATGGGATTG GCTAAAGAAC ATCTTATCG TTATGGAAAA V Y R I R E Q M G L A K E H L Y R Y G K | 420 |
| ACTATAATAA AACAAAGCGGA AGGTATTGCG AAAGCAAGAG GCTTGATGGT TGATTCGAA T I I K Q A E G I R K A R G L M V D F E | 480 |
| AAAATAGAAC AACTAGATAG TGAGTTAGCA ATCCATGATA GGCATGAGAT AGTTGTCAAT K I E Q L D S E L A I H D R H E I V V N | 540 |
| GGTGGCACCT TAATCAAGAA ATTAGGAATA AAACCTGGTC CACAGATGGG AGATATTATC G G T L I K K L G I K P G P Q M G D I I | 600 |
| TCTCAAATTG AATTAGCCAT TGTTTAGGA CAACTGATTA ATGAAGAAGA GGCTATTTA S Q I E L A I V L G Q L I N E E E A I L | 660 |
| CATTTGTTA AGCAGTACTT GATGGATTAG AGAGGATTAT ATGAGCGATT TTTAGTAGA H F V K Q Y L M D M S D F L V D ----> | 720 |
| TGGATTGACT AAGTCGGTTG GTGATAAGAC GGTCTTTAGT AATGTTTCAT TTATCATCCA G L T K S V G D K T V F S N V S F I I H | 780 |
| TAGTTAGAC CGTATTGGGA TTATTGGTGT CAATGGAACCT GGAAAGACAA CACTATTAGA S L D R I G I I G V N G T G K T T L L D | 840 |
| TGTTATTCG GGTGAATTAG GTTTGATGG TGATCGTCC CCTTTTCAT CAGCTAATGA V I S G E L G F D G D R S P F S S A N D | 900 |
| TTATAAGATT GCTTATTTAA AACAAAGAAC AGACTTTGAT GATTCTCAGA CAATTTGGA Y K I A Y L K Q E P D F D D S Q T I L D | 960 |
| CACCGTACTT TCTTCTGACT TAAGAGAGAT GGCTTAATT AAAGAATATG AATTATTGCT T V L S S D L R E M A L I K E Y E L L L | 1020 |
| TAATCACTAC GAAGAAAAGTA AGCAATCACG TCTAGAGAAA GTAATGGCAG AAATGGATTC N H Y E E S K Q S R L E K V M A E M D S | 1080 |
| TTTAGATGCT TGGTCTATTG AGAGCGAAGT CAAAACAGTA TTATCCAAAT TAGGTATTAC L D A W S I E S E V K T V L S K L G I T | 1140 |
| TGATTGCAAG TTGTGGTTG GTGAATTATC AGGAGGATTA CGAAGACGTG TTCAATTAGC D L Q L S V G E L S G G L R R R V Q L A | 1200 |

ES 2 278 436 T3

| | |
|---|------|
| GCAAGTATT A TAAATGATG CAGATTATT GCTCTAGAC GAACCTACTA ACCACTAGA Q V L L N D A D L L L L D E P T N H L D | 1260 |
| TATTGACACT ATTGCATGGT TAACGAATT TTTGAAAAAT AGTAAAAAGA CAGTGCTTT I D T I A W L T N F L K N S K K T V L F | 1320 |
| TATAACTCAT GATCGTTATT TTCTAGACAA TGTTGCAACA CGTATTTTG AATTAGATAA I T H D R Y F L D N V A T R I F E L D K | 1380 |
| GGCACAGATT ACAGAATATC AAGGCAATT TCAGGATTAT GTCCGACTTC GTGCAGAAC A Q I T E Y Q G N Y Q D Y V R L R A E Q | 1440 |
| AGACGAGCGT GATGCTGCTA GTTACATAA AAAGAAACAG CTTTATAAAC AGGAACATAGC D E R D A A S L H K K K Q L Y K Q E L A | 1500 |
| TTGGATGCCGT ACTCAGCCAC AAGCTCGTGC AACGAAACAA CAGGCTCGTA TTAATCGTT W M R T Q P Q A R A T K Q Q A R I N R F | 1560 |
| TCAAAATCTA AAAAACGATT TACACCAAAAC AAGCGATACA AGCGATTTGG AAATGACATT Q N L K N D L H Q T S D T S D L E M T F | 1620 |
| TGAAACAACT CGAATTGGGA AAAAGGTTAT TAATTTGAA AATGCTCTTT TTTCTTACCC E T S R I G K K V I N F E N V S F S Y P | 1680 |
| AGATAAAATCT ATCTTGAAAG ACTTTAATT GTTAATTCAA AATAAAGACC GTATTGGCAT D K S I L K D F N L L I Q N K D R I G I | 1740 |
| CGTTGGAGAT AATGGTGTG GAAAGTCAAC CTTACTTAAT TTAATTGTT AAGATTACA V G D N G V G K S T L L N L I V Q D L Q | 1800 |
| GCCGGATTG GGTAAATGTCT CTATTGGTGA AACGATACGT GTAGGTTACT TTTCACAAACA P D S G N V S I G E T I R V G Y F S Q Q | 1860 |
| ACTTCATAAT ATGGATGGCT CAAAACGTGT TATTAATTAT TTGCAAGAGG TTGCAGATGA L H N M D G S K R V I N Y L Q E V A D E | 1920 |
| GGTTAAAATCT AGTGTGGTA CAACAAGTGT GACAGAACTA TTGGAACAAT TTCTCTTCC V K T S V G T T S V T E L L E Q F L F P | 1980 |
| ACGTTGACA CATGGAACAC AAATTGCAAA ATTATCAGGT GGTGAGAAAA AAAGACTTTA R S T H G T Q I A K L S G G E K K R L Y | 2040 |
| CCTTTAAAAA ATCCGTATTG AAAAGCCTAA TGTGTTACTA CTTGATGAGC CGACAAATGA L L K I L I E K P N V L L L D E P T N D | 2100 |
| CTTAGATATT GCTACATTAA CTGTTCTTGA AAATTTTTA CAAGGCTTIG GTGGTCCTGT L D I A T L T V L E N F L Q G F G G P V | 2160 |
| GATTACAGTT AGTCACGATC GTTACTTTT AGATAAAGTG GCTAATAAA TTATTGCGTT I T V S H D R Y F L D K V A N K I I A F | 2220 |
| TGAAGATAAC GATATCCGTG AATTTTTGG TAATTATACT GATTATTTAG ATGAAAAAGC E D N D I R E F F G N Y T D Y L D E K A | 2280 |
| ATTTAATGAG CAAAATAATG AAGTTATCAG TAAAAAGAG AGTACCAAGA CAAGTCGTGA F N E Q N N E V I S K K E S T K T S R E | 2340 |
| AAAGCAAAGT CGTAAAAGAA TGTCTTACTT TGAAAAACAA GAATGGGCGA CAATTGAAGA K Q S R K R M S Y F E K Q E W A T I E D | 2400 |
| CGATATTATG ATATTGGAAA ATACTATCAC TCGTATAGAA AATGATATGC AAACATGTGG | 2460 |

ES 2 278 436 T3

| D I M I L E N T I T R I E N D M Q T C G | |
|---|------|
| TAGTGATTT ACAAGGTTAT CTGATTACA AAAGGAATTA GATGCAAAAA ATGAAGCACT | 2520 |
| S D F T R L S D L Q K E L D A K N E A L | |
| TCTAGAAAAG TATGACCGTT ATGAGTACCT TAGTGAGTTA GACACATGAT TATCCGTCCG | 2580 |
| L E K Y D R Y E Y L S E L D T M I I R P | |
| ----> | |
| ATTATTAAGG ATGATGACCA AGCAGTTGCA CAATTAATTG GACAAAGTTT ACGCGCTAT | 2640 |
| I I K N D D Q A V A Q L I R Q S L R A Y | |
| GATTTAGATA AACCTGATAAC AGCATATTCA GACCCCTCACT TAGATCATTG GACCTCATA | 2700 |
| D L D K P D T A Y S D P H L D H L T S Y | |
| TACGAAAAAA TAGAGAAGTC AGGATTCTTT GTCATTGAGG AGAGAGATGA GATTATTGGC | 2760 |
| Y E K I E K S G F F V I E E R D E I I G | |
| TGTGGCGGCT TTGGTCCGCT GAAAAATCTA ATTGCAGAGA TGCAGAAGGT GTACATTGCA | 2820 |
| C G G F G P L K N L I A E M Q K V Y I A | |
| GAACGTTTCC GTGGTAAGGG GCTTGCTACT GATTTAGTGA AAATGATTGA AGTAGAAGCT | 2880 |
| E R F R G K G L A T D L V K M I E V E A | |
| CGAAAAATTG GGTATAGACA ACTTTATTAA GAGACAGCCA GTACTTGAG TAGGGCAACT | 2940 |
| R K I G Y R Q L Y L E T A S T L S R A T | |
| GCGGTTTATA AGCATATGGG ATATTGTGCC TTATCGAAC CAATAGAAA TGATCAAGGT | 3000 |
| A V Y K H M G Y C A L S Q P I A N D Q G | |
| CATACAGCTA TGGATATTG GATGATTAAG GATTTATAAG TTGAAAGTGG ATTAGTGAAC | 3060 |
| H T A M D I W M I K D L | |
| ATGGATTAAT TATTTGAGA TAAGACAAA GAAAAGGAGA CATATATGGC ATATATTGG | 3120 |
| M A Y I W | |
| ----> | |
| TCTTATTTGA AAAGGTACCC CAATTGGTTA TGGCTTGATT TACTAGGAGC TATGCTTTT | 3180 |
| S Y L K R Y P N W L W L D L L G A M L F | |
| GTGACGGTTA TCCTAGGAAT GCCCCACAGCC TTAGCGGGTA TGATTGATAA TGGCGTTACA | 3240 |
| V T V I L G M P T A L A G M I D N G V T | |
| AAAGGTGATC GGACTGGAGT TTATCTGTGG ACGTTCATCA TGTTTATATT TGTGTACTA | 3300 |
| K G D R T G V Y L W T F I M F I F V V L | |
| GGTATTATTG GGCGTATTAC GATGGCTTAC GCATCTAGTC GCTTAACGAC AACAAATGATT | 3360 |
| G I I G R I T M A Y A S S R L T T T M I | |
| AGAGATATGC GTAATGATAT GTATGCTAAG CTTCAAGAAT ACTCCCCTCA TGAATATGAA | 3420 |
| R D M R N D M Y A K L Q E Y S H H E Y E | |
| CAGATAGGTG TATCTICACT AGTGACACGT ATGACAAGCG ATACTTTGT TTTGATGCAA | 3480 |
| Q I G V S S L V T R M T S D T F V L M Q | |
| TTTGTGAAA TGTCTTTACG TTTAGGCCTA GTAACTCCTA TGGTAATGAT TTTTAGCGTG | 3540 |
| F A E M S L R L G L V T P M V M I F S V | |
| GTTATGATAC TAATTACGAG TCCATCTTG GCTTGGCTTG TAGCGGTTGC GATGCCTCTT | 3600 |
| V M I L I T S P S L A W L V A V A M P L | |
| TTGGTAGGAG TCGTTTTATA TGTAGCTATA AAAACAAAAAC CTTTATCTGA AAGACAAACAG | 3660 |
| L V G V V L Y V A I K T K P L S E R Q Q | |

ES 2 278 436 T3

| | |
|---|------|
| ACTATGCTTG ATAAAATCAA TCAATATGTT CGTAAAAATT TAACAGGGTT ACGCGTTGTT | 3720 |
| T M L D K I N Q Y V R E N L T G L R V V | |
| AGAGCCTTG CAAGAGAGAA TTTTCAATCA CAAAAATTTC AAGTCGCTAA CCAACGTTAC | 3780 |
| R A F A R E N F Q S Q K F Q V A N Q R Y | |
| ACAGATACTT CAACTGGTCT TTTTAAATTA ACAGGGCTAA CAGAACCACT TTTCGTTCAA | 3840 |
| T D T S T G L F K L T G L T E P L F V Q | |
| ATTATTATTG CAATGATTGT GGCTATCGTT TGGTTGCTT TGGATCCCTT ACAAAAGAGGT | 3900 |
| I I I A M I V A I V W F A L D P L Q R G | |
| GCTATTAAGGGATTT AGTTGCTTT ATCGAATATA GCTTCCATGC TCTCTTTCA | 3960 |
| A I K I G O L V A F I E Y S F H A L F S | |
| TTTTGCTAT TTGCCAATCT TTTTACTATG TAICCTCGTA TGGTGGTATC AAGCCATCGT | 4020 |
| F L L F A N L F T M Y P R M V V S S H R | |
| ATTAGAGAGG TGATGGATAT GCCAATCTCT ATCAATCCTA ATGCCGAAGG TGTTACGGAT | 4080 |
| I R E V M D M P I S I N P N A E G V T D | |
| ACGAAACTTA AAGGGCATTT AGAATTGAT AATGTAACAT TCGCTTATCC AGGAGAAACA | 4140 |
| T K L K G H L E F D N V T F A Y P G E T | |
| GAGAGTCCCG TTTGCTATGA TATTCCTTT AAAGCTAACG CTGGAGAAAC AATTGCTTT | 4200 |
| E S P V L H D I S F K A K P G E T I A F | |
| ATTGGTCAA CAGGTTCAAG AAAATCTCT CTTGTTAATT TGATTCCACG TTTTATGAT | 4260 |
| I G S T G S G K S S L V N L I P R F Y D | |
| GTGACACTTG GAAAATCTT AGTAGATGGA GTTGATGTA GAGATTATAA CCTTAAATCA | 4320 |
| V T L G K I L V D G V D V R D Y N L K S | |
| CTTCGCCAAA AGATTGGATT TATCCCCAA AAAGCTCTT TATTTACAGG GACAATAGGA | 4380 |
| L R Q K I G F I P Q K A L L F T G T I G | |
| GAGAATTAA AATATGGAAA AGCTGATGCT ACTATTGATG ATCTTAGACA AGCGGTTGAT | 4440 |
| E N L K Y G K A D A T I D D L R Q A V D | |
| ATTTCTCAAG CAAAGAGTT TATTGAGAGT CACCAAGAAG CCTTGAAAC GCATTAGCT | 4500 |
| I S Q A K E F I E S H Q E A F E T H L A | |
| GAAGGTGGGA GCAATCTTC TGGGGTCAA AAACAACGGT TATCTATTGC TAGGGCTGTT | 4560 |
| E G G S N L S G G Q K Q R L S I A R A V | |
| GTTAAAGATC CAGATTATA TATTTTGAT GATTCAATTCTGCTCTCGA TTATAAGACA | 4620 |
| V K D P D L Y I F D D S F S A L D Y K T | |
| GACGCTACTT TAAGAGCGCG TCTAAAAGAA GTAACCGGT ATTCTACAGT TTTGATAGTT | 4680 |
| D A T L R A R L K E V T G D S T V L I V | |
| GCTAAAGGG TGGGTACGAT TATGGATGCT GATCAGATTA TTGTCCTTGA TGAAGGGCAA | 4740 |
| A Q R V G T I M D A D Q I I V L D E G E | |
| ATTGTCGGTC GTGGTACCCA CGCTCAATTA ATAGAAAATA ATGCTATTAA TCGTGAAATC | 4800 |
| I V G R G T H A Q L I E N N A I Y R E I | |
| GCTGAGTCAC AACTGAAGAA CAAAAACTTA TCAGAAGGAG AGTGTGTTA TGAGAAAAAA | 4860 |
| A E S Q L K N Q N L S E G E M R K K | |
| ----> | |

ES 2 278 436 T3

| | |
|---|------|
| ATCTGTTTT TTGAGATTAT GGTCTTACCT AACTCGCTAC AAAGCTACTC TTTTCTTAGC | 4920 |
| S V F L R L W S Y L T R Y K A T L F L A | |
| GATTTTTTG AAAGTTTAT CTAGTTTAT GAGTGTCTG GAGCCTTTA TTTTAGGGTT | 4980 |
| I F L K V L S S F M S V L E P F I L G L | |
| AGCGATAACA GAGTTGACTG CTAACCTTGT TGATATGGCT AAGGGAGTTT CTGGGGCAGA | 5040 |
| A I T E L T A N L V D M A K G V S G A E | |
| ATTGAACGTT CCTTATATTG CTGGTATTTT GATTATTTAT TTTTCAGAG GTGTTTCTA | 5100 |
| L N V P Y I A G I L I I Y F F R G V F Y | |
| TGAATTAGGT TCTTATGGCT CAAATT (SEQ ID NO:7) | 5126 |
| E L G S Y G S N | |

FIG. 2a

ES 2 278 436 T3

| | |
|--|-----|
| NFDIETTTFE AMKKHASLLE KISVERSFIE FDKLLLAPYW RKGMLALIDS | 50 |
| HAFNYLPCLK NRELQLSAFL SQLDKDFLFE TSEQAWASLI LSMEVEHTKT | 100 |
| FLKKWKTSTH FQKDVEHIVD VYRIREQMGL AKEHLYRYGK TIIKQAEGIR | 150 |
| KARGLMVDFE KIEQLDSELA IHDRHEIVVN GGTLIKKLGI KPGPQMGDII | 200 |
| SQIELAIVLG QLINEEEAIL HFVKQYLMD (SEQ ID NO:8) | 229 |

FIG. 2b

| | |
|--|-----|
| MSDFLVDGLT KSVGDKTVFS NVSFIIHSLD RIGIIGVNGT GKTLVDLIS | 50 |
| GELGFDGDRS PFSSANDYKI AYLKQEPDFD DSQTILDVTL SSDLREMALI | 100 |
| KEYELLNHY EESKQSRLEK VMAEMDSLDA WSIESEVKTV LSKLGITDLQ | 150 |
| LSVGELSGGL RRRVQLAQVL LNDADLLL D EPTNHLDIDT IAWLTNFLKN | 200 |
| SKKTVLFITH DRYFLDNVAT RIFELDKAQI TEYQGNYQDY VRLRAEQDER | 250 |
| DAASLHKKKQ LYKQELAWMR TQPQARATKQ QARINRFQNL KNDLHQTSDT | 300 |
| SDLEMTFETS RIGKKVINFE NVSFSYDPKS ILKDFNLLIQ NKDRIGIVGD | 350 |
| NGVGKSTLLN LIVQDLQPDS GNVSIGETIR VGYFSQQLHN MDGSKRVINY | 400 |
| LQEVADEVKT SVGTTSVTEL LEQFLFPRST HGTQIAKLSG GEKKRLLK | 450 |
| ILIEKPNVLL LDEPTNDLDI ATLTVLENFL QGFGGPVITV SHDRYFLDKV | 500 |
| ANKIIAFEDN DIREFFGNYT DYLDEKAENE QNNEVISKKE STKTSREKQS | 550 |
| RKRMSYFEKQ EWATIEDDIM ILENTITRIE NDMQTCGSDF TRLSDLQKEL | 600 |
| DAKNEALLEK YDRYEYLSEL DT (SEQ ID NO:9) | 622 |

FIG. 2c

| | |
|--|-----|
| MIIRPIIKND DQAVAQLIRQ SLRAYDLDKP DTAYSDPHLD HLTSYYEKIE | 50 |
| KSGFFVIEER DEIIGCGGFG PLKNLIAEMQ KVYIAERFRG KGLATDLVKM | 100 |
| IEVEARKIGY RQLYLETAST LSRATAVYKH MGYCALSQPI ANDQGHTAMD | 150 |
| IWMIKDL (SEQ ID NO:10) | 157 |

FIG. 2d

ES 2 278 436 T3

| | |
|---|-----|
| MAYIWSYLKR YPNWLWLDLL GAMLFVTVIL GMPTALAGMI DNGVTKGDR | 50 |
| GVYLWTFIMF IFVVLGIIGR ITMAYASSRL TTTMIRDMLRN DMYAKLQEYS | 100 |
| HHEYEQIGVS SLVTRMTSDT FVLMQFAEMS LRLGLVTPMV MIFSVVMILI | 150 |
| TSPSLAWLVA VAMPLLVGVV LYVAIKTKPL SERQQTMLDK INQYVRENLT | 200 |
| GLRVVRAFAR ENFQSQKFQV ANQRYTDTST GLFKLTGLTE PLFVQIIIAM | 250 |
| IVAIWFALD PLQRGAIKIG DLVAFIEYSF HALFSFLLFA NLFTMYPRMV | 300 |
| VSSHRIREVM DMPISINPNA EGVTDTKLKG HLEFDNVTF A YPGETESPVL | 350 |
| HDISFKAKPG ETIAFIGSTG SGKSSLVNLI PRFYDVTLGK ILVDGVDVRD | 400 |
| YNLKSRLRQKI GFIPQKALLF TGTIGENLKY GKADATIDDL RQAVDISQAK | 450 |
| EFIESHQEAF ETHLAEGGSN LSGGQKQRLS IARAVVKDPD LYIFDDSFSA | 500 |
| LDYKTDATLR ARLKEVTGDS TVLIVAQRVG TIMDADQIIV LDEGEIVGRG | 550 |
| THAQLIENNA IYREIAESQL KNQNLSEGE (SEQ ID NO:11) | 579 |

FIG. 2e

| | |
|---|----|
| MRKKSVFLRL WSYLTRYKAT LFLAIFLKVL SSFMSVLEPF ILGLAITEL | 50 |
| ANLVDMAKGV SGAELNVPYI AGILIIYFFR GVFYELGSYG SN | 92 |
| (SEQ ID NO:12) | |

FIG. 2f

ES 2 278 436 T3

| | |
|--|------|
| AATTTGGAAG TGCTCTATCA ACAGTTGAAG TAAAGGAGAT TATTAGTGAA GAAAACATAT | 60 |
| F G S A L S T V E V K E I I S E E N I W | |
| ----> | |
| GGTTATATCG GCTCAGTTGC TGCCATTAA CTAGCTACTC ATATTGGAAG TTACCAACTT | 120 |
| L Y R L S C C H F T S Y S Y W K L P T W | |
| GGTAAGCATC ATATGGGTCT AGCAACAAAG GACAATCAGA TTGCCTATAT TGATGACAGC | 180 |
| M G L A T K D N Q I A Y I D D S | |
| ----> | |
| AAAGGTAAGG CAAAAGCCCC TAAAACAAAC AAAACGATGG ATCAAATCAG TGCTGAAGAA | 240 |
| K G K A K A P K T N K T M D Q I S A E E | |
| GGCATCTCTG CTGAACAGAT CGTAGTCAAA ATTACTGACC AAGGCTATGT GACCTCACAC | 300 |
| G I S A E Q I V V K I T D Q G Y V T S H | |
| GGTGACCATT ATCATTAACTTAA CAATGGAAA GTTCCATTATG ATGCGATTAT TAGTGAAGAG | 360 |
| G D H Y H F Y N G K V P Y D A I I S E E | |
| TTGTTGATGA CGGATCCTAA TTACCGTTTT AAACAATCAG ACgttatCAA TGAAATCTTA | 420 |
| L L M T D P N Y R F K Q S D V I N E I L | |
| ----> | |
| GACGGTTACG TTATTAAGT CAATGGCAAC TATTATGTTT ACCTCAAGCC AGGTAGTAAG | 480 |
| D G Y V I K V N G N Y Y V Y L K P G S K | |
| CGCAAAACAA TTCGAACCAA ACAACAAATT GCTGAGCAAG TAGCAAAGG AACTAAAGAA | 540 |
| R K N I R T K Q Q I A E Q V A K G T K E | |
| GCTAAAGAAA AAGGTTAGC TCAAGTGGCC CATCTCAGTA AAGAAGAAGT TGCGGCAGTC | 600 |
| A K E K G L A Q V A H L S K E E V A A V | |
| AATGAACCAA AAAGACAAGG ACGCTATACT ACAGACGATG GCTATATTAA TAGTCCGACA | 660 |
| N E A K R Q G R Y T T D D G Y I F S P T | |
| GATATCATTG ATGATTTAGG AGATGCTTAT TTAGTACCTC ATGGTAATCA CTATCATTAT | 720 |
| D I I D D L G D A Y L V P H G N H Y H Y | |
| ATTCTAAAAA AGGATTTGTC TCCAAGTGAG CTAGCTGCTG CACAAGCCTA CTGGAGTC | 780 |
| I P K K D L S P S E L A A A Q A Y W S Q | |
| AAACAAGGTC GAGGTGCTAG ACCGTCTGAT TACCGCCGA CACCAGCCCC AGGTCTAGG | 840 |
| K Q G R G A R P S D Y R P T P A P G R R | |
| AAAGCCCCAA TTCTGTGATGT GACGCCTAAC CCTGGACAAG GTCATCAGCC AGATAACGGT | 900 |
| K A P I P D V T P N P G Q G H Q P D N G | |
| GGCTATCATC CAGCGCCTCC TAGGCCAAAT GATGCGTCAC AAAACAAACA CCAAAGAGAT | 960 |
| G Y H P A P P R P N D A S Q N K H Q R D | |
| GAGTTAAAG GAAAAACCTT TAAGGAACCTT TTAGATCAAC TACACCGTCT TGATTGAAA | 1020 |
| E F K G K T F K E L L D Q L H R L D L K | |
| TACCGTCATG TGGAAAGAAGA TGGGTTGATT TTTGAACCGA CTCAAGTGAT CAAATCAAAC | 1080 |
| Y R H V E E D G L I F E P T Q V I K S N | |
| GCTTTGGGT ATGTGGTGCC TCATGGAGAT CATTATCATA TTATCCCAAG AAGTCAGTTA | 1140 |
| A F G Y V V P H G D H Y H I I P R S Q L | |
| TCACCTCTTG AAATGGAATT AGCAGATCGA TACTTAGCTG GCCAAACTGA GGACAATGAC | 1200 |
| S P L E M E L A D R Y L A G Q T E D N D | |
| TCAGGTTCAAG AGCACTCAAA ACCATCAGAT AAAGAAGTGA CACATACCTT TCTTGGTCAT | 1260 |

ES 2 278 436 T3

S G S E H S K P S D K E V T H T F L G H
 CGCATCAAAG CTTACGGAAA AGGCTTAGAT GGTAAACCAT ATGATACGAG TGATGCTTAT 1320
 R I K A Y G K G L D G K P Y D T S D A Y
 GTTTTAGTA AAGAATCCAT TCATTCACTG GATAAATCAG GAGTTACAGC TAAACACGGA 1380
 V F S K E S I H S V D K S G V T A K H G
 GATCATTTCG ACTATATAGG ATTTGGAGAA CTTGAACAAT ATGAGTTGGA TGAGGTCGCT 1440
 D H F H Y I G F G E L E Q Y E L D E V A
 AACTGGGTGA AAGCAAAAGG TCAAGCTGAT GAGCTTGCTG CTGCTTGGG TCAGGAACAA 1500
 N W V K A K G Q A D E L A A A L D Q E Q
 GGAAAGAAA AACCACTCTT TGACACTAAA AAAGTGAGTC GCAAAGTAAC AAAAGATGGT 1560
 G K E K P L F D T K K V S R K V T K D G
 AAAGTGGCT ATATGATGCC AAAAGATGGT AAGGACTATT TCTATGCTCG TGATCAACTT 1620
 K V G Y M M P K D G K D Y F Y A R D Q L
 GATTGACTC AGATTGCCCT TGCCGAACAA GAACTAATGC TTAAAGATAA GAAGCATTAC 1680
 D L T Q I A F A E Q E L M L K D K K H Y
 CGTTATGACA TTGTTGACAC AGGTATTGAG CCACGACTTG CTGTAGATGT GTCAAGTCTG 1740
 R Y D I V D T G I E P R L A V D V S S L
 CCGATGCATG CTGGTAATGC TACTTACGAT ACTGGAAGTT CGTTTGTAT CCCACATATT 1800
 P M H A G N A T Y D T G S S F V I P H I
 GATCATATCC ATGTCGTTCC GTATTCATGG TTGACGCGCG ATCAGATTGC AACAGTCAG 1860
 D H I H V V P Y S W L T R D Q I A T V K
 TATGTGATGC AACACCCCGA AGTCGTCAG GATGTATGGT CTAAGCCAGG GCATGAAGAG 1920
 Y V M Q H P E V R P D V W S K P G H E E
 TCAGGTTCGG TCATTCCAAA TGTTACGCCT CTTGATAAAC GTGCTGGTAT GCCAAACTGG 1980
 S G S V I P N V T P L D K R A G M P N W
 CAAATTATCC ATTCTGCTGA AGAAGTTCAA AAAGCCCTAG CAGAAGGTG TTTGCAACA 2040
 Q I I H S A E E V Q K A L A E G R F A T
 CCAGACGGCT ATATTTCGA TCCACGAGAT GTTTGGCCA AAGAAACTTT TGTATGGAAA 2100
 P D G Y I F D P R D V L A K E T F V W K
 GATGGCTCCT TTAGCATCCC AAGAGCAGAT GGCAGTTCAT TGAGAACCAT TAATAAATCT 2160
 D G S F S I P R A D G S S L R T I N K S
 GATCTATCCC AAGCTGAGTG GCAACAAGCT CAAGAGTTAT TGGCAAAGAA AAATACTGGT 2220
 D L S Q A E W Q Q A Q E L L A K K N T G
 GATGCTACTG ATACGGATAA ACCCAAAGAA AAGCAACAGG CAGATAAGAG CAATGAAAAC 2280
 D A T D T D K P K E K Q Q A D K S N E N
 CAACAGCCAA GTGAAGCCAG TAAAGAAGAA AAAGAATCAG ATGACTTTAT AGACAGTTA 2340
 Q Q P S E A S K E E K E S D D F I D S L
 CCAGACTATG GTCTAGATAG AGCAACCCCTA GAAGATCATA TCAATCAATT AGCACAAAAA 2400
 P D Y G L D R A T L E D H I N Q L A Q K
 GCTAATATCG ATCCTAAGTA TCTCATTTC CAACCAGAAG GTGTCCAATT TTATAATAAA 2460
 A N I D P K Y L I F Q P E G V Q F Y N K

ES 2 278 436 T3

AATGGTGAAT TGGTAACCTA TGATATCAAG ACACCTCAAC AAATAAACCC TTAACCAAAA 2520
 N G E L V T Y D I K T L Q Q I N P

 GAAGATCTCA TTGTTAAAGC ACTGCTTGT CAAAGCAAGT TACGGTGATT TTGAAGTCAT 2580
 TCTATGTAAC GAGTAGTGAT AAAAGTTGGA TAATAGCGGT TTTCTTTGC AAAGAAATGG 2640
 TATCCATGTT AGAATAGTAA AAAAAGAGGA GGATTCTGG ACTAATGTCA AATAAGTAGA 2700
 CAGAAAACG TGTATTTA TTGCGTTAAA ATAATTTCT TCTTCTGAT TAGGGTTAG 2760
 .K I A N F Y N E E K Q N P T L

 TCCTAGATTA GCCGTATGTG GGTTGTAATT GTTATAAAAA TTCTCAATGT ATTCAAAGCA 2820
 G L N A T H P N Y N N Y F N E I Y E F C

 GTCTAATTGA ACCTGTTGA TATTTGATA ATGTTTCGG TTGATTTGTC TATGCTTAA 2880
 D L Q V Q K I N Q Y H K R N I Q R H K L

 ATACTTGAAA AATGCTTCAG TTACGGCATT ATCATAAGGA TATCCAGGAT TAGAAAAGA 2940
 Y K F F A E T V A N D Y P Y G P N S F S

 ATGCATGATA TTGGCACTGC ACCCTAATAG TGAGACGCAA GAAAAACACT TTTAGGCAAT 3000
 H M
 <----|
 CAGTTTCTG TACTGTACAG GCGACTGGTC GTTTAATCTC TGTTGAATTG TAGTTTCATT 3060
 L K R Y Q V P S Q D N L R Q Q I R T E N

 ATAAAATGTA ATGTAATTT TAACAATAATT TGTTATACTA TCTTGTTGT ATTTTCTCCT 3120
 Y F T I Y N K V I N T I S D K N Y K R R

 ATTATGGAAA TAAAAGGTTT CAGTCTTAG GACGGTGTGA AACCATCAA TACAGGCATT 3180
 N H F Y F T E T K L V T H F W E I C A N

 ATCTGCAGGT GTTCTTTTC GAGACATTGA GCGGATAATG TCTTTTCCG TGCAAGCCTG 3240
 D A P T G K R S M S R I I D K E T C A Q

 GTAGTAAGCC ATAGAAGTAT ACAC TGAGCC TTGGTCACTG TGTAAGATTG CTCCTTATT 3300
 Y Y A M
 <----|
 TAGGCAATT TAACTGATTA AGGGTGTCTA GTACAAAATC CGTGTCTGA CAATCTGAGA 3360
 K P L K L Q N L T D L V F D T D Q C D S

 TAGTGTAAAGC TATAATTTCT CGGTTATAGA GATTCTAAAT TGATGAGAGA TACAATTTAC 3420
 I T Y A I I E R N Y L N M I S S L Y L K

 AGTTACCGAA ATATAGGTAG GTAATATCTG TTACGAGCTT TTCTTAGGC TTATCGGCAT 3480
 C N G F Y L Y T I D T V L K E K P K D A

 GGAAATCCCG ACTCAATTAA TTATCTGTTA AATAATAAGC TTTACCCAAA TTGGGAACCTT 3540
 H G D R S L K N D T L Y Y A K G L N P V

 TCTTGGTACG TGTCCGACAA AGCCAGCCAT TATTTTCAT GATACGATAG ACTTTCTTG 3600
 K K T R T R C L W G N N K M I R Y V K K

 TATTAACAGT CAATCCGTGG ATTTTTTGA GCAATCGTGT AATGGTACGA TAGCCATAAA 3660
 T N V T L G H I K K L L R T I T R Y G Y

 TAAAGTGATT CTCCATACAG AGCTGTTCAA TTAATTCAAT AAGGTCACTCT TTTTTGCGG 3720
 I F H N E M
 <----|

ES 2 278 436 T3

CTTCTCATAAC TCCTTTTCC AACGGTAATA GGTCGACCGC TTGACCTAA AACAGTCTAG 3780
 AATGAAAACAT ATCGGGTAGT TGTTTTATA GTCTTCACA AGCTTGATAA GACTTACTTT 3840
 K
 ATCGATTCC TTATCAAGCC TCGATACTTT TTTAAGAGGT CAACCTGTAA TTGTAATTGT 3900
 I S K R I L G R Y K K L L D V Q L Q L Q
 TCCACTTCAG ACAGATGTTG CAAGCCTTTA CCGTAGGTAT ATTGCTTGCC AACACCTTGA 3960
 E V E S L H E L G K G Y T Y Q K G V G Q
 TGAAAACGAT AAAGCTCCTC GTTTCTGAC CATTTCATCC AAGTATAGAT TTGACTATTA 4020
 H F R Y L E E N E Y W K M W T Y I Q S N
 TTTTGATGC CTAAAGTCTC CATAATAACT CTGTTAGACT TGCGCTGTT CTTCATATCG 4080
 N K I G L T E M I V R N S K G A K K M D
 ATGCAAGCCA GCTTAGTTTC CCATGAATAT GCTTTTTAA CCATAATAAA ACATTCTGT 4140
 I C A L K T E W S Y A K K V M
 <----|
 TTCTAGTTA CTAAATTCA ACAGGAGTGT TTTCTTTG TCTCATTAA GGGATTCACT 4200
 GCCTATTGTT GTCATCAATT ATTTTCTAA ATTCCCCGGA CTTAAATTGT GACCCCTGGT 4260
 CGGAATGAAA GAGAAGTGTG CCTTCAATCT TTCTTTATT AAGTGAAAG GCAACACTTT 4320
 TCTGTACAAC ATTTATAAAAG TGTTTTCTA GGCAATTAAT CTTTAGTCA TTGGTGTGTTG 4380
 A I L R K T M P T Q
 GTAGTTGAGA CTACCATGAA TGCGGTGGTA ATTCCACCAA TGAACATAGT CTTAGTCTT 4440
 Y N L S G H I R H Y N W W H V Y D K T K
 AAGAGCTAGT TCTTCCAGCA ATTGAAAGGT TTCTTGATAA ACAAAATTCAA TTTGAAAGC 4500
 L A L E E L L Q F T E Q Y V F E I K F A
 ACGATACGTA CTTTCAGCTA CGGCATTGTC ATAAGGATAA CCAGCCTGAC TAAGCGAACG 4560
 R Y T S E A V A N D Y P Y G A Q S L S R
 TGTGATTCCA AAGGCTTCCA ATATTCATC AATTAACGTGA TTATCAAACCT CTTGCCACG 4620
 T I G F A E L I E D I L Q N D F E K G R
 ATCTGAATGG AACATTTGTA CTTGGTCAAGG ATGCTTGTA TGGCTTGCTT 4680
 D S H F M K V K T L A Y P I S Q I A Q K
 AACGAGTTCA GCGGTCTGTG GCCAACCAAG AGACAGGCCG ATGATTCAC GGTTGTATAG 4740
 V L E A T K H W G L S L G I I E R N Y L
 GTCAATGATG AGGCAACAT AAGCCCCACG ATTGCCTACA CGAACATAGG TTAAGTCAGT 4800
 D I I L C V Y A W R N G V R V Y T L D T
 GACTAAGGCT TGTAGTGGTC TTTCTTGCTT AAATTGCCGTG TCTAAGTGGT TGGGAATAGG 4860
 V L A Q L P R E Q K F Q R D L H N P I P
 GGCTTCATTG TTGCCTCTAG AATGTGGTTT GAAGGTGGCT TTCTGATAAA CAGAAACCAA 4920
 A E N K G R S H P K F T A K Q Y V S V L
 ATTGAGTCGC TTCATAATGC GTCGAATCCG ACGACGTGAA AGTGTGATAC CTTCGTTATT 4980
 N L R K M I R R I R R R S L T I G E N N
 CAAGCATATT TTGATTTTC TGGATCCGTA TCTAGACTCG CTATCGAGAA AAATTCTTT 5040
 L C I K I K R S G Y R S E S D L F I R K

ES 2 278 436 T3

AATAGTTCT TCAAACCTCG TTTCAGATAC TGACTCCACG GCTTGATAGT AATAACTTGA 5100
I T E E F E T E S V S E V A Q Y Y Y S S
GTGTGGCATA TTCAGCCAGC GACACATCTT TGAAATGCTG TATTATCCT TATTAGCAGT 5160
H P M N L W R C M K S I S Y K D K N A T
GATTATTTCC CTTTTGTGC CATAATCACC GCTGCTTGCT TTAGGATATC TAATT 5215
I I E R K T G Y D G S S A K P Y R I
(SEQ ID NO:13) <----|

FIG. 3a

FGSALSTVEV KEIISEENIW LYRLSCCHFT SYSYWLPTW 40
(SEQ ID NO:14)

FIG. 3b

MGLATKDNQI AYIDDSKGKA KAPKTNKTMD QISAEEGISA EQIVVKITDQ 50
GYVTSHGDHY HFYNGKVPYD AIISEELLMT DP NYRFKQSD VINEILDGYV 100
IKVNGNYYVY LKPGSKRKNI RTKQQIAEQV AKGTKEAKEK GLAQVAHLSK 150
EEVAAVNEAK RQGRYTTDDG YIFSPTDIID DLGDAYLVPH GNHYHYIPKK 200
DLSPSELAAA QAYWSQKQGR GARPSDYRPT PAPGRRKAPI PDVTPNPGQG 250
HQPDNGGYHP APPRPNDASQ NKHQRDEFKG KTFKELLDQL HRLDLKYRHV 300
EEDGLIFEPT QVIKSNAFGY VVPHGDHYHI IPRSQLSPL MELADRYLAG 350
QTEDNDSGSE HSKPSDKEVT HTFLGHRIKA YGKGLDGKPY DTSDAYVFSK 400
ESIHSVDKSG VTAKHGDHFH YIGFGELEQY ELDEVANWVK AKGQADELAA 450
ALDQEQQKEK PLFDTKKVSR KVTKDGKVGY MMPKDGDYF YARDQLDLTQ 500
IAFAEQELML KDKKHYRYDI VDTGIEPRLA VDVSSLPMHA GNATYDTGSS 550
FVIPHIDHIH VVPYSWLTRD QIATVKYVMQ HPEVRPDVWS KPGHEESGSV 600
IPNVTPLDKR AGMPNWQIIH SAEEVQKALA EGRFATPDGY IFDPRDVLA 650
ETFVWKDGSE SIPRADGSSL RTINKSDLSQ AEWQQAQELL AKKNTGDA 700
TDKPKEKQQA DKSNEQQPS EASKEEKESD DFIDSLPDYG LDRATLEDHI 750
NQLAQKANID PKYLIFQPEG VQFYNNKNGEL VTYDIKTLQQ INP 793
(SEQ ID NO:15)

FIG. 3c

ES 2 278 436 T3

| | |
|--|-----|
| MTDPNYRFKQ SDVINEILDG YVIKVNGNYY VYLIKPGSKRK NIRTKQQIAE | 50 |
| QVAKGTKEAK EKGLAQVAHL SKEEVAAVNE AKRQGRYTTD DGYIFSPPTDI | 100 |
| IDDLGDAYLV PHGNHYHYIP KKDLSPSELA AAQAYWSQKQ GRGARPSDYL | 150 |
| PTPAPGRRKA PIPDVTPNPG QGHQPDNGGY HPAPPRPNDA SQNKHQRDEF | 200 |
| KGKTFKELLD QLHRLDLKYR HVEEDGLIFE PTQVIKSNAF GYVVPHGDHY | 250 |
| HIIIPRSQSLSP LEMELADRYL AGQTEDNDSG SEHSKPSDKE VTHTFLGHRI | 300 |
| KAYGKGLDGK PYDTS DAYVF SKESIHSVDK SGVTAKHGDH FHYIGFGELE | 350 |
| QYELDEVANW VKAKGQADEL AAALDQEQQK EKPLFDTCKV SRKVTKDGKV | 400 |
| GYMMPKDGKD YFYARDQLDL TQIAFAEQEL MLKDKKHYRY DIVDTGIEPR | 450 |
| LAVDVSSLPM HAGNATYDTG SSFVIPHIDH IHVVVPYSWLT RDQIATVKYV | 500 |
| MQHPEVRPDV WSKPGHEESG SVIPNVTPLD KRAGMPNWQI IHSAEEVQKA | 550 |
| LAEGRFATPD GYIFDPRDVL AKETFVWKDG SFSIPRADGS SLRTINKSDL | 600 |
| SQAEWQQAQE LLAKKNTGDA TDTDKPKEKQ QADKSNEQQ PSEASKEEKE | 650 |
| SDDFIDSLPD YGLDRATLED HINQLAQKAN IDPKYLIFQP EGVQFYWKNG | 700 |
| ELVTYDIKTL QQINP (SEQ ID NO:16) | 715 |

FIG. 3d

| | |
|--|----|
| MHSFSNPGYP YDNAVTEAFF KYLKHRQINR KHYQNIKQVQ LDCFEYIENF | 50 |
| YNNYNPHTAN LGLTPNQKEE NYFNAIK (SEQ ID NO:17) | 77 |

FIG. 3e

| | |
|--|----|
| MAYYQACTEK DIIRSMSRKG TPADNACIEW FHTVLKTETF YFHNRRKYNK | 50 |
| DSITNIVKNY ITFYNETRIQ QRLNDQSPVQ YRKLIA (SEQ ID NO:18) | 86 |

FIG. 3f

| | |
|--|-----|
| MENHFIYGYR TITRLLKKIH GLTVNTKKVY RIMKNNGWLC RTRTKKVPNL | 50 |
| DKAYYLTNDK LSRDFHADKP KEKLVTDITY LYFGNCKLYL SSIMNLYNRE | 100 |
| IIAYTISDCQ DTDFVLDTLN QLKLPK (SEQ ID NO:19) | 126 |

FIG. 3g

ES 2 278 436 T3

MVKKAYSWET KLACIDMKKA GKSNRVIMET LGIKNNSQIY TWMKWYENEE 50
 LYRFHQGVGK QTYYGKGLEH LSEVEQLQLQ VDLLKKYRGL IRKSIK 96
 (SEQ ID NO:20)

FIG. 3h

IRYPKASSGD YGTKREIIITA NKDKYSISKM CRWLNMPHSS YYYQAVESVS 50
 ETEFEETIKR IFLDSESRYG SRKIKICLNN EGITLSRRRI RRIMKRLNLV 100
 SVYQKATFKP HSRGKNEAPI PNHLDRQFKQ ERPLQALVTD LTYVRVGNRW 150
 AYVCLIIDLY NREIIIGLSLG WHKTAELVKQ AIQSIPYALT KVKMFHSDRG 200
 KEFDNQLIDE ILEAFGITRS LSQAGYPYDN AVAESTYRAF KIEFVYQETF 250
 QLLEELALKT KDYVHWWNYH RIHGSNYQT PMTKRLIA (SEQ ID NO:21) 288

FIG. 3i

AATTTGAAAG CAGAATTATC TGTAGAAGAT GAGCAATATA CAGCAACAGT TTATGGTAAA 60
 N L K A E L S V E D E Q Y T A T V Y G K
 ---->
 TCTGCTCATG GTTCAACACC ACAAGAAGGT GTTAATGGGG CGACTTATT AGCTCTTAT 120
 S A H G S T P Q E G V N G A T Y L A L Y
 CTAAGTCAT TTGATTTGA AGGTCCCTGCT CGTGCCTTCT TAGATGTTAC AGCCAACATT 180
 L S Q F D F E G P A R A F L D V T A N I
 ATTCAAGAAG ACTTCTCAGG TGAAAACCTT GGAGTAGCTT ATGAAGATGA CTGTAIGGGA 240
 I H E D F S G E K L G V A Y E D D C M G
 CCATTGAGCA TGAATGCAGG TGTCTTCCAG TTTGATGAAA CTAATGATGA TAATACTATC 300
 P L S M N A G V F Q F D E T N D D N T I
 GCTCTTAATT TCCGTTACCC ACAAGGGACA GATGCTAAAA CTATCCAAAC TAAGCTTGAG 360
 A L N F R Y P Q G T D A K T I Q T K L E
 AACTTAACG GAGTTGAAAA AGTGACTCTT TCTGACCATG AACACACACC ACACATATGTA 420
 K L N G V E K V T L S D H E H T P H Y V
 CCTATGGACG ATGAATTAGT ATCAACCTTA CTAGCTGTCT ATGAAAAGCA AACTGGTCTT 480
 P M D D E L V S T L L A V Y E K Q T G L
 AAAGGACATG AACAGGTTAT TGGTGGTGGG ACATTTGGTC GCTTACTTGA ACGGGGTGT 540
 K G H E Q V I G G G T F G R L L E R G V
 GCATACGGTG CCATGTTCCC AGGAGATGAA AACACTATGC ATCAACCTAA TGAGTACATG 600
 A Y G A M F P G D E N T M H Q A N E Y M
 CCTTTAGAAA ATATTTCCG TTCGGCTGCT ATCTACCGAG AAGCTATCTA TGAATTAATC 660

ES 2 278 436 T3

P L E N I F R S A A I Y A E A I Y E L I
 AAATAAAATA ATCCTTAAAC TAAATATGTG ATCAATGATA AAGGGTGGTG AAGACATGAA 720
 K .
 AGTGTCTTG CCTCTTTCA TAAGGTTAGA TTTGGAGACT TTATGACTGA CTTGGAAAAA 780
 M T D L E K
 |---->
 ATTATTAAGA CAATAAAAAG TGATTACAG AATCAAAATT ATACAGAAAA TGGTATTGAT 840
 I I K A I K S D S Q N Q N Y T E N G I D
 CCTTTGTTG CTGCTCCTAA AACAGCTAGG ATCAATATTG TTGGCCAAGC ACCTGGTTA 900
 P L F A A P K T A R I N I V G Q A P G L
 AAAACTCAAG AAGCAAGACT CTATTGGAAA GATAAATCTG GAGATCGTCT ACGCCAGTGG 960
 K T Q E A R L Y W K D K S G D R L R Q W
 CTTGGAGTTG ATGAAGAGAC ATTTTACCAT TCTGGAAAAT TTGCTGTTT ACCTTTAGAT 1020
 L G V D E E T F Y H S G K F A V L P L D
 TTTTATTACC CAGGCAAAGG AAAATCAGGA GATTTACCCC CTAGAAAAGG TTTGCGGAG 1080
 F Y Y P G K G K S G D L P P R K G F A E
 AAATGGCACC CTCTTATTAA AAAAGAAATG CCTAATGTC AATTGACCTT GCTAGTTGGT 1140
 K W H P L I L K E M P N V Q L T L L V G
 CAGTATGCTC AGAAATATTA TCTTGGAAAGC TCCGCACATA AAAATCTAAC AGAAACAGTT 1200
 Q Y A Q K Y Y L G S S A H K N L T E T V
 AAAGCTTACA AAGACTATCT ACCCGATTAT TTACCCCTGG TTCACCCATC ACCCGGAAAT 1260
 K A Y K D Y L P D Y L P L V H P S P R N
 CAAATTGGC TAAAGAAGAA TCCATGGTTT GAAAAGATC TAATCGTTGA TTTACAAAAG 1320
 Q I W L K K N P W F E K D L I V D L Q K
 ATAGTAGCAG ATATTTAAA AGATTAAGGA TAGGAGTTGG TATGAGAGAT AATCATCTAC 1380
 I V A D I L K D M R D N H L H
 |---->
 ACACGTATTT TTCTTATGAT TGTCAAACGG CATTGAGGA CTATATTAAT GGTGTTACAG 1440
 T Y F S Y D C Q T A F E D Y I N G F T G
 GTGAATTAT CACGACAGAA CATTGATT TATCAAATCC TTACACCGGT CAAGACGATG 1500
 E F I T T E H F D L S N P Y T G Q D D V
 TTCTGATTA TAGTGCTTAT TGTCAAAAAA TAGATTATCT TAATCAGAAA TATGGAAATC 1560
 P D Y S A Y C Q K I D Y L N Q K Y G N R
 GATTTAAAAA AGGAATTGAA ATCGGTTATT TTAAAGATAG GGAATCAGAT ATTTAGATT 1620
 F K K G I E I G Y F K D R E S D I L O Y
 ATTAAAAAAA TAAAGAATTT GATTAAAAC TATTGTCAAT CCATCATAAT GGTAGGTATG 1680
 L K N K E F D L K L L S I H H N G R Y D
 ATTATCTCCA AGAAGAAGCT CTGAAAGTAC CAACAAAGGG AGCTTTAGC AGATTACTTT 1740
 Y L Q E E A L K V P T K G A F S R L L
 AATCGTATGG AATTTGCCAT AGGCCGTGTG GAAGCGCACG TTTAGCTCA CTTTGATTAT 1800
 GGTTTTCGTA AGTTAAACTT AGATGTAGAA GATTAAAAC CGTTGAAAC GCAATTGAAG 1860
 CGCATTTCATA TAAAGATGTT ATCTAAGGGG TTAGCTTTG AACTAAATAC CAAATCCCTT 1920

ES 2 278 436 T3

TATCTATATG GGAATGAAAA ACTTTATCGC TATGCTTAG AGATACTCAA ACAGCTTGGT 1980
 TGTAAACAAT ACTCTATAGG CTCTGACGGT CATATTCTG AACATTTTG TTATGAATT 2040
 GATAGACTTC AAGGTCTGCT AAAGGACTAT CAAATTGATG AAAATCATT GATATGAGGA 2100
 AATTTTGAT AAAAAAGCTA GGCAATATTG CTTAGCTTT TTGTAATGCT ATTGATAGTT 2160
 TTAGTGAAAA TTTCAAAAAA ATAAAGAAAT CATTACTTG TTGCAAGCGC TTGCGTAAAT 2220
 TGTTATGATT TTATTGGTAA CAATTCACTT AAAAAGGAGA ATGATATGAA AAGAAAAGAC 2280
 M K R K D
 |----->
 TTATTTGGTG ATAAACAAAC TCAATACACG ATTAGAAAGT TAAGTGTGG AGTAGCTTCA 2340
 L F G D K Q T Q Y T I R K L S V G V A S
 GTTACACAG GGGTATGTAT TTTCTTCAT AGTCCACAGG TATTTGCTGA AGAAGTAAGT 2400
 V T T G V C I F L H S P Q V F A E E V S
 GTTTCTCCTG CAACTACAGC GATTGCAGAG TCGAATATTA ATCAGGTTGA CAAACCAACAA 2460
 V S P A T T A I A E S N I N Q V D N Q Q
 TCTACTAATT TAAAAGATGA CATAAACTCA AACTCTGAGA CGGTTGTGAC ACCCTCAGAT 2520
 S T N L K D D I N S N S E T V V T P S D
 ATGCCGGATA CCAAGCAATT AGTATCAGAT GAAACTGACA CTCAAAAGGG AGTGACAGAG 2580
 M P D T K Q L V S D E T D T Q K G V T E
 CCGGATAAGG CGACAAGCCT GCTTGAAGAA AATAAAAGTC CTGTTTCAGA TAAAAAATACC 2640
 P D K A T S L L E E N K G P V S D K N T
 TTAGATTAA AAGTAGCACC ATCTACATTG CAAAATACTC CCGACAAAAC TTCTCAAGCT 2700
 L D L K V A P S T L Q N T P D K T S Q A
 ATAGGTGCTC CAAGCCCTAC CTTGAAAGTA GCTAATCAAG CTCCACGGAT TGAAAATGGT 2760
 I G A P S P T L K V A N Q A P R I E N G
 TACTTTAGGC TACATCTAA AGAATTGCCT CAAGGTCTC CTGTAGAAAG CACTGGACTT 2820
 Y F R L H L K E L P Q G H P V E S T G L
 TGGATATGGG GAGATGTTGA TCAACCGTCT AGTAATTGGC CAAATGGTC TATCCCTATG 2880
 W I W G D V D Q P S S N W P N G A I P M
 ACTGATGCTA AGAAAGATGA TTACGGTTAT TATGTTGATT TTAAATTATC TGAAAACAA 2940
 T D A K K D D Y G Y Y V D F K L S E K Q
 CGAAAACAAA TATCTTTTT AATTAATAAC AAAGCAGGG ACAAATTAAG CGGGCATCAT 3000
 R K Q I S F L I N N K A G T N L S G D H
 CATAATTCCAT TATTACGACC TGAGATGAAC CAAGTTGGA TTGATGAAA GTACGGTATA 3060
 H I P L L R P E M N Q V W I D E K Y G I
 CATACTTATC AACCCCTCAA AGAAGGGTAT GTCCGTATTA ACTATTTGAG TTCCCTAGT 3120
 H T Y Q P L K E G Y V R I N Y L S S S S
 AACTATGACC ACTTATCAGC ATGGCTCTT AAAGATGTTG CAACCCYTC AACAACTTGG 3180
 N Y D H L S A W L F K D V A T P S T T W
 CCAGATGGTA GTAATTTGT GAATCAAGGA CTATATGGAA GGTATATTGA TGTATCACTA 3240
 P D G S N F V N Q G L Y G R Y I D V S L

ES 2 278 436 T3

AAAACTAACG CCAAAGAGAT TGGTTTCTA ATCTTAGATG AAAGTAAGAC AGGAGATGCA 3300
 K T N A K E I G F L I L D E S K T G D A

 GTGAAAGTTC AACCCAACGA CTATGTTTT AGAGATTTAG CTAACCATAA CCAAATTTT 3360
 V K V Q P N D Y V F R D L A N H N Q I F

 GTAAAAGATA AGGATCCAAA GGTTTATAAT AATCCTTATT ACATTGATCA AGTGCAGCTA 3420
 V K D K D P K V Y N N P Y Y I D Q V Q L

 AAGGATGCC CACAAATTGA TTTAACAAAGT ATTCAAGCAA GTTTACAAC TCTAGATGGG 3480
 K D A Q Q I D L T S I Q A S F T T L D G

 GTAGATAAAA CTGAAATTTT AAAAGAATG AAAGTGAUTG ATAAAATCA AAATGCTATA 3540
 V D K T E I L K E L K V T D K N Q N A I

 CAAATTCTG ATATCACTCT CGATACTAGT AAATCTCTT TAATAATCAA AGGCGACTTT 3600
 Q I S D I T L D T S K S L L I I K G D F

 AATCCTAAC AAGGTCAATT CAACATATCT TATAATGGTA ACAATGTCAT GACAAGGCAA 3660
 N P K Q G H F N I S Y N G N N V M T R Q

 TCTGGGAAT TAAAGACCA ACTTATGCT TATAGTGGAA ATTTAGGTGC AGTTCTCAAT 3720
 S W E F K D Q L Y A Y S G N L G A V L N

 CAAGATGGTT CAAAAGTTGA AGCCAGCCTC TGGTCACCGA GTGCTGATAG TGTCACTATG 3780
 Q D G S K V E A S L W S P S A D S V T M

 ATTATTATG ACAAAAGATAA CCAAAACAGG GTTGTAGCGA CTACCCCCCT TGTGAAAAT 3840
 I I Y D K D N Q N R V V A T T P L V K N

 AATAAAAGGTG TTTGGCAGAC GATACTTGAT ACTAAATTAG GTATTAAAAA CTATACTGGT 3900
 N K G V W Q T I L D T K L G I K N Y T G

 TACTATTATC TTTACGAAAT AAAAGAGGT AAGGATAAGG TTAAGATTTT AGATCCTTAT 3960
 Y Y Y L Y E I K R G K D K V K I L D P Y

 GCAAAGTCAT TAGCAGAGTG GGATAGTAAT ACTGTTAATG ATGATATTA AACGGCTAAA 4020
 A K S L A E W D S N T V N D D I K T A K

 GCAGCTTTG TAAATCCAAG TCAACTTGGGA CCTCAAAATT TAAGTTTGC TAAAATTGCT 4080
 A A F V N P S Q L G P Q N L S F A K I A

 AATTTAAAG GAAGACAAGA TGCTGTTATA TACGAAGCAC ATGTAAGAGA CTTCACTTCT 4140
 N F K G R Q D A V I Y E A H V R D F T S

 GATCGATCTT TGGATGGAAA ATTAAAAAT CAATTGGTA CCTTGCAGC CTTTCAGAG 4200
 D R S L D G K L K N Q F G T F A A F S E

 AAACTAGATT ATTTACAGAA ATTAGGAGTT ACACACATTC AGCTTTACC GGTATTGAGT 4260
 K L D Y L Q K L G V T H I Q L L P V L S

 TATTTTATG TTAATGAAAT GGATAAGTCA CGCTAACAG CTTACACTTC CTCAGACAAT 4320
 Y F Y V N E M D K S R S T A Y T S S D N

 AATTACAATT GGGGCTATGA CCCACAGAGC TATTTGCTC TTTCTGGGAT GTATTCAAG 4380
 N Y N W G Y D P Q S Y F A L S G M Y S E

 AAACCAAAAG ATCCATCAGC ACGTATGCC GAATTAAAAC AATTAATACA TGATATTCA 4440
 K P K D P S A R I A E L K Q L I H D I H

ES 2 278 436 T3

| | |
|--|------|
| AAACGTGGCA TCGGGGTTAT ACTTGATGTC GTCTATAATC ACACGTGAAA AACTTATCTC | 4500 |
| K R G M G V I L D V V Y N H T A K T Y L | |
| TTTGAGGATA TAGAACCTAA TTATTATCAC TTTATGAATG AAGATGGTTC ACCAAGAGAA | 4560 |
| F E D I E P N Y Y H F M N E D G S P R E | |
| AGTTTGGAG GGGGACGTTT AGGAACCACT CATGCAATGA GTCGTCGTGT TTTGGTTGAT | 4620 |
| S F G G G R L G T T H A M S R R V L V D | |
| TCCATTAAAT ATCTTACAAG TGAATTAAA GTTGATGGTT TCCGTTTGA TATGATGGGA | 4680 |
| S I K Y L T S E F K V D G F R F D M M G | |
| GATCATGATG CGGCTGCGAT TGAATTAGCT TATAAAGAAG CTAAGCTAT TAATCCTAAT | 4740 |
| D H D A A A I E L A Y K E A K A I N P N | |
| ATGATTATGA TTGGTGAGGG CTGGAGAACCA TTCCAAGGCG ATCAAGGTCA GCCGGTTAAA | 4800 |
| M I M I G E G W R T F Q G D Q G Q P V K | |
| CCAGCTGACC AAGATTGGAT GAAAGTCAACC GATACAGTTG GCCTCTTTTC AGATGATATT | 4860 |
| P A D Q D W M K S T D T V G V F S D D I | |
| CGTAATAGCT TGAAATCTGG TTTTCAAAT GAAGGTACTC CAGCTTTCAT CACAGGTGGC | 4920 |
| R N S L K S G F P N E G T P A F I T G G | |
| CCACAATCTT TACAAGGTAT TTTTAAAAAT ATCAAAGCAC AACCTGGAA TTTTGAAGCA | 4980 |
| P Q S L Q G I F K N I K A Q P G N F E A | |
| GATTGCCAG GAGATGTGGT GCAGTATATT GCTGCACATG ATAACCTTAC CTTGCATGAT | 5040 |
| D S P G D V V Q Y I A A H D N L T L H D | |
| GTGATTGCAA AATCAATT (SEQ ID NO:22) | 5058 |
| V I A K S I | |

FIG. 4a

| | |
|---|-----|
| NLKAELESVED EQYTATVYKG SAHGSTPQEG VNGATYLALY LSQFDFEGPA | 50 |
| RAFLDVTANI IHEDFSGEKL GVAYEDDCMG PLSMNAGVFQ FDETNDNTI | 100 |
| ALNFRYPQGT DAKTIQTKLE KLNGVEKVTL SDHEHTPHYV PMDDELVSTL | 150 |
| LAVYEKQTGL KGHEQVIGGG TFGRLLERGV AYGAMFPGDE NTMHQANEYM | 200 |
| PLENIFRSAA IYAEAIYELI K (SEQ ID NO:23) | 221 |

FIG. 4b

| | |
|--|-----|
| MTDLEKIIKA IKSDSQNQNY TENGIDPLFA APKATARINIV GQAPGLKTQE | 50 |
| ARLYWKDKSG DRLRQWLGV D E E T F Y H S G K F A V L P L D F Y Y P G K G K S G D L P P | 100 |
| RKGFAEKWHP LILKEMPNVQ LTLLVGQYAQ KYYLGSSAHK NLTETVKAYK | 150 |
| DYLPDYPLV HPSPRNQIWL KKNPWFEKDL IVDLQKIVAD ILKD | 194 |
| (SEQ ID NO:24) | |

FIG. 4c

ES 2 278 436 T3

| | |
|--|-----|
| MRDNHLHTYF SYDCQTAFED YINGFTGEFI TTEHFDSLNP YTGQDDVPDY | 50 |
| SAYCQKIDYL NQKYGNRFKK GIEIGYFKDR ESDILDYLKN KEFDLKLLSI | 100 |
| HHNGRYDYLQ EEALKVPTKG AFSRLL (SEQ ID NO:25) | 126 |

FIG. 4d

| | |
|--|-----|
| MKRKDLFGDK QTQYTIRKLS VGVASVTTGV CIFLHSPQVF AEEVSVSPAT | 50 |
| TAIAESNINQ VDNQQSTNLK DDINSNSETV VTPSDMPDTK QLVSDETDTQ | 100 |
| KGVTEPDKAT SLLEENKGPV SDKNTLDLKV APSTLQNTPD KTSQAIGAPS | 150 |
| PTLKVANQAP RIENGYFRLH LKELPQGHPV ESTGLWIWGD VDQPSSNWPN | 200 |
| GAIPMTDAKK DDYGYYVDFK LSEKQRKQIS FLINNKAGTN LSGDHHIPLL | 250 |
| RPEMNQVWID EKYGIHTYQP LKEGYVRINY LSSSSNYDHL SAWLFKDVTAT | 300 |
| PSTTWPDGSN FVNQGLYGRY IDVSLKTNAK EIGFLILDES KTGDAVKVQP | 350 |
| NDYVFRDLAN HNQIFVKDKD PKVYNNPYYI DQVQLKDAQQ IDLTSIQASF | 400 |
| TTLDGVDKTE ILKELKVTDK NQNAIQISDI TLDTSKSILLI IKGDFNPQKQG | 450 |
| HFNISYNGNN VMTRQSWEFK DQLYAYSGNL GAVLNQDGSK VEASLWSPSA | 500 |
| DSVTMIIYDK DNQNRVVATT PLVKNNKGW QTILDTKLGI KNYTGYYYLY | 550 |
| EIKRGKDKVK ILDPYAKSLA EWDSNTVNDD IKTAKAAFVN PSQLGPQNL | 600 |
| FAKIANFKGR QDAVIYEAHV RDFTSDRSLD GKLKNQFGTF AAFSEKLDYL | 650 |
| QKLGVTHIQL LPVLSYFYVN EMDKSRSTAY TSSDNNYNWG YDPQSYFALS | 700 |
| GMYSEKPKDP SARIAELKQL IHDIHKRGMG VILDVVYNHT AKTYLFEDIE | 750 |
| PNYYHFMNED GSPRESFGGG RLGTTHAMSR RVLVDSIKYL TSEFKVDGFR | 800 |
| FDMMGDHDAA AIELAYKEAK AINPNMIMIG EGWRTFQGDQ GQPVKPADQD | 850 |
| WMKSTDVGTV FSDDIRNSLK SGFPNEGTPA FITGGPQLQ GIFKNIKAQP | 900 |
| GNFEADSPGD VVQYIAAHDN LTLHDVIAKS I (SEQ ID NO:26) | 931 |

FIG. 4e

ES 2 278 436 T3

| | |
|---|------|
| AATTCAAAGT TTGACAGAAG GTCAACTTCG TTCTGATATC CCTGAGTTCC GTGCTGGTGA | 60 |
| I Q S L T E G Q L R S D I P E F R A G D | |
| -----> | |
| TACTGTACGT GTTCACGCTA AAGTTGTTGA AGGTACTCGC GAACGTTAC AGATCTTGA | 120 |
| T V R V H A K V V E G T R E R I Q I F E | |
| AGGTGTTGTT ATCTCACGTA AAGGTCAAGG AATCTCAGAA ATGTACACAG TACGTAAAAT | 180 |
| G V V I S R K G Q G I S E M Y T V R K I | |
| TTCTGGTGGT ATCGGTGTTAG AGCGTACATT CCCAATTACAC ACTCCTCGT TTGATAAAAAT | 240 |
| S G G I G V E R T F P I H T P R V D K I | |
| CGAAGTTGTT CGTTATGGTA AAGTACGTCG TGCTAAACTT TACTACTTAC GCGCATTGCA | 300 |
| E V V R Y G K V R R A K L Y Y L R A L Q | |
| AGGTAAAGCT GCACGTATTA AAGAAATCCG TCGTTAATTT TGATGATCAG ATTTTAAAAAA | 360 |
| TGCTTGGTTG TTTGAGGATA GTAACTATGT TTTAAACTG GACAACCAAG ACGTAAAAAA | 420 |
| TCTGCCTGTG GGCAGTTTT TTACTAGGTC CCCTTAGTTC AATGGATATA ACAACTCCCT | 480 |
| H I Y C S G | |
| CCTAAGGAGT AATTGCTGGT TCGATTCCGG CAGGGGACAT ATTCAATTGCA TGTAAATAGC | 540 |
| G L S Y N S T R N R C P V Y E N C T F L | |
| GGTTTAGAGC TATTTTGCCTT CAAATTCTC TGATTAAGTT TATCGTTCT ATCTTTTGT | 600 |
| P K S S N Q G L N R Q N L K D N R D K Q | |
| TCTTGTAAATT GATGTGCGTA AACTCTAAA GTGATATTAA AATTCTCGT G ATCTAAAAT | 660 |
| E Q L Q H A Y V E L T I N L N E H D L V | |
| TGAGAGATGG AAATTAGATA GCTTGCAAAAT GTATGCCTGA GAGAGTGCAC TCGTACCTCG | 720 |
| Q S I S I L Y S A F T H R L S H V R V E | |
| CGACCAGTTA TTTTCGGAT AGTTTATTG ACTGCATTAT TTGAAAGTTT GTGAAATAAT | 780 |
| R G T I K R I T K N V A N N S L K D F L | |
| CTGTCGTTTT TATTTTTGT AAATTCTATGC AAAAAAAATA ATGTATCATT GTCAATTGGT | 840 |
| R D N K N K T F E H L F F L T D N D I P | |
| ATATTCTGA TACTACTTTT GTTTTTGTT GGCAGGTATC TTTGGTTGAA ATGATAATCC | 900 |
| I N R I S S K N K T P L Y R Q N F H Y D | |
| CAAGTTTAT TAATTGATAA ATATTGTTA GTGTAATCAA TATCATTAAAC TGTTAAACCT | 960 |
| W T K N I S L Y K N T Y D I D N V T L G | |
| AAACATTCAAG CGAAGCGCAT GCCAGTTTA GCGATGAGGT ATAACGCTGC ATACGATTGA | 1020 |
| L C E A F R M | |
| <----- | |
| TGTTGTGATT TTCTTACAA AATTTTATC AAGCGTAAGT ATTCAATTGGT TTCAAGAAAT | 1080 |
| TTTATCTCTA TTACGCCCTT TTATTTTG CTTAACCTT AGTGAATAAA CAAAAATTTT | 1140 |
| TTTCTATATA TCCCTCGTGA ACAGCCATGG ATACGCAGGC TTTTACATGT ATGTTAAAC | 1200 |
| GCTTTACTGT ATCTTGACACA TGCAGTTGAC TATAATGATT TATGACTTGT TGATATTTAG | 1260 |

ES 2 278 436 T3

TGGAAGTAAT ATTGCAAAGT AATATATTC CTATTATATG TTTATACGAT ATTGATATT 1320
 CCCACCCGTT GTCGCGTTA CGGAAATACG CCATTGATAT ACTCCACATT AGCTAAAGAA 1380
 CAGGGTGTTC AAGGCTACCT TGATGGAAAA GGCTCTCTTA GAGATATTG TAAATGGTAT 1440
 GATATCTCAA GTCGCTCTGT TCTCCAAAAG TGGATAAAAC GGTATACTAG TGGTGAAGAC 1500
 TTGAAAGCCA CTAGTAGAGG ATATAGCCGT ATGAAACAAG GAAGGCAAGC CACATTGAA 1560
 GAACGTGTAG AGATTGTAA CTACACCATT GCCCATGGGA AAGACTATCA AGCAGCTATT 1620
 GAGAAGTTG GTGTTCTTA CCAACAAATT TATTCTTGGG TGCGTAAGCT TGAGAAGAAT 1680
 GGCTCACAAAG GTTTGGTTGA TAGACGTGTG AAAGGGTTGG AGAGTAGGCC TGATTTAAC 1740
 GAGATTGAGC AACTTTAATC CAAGATTAAA CAATTGGAGG AACGTAATCG TCTCTTAGAA 1800
 ATCGAGGTAA GTTTACTAAA AAAGTTAGAA GACATCAAAC GAGGAAACAG ACGGTAAGAC 1860
 TAGGTAAGCA TTTAGCGGAG TTCCAAGTAA TCAAGAATTAA TTACGATGAG GAATCTAATG 1920
 TGCCTATTCA GGCCTTATGC CAACTCTTGA AGGGGTCTCG TTCAGGCTAT TACAAGTGGC 1980
 TCAATCGTCA AAAAACAGAT TTTGAGACAA AAAATACAAA GCTAATGGCT AAAATCAAGG 2040
 AACTTCGTAG ACTCTACAAT GGTATCTTAG GTTATGCCG TATGACAACA TTTATTAATC 2100
 GTCAACTTGG GACAACCTAA ACAAGAAC GGATTCGTG ATTGATGAAC ATTCTGGGA 2160
 TTAGTCAGT CATTGTCGT GTTAGCCATG CTTGTACAAA AGCTGGTGAC AGATTTTACG 2220
 AAGAAAATAT TCTTAATCGT GAATTACAG CCACAGCTCA TAACCAGAAA TGGTGCACAG 2280
 ATGTCACCTA TCTTCATAC GGTCTGGGAG CTAAAGCTTA TCTCAGTGCCT ATTAAAGACC 2340
 TGTATAACGG TTCTATTATC GCTTATGAGA TTAGTCACAA CAAATGAAATC CACTTGTAT 2400
 GAAGACCATT AAAAAGGGGC TAGAGCTCAA TCCAGGAGCC ACACCTATCA TCCATAGCGA 2460
 TTGAGGTAGT CAATATACCTT CCAAAGAATA CCGTTATATC ATACAACAAG CTGGTCTGAC 2520
 CTTATCCATG TCCCGGATTG GCAAATGTAT TCATAATGCA CCAACTGAAA GTTTCTTGG 2580
 GTTTTCAAG ACTGAGTCTT ACCACCTTAA GAAATACAAC TCTTATGATG AGTTGGTCAA 2640
 TGATGTGGCA CGTTATATCG AATTCTACAA CACACAACGT TATCAATCAA AATTAAACAA 2700
 CCTGACTCCT CTAGAATTCA GGAATCAGGT TGCATAACTT ATCTTTTATT ATTTGACTGT 2760
 CTACTTGACA GGGAGCCGTT CAGATTGCTT AACCTTCTA AATTGCTAA AATAGCTACA 2820
 AGAAAACGAG CCATTTAATG CTTATTCCTT ATACTGTCTT GCCTCACGCT CTCCCTCGACC 2880
 AAAAATTGAG CGTGAGGCTT TTTGTTTCAT TAAACGATGA TATTTCATA TTCATCAGTT 2940
 TGTTTCCGA GAGCCATCAA AGCTTCGATA AGGTCGATAA TTCCAGGAAT AAAGGTAAATA 3000
 CTAAAAATAA TATATAAAAA AACCTGGCCT ATTTTCCTG CGTAAAATTT ATGCGCTCCA 3060
 ATGCCGCCA AAAGAACGTT AATAAAACAT AAAACTACTAT GTTAGCATAA GACTTTATTT 3120

ES 2 278 436 T3

TTACAACGTAA TTTCATATA AATGGATTAG AGTAACGGAT AAAAGAAATT AGCATAGCTC 3180
 TTTTGAAT AAAAAAATTA ATATAATATG GAAAAAATTT TATTCATAA ACGTTTCATA 3240
 AAAGGTATGT AACTCTAGTAT TTAGGCAACA CTATTTGTC ACTGGTGTCT AGTAACCTAT 3300
 AGATTGATAA TTTTACTAGT AAACGTAATT CTCGCTTTA AGAGTTAAAT GTCTATTTAT 3360
 TGTAAGCTAA ATTGGGAGGT GAACTTATGT AAAATTAGAT AGGTACTGTC AAGTACGGGA 3420
 TGATTATTGA AACAGCCAGT ATGCATCATA AAATCTGTAT TGCTTAATAA CTATTCCTT 3480
 AACCAAGACAT CAGTCATTG TTTATCATCG CTACCCCTAAG TCTAGTTTT TCAATAGAGC 3540
 ATTAGGTAGT TTTGATAAT AAAACTATAT AAACATGAGA ATTAGATTTC GTATTGCATT 3600
 CTTCATAATG AGTTATTGA GATTTCCCTT TGAATAAAATA GATACGAAAT TCAGTAACCTT 3660
 CATATATAAA CGGCTCTATC ATTGAGATAG TTTGCAAT GAAGAAATT TTAATGGAAA 3720
 TAGTTTAAA AACATTAGTT GTAGGCGATG TAAAAATATT AATCCAGTGG ATGCAATAGT 3780
 TGCGGAGTAA AAATAGAGAG GAGTAATTAG GAAGTGATAA AAAATGCTAT AGCATATATT 3840
 ACCAGAAAAA AAAATAGAAC ACTTATTATA TTTGCTATTT TAACAATTGT TCTTCTTGC 3900
 TTGTATTCAAT GTTTAACAAAT AATGAAATCA AGTAATGAAA TAGAAAAGGC TTTATATGAA 3960
 M K S S N E I E K A L Y E
 |---->
 AGTTCTAATT CTTCAATATC AATTACAAAA AAAGATGGTA AATATTTAA TATTAATCAA 4020
 S S N S S I S I T K K D G K Y F N I N Q
 TTTAAGAATA TTGAAAAAAT AAAAGAGGTT GAAGAAAAAA TATTCATAA TGATGGATTA 4080
 E K N I E K I K E V E E K I F Q Y D G L
 GCAAAATTGA AAGATCTTAA AGTAGTTAGT GGTGAGCAAA GTATAAATAG AGAAGATTAA 4140
 A K L K D L K V V S G E Q S I N R E D L
 TCTGACGAAT TTAAAAATGT TGTTCACTA GAAGCTACAA GTAATACTAA AAGAAATCTT 4200
 S D E F K N V V S L E A T S N T K R N L
 TTATTTAGTA GTGGAGTATT TAGTTTAAA GAAGGAAAAA ATATAGAAGA AAATGATAAG 4260
 L F S S G V F S F K E G K N I E E N D K
 AATTCAATTG TTGTTCATGA AGAATTGCT AAACAAAACA AACTAAAATT GGGTGATGAA 4320
 N S I L V H E E F A K Q N K L K L G D E
 ATTGATCTTG AATTACTAGA TACGGAAAAA AGTGGAAAAA TAAAAAGTCA TAAATTTAAA 4380
 I D L E L L D T E K S G K I K S H K F K
 ATTATAGGAA TCTTTCTGG TAAAAAACAG GAAACATATA CAGGATTATC ATCTGATTTT 4440
 I I G I F S G K K Q E T Y T G L S S D F
 AGCGAAAATA TGTTTTTGT AGATTATTCA ACTAGCCAAG AAATATTTAA TAAATCAGAG 4500
 S E N M V F V D Y S T S Q E I L N K S E
 AATAATAGAA TTGCAAATAA AATTTAATG TATTCGGTA GTTTAGAAC TACAGAGCTT 4560
 N N R I A N K I L M Y S G S L E S T E L
 GCCTTAAACA AATTGAAAGA CTTTAAATT GATAAGTCAA AGTATTCTAT TAAGAAAGAT 4620

ES 2 278 436 T3

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-------------|-------------|-------------|------------|----------------|------------|-----|--------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|------|
| A | L | N | K | L | K | D | F | K | I | D | K | S | K | Y | S | I | K | K | D | |
| AATAAAGCAT | TCGAAGAGTC | TTTAGAGTCA | GTGAGTGGAA | TA | AAACATAT | AAT | AAAATA | | | | | | | | | | | | | 4680 |
| N | K | A | F | E | E | S | L | E | S | V | S | G | I | K | H | I | I | K | I | |
| ATGACTTATT | CGATTATGTT | AGGTGGAATA | GTTGTTCTT | CATTAATCTT | GATTCTATGG | | | | | | | | | | | | | | | 4740 |
| M | T | Y | S | I | M | L | G | G | I | V | V | L | S | L | I | L | I | L | W | |
| TTAAGAGAAA | GAATTTATGA | AATAGGTATA | TTTTTATCTA | TTGGAACAAC | TAAGATACAA | | | | | | | | | | | | | | | 4800 |
| L | R | E | R | I | Y | E | I | G | I | F | L | S | I | G | T | T | K | I | Q | |
| ATTATAAGGC | AATTTATATT | TGAGTTAATA | TTCATATCAA | TACCAAGTAT | AATATCCTCC | | | | | | | | | | | | | | | 4860 |
| I | I | R | Q | F | I | F | E | L | I | F | I | S | I | P | S | I | I | S | S | |
| TTATTTTAG | GGAATCTACT | ATTAAGTA | ATTGAGAAG | GATTTATTAA | CTCAGAGAAC | | | | | | | | | | | | | | | 4920 |
| L | F | L | G | N | L | L | L | K | V | I | V | E | G | F | I | N | S | E | N | |
| TCAATGATT | TCGGTGGAAAG | TTAATAAAAT | AAAAGCAGTT | TTATGTTAAA | CATAACAACA | | | | | | | | | | | | | | | 4980 |
| S | M | I | F | G | G | S | L | I | N | K | S | S | F | M | L | N | I | T | T | |
| CTTGCAGAAA | GTTATTAAT | ATTAATAAGT | ATTATTGTTT | TATCAGTTGT | AATGGCCTCT | | | | | | | | | | | | | | | 5040 |
| L | A | E | S | Y | L | I | L | I | S | I | I | V | L | S | V | V | M | A | S | |
| TCATTAATAT | TATTTAAGAA | ACCACAAGAA | ATATTATCAA | AAATAAGTTA | GGAGCAAATA | | | | | | | | | | | | | | | 5100 |
| S | L | I | L | F | K | K | P | Q | E | I | L | S | K | I | S | | | | | |
| ATGGATATAT | TAGAAATAAA | GAATGTAAT | TACAGTTACG | CAAATTCTAA | AGAAAAAGTT | | | | | | | | | | | | | | | 5160 |
| M | D | I | L | E | I | K | N | V | N | Y | S | Y | A | N | S | K | E | K | V | |
| -----> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| TTGTCAGGAG | TAAATCAAAA | ATTTGAACCTT | GGAAAGTTTT | ATGCGATAGT | AGGGAAAGTC | | | | | | | | | | | | | | | 5220 |
| L | S | G | V | N | Q | K | F | E | L | G | K | F | Y | A | I | V | G | K | S | |
| GGAACAGGAA | AATCCACACT | TCTTCCTTA | CTTGCAGGAC | TTGATAAAAGT | TCAAACAGGA | | | | | | | | | | | | | | | 5280 |
| G | T | G | K | S | T | L | L | S | L | L | A | G | L | D | K | V | Q | T | G | |
| AAAATCTTGT | TTAAGAATGA | AGATATAGAA | AAGAAAGGAT | ATAGTAATCA | CAGAAAAAT | | | | | | | | | | | | | | | 5340 |
| K | I | L | F | K | N | E | D | I | E | K | K | G | Y | S | N | H | R | K | N | |
| AATATATCTT | TGGTATTCA | AAATATAAT | TTAATAGATT | ATTTATGCC | GATTGAAAAT | | | | | | | | | | | | | | | 5400 |
| N | I | S | L | V | F | Q | N | Y | N | L | I | D | Y | L | S | P | I | E | N | |
| ATTAGACTAG | TAAATAAAC | AGTAGATGAG | AGTATCTTGT | TCGAATTAGG | TTTAGATAAA | | | | | | | | | | | | | | | 5460 |
| I | R | L | V | N | K | S | V | D | E | S | I | L | F | E | L | G | L | D | K | |
| AAACAAATAAA | AAAGAAATGT | TATGAAATTA | TCTGGTGGTC | AGCAACAAAG | GGTAGCTATT | | | | | | | | | | | | | | | 5520 |
| K | Q | I | K | R | N | V | M | K | L | S | G | G | Q | Q | Q | R | V | A | I | |
| GCTAGGGCAC | TGGTATCAGA | TGCCCAATA | ATACTAGCTG | ATGAGCCTAC | CGGTAACCTA | | | | | | | | | | | | | | | 5580 |
| A | R | A | L | V | S | D | A | P | I | I | L | A | D | E | P | T | G | N | L | |
| GACAGTGT | TA | CTGCTGGAGA | AATAATT | (SEQ ID NO:27) | | | | | | | | | | | | | | | | 5607 |
| D | S | V | T | A | G | E | I | I | | | | | | | | | | | | |

FIG. 5a

ES 2 278 436 T3

| | |
|--|-----|
| IQSLTEGQLR SDIPEFRAGD TVRVHAKVVE GTRERIQIFE GVVISRKGQG | 50 |
| ISEMYTVRKI SGIGVERTF PIHTPRVDKI EVVRYGKVRR AKLYYLRALQ | 100 |
| GKAARIKEIR R (SEQ ID NO:28) | 111 |

FIG. 5b

| | |
|---|-----|
| MRFAECLGLT VNDIDYTNKY LSINKTWDYH FNQRYLPTKN KSSIRNIPID | 50 |
| NDTLEFLHEF TKNKNDRLF D KLSNNAVNKT IRKITGREVR VHSLRHTFAS | 100 |
| YLISISQVLD HENLNITLEV YAHLQEQKD RNDKLNQRNL GQNSSKPLFT | 150 |
| CNEYVPCRNR TSNYSLGGSC YIH (SEQ ID NO:29) | 173 |

FIG. 5c

| | |
|---|-----|
| MKSSNEIEKA LYESSNSSIS ITKKDGKYFN INQFKNIEKI KEVEEKIEQY | 50 |
| DGLAKLKDLK VVSGEQSINR EDLSDEFKNV VSLEATSNTK RNLLFSSGVF | 100 |
| SFKEGKNIEE NDKNSILVHE EFAKQNLKL GDEIDLELLD TEKSGKIKSH | 150 |
| KFKIIGIFSG KKQETYTG SDFSENMVFV DYSTSQEILN KSENNRIANK | 200 |
| ILMYSGSLES TELALNKLKD FKIDKSKYSI KKDNKAFES LESVSGIKHI | 250 |
| IKIMTYSIML GGIVVLSLIL ILWLRLERIYE IGIFLSIGTT KIQIIRQFIF | 300 |
| ELIFISIPSI ISSLFLGNLL LKVIVEGFIN SENSMIFGGS LINKSSFMLN | 350 |
| ITTLAESYLI LISIIVLSVV MASSLILFKK PQEILSKIS | 389 |
| (SEQ ID NO:30) | |

FIG. 5d

| | |
|--|-----|
| MDILEIKNVN YSYANSKEKV LSGVNQKFEL GKFYAIVGKS GTGKSTLLSL | 50 |
| LAGLDKVQTG KILFKNEDIE KKGYSNHRKN NISLVFQNYN LIDYLSPIEN | 100 |
| IRLVNKSVDE SILFELGLDK KQIKRNVMKL SGGQQQRVAI ARALVSDAPI | 150 |
| ILADEPTGNL DSVTAGEII (SEQ ID NO:31) | 169 |

FIG. 5e

ES 2 278 436 T3

| | | |
|---|-------------|------|
| CATATGACAA TATTTTCAA AGTCTACATC ACTTACTCGC CTGTCGTGGA | AAATCTGGCA | 60 |
| ATACATTAAT CGACCAATTG GTTGTGATG GTTACTTCA TGCAAGATAAT | CACTACCATT | 120 |
| TTTCAATGG GAAGTCTCTG GCCACTTCA ATACTAACCA ATTGATTGCG | GAAGTTGTCT | 180 |
| ATGTTGAAAT ATCCTTAGAT ACTATGTCTA GTGGTGAACA TGATTTAGTA | AAAGTTAACAA | 240 |
| TTATCAGACC CACTACCGAG CATACTATCC CCACGATGAT GACAGCTAGC | CCCTATCATT | 300 |
| AAGGTATCAA TGATCCTGCC GCAGACCAAA AAACATACCA AATGGAGGGT | GCGCTAGCAG | 360 |
| TTAACACAGCC TAAACACATA CAAGTTGACA CAAAACCATT TAAAGAAGAA | GTAAAACATC | 420 |
| CTTCAAAATT ACCCATCAGC CCTGCAACTG AAAGCTTCAC ACACATTGAC | AGTTATAGTC | 480 |
| TCAATGACTA TTTCTTTCT CGTGGTTTG CTAATATATA CGTTTCAGGT | GTGGGTACTG | 540 |
| CTGGCTCTAC GGGTTTCATG ACCAGTGGGG ATTACCAACA AATACAAAGC | TTTAAAGCAG | 600 |
| TCATTGATTG GTTAAATGGT AAGGTTACTG CATTACAAG TCATAAAACGA | GATAAAACAG | 660 |
| TCAAGGCTGA TTGGTCAAAC GGCCTGTAG CAACCACAGG TAAATCTTAT | CTCGGTACCA | 720 |
| TGTCAACTGG TTTAGCAACA ACTGGCGTTG AGGGGCTGAA AGTCATTATC | GCTGAAGCCG | 780 |
| CAATCTCCAC ATGGTATGAT TATTATCGAG AAAATGGCT TGTGTGTAGT | CCAGGCGGCT | 840 |
| ACCCGGTGA AGATTTAGAC GTTTAACAG AATTAACATA CTCACGAAAC | CTCTTAGCTG | 900 |
| GTGATTACAT CAAAAACAAAC GATTGCTATC AAGCATTGTT AAATGAACAA | TCAAAAGCAA | 960 |
| TTGACCGTCA AAGTGGGGAT TACAACCAAT ACTGGCATGA CCGTAATTAC | CTAACTCAGC | 1020 |
| TCAATAATGT CAAAAGTCGA CTAGTTACA CTCATGGACT ACAGGATTGG | AATGTTAACG | 1080 |
| CAAGACATGT CTACAAAGTT TTCAATGCAT TGCCTCAAAC CATCAAAAAA | CACCTTTTT | 1140 |
| TACATCAAGG TCAACATGTG TATATGCATA ATTGGCAGTC GATTGATTG | CGTGAAAGCA | 1200 |
| TGAATGCCCT ACTAAGCCAA GAACTACTTG GCATTGACAA TCATTTCAA | TTAGAAGAGG | 1260 |
| TCATTTGGCA AGATAATACT ACTGAGCAAA CTTGGCAAGT TTTAGATGCT | TTCGGAGGAA | 1320 |
| ACCATCAAGA GCAAATTGGT TTAGGTGATA GTAAAAAACT TATTGATAAC | CATTATGACA | 1380 |
| AAGAAGCCTT TGATACTTAT TGAAAGACT TCAATGTGTT CAAAAATGAT | CTTTTCAAGG | 1440 |
| GAAATAATAA AACCAATCAA ATCACTATTA ATCTTCCTCT AAAGAAAAAT | TATCTCCTGA | 1500 |
| ATGGACAGTG CAAACTCCAT CTACGTGTTA AAACTAGTGA CAAAAGGCC | ATTTTATCAG | 1560 |
| CCCAAATCTT AGACTATGGT CCTAAAAAAC GATTCAAAGA TACACCAACC | ATCAAATTCT | 1620 |
| TAAACAGCCT TGATAATGGT AAAAATTGAG CCAGAGAACG TTTACGTGAA | CTCCCCTTTA | 1680 |
| CTAAAGATCA TTATCGTGTCA ATCAGTAAAG GTGTCTTGAA CCTTCAAAAT | CGTACAGACT | 1740 |
| TACTTACAAT TGAGGCTATC GAGCCAGAAC AATGGTTGAA TATCGAGTT | AGCCTCCAAC | 1800 |
| CAAGTATATA TCAATTGAGT AAAGGTGATA ATCTAAGGAT TATCCTTTAT | ACAACGTATT | 1860 |
| TTGAACATAC CATTGAGAT AATGCTAGTT ACTCTATAAC AGTAGATTG | AGTCAATCTT | 1920 |
| ATTTAACTAT CCCAACTAAT CAAGGAAATT AACTTATGAA ACTTCTTAAC | AAAGAACGGT | 1980 |
| TTGATGATTC TCAACACTTT TGGTACCAAGA TCAATTATTACAAGAGAGT | AACTTCGGAG | 2040 |
| CAGTTTTGA CCATGATAAT AAAAACATTC CACAGGTTGT TGCAACTATT | GTTGATGATT | 2100 |
| TACAAGGTTTC CGGAAGTTCG AATCATTCTT GGTATTGAG CAATACTACT | GATACTTCCA | 2160 |
| TCCTTATGAT TGCTCATTAA AATCGAAAAT TCTATATTCA GGTTAATTAA | AAGGACTTTG | 2220 |
| ACTTGCAC TCAATTAAATA GCTATAAAATA ATTGGAAGAG TCTCCTCAA | ACTCAACTTG | 2280 |
| AAGCTCTAAA CGATACCCCTA GCAATATTTC AATAAATAAG GTAGAATGGA | GTGACAAAGC | 2340 |
| AACCGGAGGG AGACTGATTA ATGTCATCTT ATTGGAATAA CTATCCTGAA | CTTAAAAAAA | 2400 |

ES 2 278 436 T3

| | |
|--|------|
| ATATTGATGA AACCAATCAA CTAATTCAAG AAAGAATACA GGTCAGAAAT AAAGATATTG | 2460 |
| AAGCGGGCGCT AAGCCAACTC ACAGCTGGG GAGGAAAACA GCTCAGACCA GCATTCTTT | 2520 |
| ACCTTTTTTC TCAACTTGGT AATAAGGAGA ATCAAGATAC TCAGCAACTA AAGAAAATCG | 2580 |
| CTGCTTCTTT AGAAAATCCTT CACGTTGCTA CATTAAATCCA TGATGATGTC ATTGATGACT | 2640 |
| CACCACTAAG ACGTGGAAAT ATGACCATTC AAAGCAAGTT TGGCAAAGAC ATCGCAGTT | 2700 |
| ATACTGGGGA TTTACTTTTC ACAGTCTTT TCAGTCTTAT TTTAGAATCT ATGACTGATA | 2760 |
| CACCATTTAT GAGGATTAAT GCAAAATCTA TGCGTAAAAT TCTCATGGGA GAATTGGACC | 2820 |
| AGATGCACCT TCGTTACAAT CAACAACAAG GTATCCATCA CTATTTACGT GCGATTTCAG | 2880 |
| GTAAGACAGC CGAACTCTTT AAATTAGCTA GCAAAGAAGG AGCTTACTTT GGTGGTGCAG | 2940 |
| AGAAGGAGGT TGTTCGTCTA GCAGGCCATA TCGGTTTAA CATTGGTATG ACATTCCAAA | 3000 |
| TTTTGGATGA TATCCTGGAT TATACTGCAG ATAAAAAAAC ATTTAATAAG CCTGTCTTAG | 3060 |
| AGGATTTAAC ACAAGGCCGT TACAGCCTTC CTCTACTTCT TGCCATTGAA GAAAATCCTG | 3120 |
| ATATTITCAA ACCTATTAA GATAAAAAAA CAGATATGGC TACTGAAGAC ATGGAAAAAA | 3180 |
| TTGCTTATCT CGTCGTTCC CATAGAGGTG TTGACAAAGC TCGCCATCTA GCTCGTAAAT | 3240 |
| TTACTGAGAA AGCTATTAGT GACATAAATA AGCTACCCCA GAACTCTGCA AAAAAACAGT | 3300 |
| TGCTACAAATT AACTAATTAC CTTTTAAAAC GCAAAATTAA ATAATAAAAA AAACATTCCA | 3360 |
| CAATGCTAGA AAAGCAGTTA GGGAAATGTT TTTTATTATC ATTTATTAT CGCACCTATC | 3420 |
| AATCATCATA GATCACCATC ATCAGCGCT TTCAGCTGAC GGTAACGTTG ACTACTTGA | 3480 |
| GACAATTCTT GAGGAGAACCT TTCCAACCTCT AATTGCCAT TTTCTATAAA TAAGATACGA | 3540 |
| TCAGCATGTT CAATACCTTT TAAGTGTATG GTAATCCAAA CTAAGGTCTT ACCTTCCAAT | 3600 |
| TCTTTCTAAAT ATACCTCTTAG TAAGGCTTGT TCAGTAATAG GATCAAGTCC AACAGTTGGC | 3660 |
| TCATCTAAGA TAACAATTGG GACATCTTT AGTAAGATTC TAGCCAAAGC AATTCTATGC | 3720 |
| CTTTGCCAC CTGAAAACCT AAGTCCAGCT TCATCAACCA TTGTATAGAG ACCATCTGAT | 3780 |
| AAATCAGTGA CCATCTCTTT CAATCCAAT CGTTCAAGAA CTTTCCATAC ATCTTCTTCA | 3840 |
| CTAGCATCTT GGTTTCCAAT GCGAATGTTA TTGACTTGCT TTCAAGTCGC CACGAAGTAG ACTAGCTAAG | 3900 |
| GCTTGTGTA TCACTCCAAT ATAGTTAGAA ATGCAATCAC CAACTATTGA AACATCAGCA | 3960 |
| CCGCCTAGGG TAATCTTCCC TTGACTTGCT TTCAAGTCGC CACGAAGTAG ACTAGCTAAG | 4020 |
| GTACTCTTGC CAGAACCCT CCGCCCTAAA ATAGCAATT TTTCTCCCTC TTTAATATCC | 4080 |
| AAATCTAAAT GATGCAAAAC CCATTTCTCT TGTGGCTTAT ACTGGAAACT TAAATTCTG | 4140 |
| ACGGAAAAAT CATATGGCTT ATTAGGCAAT T (SEQ ID NO:32) | 4171 |

FIG. 6a

ES 2 278 436 T3

| | |
|---|-----|
| YDNIFQSLHH LLACRGKSGN TLIDQLVADG LLHADNHYHF FNGKSLATFN | 50 |
| TNQLIREVYY VEISLDTMSS GEHDLVKVNI IRPTTEHTIP TMMTASPYHQ | 100 |
| GINDPAADQK TYQMEGALAV KQPKHIQVDT KPFKEEVKHP SKLPISPATE | 150 |
| SFTHIDSYSL NDYFLSRGFA NIYVSGVGTA GSTGFMTSGD YQQIQSFKAV | 200 |
| IDWLNGKVTA FTSHKRDKQV KADWSNGLVA TTGKSYLGTM STGLATTGVE | 250 |
| GLKVIIAEAA ISTWYDYYRE NGLVCSPGGY PGEDLDVLTE LTYSRNLLAG | 300 |
| DYIKNNDCYQ ALLNEQSKAI DRQSGDYNQY WHDRNLYLTHV NNVKSRRVVT | 350 |
| HGLQDWNVKP RHVYKVFNAL PQTIKHLFL HQGQHVMHN WQSIDFRESM | 400 |
| NALLSQELLG IDNHFQLEEV IWQDNTTEQT WQVLDAGGN HQEQIGLGDS | 450 |
| KKLIDNHYDK EAFDTYCKDF NVFKNDLFKG NNKTNQITIN LPLKKNYLLN | 500 |
| GQCKLHLRVK TSDKKAILSA QILDYGPKKR FKDTPTIKFL NSLDNGKNFA | 550 |
| REALRELPFT KDHYRVISKG VLNLQNRTDL LTIEAIEPEQ WFDIEFSLQP | 600 |
| SIYQLSKGDN LRIILYTTDF EHTIRDNASY SITVDLSQSY LTIPTNQGN | 649 |

(SEQ ID NO:33)

FIG. 6b

| | |
|--|-----|
| MKLLTKERFD DSQHFWYQIN LLQESNFGAV FDHDNKNIPQ VVATIVDDLQ | 50 |
| GSGSSNHFWY FGNTTDTISL MIAHLNRFY IQVNLKDFDF ALNLIAINNW | 100 |
| KSILLQTQLEA LNDTLAIFQ (SEQ ID NO:34) | 119 |

FIG. 6c

| | |
|--|-----|
| MSSYWNNYPE LKKNIDETNQ LIQERIQVRN KDIEAALSQL TAAGGKQLRP | 50 |
| AFFYLFSQLG NKENQDTQQL KKIAASLEIL HVATLIHDDV IDDSPLRRGN | 100 |
| MTIQSKFGKD IAVYTGDLLE TVFFDLILES MTDTPFMRIN AKSMRKILMG | 150 |
| ELDQMHLRYN QQQGIHHYLR AISGKTAELF KLASKEGAYF GGAEKEVVRL | 200 |
| AGHIGFNIGM TFQILDDILD YTADKKTFNK PVLEDLTQGV YSLPLLLAIE | 250 |
| ENPDIFKPII DKKTDMATED MEKIAVLVS HRGVDKARHL ARKFTEKAIS | 300 |
| DINKLPQNSA KKQLQLTNY LLKRKI (SEQ ID NO:35) | 326 |

FIG. 6d

| | |
|--|-----|
| LPNKPYDFSV KNLSFQYKPQ EKWVLHHL | 50 |
| DL DIKEGEKIAI LGRSGSGKST | |
| LASLLRGDLK ASQGKITLGG ADVSIVGDCI SNYIGVIQQA PYLFNTTLLN | 100 |
| NIRIGNQDAS EEDVWKVLER VGLKEMVTDL SDGLYTMVDE AGLRFSGGER | 150 |
| HRIALARILL KDVPIVILDE PTVGLDPITE QALLRVFMKE LEGKTLVWIT | 200 |
| HHLKGIEHAD RILFIENGQL ELEGSPQELS QSSQRYRQLK AADDGDL | 247 |
| (SEQ ID NO:36) | |

FIG. 6e

ES 2 278 436 T3

| | |
|--|------|
| AATTCTATTT GGAGGTTTT CTTGAATAAA TGGTTAGTTA AGGCAAGTTC | 60 |
| TTAGGTGGTA TGGTTTTATC TGCGGGTCC CGAGTTTAG CGGATACTTA | 120 |
| ATTGATAATG GTAGAATTAC AACAGGTTTC AATGGTTATC CTGGACATTG | 180 |
| TATGCTGTTG CGACTGGAAC GATTATTAGG GCAGTGGCAG ATGGTACTGT | 240 |
| GGAGCTGGAG CCAACTTTTC TTGGATGACA GACTTAGCAG GAAATTGTGT | 300 |
| CATGCGGATG GAATGCATAG TGGTTACGCT CATATGTCAC GTGTGGTGGC | 360 |
| GAAAAAGTCA AACAAAGGAGA TATCATCGGT TACGTAGGAG CAACTGGTAT | 420 |
| GGCGACGGGA CCTCACCTTC ATTTGAATT TTTACCACT AACCTTAATT | 480 |
| TTCAAAATGG TTCCATGGA CGTATCAATC CAACGTCACT AATTGCTAAC | 540 |
| GTGCGACCT TTAGTGGAAA AACGCAAGCA TCAGCTCCAA GCATTAAGCC | 600 |
| ATTACAAATCA GCTCCTGTAC AGAATCAATC TAGTAAATTA | 660 |
| AAAGTGTATC GAGTAGATGA ATTACAAAAG GTTAATGGTG TTGGTTAGT | 720 |
| CAAAAATAAC ACCCTAACGC CGACTGGTT TGATGGAAC GATAATGGTA | 780 |
| TACCACTGACCT TTGACAGCT GACCAGGTT TCACAAAGG TGTTTACTTT | 840 |
| ATCTTAATC CTAAAACCTCT TAAGACTGTA GAAAACCCA TCCAAGAAC | 900 |
| AGCTGGTTA ACCTGGGCTA AGACACGCTT TGCTAATGGT AGTCAGTTT | 960 |
| GGCTTCGCGT TGACAAACAGT CAAGAACTGC TTTACAAATA GTTGAGGTA | 1020 |
| TTGATTCTATT GTTTAAATG ACAGTTTGT TACTAACTAA GTACAATTTC | 1080 |
| TTTAAACCGT CTGAAAATAA TTTTATAGTC CAGTAAAGTG TGATATTATA | 1140 |
| GTCTCGGACT AATAAAAAGG AAATAGGAAT TGAAGCAATG AAAATGAATA | 1200 |
| AAAAGGTACT ATTGACATCG ACAATGGCAG CTTCGCTATT ATCAGTCGCA | 1260 |
| AGTGTCAAG CACAAGAAC AGATACGACG TGGACAGCAC GTACTGTTTC | 1320 |
| AGAGGTTAAAG GCTGATTGAT ATGAATGTCT TAGCAAAATAA TAATAACATT | 1380 |
| GCAGATATCA ATCTTATTTC TCCGTGAGACA ACACTGACAG TAACTTACGA | 1440 |
| TCAGAAGAGT CATACTGCCA CTTCAATGAA AATAGAAACA CCAGCAACAA | 1500 |
| ATGCTGCTGG TCAAACACA GCTACTGTGG ATTTGAAACAC CAATCAAGTT | 1560 |
| TCTGTGCGAG ACCAAAAAGT TTCTCTCAAT ACAATTTCGG AAGGTATGAC | 1620 |
| ACCAGAACCA GCAACAAACGA TTGTTTCGCC AATGAAGACA TATTCTCTG | 1680 |
| CGCCAGCTT GAAATCAAAA GAAGTATTAG CACAAGAGCA AGCTGTTAGT | 1740 |
| CAAGCAGCAG CTAATGAACA GGTATCAACA GCTCCTGTGA AGTCGATTAC | 1800 |
| TTCAGAAGTT CCAGCAGCTA AAGAGGAAGT TAAACCAACT CAGACGTCAG | 1860 |
| TCAGTCAGTC AACAAACAGTA TCACCAAGCTT CTGTTGCCGC TGAAACACCA | 1920 |
| GCTCCAGTAG CTAAAGTAGC ACCGGTAAGA ACTGTAGCAG CCCCTAGAGT | 1980 |
| GGCAAGTGT AAAGTAGTC CTCCTAAAGT AGAAACTGGT GCATCACCAAG | 2040 |
| AGCATGTATC AGCTCCAGCA GTTCCGTGA CTACGACTTC AACAGCTACA | 2100 |
| GACAGTAAGT TACAAGCGAC TGAAAGTTAAG AGCGTTCCGG TAGCACAAAA | 2160 |
| AGCTCCAACA GCAACACCGG TAGCACAAAGT AAAGTGTAAAG TAGCGTCAAC | 2220 |
| TTATGGAGTT ATGACATACCG GTACATATGTT ATCTGGCAAC AAAAGTTTA | 2280 |
| CTCAAATACA AATAGTATTT ATGGACCTGC TAATACTTGG AATGCAATGC | 2340 |
| CAGATCGTGG TGGCGTTACT GCCAACCAATT ATGACCATGT TCACGTATCA | 2400 |
| TTAACAAAT AATATAAAAA AGGAAGCTAT TTGGCTTCTT | |

ES 2 278 436 T3

TTTTATATGC CTTGAATAGA CTTCAAGGT TCTTATCTAA TTTTTATTAA ATTGAGGAGA 2460
 TTAAGCTATA AGTCTGAAAC TACTTCACG TTAACCGTGA CTAAATCAAAC ACGTTAAAC 2520
 TAAAATCTAA GTCTGTAAAG ATTATTGAAA ACGCTTAAA AACAGATATA ATAAGGTTG 2580
 TAGATATCTA AAATTAAAAA AGATAAGGAA GTGAGAATAT GCCACATCTA AGTAAAGAAG 2640
 CTTTAAAAAA GCAAATAAAA AATGGCATT TTGTGTCATG TCAAGCTTG CCTGGGGAGC 2700
 CTCTTATAC TGAAAGTGG A GTGTTATGC CTCTTTAGC TTTGGCAGCT CAAGAACAG 2760
 GAGCGGTTGG TATAAGAGCC AATAGTGTCC GCGACATTAA GGAAATTCAA GAAGTTACTA 2820
 ATTTACCTAT CATCGGCATT ATTAAACGTG AATATCCTCC ACAAGAACCA TTTATCACTG 2880
 CTACGATGAC AGAGGTGGAT CAATTAGCTA GTTGTAGATAT TGCAGTAATA GCCTTAGATT 2940
 GTACACTTAG AGAGCGTCAT GATGGTTGA GTGTAGCTGA GTTGTAGCTAA AAGATAAAAG 3000
 GGAAATATCC TGAACAGTTG CTAATGGCTG ATATAAGTAC TTTGAAGAA GTAAAAATG 3060
 CTTTGAAGC AGGAGTTGAT TTTGTGGTA CAACTCTATC TGGATACACA GATTACAGCC 3120
 GCCAAGAAGA AGGACCGGAT ATAGAACTCC TTAATAAGCT TTGTCAGGCC GGTATAGATG 3180
 TGATTGCGGA AGGTAAAATT CATACTCCTA AGCAAGCTAA TGAAATTAAAT CATATAGGTG 3240
 TTGCAGGAAT TGTAGTTGGT GGTGCTATCA CTAGACCAAA AGAAATAGCG GAGCGTTCA 3300
 TCTCAGGACT TAGTTAAAAG TGTTACTCAA AAATCAAAAT CAAAATAAAA AAGGGGAATA 3360
 GTTATGAGTA TCAAAAAAAAG TGTGATTGGT TTTGCCTCG GAGCTGCAGC ATTATCAATG 3420
 TTTGCTTGTG TAGACAGTAG TCAATCTGTT ATGGCTGCCG AGAAGGATAA AGTCGAAATT 3480
 (SEQ ID NO:37)

FIG. 7a

NSIWRFFLNK WLVKASSLVV LGGMVLSAGS RVLADTYVRP IDNGRITTGF 50
 NGYPGHCGVD YAVPTGTIIR AVADGTVKFA GAGANFSWMT DLAGNCVMIQ 100
 HADGMHSGYA HMSRVVARTG EKVQGDIIG YVGATGMATG PHLHFEFLPA 150
 NPNFQNGFHG RINPTSLIAN VATFSGKTQA SAPSIKPLQS APVQNQSSKL 200
 KVYRVDELQK VNGVWLVKNN TLTPGFDWN DNGIPASEID EVDANGNLTA 250
 DQVLQKGGYF IFNPKTLKTV EKPIQGTAGL TWAKTRFANG SSVWLRVDNS 300
 QELLYK (SEQ ID NO:38) 306

FIG. 7b

ES 2 278 436 T3

| | |
|---|-----|
| MKMNKKVLLT STMAASLLSV ASVQAQETDT TWTARTVSEV KADLVKQDNK | 50 |
| SSYTVKYGDT LSVISEAMSI DMNVLAKINN IADINLIYPE TTLTVTYDQK | 100 |
| SHTATSMKIE TPATNAAGQT TATVDLKTNQ VSVADQKVSL NTISEGMTPE | 150 |
| AATTIVSPMK TYSSAPALKS KEVLAQEQQAV SQAAANEQVS TAPVKSITSE | 200 |
| VPAAKEEVKP TQTSVSQSTT VSPASVAAET PAPVAKVAPV RTVAAPRVAS | 250 |
| VKVVTPKVET GASPEHVSAP AVPVTTSTA TDSKLQATEV KSVPVAQKAP | 300 |
| TATPVAQPAS TTNAVAAHPE NAGLQPHVAA YKEKVASTYQ VNEFSTYRAG | 350 |
| DPGDHGKGLA VDFIVGKNQA LGNEVAQYST QNMAANNISY VIWQQKFYSN | 400 |
| TNSIYGPANT WNAMPDRGGV TANHYDHVHV SFNK (SEQ ID NO:39) | 434 |

FIG. 7c

| | |
|--|-----|
| MPHLSKEAFK KQIKNGIIVS CQALPGEPLY TESGGVMPLL ALAAQEAGAV | 50 |
| GIRANSVRDI KEIQEVTNLP IIGIIKREYP PQEPFITATM TEVDQLASLD | 100 |
| IAVIALDCTL RERHDGLSVA EFIQKIKGKY PEQLLMADIS TFEEGKNAFE | 150 |
| AGVDFVGTTL SGYTDYXRQE EGPDIELLNK LCQAGIDVIA EGKIHTPKQA | 200 |
| NEINHIGVAG IVVGGAITRP KEIAERFISG LS (SEQ ID NO:40) | 232 |

FIG. 7d

| | |
|--|----|
| MSIKKSVIGF CLGAAALSMF ACVDSSQSVM AAEKDKVEI | 39 |
| (SEQ ID NO:41) | |

FIG. 7e

ES 2 278 436 T3

| | | | | | |
|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|------|
| ATGAAAATGA | ATAAAAAGGT | ACTATTGACA | TCGACAATGG | CAGCTTCGCT | 50 |
| ATTATCAGTC | GCAAGTGTTC | AAGCACAAAGA | AACAGATAACG | ACGTGGACAG | 100 |
| CACGTACTGT | TTCAGAGGTA | AAGGCTGATT | TGGTAAAGCA | AGACAATAAA | 150 |
| TCATCATATA | CTGTGAAATA | TGGTGTACAA | CTAACCGTTA | TTTCAGAAGC | 200 |
| AATGTCAATT | GATATGAATG | TCTTAGCAAA | AATTAATAAC | ATTGCAGATA | 250 |
| TCAATCTTAT | TTATCCTGAG | ACAACACTGA | CAGTAACCTTA | CGATCAGAAG | 300 |
| AGTCATACTG | CCACTTCAAT | GAAAATAGAA | ACACCAGCAA | CAAATGCTGC | 350 |
| TGGTCAAACA | ACAGCTACTG | TGGATTTGAA | AACCAATCAA | GTTCCTGTTG | 400 |
| CAGACCAAAA | AGTTTCTCTC | AATACAATT | CGGAAGGTAT | GACACCAGAA | 450 |
| GCAGCAACAA | CGATTGTTTC | GCCAAATGAAG | ACATATTCTT | CTGCGCCAGC | 500 |
| TTTGAAATCA | AAAGAAGTAT | TAGCACAAAGA | GCAAGCTGTT | AGTCAGCAG | 550 |
| CAGCTAATGA | ACAGGGTATCA | ACAGCTCCTG | TGAAGTCGAT | TACTTCAGAA | 600 |
| GTTCCAGCG | CTAAAGAGGA | AGTTAAACCA | ACTCAGACGT | CAGTCAGTCA | 650 |
| GTCAACAAACA | GTATCACCAAG | CTTCTGTTGC | CGCTGAAACA | CCAGCTCCAG | 700 |
| TAGCTAAAGT | AGCACCGGTA | AGAACTGTAG | CAGCCCCTAG | AGTGGCAAGT | 750 |
| GTTAAAGTAG | TCACTCCTAA | AGTAGAAACT | GGTGCATCAC | CAGAGCATGT | 800 |
| ATCAGCTCCA | GCAGTTCCGT | TGACTACGAC | TTCAACAGCT | ACAGACAGTA | 850 |
| AGTTACAAGC | GACTGAAGTT | AAGAGCGTTC | CGGTAGCACA | AAAAGCTCCA | 900 |
| ACAGCAACAC | CGGTAGCACA | ACCAAGCTCA | ACAACAAATG | CAGTAGCTGC | 950 |
| ACATCCTGAA | AATGCAGGGC | TCCAACCTCA | TGTTGCAGCT | TATAAAGAAA | 1000 |
| AAGTAGCGTC | AACTTATGGA | GTTAATGAAT | TCAGTACATA | CCGTGCAGGT | 1050 |
| GATCCAGGTG | ATCATGGTAA | AGGTTTAGCA | GTCGACTTTA | TTGTAGGTAA | 1100 |
| AAACCAAGCA | CTTGGTAATG | AAGTTGCACA | GTACTCTACA | CAAAATATGG | 1150 |
| CAGCAAATAA | CATTTCATAT | GTTATCTGGC | AACAAAAGTT | TTACTCAAAT | 1200 |
| ACAAATAGTA | TTTATGGACC | TGCTAATACT | TGGAATGCAA | TGCCAGATCG | 1250 |
| TGGTGGCGTT | ACTGCCAAC | ATTATGACCA | TGTTCACGTA | TCATTTAACAA | 1300 |
| AATAA | | | | | 1305 |

(SEQ ID NO:42)

FIG. 8

ES 2 278 436 T3

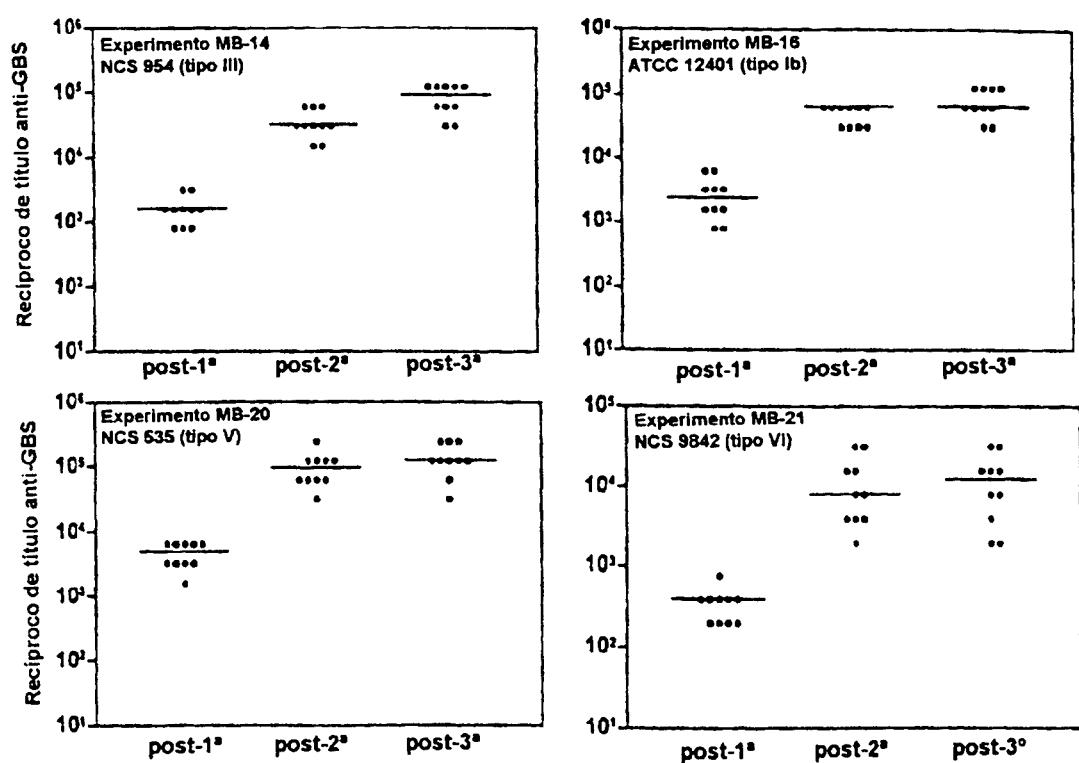
| | |
|---|------|
| CAAGAAACAG ATACGACGTG GACAGCACGT ACTGTTTCAG AGGTAAAGGC | 50 |
| TGATTTGGTA AAGCAAGACA ATAAAATCATC ATATACTGTG AAATATGGTG | 100 |
| ATACACTAAG CGTTATTCGA GAAGCAATGT CAATTGATAT GAATGTCTTA | 150 |
| GCAAAAATTA ATAACATTGC AGATATCAAT CTTATTTATC CTGAGACAAAC | 200 |
| ACTGACAGTA ACTTACGATC AGAAGAGTCAG TACTGCCACT TCAATGAAAA | 250 |
| TAGAAAACACC AGCAACAAAT GCTGCTGGTC AAACAACAGC TACTGTGGAT | 300 |
| TTGAAAACCA ATCAAGTTTC TGTTGCAGAC CAAAAAAGTTT CTCTCAATAC | 350 |
| AATTTCGGAA GGTATGACAC CAGAAGCAGC AACAAACGATT GTTTCGCCAA | 400 |
| TGAAGACATA TTCTCTGCG CCAGCTTTGA AATCAAAAGA AGTATTAGCA | 450 |
| CAAGAGCAAG CTGTTAGTCAG AGCAGCAGCT AATGAACAGG TATCAACAGC | 500 |
| TCCTGTGAAG TCGATTACTT CAGAAGTTCC AGCAGCTAAA GAGGAAGTTA | 550 |
| AACCAACTCA GACGTCAGTC AGTCAGTCAA CAACAGTATC ACCAGCTTCT | 600 |
| GTGCGCGCTG AAACACCAGC TCCAGTAGCT AAAGTAGGCAC CGGTAAGAAC | 650 |
| TGTAGCAGCC CCTAGAGTGG CAAAGTGTAA AGTAGTCACT CCTAAAGTAG | 700 |
| AAACTGGTGC ATCACCCAGAG CATGTATCAG CTCCAGCAGT TCCTGTGACT | 750 |
| ACGACTTCAA CAGCTACAGA CAGTAAGTTA CAAGCGACTG AAGTTAAGAG | 800 |
| CGTTCCGGTA GCACAAAAAG CTCCAACAGC AACACCGGTA GCACAAACAG | 850 |
| CTTCACAACAAAC AAATGCAGTA GCTGCACATC CTGAAAATGC AGGGCTCCAA | 900 |
| CCTCATGTTG CAGCTTATAA AGAAAAAGTA GCGTCAACTT ATGGAGTTAA | 950 |
| TGAATTCACT ACATACCGTG CAGGTGATCC AGGTGATCAT GGTAAAGGTT | 1000 |
| TAGCAGTCGA CTTTATTGTA GGTAAAAACC AAGCACTTGG TAATGAAGTT | 1050 |
| GCACAGTACT CTACACAAAA TATGGCAGCA AATAACATT CATATGTTAT | 1100 |
| CTGGCAACAA AAGTTTTACT CAAATACAAA TAGTATTAT GGACCTGCTA | 1150 |
| ATACTGGAA TGCAATGCCA GATCGTGGTG GCGTTACTGC CAACCATTAT | 1200 |
| GACCATGTTC ACGTATCATT TAACAAATAA (SEQ ID NO:43) | 1230 |

FIG. 9

| | |
|--|-----|
| QETDTTWTAR TVSEVKADLV KQDNKSSYTV KYGDTLSVIS EAMSIDMNVL | 50 |
| AKINNIADIN LIYPETTLTV TYDQKSHTAT SMKIETPATN AAGQTTATVD | 100 |
| LKTNQSVVAD QKVSINTISE GMTPEAATTI VSPMKTYSSA PALKSKEVLA | 150 |
| QEQAQSQAAA NEQVSTAPVK SITSEVPAAK EEVKPTQTSV SQSTTVSPAS | 200 |
| VAAETPAPVA KVAPVRTVAA PRVASVKVVT PKVETGASPE HVSAPAVPVT | 250 |
| TTSTATDSKL QATEVKSVPV AQKAPTATPV AQPASTTNAV AAHPENAGLQ | 300 |
| PHVAAYKEKV ASTYGVNEFS TYRAGDPGDH GKGLAVDFIV GKNQALGNEV | 350 |
| AQYSTQNMAA NNISYVIWQQ KFYSNTNSIY GPANTWNAMP DRGGVTANHY | 400 |
| DHVHVSFNK (SEQ ID NO:44) | 409 |

FIG. 9a

Fig. 10



ES 2 278 436 T3

LISTA DE SECUENCIAS

5 <110> BioChem Vaccins
 RIOUX, Clément
 DENIS, Martin
 BRODEUR, Bernard R.
 HAMEL, Josée
 CHARLEBOIS, Isabelle
 BOYER, Martine
10
15 <120> NUEVOS ANTÍGENOS DE ESTREPTOCOCOS DEL GRUPO B
 <130> 12806-9PCT
 <150> 60/075,425
 <151> 1998-02-20
20 <160>44
 <170> FastSEQ para Windows Versión 3.0
25 <210> 1
 <211> 4514
 <212> ADN
 <213> Estreptococos
30
35 <220>
 <221> CDS
 <222> (3)...(464)
 <221> CDS
 <222> (534)...(887)
40 <223>
 <221> CDS
 <222> (1024)...(1767)
45 <221> CDS
 <222> (1841)... (4288)
50 <221> CDS
 <222> (2735)...(4288)
55 <400> 1
 ta tct ggc aaa gag cca gct aat cgt ttt agt tgg gct aaa aat aaa 47
 Ser Gly Lys Glu Pro Ala Asn Arg Phe Ser Trp Ala Lys Asn Lys
 1 5 10 15
60

ES 2 278 436 T3

| | | | |
|---|-----|-----|-----|
| tta tta atc aat gga ttc att gca act cta gca gca act acc tta ttt Leu Leu Ile Asn Gly Phe Ile Ala Thr Leu Ala Ala Thr Ile Leu Phe 20 | 25 | 30 | 95 |
| | | | 5 |
| ttt gca gtt caa ttc ata ggt ctt aaa cca gat tac cct gga aaa acc Phe Ala Val Gln Phe Ile Gly Leu Lys Pro Asp Tyr Pro Gly Lys Thr 35 | 40 | 45 | 143 |
| | | | 10 |
| tac ttt att atc cta ttg aca gca tgg act ttg atg gca tta gta act Tyr Phe Ile Ile Leu Leu Thr Ala Trp Thr Leu Met Ala Leu Val Thr 50 | 55 | 60 | 191 |
| | | | 15 |
| gct tta gtg gga tgg gat aat agg tat ggt tcc ttc ttg tcg tta tta Ala Leu Val Gly Trp Asp Asn Arg Tyr Gly Ser Phe Leu Ser Leu Leu 65 | 70 | 75 | 239 |
| | | | 20 |
| ata tta tta ttc cag ctt ggt tca agc gca gga act tac cca ata gaa Ile Leu Leu Phe Gln Leu Gly Ser Ser Ala Gly Thr Tyr Pro Ile Glu 80 | 85 | 90 | 287 |
| | | | 25 |
| ttg agt cct aag ttc ttt caa aca att caa cca ttt tta ccg atg act Leu Ser Pro Lys Phe Phe Gln Thr Ile Gln Pro Phe Leu Pro Met Thr 100 | 105 | 110 | 335 |
| | | | 30 |
| tac tct gtt tca gga tta aga gag acc atc tcg ttg acg gga gac gtt Tyr Ser Val Ser Gly Leu Arg Glu Thr Ile Ser Leu Thr Gly Asp Val 115 | 120 | 125 | 383 |
| | | | 35 |
| aac cat caa tgg aga atg cta gta atc ttt tta gta tca tcg atg ata Asn His Gln Trp Arg Met Leu Val Ile Phe Leu Val Ser Ser Met Ile 130 | 135 | 140 | 431 |
| | | | 40 |
| ctt gct ctt ctt att tat cgt aaa caa gaa gat taatagaaaat tatctagtga Leu Ala Leu Leu Ile Tyr Arg Lys Gln Glu Asp 145 | 150 | | 484 |
| | | | 45 |
| tagactaaca gtatgatatg gtatgtcaaa gtatggatggatggatgtatgatctt Met Ser Thr 155 | | | 542 |
| | | | 50 |
| tta aca ata att att gca aca tta act gct ttg gaa cat ttt tat att Leu Thr Ile Ile Ala Thr Leu Thr Ala Leu Glu His Phe Tyr Ile 160 | 165 | 170 | 590 |
| | | | 55 |
| atg tat ttg gag acg tta gcc acc cag tca aat atg act ggg aag att Met Tyr Leu Glu Thr Leu Ala Thr Gln Ser Asn Met Thr Gly Lys Ile 175 | 180 | 185 | 638 |
| | | | 60 |
| ttt agt atg tct aaa gaa gag ttg tca tat tta ccc gtt att aaa ctt Phe Ser Met Ser Lys Glu Glu Leu Ser Tyr Leu Pro Val Ile Lys Leu 190 | 195 | 200 | 686 |
| ttt aag aat caa ggt gta tac aac ggc ttg att ggc cta ttc ctc ctt Phe Lys Asn Gln Gly Val Tyr Asn Gly Leu Ile Gly Leu Phe Leu Leu 210 | 215 | 220 | 734 |

ES 2 278 436 T3

| | | |
|----|---|------|
| | tat ggg tta tat att tca cag aat caa gaa att gta gct gtt ttt tta | 782 |
| | Tyr Gly Leu Tyr Ile Ser Gln Asn Gln Glu Ile Val Ala Val Phe Leu | |
| | 225 230 235 | |
| 5 | atc aat gta ttg cta gtt gct att tat ggt gct ttg aca gtt gat aaa | 830 |
| | Ile Asn Val Leu Leu Val Ala Ile Tyr Gly Ala Leu Thr Val Asp Lys | |
| | 240 245 250 | |
| 10 | aaa atc tta tta aaa cag ggt ggt tta cct ata tta gct ctt tta aca | 878 |
| | Lys Ile Leu Leu Lys Gln Gly Leu Pro Ile Leu Ala Leu Leu Thr | |
| | 255 260 265 | |
| 15 | ttc tta ttt taatactact tagccgttcg attttagttga acggctttta | 927 |
| | Phe Leu Phe | |
| | 270 | |
| 20 | gtaatcattt ttttctcata atacaggttag tttaagtaat ttgtctttaa aaatagtata | 987 |
| | atataactac gaattcaaag agaggtgact ttgatt atg act gag aac tgg tta | 1041 |
| | Met Thr Glu Asn Trp Leu | |
| | 275 | |
| 25 | cat act aaa gat ggt tca gat att tat tat cgt gtc gtt ggt caa ggt | 1089 |
| | His Thr Lys Asp Gly Ser Asp Ile Tyr Tyr Arg Val Val Gly Gln Gly | |
| | 280 285 290 | |
| 30 | caa ccg att gtt ttt tta cat ggc aat agc tta agt agt cgc tat ttt | 1137 |
| | Gln Pro Ile Val Phe Leu His Gly Asn Ser Leu Ser Ser Arg Tyr Phe | |
| | 295 300 305 310 | |
| 35 | gat aag caa ata gca tat ttt tct aag tat tac caa gtt att gtt atg | 1185 |
| | Asp Lys Gln Ile Ala Tyr Phe Ser Lys Tyr Tyr Gln Val Ile Val Met | |
| | 315 320 325 | |
| 40 | gat agt aga ggg cat ggc aaa agt cat gca aag cta aat acc att agt | 1233 |
| | Asp Ser Arg Gly His Gly Lys Ser His Ala Lys Leu Asn Thr Ile Ser | |
| | 330 335 340 | |
| | ttc agg caa ata gca gtt gac tta aag gat atc tta gtt cat tta gag | 1281 |
| | Phe Arg Gln Ile Ala Val Asp Leu Lys Asp Ile Leu Val His Leu Glu | |
| | 345 350 355 | |
| 45 | att gat aaa gtt ata ttg gta ggc cat agc gat ggt ggt gcc aat tta gct | 1329 |
| | Ile Asp Lys Val Ile Leu Val Gly His Ser Asp Gly Ala Asn Leu Ala | |
| | 360 365 370 | |
| 50 | tta gtt ttt caa acg atg ttt cca ggt atg gtt aga ggg ctt ttg ctt | 1377 |
| | Leu Val Phe Gln Thr Met Phe Pro Gly Met Val Arg Gly Leu Leu Leu | |
| | 375 380 385 390 | |
| 55 | aat tca ggg aac ctg act att cat ggt cag cga tgg tgg gat att ctt | 1425 |
| | Asn Ser Gly Asn Leu Thr Ile His Gly Gln Arg Trp Trp Asp Ile Leu | |
| | 395 400 405 | |
| 60 | tta gta agg att gcc tat aaa ttc ctt cac tat tta ggg aaa ctc ttt | 1473 |
| | Leu Val Arg Ile Ala Tyr Lys Phe Leu His Tyr Leu Gly Lys Leu Phe | |
| | 410 415 420 | |

ES 2 278 436 T3

| | |
|--|------|
| ccg tat atg agg caa aaa gct caa gtt att tcg ctt atg ttg gag gat Pro Tyr Met Arg Gln Lys Ala Gln Val Ile Ser Leu Met Leu Glu Asp 425 430 435 | 1521 |
| 5 ttg aag att agt cca gct gat tta cag cat gtg tca act cct gta atg Leu Lys Ile Ser Pro Ala Asp Leu Gln His Val Ser Thr Pro Val Met 440 445 450 | 1569 |
| 10 gtt ttg gtt gga aat aag gac ata att aag tta aat cat tct aag aaa Val Leu Val Gly Asn Lys Asp Ile Ile Lys Leu Asn His Ser Lys Lys 455 460 465 470 | 1617 |
| 15 ctt gct tct tat ttt cca agg ggg gag ttt tat tct tta gtt ggc ttt Leu Ala Ser Tyr Phe Pro Arg Gly Glu Phe Tyr Ser Leu Val Gly Phe 475 480 485 | 1665 |
| 20 ggg cat cac att att aag caa gat tcc cat gtt ttt aat att att gca Gly His His Ile Ile Lys Gln Asp Ser His Val Phe Asn Ile Ile Ala 490 495 500 | 1713 |
| 25 aaa aag ttt atc aac gat acg ttg aaa gga gaa att gtt gaa aaa gct Lys Lys Phe Ile Asn Asp Thr Leu Lys Gly Glu Ile Val Glu Lys Ala 505 510 515 | 1761 |
| 30 aat tga aaaagtcaaa tcaactgactt ctgtgattaa aattgtatTTTatatctg Asn * | 1817 |
| 35 ttttagtgct tattattgtt gaa atg att cat ttg aaa cga act att tct gtt Met Ile His Leu Lys Arg Thr Ile Ser Val 520 525 | 1870 |
| 40 tta att atc ctt gtg ggg gtt atc gct gtc tta ccc aca acc gga tat Leu Ile Ile Leu Val Gly Val Ile Ala Val Leu Pro Thr Thr Gly Tyr 550 555 560 | 1966 |
| 45 gac ttt gta ctg aat gga ctt tta cgt aca gat aaa agc aaa agg tat Asp Phe Val Leu Asn Gly Leu Leu Arg Thr Asp Lys Ser Lys Arg Tyr 565 570 575 | 2014 |
| 50 att tta cag act agt tgg tgt atc aac act ttt aat aac ttg tca gga Ile Leu Gln Thr Ser Trp Cys Ile Asn Thr Phe Asn Asn Leu Ser Gly 580 585 590 | 2062 |
| 55 ttc ggt ggc tta atc gat att ggg ttg cgc atg gct ttt tat ggt aaa Phe Gly Gly Leu Ile Asp Ile Gly Leu Arg Met Ala Phe Tyr Gly Lys 595 600 605 | 2110 |
| 60 aaa ggt caa gag aag agt gac cta aga gaa gtg act cgt ttt tta ccc Lys Gly Gln Glu Lys Ser Asp Leu Arg Glu Val Thr Arg Phe Leu Pro 610 615 620 625 | 2158 |

ES 2 278 436 T3

| | | |
|----|---|------|
| | tat ctt att tct ggt ctg tca ttt att agt gtg att gcc tta att atg Tyr Leu Ile Ser Gly Leu Ser Phe Ile Ser Val Ile Ala Leu Ile Met 630 635 640 | 2206 |
| 5 | agc cat att ttt cat gcc aaa gct agt gtt gat tac tat tat ttg gta Ser His Ile Phe His Ala Lys Ala Ser Val Asp Tyr Tyr Tyr Leu Val 645 650 655 | 2254 |
| 10 | tta att ggt gct agt atg tat ttt cct gtt att tat tgg att tct ggt Leu Ile Gly Ala Ser Met Tyr Phe Pro Val Ile Tyr Trp Ile Ser Gly 660 665 670 | 2302 |
| 15 | cat aaa gga agc cat tat ttc gga gat atg cca tct agt act cgt ata His Lys Gly Ser His Tyr Phe Gly Asp Met Pro Ser Ser Thr Arg Ile 675 680 685 | 2350 |
| 20 | aaa tta ggt gtt tct ttt gaa tgg gga tgt gcg gcc gca gca Lys Leu Gly Val Val Ser Phe Phe Glu Trp Gly Cys Ala Ala Ala Ala 690 695 700 705 | 2398 |
| 25 | tct ata att atc ggt tat tta atg ggc att cat cta cca gtt tat aaa Phe Ile Ile Ile Gly Tyr Leu Met Gly Ile His Leu Pro Val Tyr Lys 710 715 720 | 2446 |
| 30 | att tta cca cta ttt tgt att ggt tgt gcc gtc ggg att gta tcc ctt Ile Leu Pro Leu Phe Cys Ile Gly Cys Ala Val Gly Ile Val Ser Leu 725 730 735 | 2494 |
| 35 | att ccc ggt gga tta gga agt ttt gaa tta gtt cta ttt aca ggg ttt Ile Pro Gly Gly Leu Gly Ser Phe Glu Leu Val Leu Phe Thr Gly Phe 740 745 750 | 2542 |
| 40 | gct gcc gag gga cta cct aaa gaa act gtg gtt gca tgg tta tta ctt Ala Ala Glu Gly Leu Pro Lys Glu Thr Val Val Ala Trp Leu Leu Leu 755 760 765 | 2590 |
| 45 | tat cgt tta gcc tac tat att att cca ttc ttt gca ggt atc tat ttc Tyr Arg Leu Ala Tyr Tyr Ile Ile Pro Phe Phe Ala Gly Ile Tyr Phe 770 775 780 785 | 2638 |
| 50 | tct atc cat tat tta ggt agt caa ata aat caa cgt tat gaa aat gtc Phe Ile His Tyr Leu Gly Ser Gln Ile Asn Gln Arg Tyr Glu Asn Val 790 795 800 | 2686 |
| 55 | ccg aaa gag tta gta tca act gtt cta caa acc atg gtg agc cat ttg Pro Lys Glu Leu Val Ser Thr Val Leu Gln Thr Met Val Ser His Leu 805 810 815 | 2734 |
| 60 | atg cgt att tta ggt gca ttc tta ata ttt tca aca gca ttt ttt gaa Met Arg Ile Leu Gly Ala Phe Leu Ile Phe Ser Thr Ala Phe Phe Glu 820 825 830 | 2782 |
| 65 | aat att act tat att atg tgg ttg cag aag cta ggc ttg gac cca tta Asn Ile Thr Tyr Ile Met Trp Leu Gln Lys Leu Gly Leu Asp Pro Leu 835 840 845 | 2830 |

ES 2 278 436 T3

| | | |
|----|---|------|
| 5 | caa gaa caa atg tta tgg cag ttt cca ggt tta ttg ctg ggg gtt tgt Gln Glu Gln Met Leu Trp Gln Phe Pro Gly Leu Leu Leu Gly Val Cys 850 855 860 865 | 2878 |
| 10 | ttt att ctc tta gct aga act att gat caa aaa gtg aaa aat gct ttt Phe Ile Leu Leu Ala Arg Thr Ile Asp Gln Lys Val Lys Asn Ala Phe 870 875 880 | 2926 |
| 15 | cca att gct att atc tgg att act ttg aca ttg ttt tat ctt aat tta Pro Ile Ala Ile Ile Trp Ile Thr Leu Thr Leu Phe Tyr Leu Asn Leu 885 890 895 | 2974 |
| 20 | ggt cat att agt tgg cga cta tct ttc ttg ttt att tta cta ttg tta Gly His Ile Ser Trp Arg Leu Ser Phe Trp Phe Ile Leu Leu Leu Leu 900 905 910 | 3022 |
| 25 | ggc tta tta gtc att aag cca act ctc tat aaa aaa caa ttt att tat Gly Leu Leu Val Ile Lys Pro Thr Leu Tyr Lys Lys Gln Phe Ile Tyr 915 920 925 | 3070 |
| 30 | agc tgg gaa gag cgt att aag gat gga atc att atc gtt agt tta atg Ser Trp Glu Glu Arg Ile Lys Asp Gly Ile Ile Ile Val Ser Leu Met 930 935 940 945 | 3118 |
| 35 | gga gtt cta ttt tat att gca gga cta cta ttc cct atc agg gct cat Gly Val Leu Phe Tyr Ile Ala Gly Leu Leu Phe Pro Ile Arg Ala His 950 955 960 | 3166 |
| 40 | att aca ggt ggt agt att gaa cgc ctg cat tat atc ata gca tgg gag Ile Thr Gly Gly Ser Ile Glu Arg Leu His Tyr Ile Ile Ala Trp Glu 965 970 975 | 3214 |
| 45 | ccg ata gca ttg gct acg ttg att ctt act ctc gtt tat tta tgt ttg Pro Ile Ala Leu Ala Thr Leu Ile Leu Thr Leu Val Tyr Leu Cys Leu 980 985 990 | 3262 |
| 50 | gtt aag att tta caa gga aaa tct tgt cag att ggt gat gtg ttc aat Val Lys Ile Leu Gln Gly Lys Ser Cys Gin Ile Gly Asp Val Phe Asn 995 1000 1005 | 3310 |
| 55 | gtg gat cgt tat aaa aaa cta ctt caa gct tac ggt ggt tct tcg gat Val Asp Arg Tyr Lys Lys Leu Leu Gln Ala Tyr Gly Gly Ser Ser Asp 1010 1015 1020 1025 | 3358 |
| 60 | agc ggt tta gcc ttt tta aat gat aaa agg ctc tac tgg tac caa aaa Ser Gly Leu Ala Phe Leu Asn Asp Lys Arg Leu Tyr Trp Tyr Gln Lys 1030 1035 1040 | 3406 |
| | aat gga gaa gat tgc gtt gcg ttc caa ttt gta att gtc aat aat aaa Asn Gly Glu Asp Cys Val Ala Phe Gln Phe Val Ile Val Asn Asn Lys 1045 1050 1055 | 3454 |
| | tgt ctt att atg ggg gaa cca gcc ggt gat gac act tat att cgt gaa Cys Leu Ile Met Gly Glu Pro Ala Gly Asp Asp Thr Tyr Ile Arg Glu 1060 1065 1070 | 3502 |

ES 2 278 436 T3

| | | |
|----|---|------|
| 5 | gct att gaa tcg ttt att gat gat gct gat aag cta gac tat gac ctt Ala Ile Glu Ser Phe Ile Asp Asp Ala Asp Lys Leu Asp Tyr Asp Leu 1075 1080 1085 | 3550 |
| 10 | gtt ttt tac agt att gga cag aag tcg aca cta ctt tta cat gag tat Val Phe Tyr Ser Ile Gly Gln Lys Leu Thr Leu Leu His Glu Tyr 1090 1095 1100 1105 | 3598 |
| 15 | ggc ttt gac ttt atg aaa gtt gag gat gct tta gtt aat tta gaa Gly Phe Asp Phe Met Lys Val Gly Glu Asp Ala Leu Val Asn Leu Glu 1110 1115 1120 | 3646 |
| 20 | acg ttt act ctt aaa ggg aat aag tac aaa cct ttc aga aat gcc cta Thr Phe Thr Leu Lys Gly Asn Lys Tyr Lys Pro Phe Arg Asn Ala Leu 1125 1130 1135 | 3694 |
| 25 | aat aga gtt gaa aag gat ggt ttc tat ttc gaa gtt gta caa tcg cca Asn Arg Val Glu Lys Asp Gly Phe Tyr Phe Glu Val Val Gln Ser Pro 1140 1145 1150 | 3742 |
| 30 | cat agt caa gag cta cta aat agt ttg gaa gag att tct aat act tgg His Ser Gln Glu Leu Leu Asn Ser Leu Glu Glu Ile Ser Asn Thr Trp 1155 1160 1165 | 3790 |
| 35 | tta gaa gga cgt cct gaa aaa ggt ttc tca cta gga tat ttt aat aaa Leu Glu Gly Arg Pro Glu Lys Gly Phe Ser Leu Gly Tyr Phe Asn Lys 1170 1175 1180 1185 | 3838 |
| 40 | gat tat ttc caa caa gcc cca ata gct ttg gta aaa aat gct gaa cac Asp Tyr Phe Gln Gln Ala Pro Ile Ala Leu Val Lys Asn Ala Glu His 1190 1195 1200 | 3886 |
| 45 | gaa gtt gtt gct ttt gct aat att atg cca aac tat gaa aag agt att Glu Val Val Ala Phe Ala Asn Ile Met Pro Asn Tyr Glu Lys Ser Ile 1205 1210 1215 | 3934 |
| 50 | atc ttt att gat tta atg cgt cac gat aaa cag aaa att ccg aat ggc Ile Ser Ile Asp Leu Met Arg His Asp Lys Gln Lys Ile Pro Asn Gly 1220 1225 1230 | 3982 |
| 55 | gtt atg gat ttc ctc ttt tta tca tta ttc tct tat tat caa gag aag Val Met Asp Phe Leu Phe Leu Ser Leu Phe Ser Tyr Tyr Gln Glu Lys 1235 1240 1245 | 4030 |
| 60 | gga tac cac tat ttt gat ttg ggg atg gca cct tta tca gga gtt ggt Gly Tyr His Tyr Phe Asp Leu Gly Met Ala Pro Leu Ser Gly Val Glv 1250 1255 1260 1265 | 4078 |
| | cgc gtt gaa aca agt ttt gct aaa gag aga atg gcg tat ctt gtc tat Arg Val Glu Thr Ser Phe Ala Lys Glu Arg Met Ala Tyr Leu Val Tyr 1270 1275 1280 | 4126 |
| | cat ttc ggt agt cat ttc tac tca ttt aat ggt tta cac aag tat aag His Phe Gly Ser His Phe Tyr Ser Phe Asn Gly Leu His Lys Tyr Lys 1285 1290 1295 | 4174 |

ES 2 278 436 T3

| | | |
|----|---|------------------------------|
| 5 | aag aag ttt aca cca ttg tgg tcg gaa cgt tat att tct tgt tct cgt Lys Lys Phe Thr Pro Leu Trp Ser Glu Arg Tyr Ile Ser Cys Ser Arg 1300 1305 1310 | 4222 |
| 10 | tcg tcc tgg tta att tgt gct att tgt gcc cta tta atg gaa gat agt Ser Ser Trp Leu Ile Cys Ala Ile Cys Ala Leu Leu Met Glu Asp Ser 1315 1320 1325 | 4270 |
| 15 | aaa att aag att gtt aaa taagctttat ttggcaatta aaaagagcat Lys Ile Lys Ile Val Lys 1330 1335 | 4318 |
| 20 | gtcatgcgac atgcttttt taaatcattt aataccattt attgcttgaa tctactttat aatatgatgt gcttttaaat attgttttagc tactgttagct gctgattttat gctttacagc tacttggtag ttcatttctt gcatttctt ttcagtgata tgaccagcaa gtttatttag agctttttt acttga | 4378 4438 4498 4514 |
| 25 | <210> 2 <211> 154 <212> PRT <213> Estreptococos | |
| 30 | <400> 2 | |
| 35 | Ser Gly Lys Glu Pro Ala Asn Arg Phe Ser Trp Ala Lys Asn Lys Leu 1 5 10 15 Leu Ile Asn Gly Phe Ile Ala Thr Leu Ala Ala Thr Ile Leu Phe Phe 20 25 30 Ala Val Gln Phe Ile Gly Leu Lys Pro Asp Tyr Pro Gly Lys Thr Tyr 35 40 45 Phe Ile Ile Leu Leu Thr Ala Trp Thr Leu Met Ala Leu Val Thr Ala 50 55 60 Leu Val Gly Trp Asp Asn Arg Tyr Gly Ser Phe Leu Ser Leu Leu Ile 65 70 75 80 Leu Leu Phe Gln Leu Gly Ser Ser Ala Gly Thr Tyr Pro Ile Glu Leu 85 90 95 Ser Pro Lys Phe Phe Gln Thr Ile Gln Pro Phe Leu Pro Met Thr Tyr 100 105 110 Ser Val Ser Gly Leu Arg Glu Thr Ile Ser Leu Thr Gly Asp Val Asn 115 120 125 His Gln Trp Arg Met Leu Val Ile Phe Leu Val Ser Ser Met Ile Leu 130 135 140 Ala Leu Leu Ile Tyr Arg Lys Gln Glu Asp | |
| 40 | 145 150 | |
| 45 | <210> 3 <211> 118 <212> PRT <213> Estreptococos | |
| 50 | <400> 3 | |
| 55 | 60 | |
| 65 | Met Ser Thr Leu Thr Ile Ile Ala Thr Leu Thr Ala Leu Glu His 1 5 10 15 Phe Tyr Ile Met Tyr Leu Glu Thr Leu Ala Thr Gln Ser Asn Met Thr 20 25 30 | |

ES 2 278 436 T3

| | |
|----|---|
| | Gly Lys Ile Phe Ser Met Ser Lys Glu Glu Leu Ser Tyr Leu Pro Val |
| | 35 40 45 |
| 5 | Ile Lys Leu Phe Lys Asn Gln Gly Val Tyr Asn Gly Leu Ile Gly Leu |
| | 50 55 60 |
| | Phe Leu Leu Tyr Gly Leu Tyr Ile Ser Gln Asn Gln Glu Ile Val Ala |
| | 65 70 75 80 |
| 10 | Val Phe Leu Ile Asn Val Leu Leu Val Ala Ile Tyr Gly Ala Leu Thr |
| | 85 90 95 |
| | Val Asp Lys Lys Ile Leu Leu Lys Gln Gly Gly Leu Pro Ile Leu Ala |
| | 100 105 110 |
| | Leu Leu Thr Phe Leu Phe |
| | 115 |
| 15 | <210> 4 |
| | <211> 247 |
| | <212> PRT |
| 20 | <213> Estreptococos |
| | <400> 4 |
| 25 | Met Thr Glu Asn Trp Leu His Thr Lys Asp Gly Ser Asp Ile Tyr Tyr |
| | 1 5 10 15 |
| | Arg Val Val Gly Gln Gly Gln Pro Ile Val Phe Leu His Gly Asn Ser |
| | 20 25 30 |
| 30 | Leu Ser Ser Arg Tyr Phe Asp Lys Gln Ile Ala Tyr Phe Ser Lys Tyr |
| | 35 40 45 |
| | Tyr Gln Val Ile Val Met Asp Ser Arg Gly His Gly Lys Ser His Ala |
| | 50 55 60 |
| 35 | Lys Leu Asn Thr Ile Ser Phe Arg Gln Ile Ala Val Asp Leu Lys Asp |
| | 65 70 75 80 |
| | Ile Leu Val His Leu Glu Ile Asp Lys Val Ile Leu Val Gly His Ser |
| | 85 90 95 |
| | Asp Gly Ala Asn Leu Ala Leu Val Phe Gln Thr Met Phe Pro Gly Met |
| | 100 105 110 |
| 40 | Val Arg Gly Leu Leu Leu Asn Ser Gly Asn Leu Thr Ile His Gly Gln |
| | 115 120 125 |
| | Arg Trp Trp Asp Ile Leu Leu Val Arg Ile Ala Tyr Lys Phe Leu His |
| | 130 135 140 |
| 45 | Tyr Leu Gly Lys Leu Phe Pro Tyr Met Arg Gln Lys Ala Gln Val Ile |
| | 145 150 155 160 |
| | Ser Leu Met Leu Glu Asp Leu Lys Ile Ser Pro Ala Asp Leu Gln His |
| | 165 170 175 |
| 50 | Val Ser Thr Pro Val Met Val Leu Val Gly Asn Lys Asp Ile Ile Lys |
| | 180 185 190 |
| | Leu Asn His Ser Lys Lys Leu Ala Ser Tyr Phe Pro Arg Gly Glu Phe |
| | 195 200 205 |
| | Tyr Ser Leu Val Gly Phe Gly His His Ile Ile Lys Gln Asp Ser His |
| | 210 215 220 |
| 55 | Val Phe Asn Ile Ile Ala Lys Lys Phe Ile Asn Asp Thr Leu Lys Gly |
| | 225 230 235 240 |
| | Glu Ile Val Glu Lys Ala Asn |
| | 245 |
| 60 | <210> 5 |
| | <211> 816 |
| | <212> PRT |
| 65 | <213> Estreptococos |

ES 2 278 436 T3

<400> 5

| | | | | |
|----|---|-----|-----|-----|
| 5 | Met Ile His Leu Lys Arg Thr Ile Ser Val Glu Gln Leu Lys Ser Val | | | |
| | 1 | 5 | 10 | 15 |
| | Phe Gly Gln Leu Ser Pro Met Asn Leu Phe Leu Ile Ile Leu Val Gly | | | |
| | 20 | 25 | 30 | |
| 10 | Val Ile Ala Val Leu Pro Thr Thr Gly Tyr Asp Phe Val Leu Asn Gly | | | |
| | 35 | 40 | 45 | |
| | Leu Leu Arg Thr Asp Lys Ser Lys Arg Tyr Ile Leu Gln Thr Ser Trp | | | |
| | 50 | 55 | 60 | |
| | Cys Ile Asn Thr Phe Asn Asn Leu Ser Gly Phe Gly Gly Leu Ile Asp | | | |
| | 65 | 70 | 75 | 80 |
| 15 | Ile Gly Leu Arg Met Ala Phe Tyr Gly Lys Lys Gly Gln Glu Lys Ser | | | |
| | 85 | 90 | 95 | |
| | Asp Leu Arg Glu Val Thr Arg Phe Leu Pro Tyr Leu Ile Ser Gly Leu | | | |
| | 100 | 105 | 110 | |
| | Ser Phe Ile Ser Val Ile Ala Leu Ile Met Ser His Ile Phe His Ala | | | |
| | 115 | 120 | 125 | |
| 20 | Lys Ala Ser Val Asp Tyr Tyr Leu Val Leu Ile Gly Ala Ser Met | | | |
| | 130 | 135 | 140 | |
| | Tyr Phe Pro Val Ile Tyr Trp Ile Ser Gly His Lys Gly Ser His Tyr | | | |
| | 145 | 150 | 155 | 160 |
| 25 | Phe Gly Asp Met Pro Ser Ser Thr Arg Ile Lys Leu Gly Val Val Ser | | | |
| | 165 | 170 | 175 | |
| | Phe Phe Glu Trp Gly Cys Ala Ala Ala Phe Ile Ile Ile Gly Tyr | | | |
| | 180 | 185 | 190 | |
| 30 | Leu Met Gly Ile His Leu Pro Val Tyr Lys Ile Leu Pro Leu Phe Cys | | | |
| | 195 | 200 | 205 | |
| | Ile Gly Cys Ala Val Gly Ile Val Ser Leu Ile Pro Gly Gly Leu Gly | | | |
| | 210 | 215 | 220 | |
| 35 | Ser Phe Glu Leu Val Leu Phe Thr Gly Phe Ala Ala Glu Gly Leu Pro | | | |
| | 225 | 230 | 235 | 240 |
| | Lys Glu Thr Val Val Ala Trp Leu Leu Leu Tyr Arg Leu Ala Tyr Tyr | | | |
| | 245 | 250 | 255 | |
| 40 | Ile Ile Pro Phe Phe Ala Gly Ile Tyr Phe Phe Ile His Tyr Leu Gly | | | |
| | 260 | 265 | 270 | |
| | Ser Gln Ile Asn Gln Arg Tyr Glu Asn Val Pro Lys Glu Leu Val Ser | | | |
| | 275 | 280 | 285 | |
| | Thr Val Leu Gln Thr Met Val Ser His Leu Met Arg Ile Leu Gly Ala | | | |
| | 290 | 295 | 300 | |
| 45 | Phe Leu Ile Phe Ser Thr Ala Phe Phe Glu Asn Ile Thr Tyr Ile Met | | | |
| | 305 | 310 | 315 | 320 |
| | Trp Leu Gln Lys Leu Gly Leu Asp Pro Leu Gln Glu Gln Met Leu Trp | | | |
| | 325 | 330 | 335 | |
| 50 | Gln Phe Pro Gly Leu Leu Leu Gly Val Cys Phe Ile Leu Leu Ala Arg | | | |
| | 340 | 345 | 350 | |
| | Thr Ile Asp Gln Lys Val Lys Asn Ala Phe Pro Ile Ala Ile Ile Trp | | | |
| | 355 | 360 | 365 | |
| 55 | Ile Thr Leu Thr Leu Phe Tyr Leu Asn Leu Gly His Ile Ser Trp Arg | | | |
| | 370 | 375 | 380 | |
| | Leu Ser Phe Trp Phe Ile Leu Leu Leu Gly Leu Leu Val Ile Lys | | | |
| | 385 | 390 | 395 | 400 |
| | Pro Thr Leu Tyr Lys Lys Gln Phe Ile Tyr Ser Trp Glu Glu Arg Ile | | | |
| | 405 | 410 | 415 | |
| 60 | Lys Asp Gly Ile Ile Ile Val Ser Leu Met Gly Val Leu Phe Tyr Ile | | | |
| | 420 | 425 | 430 | |

ES 2 278 436 T3

| | | | | |
|----|---|-----|-----|-----|
| | Ala Gly Leu Leu Phe Pro Ile Arg Ala His Ile Thr Gly Gly Ser Ile | | | |
| 5 | 435 | 440 | 445 | |
| | Glu Arg Leu His Tyr Ile Ile Ala Trp Glu Pro Ile Ala Leu Ala Thr | | | |
| | 450 | 455 | 460 | |
| | Leu Ile Leu Thr Leu Val Tyr Leu Cys Leu Val Lys Ile Leu Gln Gly | | | |
| | 465 | 470 | 475 | 480 |
| 10 | Lys Ser Cys Gln Ile Gly Asp Val Phe Asn Val Asp Arg Tyr Lys Lys | | | |
| | 485 | 490 | 495 | |
| | Leu Leu Gln Ala Tyr Gly Gly Ser Ser Asp Ser Gly Leu Ala Phe Leu | | | |
| | 500 | 505 | 510 | |
| | Asn Asp Lys Arg Leu Tyr Trp Tyr Gln Lys Asn Gly Glu Asp Cys Val | | | |
| | 515 | 520 | 525 | |
| 15 | Ala Phe Gln Phe Val Ile Val Asn Asn Lys Cys Leu Ile Met Gly Glu | | | |
| | 530 | 535 | 540 | |
| | Pro Ala Gly Asp Asp Thr Tyr Ile Arg Glu Ala Ile Glu Ser Phe Ile | | | |
| | 545 | 550 | 555 | 560 |
| 20 | Asp Asp Ala Asp Lys Leu Asp Tyr Asp Leu Val Phe Tyr Ser Ile Gly | | | |
| | 565 | 570 | 575 | |
| | Gln Lys Leu Thr Leu Leu His Glu Tyr Gly Phe Asp Phe Met Lys | | | |
| | 580 | 585 | 590 | |
| | Val Gly Glu Asp Ala Leu Val Asn Leu Glu Thr Phe Thr Leu Lys Gly | | | |
| | 595 | 600 | 605 | |
| 25 | Asn Lys Tyr Lys Pro Phe Arg Asn Ala Leu Asn Arg Val Glu Lys Asp | | | |
| | 610 | 615 | 620 | |
| | Gly Phe Tyr Phe Glu Val Val Gln Ser Pro His Ser Gln Glu Leu Leu | | | |
| | 625 | 630 | 635 | 640 |
| 30 | Asn Ser Leu Glu Glu Ile Ser Asn Thr Trp Leu Glu Gly Arg Pro Glu | | | |
| | 645 | 650 | 655 | |
| | Lys Gly Phe Ser Leu Gly Tyr Phe Asn Lys Asp Tyr Phe Gln Gln Ala | | | |
| | 660 | 665 | 670 | |
| 35 | Pro Ile Ala Leu Val Lys Asn Ala Glu His Glu Val Val Ala Phe Ala | | | |
| | 675 | 680 | 685 | |
| | Asn Ile Met Pro Asn Tyr Glu Lys Ser Ile Ile Ser Ile Asp Leu Met | | | |
| | 690 | 695 | 700 | |
| 40 | Arg His Asp Lys Gln Lys Ile Pro Asn Gly Val Met Asp Phe Leu Phe | | | |
| | 705 | 710 | 715 | 720 |
| | Leu Ser Leu Phe Ser Tyr Tyr Gln Glu Lys Gly Tyr His Tyr Phe Asp | | | |
| | 725 | 730 | 735 | |
| | Leu Gly Met Ala Pro Leu Ser Gly Val Gly Arg Val Glu Thr Ser Phe | | | |
| | 740 | 745 | 750 | |
| 45 | Ala Lys Glu Arg Met Ala Tyr Leu Val Tyr His Phe Gly Ser His Phe | | | |
| | 755 | 760 | 765 | |
| | Tyr Ser Phe Asn Gly Leu His Lys Tyr Lys Lys Lys Phe Thr Pro Leu | | | |
| | 770 | 775 | 780 | |
| 50 | Trp Ser Glu Arg Tyr Ile Ser Cys Ser Arg Ser Ser Trp Leu Ile Cys | | | |
| | 785 | 790 | 795 | 800 |
| | Ala Ile Cys Ala Leu Leu Met Glu Asp Ser Lys Ile Lys Ile Val Lys | | | |
| | 805 | 810 | 815 | |
| 55 | <210> 6 | | | |
| | <211> 518 | | | |
| | <212> PRT | | | |
| 60 | <213> Streptococcos | | | |

ES 2 278 436 T3

<400> 6

| | | | | | |
|----|---|-----|-----|-----|-----|
| 5 | Met Arg Ile Leu Gly Ala Phe Leu Ile Phe Ser Thr Ala Phe Phe Glu | 1 | 5 | 10 | 15 |
| | Asn Ile Thr Tyr Ile Met Trp Leu Gln Lys Leu Gly Leu Asp Pro Leu | 20 | 25 | 30 | |
| | Gln Glu Gln Met Leu Trp Gln Phe Pro Gly Leu Leu Leu Gly Val Cys | 35 | 40 | 45 | |
| 10 | Phe Ile Leu Leu Ala Arg Thr Ile Asp Gln Lys Val Lys Asn Ala Phe | 50 | 55 | 60 | |
| | Pro Ile Ala Ile Ile Trp Ile Thr Leu Thr Leu Phe Tyr Leu Asn Leu | 65 | 70 | 75 | 80 |
| 15 | Gly His Ile Ser Trp Arg Leu Ser Phe Trp Phe Ile Leu Leu Leu | 85 | 90 | 95 | |
| | Gly Leu Leu Val Ile Lys Pro Thr Leu Tyr Lys Lys Gln Phe Ile Tyr | 100 | 105 | 110 | |
| 20 | Ser Trp Glu Glu Arg Ile Lys Asp Gly Ile Ile Val Ser Leu Met | 115 | 120 | 125 | |
| | Gly Val Leu Phe Tyr Ile Ala Gly Leu Leu Phe Pro Ile Arg Ala His | 130 | 135 | 140 | |
| 25 | Ile Thr Gly Gly Ser Ile Glu Arg Leu His Tyr Ile Ile Ala Trp Glu | 145 | 150 | 155 | 160 |
| | Pro Ile Ala Leu Ala Thr Leu Ile Leu Thr Leu Val Tyr Leu Cys Leu | 165 | 170 | 175 | |
| | Val Lys Ile Leu Gln Gly Lys Ser Cys Gln Ile Gly Asp Val Phe Asn | 180 | 185 | 190 | |
| 30 | Val Asp Arg Tyr Lys Lys Leu Leu Gln Ala Tyr Gly Gly Ser Ser Asp | 195 | 200 | 205 | |
| | Ser Gly Leu Ala Phe Leu Asn Asp Lys Arg Leu Tyr Trp Tyr Gln Lys | 210 | 215 | 220 | |
| 35 | Asn Gly Glu Asp Cys Val Ala Phe Gln Phe Val Ile Val Asn Asn Lys | 225 | 230 | 235 | 240 |
| | Cys Leu Ile Met Gly Glu Pro Ala Gly Asp Asp Thr Tyr Ile Arg Glu | 245 | 250 | 255 | |
| | Ala Ile Glu Ser Phe Ile Asp Asp Ala Asp Lys Leu Asp Tyr Asp Leu | 260 | 265 | 270 | |
| 40 | Val Phe Tyr Ser Ile Gly Gln Lys Leu Thr Leu Leu Leu His Glu Tyr | 275 | 280 | 285 | |
| | Gly Phe Asp Phe Met Lys Val Gly Glu Asp Ala Leu Val Asn Leu Glu | 290 | 295 | 300 | |
| 45 | Thr Phe Thr Leu Lys Gly Asn Lys Tyr Lys Pro Phe Arg Asn Ala Leu | 305 | 310 | 315 | 320 |
| | Asn Arg Val Glu Lys Asp Gly Phe Tyr Phe Glu Val Val Gln Ser Pro | 325 | 330 | 335 | |
| 50 | His Ser Gln Glu Leu Leu Asn Ser Leu Glu Glu Ile Ser Asn Thr Trp | 340 | 345 | 350 | |
| | Leu Glu Gly Arg Pro Glu Lys Gly Phe Ser Leu Gly Tyr Phe Asn Lys | 355 | 360 | 365 | |
| 55 | Asp Tyr Phe Gln Gln Ala Pro Ile Ala Leu Val Lys Asn Ala Glu His | 370 | 375 | 380 | |
| | Glu Val Val Ala Phe Ala Asn Ile Met Pro Asn Tyr Glu Lys Ser Ile | 385 | 390 | 395 | 400 |
| | Ile Ser Ile Asp Leu Met Arg His Asp Lys Gln Lys Ile Pro Asn Gly | 405 | 410 | 415 | |
| 60 | Val Met Asp Phe Leu Phe Leu Ser Leu Phe Ser Tyr Tyr Gln Glu Lys | 420 | 425 | 430 | |
| | Gly Tyr His Tyr Phe Asp Leu Gly Met Ala Pro Leu Ser Gly Val Gly | 435 | 440 | 445 | |

ES 2 278 436 T3

Arg Val Glu Thr Ser Phe Ala Lys Glu Arg Met Ala Tyr Leu Val Tyr
 450 455 460
 His Phe Gly Ser His Phe Tyr Ser Phe Asn Gly Leu His Lys Tyr Lys
 465 470 475 480
 Lys Lys Phe Thr Pro Leu Trp Ser Glu Arg Tyr Ile Ser Cys Ser Arg
 485 490 495
 Ser Ser Trp Leu Ile Cys Ala Ile Cys Ala Leu Leu Met Glu Asp Ser
 500 505 510
 10 Lys Ile Lys Ile Val Lys
 515

<210> 7
 15 <211> 5126
 <212> Adn
 <213> Estreptococos

20 <220>
 <221> CDS
 <222> (1)...(687)

25 <221> CDS
 <222> (701)...(2557)

30 <221> CDS
 <222> (2566)...(3036)

 <221> CDS
 <222> (3106)...(4842)

35 <221> CDS
 <222> (4850)...(5125)

40 <400> 7

| | | |
|----|---|-----|
| | aat ttt gat atc gaa aca aca act ttt gag gca atg aaa aag cac gcg | 48 |
| | Asn Phe Asp Ile Glu Thr Thr Phe Glu Ala Met Lys Lys His Ala | |
| 45 | 1 5 10 15 | |
| | tca tta ttg gag aaa ata tcg gtt gag cgt tct ttt att gaa ttt gat | 96 |
| | Ser Leu Leu Glu Lys Ile Ser Val Glu Arg Ser Phe Ile Glu Phe Asp | |
| | 20 25 30 | |
| 50 | aaa ctt cta tta gca cct tat tgg cgt aaa gga atg ctg gca cta ata | 144 |
| | Lys Leu Leu Ala Pro Tyr Trp Arg Lys Gly Met Leu Ala Leu Ile | |
| | 35 40 45 | |
| 55 | gat agt cat gct ttt aat tat cta cca tgc tta aaa aat agg gaa tta | 192 |
| | Asp Ser His Ala Phe Asn Tyr Leu Pro Cys Leu Lys Asn Arg Glu Leu | |
| | 50 55 60 | |
| 60 | caa tta agc gcc ttt ttg tcc cag tta gat aaa gat ttt tta ttt gag | 240 |
| | Gln Leu Ser Ala Phe Leu Ser Gln Leu Asp Lys Asp Phe Leu Phe Glu | |
| | 65 70 75 80 | |
| 65 | aca tca gaa caa gct tgg gca tca ctc atc ttg agt atg gaa gtt gaa | 288 |
| | Thr Ser Glu Gln Ala Trp Ala Ser Leu Ile Leu Ser Met Glu Val Glu | |
| | 85 90 95 | |

ES 2 278 436 T3

| | | |
|----|---|-----|
| | cac aca aag act ttt tta aaa aaa tgg aag aca tca act cac ttt caa | 336 |
| | His Thr Lys Thr Phe Leu Lys Lys Trp Lys Thr Ser Thr His Phe Gln | |
| 5 | 100 105 110 | |
| | aaa gat gtt gag cat ata gtg gat gtt tat cgt att cgt gaa caa atg | 384 |
| | Lys Asp Val Glu His Ile Val Asp Val Tyr Arg Ile Arg Glu Gln Met | |
| | 115 120 125 | |
| 10 | gga ttg gct aaa gaa cat ctt tat cgt tat gga aaa act ata ata aaa | 432 |
| | Gly Leu Ala Lys Glu His Leu Tyr Arg Tyr Gly Lys Thr Ile Ile Lys | |
| | 130 135 140 | |
| 15 | caa gcg gaa ggt att cgc aaa gca aga ggc ttg atg gtt gat ttc gaa | 480 |
| | Gln Ala Glu Gly Ile Arg Lys Ala Arg Gly Leu Met Val Asp Phe Glu | |
| | 145 150 155 160 | |
| 20 | aaa ata gaa caa cta gat agt gag tta gca atc cat gat agg cat gag | 528 |
| | Lys Ile Glu Gln Leu Asp Ser Glu Leu Ala Ile His Asp Arg His Glu | |
| | 165 170 175 | |
| 25 | ata gtt gtc aat ggt ggc acc tta atc aag aaa tta gga ata aaa cct | 576 |
| | Ile Val Val Asn Gly Gly Thr Leu Ile Lys Lys Leu Gly Ile Lys Pro | |
| | 180 185 190 | |
| 30 | ggt cca cag atg gga gat att atc tct caa att gaa tta gcc att gtt | 624 |
| | Gly Pro Gln Met Gly Asp Ile Ile Ser Gln Ile Glu Leu Ala Ile Val | |
| | 195 200 205 | |
| 35 | tta gga caa ctg att aat gaa gaa gag gct att tta cat ttt gtt aag | 672 |
| | Leu Gly Gln Leu Ile Asn Glu Glu Ala Ile Leu His Phe Val Lys | |
| | 210 215 220 | |
| 40 | cag tac ttg atg gat tagagaggat tat atg agc gat ttt tta gta gat | 721 |
| | Gln Tyr Leu Met Asp Met Ser Asp Phe Leu Val Asp | |
| | 225 230 235 | |
| 45 | gga ttg act aag tcg gtt ggt gat aag acg gtc ttt agt aat gtt tca | 769 |
| | Gly Leu Thr Lys Ser Val Gly Asp Lys Thr Val Phe Ser Asn Val Ser | |
| | 240 245 250 | |
| 50 | ttt atc atc cat agt tta gac cgt att ggg att att ggt gtc aat gga | 817 |
| | Phe Ile Ile His Ser Leu Asp Arg Ile Gly Ile Ile Gly Val Asn Gly | |
| | 255 260 265 | |
| 55 | act gga aag aca aca cta tta gat gtt att tcg ggt gaa tta ggt ttt | 865 |
| | Thr Gly Lys Thr Thr Leu Leu Asp Val Ile Ser Gly Glu Leu Gly Phe | |
| | 270 275 280 | |
| 60 | gat ggt gat cgt tcc cct ttt tca tca gct aat gat tat aag att gct | 913 |
| | Asp Gly Asp Arg Ser Pro Phe Ser Ser Ala Asn Asp Tyr Lys Ile Ala | |
| | 285 290 295 300 | |
| | tat tta aaa caa gaa cca gac ttt gat gat tct cag aca att ttg gac | 961 |
| | Tyr Leu Lys Gln Glu Pro Asp Phe Asp Asp Ser Gln Thr Ile Leu Asp | |
| | 305 310 315 | |

ES 2 278 436 T3

| | | | |
|----|---|-----|------|
| | acc gta ctt tct tct gac tta aga gag atg gct tta att aaa gaa tat | | 1009 |
| | Thr Val Leu Ser Ser Asp Leu Arg Glu Met Ala Leu Ile Lys Glu Tyr | | |
| | 320 | 325 | 330 |
| 5 | gaa tta ttg ctt aat cac tac gaa gaa agt aag caa tca cgt cta gag | | 1057 |
| | Glu Leu Leu Leu Asn His Tyr Glu Glu Ser Lys Gln Ser Arg Leu Glu | | |
| | 335 | 340 | 345 |
| 10 | aaa gta atg gca gaa atg gat tct tta gat gct tgg tct att gag agc | | 1105 |
| | Lys Val Met Ala Glu Met Asp Ser Leu Asp Ala Trp Ser Ile Glu Ser | | |
| | 350 | 355 | 360 |
| 15 | gaa gtc aaa aca gta tta tcc aaa tta ggt att act gat ttg cag ttg | | 1153 |
| | Glu Val Lys Thr Val Leu Ser Lys Leu Gly Ile Thr Asp Leu Gln Leu | | |
| | 365 | 370 | 375 |
| 20 | tcg gtt ggt gaa tta tca gga gga tta cga aga cgt gtt caa tta gcg | | 1201 |
| | Ser Val Gly Glu Leu Ser Gly Gly Leu Arg Arg Arg Val Gln Leu Ala | | |
| | 385 | 390 | 395 |
| 25 | caa gta tta tta aat gat gca gat tta ttg ctc tta gac gaa cct act | | 1249 |
| | Gln Val Leu Leu Asn Asp Ala Asp Leu Leu Leu Asp Glu Pro Thr | | |
| | 400 | 405 | 410 |
| 30 | aac cac tta gat att gac act att gca ttg tta acg aat ttt ttg aaa | | 1297 |
| | Asn His Leu Asp Ile Asp Thr Ile Ala Trp Leu Thr Asn Phe Leu Lys | | |
| | 415 | 420 | 425 |
| 35 | aat agt aaa aag aca gtg ctt ttt ata act cat gat cgt tat ttt cta | | 1345 |
| | Asn Ser Lys Lys Thr Val Leu Phe Ile Thr His Asp Arg Tyr Phe Leu | | |
| | 430 | 435 | 440 |
| 40 | gac aat gtt gca aca cgt att ttt gaa tta gat aag gca cag att aca | | 1393 |
| | Asp Asn Val Ala Thr Arg Ile Phe Glu Leu Asp Lys Ala Gln Ile Thr | | |
| | 445 | 450 | 455 |
| | 460 | | |
| 45 | gaa tat caa ggc aat tat cag gat tat gtc cga ctt cgt gca gaa caa | | 1441 |
| | Glu Tyr Gln Gly Asn Tyr Gln Asp Tyr Val Arg Leu Arg Ala Glu Gln | | |
| | 465 | 470 | 475 |
| 50 | gac gag cgt gat gct agt tta cat aaa aag aaa cag ctt tat aaa | | 1489 |
| | Asp Glu Arg Asp Ala Ala Ser Leu His Lys Lys Lys Gln Leu Tyr Lys | | |
| | 480 | 485 | 490 |
| 55 | cag gaa cta gct ttg atg cgt act cag cca caa gct cgt gca acg aaa | | 1537 |
| | Gln Glu Leu Ala Trp Met Arg Thr Gln Pro Gln Ala Arg Ala Thr Lys | | |
| | 495 | 500 | 505 |
| | 510 | | |
| 60 | caa cag gct cgt att aat cgt ttt caa aat cta aaa aac gat tta cac | | 1585 |
| | Gln Gln Ala Arg Ile Asn Arg Phe Gln Asn Leu Lys Asn Asp Leu His | | |
| | 515 | 520 | |
| | 525 | | |
| | 530 | 535 | 540 |

ES 2 278 436 T3

| | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|------|
| att | ggg | aaa | aag | gtt | att | aat | ttt | gaa | aat | gtc | tct | ttt | tct | tac | cca | 1681 |
| Ile | Gly | Lys | Lys | Val | Ile | Asn | Phe | Glu | Asn | Val | Ser | Phe | Ser | Tyr | Pro | |
| 545 | | | | | | | | 550 | | | | | | 555 | | |
| 5 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| gat | aaa | tct | atc | ttg | aaa | gac | ttt | aat | ttg | tta | att | caa | aat | aaa | gac | 1729 |
| Asp | Lys | Ser | Ile | Leu | Lys | Asp | Phe | Asn | Leu | Leu | Ile | Gln | Asn | Lys | Asp | |
| 560 | | | | | | | | 565 | | | | | | 570 | | |
| 10 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| cgt | att | ggc | atc | gtt | gga | gat | aat | ggt | gtt | gga | aag | tca | acc | tta | ctt | 1777 |
| Arg | Ile | Gly | Ile | Val | Gly | Asp | Asn | Gly | Val | Gly | Lys | Ser | Thr | Leu | Leu | |
| 575 | | | | | | | | 580 | | | | | | 585 | | |
| 15 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| aat | tta | att | gtt | caa | gat | tta | cag | ccg | gat | tcg | ggt | aat | gtc | tct | att | 1825 |
| Asn | Leu | Ile | Val | Gln | Asp | Leu | Gln | Pro | Asp | Ser | Gly | Asn | Val | Ser | Ile | |
| 590 | | | | | | | | 595 | | | | | | 600 | | |
| 20 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ggt | gaa | acg | ata | cgt | gta | ggt | tac | ttt | tca | caa | caa | ctt | cat | aat | atg | 1873 |
| Gly | Glu | Thr | Ile | Arg | Val | Gly | Tyr | Phe | Ser | Gln | Gln | Leu | His | Asn | Met | |
| 605 | | | | | | | | 610 | | | | | | 620 | | |
| 25 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| gat | ggc | tca | aaa | cgt | gtt | att | aat | tat | ttg | caa | gag | gtt | gca | gat | gag | 1921 |
| Asp | Gly | Ser | Lys | Arg | Val | Ile | Asn | Tyr | Leu | Gln | Glu | Val | Ala | Asp | Glu | |
| 625 | | | | | | | | 630 | | | | | | 635 | | |
| 30 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| gtt | aaa | act | agt | gtc | ggt | aca | aca | agt | gtg | aca | gaa | cta | ttg | gaa | caa | 1969 |
| Val | Lys | Thr | Ser | Val | Gly | Thr | Ser | Val | Thr | Glu | Leu | Leu | Glu | Gln | | |
| 640 | | | | | | | | 645 | | | | | | 650 | | |
| 35 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ttt | ctc | ttt | cca | cgt | tcg | aca | cat | gga | aca | caa | att | gca | aaa | tta | tca | 2017 |
| Phe | Leu | Phe | Pro | Arg | Ser | Thr | His | Gly | Thr | Gln | Ile | Ala | Lys | Leu | Ser | |
| 655 | | | | | | | | 660 | | | | | | 665 | | |
| 40 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ggt | ggt | gag | aaa | aaa | aga | ctt | tac | ctt | tta | aaa | atc | ctg | att | gaa | aag | 2065 |
| Gly | Gly | Glu | Lys | Lys | Arg | Leu | Tyr | Leu | Leu | Lys | Ile | Ile | Glu | Lys | | |
| 670 | | | | | | | | 675 | | | | | | 680 | | |
| 45 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| aca | tta | act | gtt | ctt | gaa | aat | ttt | tta | caa | ggc | ttt | ggt | ggt | cct | gtg | 2161 |
| Thr | Leu | Thr | Val | Leu | Glu | Asn | Phe | Leu | Gln | Gly | Phe | Gly | Gly | Pro | Val | |
| 705 | | | | | | | | 710 | | | | | | 715 | | |
| 50 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| att | aca | gtt | agt | cac | gat | cgt | tac | ttt | tta | gat | aaa | gtg | gct | aat | aaa | 2209 |
| Ile | Thr | Val | Ser | His | Asp | Arg | Tyr | Phe | Leu | Asp | Lys | Val | Ala | Asn | Lys | |
| 720 | | | | | | | | 725 | | | | | | 730 | | |
| 55 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| att | att | gct | ttt | gaa | aat | gac | gat | atc | cgt | gaa | ttt | ttt | ggt | aat | tat | 2257 |
| Ile | Ile | Ala | Phe | Glu | Asp | Asn | Asp | Ile | Arg | Glu | Phe | Phe | Gly | Asn | Tyr | |
| 735 | | | | | | | | 740 | | | | | | 745 | | |
| 60 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| act | gat | tat | tta | gat | gaa | aaa | gca | ttt | aat | gag | caa | aat | aat | gaa | gtt | 2305 |
| Thr | Asp | Tyr | Leu | Asp | Glu | Lys | Ala | Phe | Asn | Glu | Gln | Asn | Asn | Glu | Val | |
| 750 | | | | | | | | 755 | | | | | | 760 | | |

ES 2 278 436 T3

| | | |
|----|--|------|
| | atc agt aaa aaa gag agt acc aag aca agt cgt gaa aag caa agt cgt Ile Ser Lys Lys Glu Ser Thr Lys Thr Ser Arg Glu Lys Gln Ser Arg 765 770 775 780 | 2353 |
| 5 | aaa aga atg tct tac ttt gaa aaa caa gaa tgg gcg aca att gaa gac Lys Arg Met Ser Tyr Phe Glu Lys Gln Glu Trp Ala Thr Ile Glu Asp 785 790 795 | 2401 |
| 10 | gat att atg ata ttg gaa aat act atc act cgt ata gaa aat gat atg Asp Ile Met Ile Leu Glu Asn Thr Ile Thr Arg Ile Glu Asn Asp Met 800 805 810 | 2449 |
| 15 | caa aca tgt ggt agt gat ttt aca agg tta tct gat tta caa aag gaa Gln Thr Cys Gly Ser Asp Phe Thr Arg Leu Ser Asp Leu Gln Lys Glu 815 820 825 | 2497 |
| 20 | tta gat gca aaa aat gaa gca ctt cta gaa aag tat gac cgt tat gag Leu Asp Ala Lys Asn Glu Ala Leu Leu Glu Lys Tyr Asp Arg Tyr Glu 830 835 840 | 2545 |
| 25 | tac ctt agt gag ttagacac atg att atc cgt ccg att att aaa aat gat Tyr Leu Ser Glu Leu Asp Thr Met Ile Ile Arg Pro Ile Ile Lys Asn Asp 845 850 855 860 | 2595 |
| 30 | gac caa gca gtt gca caa tta att cga caa agt tta cgc gcc tat gat Asp Gln Ala Val Ala Gln Leu Ile Arg Gln Ser Leu Arg Ala Tyr Asp 865 870 875 | 2643 |
| 35 | tta gat aaa cct gat aca gca tat tca gac cct cac tta gat cat ttg Leu Asp Lys Pro Asp Thr Ala Tyr Ser Asp Pro His Leu Asp His Leu 880 885 890 | 2691 |
| 40 | acc tca tac tac gaa aaa ata gag aag tca gga ttc ttt gtc att gag Thr Ser Tyr Glu Lys Ile Glu Lys Ser Gly Phe Phe Val Ile Glu 895 900 905 | 2739 |
| 45 | gag aga gat gag att att ggc tgt ggc ggc ttt ggt ccg ctg aaa aat Glu Arg Asp Glu Ile Ile Gly Cys Gly Phe Gly Pro Leu Lys Asn 910 915 920 925 | 2787 |
| 50 | cta att gca gag atg cag aag gtg tac att gca gaa cgt ttc cgt ggt Leu Ile Ala Glu Met Gln Lys Val Tyr Ile Ala Glu Arg Phe Arg Gly 930 935 940 | 2835 |
| 55 | aag ggg ctt gct act gat tta gtg aaa atg att gaa gta gaa gct cga Lys Gly Leu Ala Thr Asp Leu Val Lys Met Ile Glu Val Glu Ala Arg 945 950 955 | 2883 |
| 60 | aaa att ggg tat aga caa ctt tat tta gag aca gcc agt act ttg agt Lys Ile Gly Tyr Arg Gln Leu Tyr Leu Glu Thr Ala Ser Thr Leu Ser 960 965 970 | 2931 |
| 65 | agg gca act gcg gtt tat aag cat atg gga tat tgt gcc tta tcg caa Arg Ala Thr Ala Val Tyr Lys His Met Gly Tyr Cys Ala Leu Ser Gln 975 980 985 | 2979 |

ES 2 278 436 T3

| | | |
|----|---|------|
| 5 | cca ata gca aat gat caa ggt cac aca gct atg gat att tgg atg att Pro Ile Ala Asn Asp Gln Gly His Thr Ala Met Asp Ile Trp Met Ile 990 995 1000 1005 | 3027 |
| 10 | aaa gat tta taagttgaaa gtggatttagt gaacatggat taattatccc Lys Asp Leu | 3076 |
| 15 | gagataaagag gaaagaaaaag gagacatat atg gca tat att tgg tct tat ttg Met Ala Tyr Ile Trp Ser Tyr Leu 1010 1015 | 3129 |
| 20 | aaa agg tac ccc aat tgg tta tgg ctt gat tta cta gga gct atg ctt Lys Arg Tyr Pro Asn Trp Leu Trp Leu Asp Leu Leu Gly Ala Met Leu 1020 1025 1030 | 3177 |
| 25 | ttt gtg acg gtt atc cta gga atg ccc aca gcc tta gcg ggt atg att Phe Val Thr Val Ile Leu Gly Met Pro Thr Ala Leu Ala Gly Met Ile 1035 1040 1045 | 3225 |
| 30 | gat aat ggc gtt aca aaa ggt gat cgg act gga gtt tat ctg tgg acg Asp Asn Gly Val Thr Lys Gly Asp Arg Thr Gly Val Tyr Leu Trp Thr 1050 1055 1060 | 3273 |
| 35 | ttc atc atg ttt ata ttt gtt gta cta ggt att att ggg cgt att acg Phe Ile Met Phe Ile Phe Val Val Leu Gly Ile Ile Gly Arg Ile Thr 065 1070 1075 1080 | 3321 |
| 40 | atg gct tac gca tct agt cgc tta acg aca aca atg att aga gat atg Met Ala Tyr Ala Ser Ser Arg Leu Thr Thr Met Ile Arg Asp Met 1085 1090 1095 | 3369 |
| 45 | cgt aat gat atg tat gct aag ctt caa gaa tac tcc cat cat gaa tat Arg Asn Asp Met Tyr Ala Lys Leu Gln Glu Tyr Ser His His Glu Tyr 1100 1105 1110 | 3417 |
| 50 | gaa cag ata ggt gta tct tca cta gtg aca cgt atg aca agc gat act Glu Gln Ile Gly Val Ser Ser Leu Val Thr Arg Met Thr Ser Asp Thr 1115 1120 1125 | 3465 |
| 55 | ttt gtt ttg atg caa ttt gct gaa atg tct tta cgt tta ggc cta gta Phe Val Leu Met Gln Phe Ala Glu Met Ser Leu Arg Leu Gly Leu Val 1130 1135 1140 | 3513 |
| 60 | act cct atg gta atg att ttt agc gtg gtt atg ata cta att acg agt Thr Pro Met Val Met Ile Phe Ser Val Val Met Ile Leu Ile Thr Ser 1145 1150 1155 1160 | 3561 |
| 65 | cca tct ttg gct tgg ctt gta gcg gtt gcg atg cct ctt ttg gta gga Pro Ser Leu Ala Trp Leu Val Ala Val Ala Met Pro Leu Leu Val Gly 1165 1170 1175 | 3609 |
| 70 | gtc gtt tta tat gta gct ata aaa aca aaa cct tta tct gaa aga caa Val Val Leu Tyr Val Ala Ile Lys Thr Lys Pro Leu Ser Glu Arg Gln 1180 1185 1190 | 3657 |

ES 2 278 436 T3

| | | | |
|--|------|------|------|
| 1195 | 1200 | 1205 | 3705 |
| cag act atg ctt gat aaa atc aat caa tat gtt cgt gaa aat tta aca Gln Thr Met Leu Asp Lys Ile Asn Gln Tyr Val Arg Glu Asn Leu Thr | | | |
| 1210 1215 1220 | | | 3753 |
| ggg tta cgc gtt aga gcc ttt gca aga gag aat ttt caa tca caa Gly Leu Arg Val Val Arg Ala Phe Ala Arg Glu Asn Phe Gln Ser Gln | | | |
| 1225 1230 1235 1240 | | | 3801 |
| aaa ttt caa gtc gct aac caa cgt tac aca gat act tca act ggt ctt Lys Phe Gln Val Ala Asn Gln Arg Tyr Thr Asp Thr Ser Thr Gly Leu | | | |
| 1245 1250 1255 | | | 3849 |
| ttt aaa tta aca ggg cta aca gaa cca ctt ttc gtt caa att att att Phe Lys Leu Thr Gly Leu Thr Glu Pro Leu Phe Val Gln Ile Ile Ile | | | |
| 1260 1265 1270 | | | 3897 |
| gca atg att gtg gct atc gtt tgg ttc gct ttg gat ccc tta caa aga Ala Met Ile Val Ala Ile Val Trp Phe Ala Leu Asp Pro Leu Gln Arg | | | |
| 1275 1280 1285 | | | 3945 |
| tgt gct att aaa ata ggg gat tta gtt gct ttt atc gaa tat agc ttc Gly Ala Ile Lys Ile Gly Asp Leu Val Ala Phe Ile Glu Tyr Ser Phe | | | |
| 1290 1295 1300 | | | 3993 |
| cat gct ctc ttt tca ttt ttg cta ttt gcc aat ctt ttt act atg tat His Ala Leu Phe Ser Phe Leu Leu Phe Ala Asn Leu Phe Thr Met Tyr | | | |
| 1305 1310 1315 1320 | | | 4041 |
| cct cgt atg gtg gta tca agc cat cgt att aga gag gtg atg gat atg Pro Arg Met Val Val Ser Ser His Arg Ile Arg Glu Val Met Asp Met | | | |
| 1325 1330 1335 | | | 4089 |
| cca atc tct atc aat cct aat gcc gaa ggt gtt acg gat acg aaa ctt Pro Ile Ser Ile Asn Pro Asn Ala Glu Gly Val Thr Asp Thr Lys Leu | | | |
| 1340 1345 1350 | | | 4137 |
| aaa ggg cat tta gaa ttt gat aat gta aca ttc gct tat cca gga gaa Lys Gly His Leu Glu Phe Asp Asn Val Thr Phe Ala Tyr Pro Gly Glu | | | |
| 1355 1360 1365 | | | 4185 |
| aca gag agt ccc gtt ttg cat gat att tct ttt aaa gct aag cct gga Thr Glu Ser Pro Val Leu His Asp Ile Ser Phe Lys Ala Lys Pro Gly | | | |
| 1370 1375 1380 | | | 4233 |
| gaa aca att gct ttt att ggt tca aca ggt tca gga aaa tct tct ctt Glu Thr Ile Ala Phe Ile Gly Ser Thr Gly Ser Gly Lys Ser Ser Leu | | | |
| 1385 1390 1395 1400 | | | 4281 |
| gtt aat ttg att cca cgt ttt tat gat gtg aca ctt gga aaa atc tta Val Asn Leu Ile Pro Arg Phe Tyr Asp Val Thr Leu Gly Lys Ile Leu | | | |
| 1405 1410 1415 | | | 4329 |
| gta gat gga gtt gat gta aga gat tat aac ctt aaa tca ctt cgc caa Val Asp Gly Val Asp Val Arg Asp Tyr Asn Leu Lys Ser Leu Arg Gln | | | |

60

65

ES 2 278 436 T3

| | | | |
|----|---|-------------|------|
| | aag att gga ttt atc ccc caa aaa gct ctt tta ttt aca ggg aca ata | | 4377 |
| | Lys Ile Gly Phe Ile Pro Gln Lys Ala Leu Leu Phe Thr Gly Thr Ile | | |
| 5 | 1420 | 1425 | 1430 |
| | gga gag aat tta aaa tat gga aaa gct gat gct act att gat gat ctt | | 4425 |
| | Gly Glu Asn Leu Lys Tyr Gly Lys Ala Asp Ala Thr Ile Asp Asp Leu | | |
| | 1435 | 1440 | 1445 |
| 10 | aga caa gcg gtt gat att tct caa gct aaa gag ttt att gag agt cac | | 4473 |
| | Arg Gln Ala Val Asp Ile Ser Gln Ala Lys Glu Phe Ile Glu Ser His | | |
| | 1450 | 1455 | 1460 |
| 15 | caa gaa gcc ttt gaa acg cat tta gct gaa ggt ggg agc aat ctt tct | | 4521 |
| | Gln Glu Ala Phe Glu Thr His Leu Ala Glu Gly Ser Asn Leu Ser | | |
| | 1465 | 1470 | 1475 |
| 20 | ggg ggt caa aaa caa cgg tta tct att gct agg gct gtt gtt aaa gat | | 4569 |
| | Gly Gly Gln Lys Gln Arg Leu Ser Ile Ala Arg Ala Val Val Lys Asp | | |
| | 1485 | 1490 | 1495 |
| 25 | cca gat tta tat att ttt gat gat tca ttt tct gct ctc gat tat aag | | 4617 |
| | Pro Asp Leu Tyr Ile Phe Asp Asp Ser Phe Ser Ala Leu Asp Tyr Lys | | |
| | 1500 | 1505 | 1510 |
| 30 | aca gac gct act tta aga gcg cgt cta aaa gaa gta acc ggt gat tct | | 4665 |
| | Thr Asp Ala Thr Leu Arg Ala Arg Leu Lys Glu Val Thr Gly Asp Ser | | |
| | 1515 | 1520 | 1525 |
| 35 | aca gtt ttg ata gtt gct caa agg gtg ggt acg att atg gat gct gat | | 4713 |
| | Thr Val Leu Ile Val Ala Gln Arg Val Gly Thr Ile Met Asp Ala Asp | | |
| | 1530 | 1535 | 1540 |
| 40 | cag att att gtc ctt gat gaa ggc gaa att gtc ggt cgt ggt acc cac | | 4761 |
| | Gln Ile Ile Val Leu Asp Glu Gly Ile Val Gly Arg Gly Thr His | | |
| | 1545 | 1550 | 1555 |
| | 1560 | | |
| 45 | gct caa tta ata gaa aat aat gct att tat cgt gaa atc gct gag tca | | 4809 |
| | Ala Gln Leu Ile Glu Asn Asn Ala Ile Tyr Arg Glu Ile Ala Glu Ser | | |
| | 1565 | 1570 | 1575 |
| 50 | caa ctg aag aac caa aac tta tca gaa gga gag tgattgt atg aga aaa | | 4858 |
| | Gln Leu Lys Asn Gln Asn Leu Ser Glu Gly Glu | Met Arg Lys | |
| | 1580 | 1585 | 1590 |
| 55 | aaa tct gtt ttt ttg aga tta tgg tct tac cta act cgc tac aaa gct | | 4906 |
| | Lys Ser Val Phe Leu Arg Leu Trp Ser Tyr Leu Thr Arg Tyr Lys Ala | | |
| | 1595 | 1600 | 1605 |
| 60 | act ctt ttc tta gcg att ttt ttg aaa gtt tta tct agt ttt atg agt | | 4954 |
| | Thr Leu Phe Leu Ala Ile Phe Leu Lys Val Leu Ser Ser Phe Met Ser | | |
| | 1610 | 1615 | 1620 |
| | gtt ctg gag cct ttt att tta ggg tta gcg ata aca gag ttg act gct | | 5002 |
| | Val Leu Glu Pro Phe Ile Leu Gly Leu Ala Ile Thr Glu Leu Thr Ala | | |
| | 1625 | 1630 | 1635 |

ES 2 278 436 T3

| | | |
|----|---|------|
| 5 | aac ctt gtt gat atg gct aag gga gtt tct ggg gca gaa ttg aac gtt Asn Leu Val Asp Met Ala Lys Gly Val Ser Gly Ala Glu Leu Asn Val 1640 1645 1650 | 5050 |
| 10 | cct tat att gct ggt att ttg att att tat ttt ttc aga ggt gtt ttc Pro Tyr Ile Ala Gly Ile Leu Ile Ile Tyr Phe Phe Arg Gly Val Phe 1655 1660 1665 1670 | 5098 |
| 15 | tat gaa tta ggt tct tat ggc tca aat t Tyr Glu Leu Gly Ser Tyr Gly Ser Asn 1675 | 5126 |
| 20 | <210> 8 <211> 229 <212> PRT <213> Estreptococos | |
| 25 | Asn Phe Asp Ile Glu Thr Thr Phe Glu Ala Met Lys Lys His Ala 1 5 10 15 Ser Leu Leu Glu Lys Ile Ser Val Glu Arg Ser Phe Ile Glu Phe Asp 20 25 30 Lys Leu Leu Ala Pro Tyr Trp Arg Lys Gly Met Leu Ala Leu Ile 35 40 45 Asp Ser His Ala Phe Asn Tyr Leu Pro Cys Leu Lys Asn Arg Glu Leu 50 55 60 Gln Leu Ser Ala Phe Leu Ser Gln Leu Asp Lys Asp Phe Leu Phe Glu 65 70 75 80 30 35 40 45 Thr Ser Glu Gln Ala Trp Ala Ser Leu Ile Leu Ser Met Glu Val Glu 85 90 95 His Thr Lys Thr Phe Leu Lys Trp Lys Thr Ser Thr His Phe Gln 100 105 110 40 45 50 55 Lys Asp Val Glu His Ile Val Asp Val Tyr Arg Ile Arg Glu Gln Met 115 120 125 Gly Leu Ala Lys Glu His Leu Tyr Arg Tyr Gly Lys Thr Ile Ile Lys 130 135 140 Gln Ala Glu Gly Ile Arg Lys Ala Arg Gly Leu Met Val Asp Phe Glu 145 150 155 160 45 50 55 60 Lys Ile Glu Gln Leu Asp Ser Glu Leu Ala Ile His Asp Arg His Glu 165 170 175 Ile Val Val Asn Gly Gly Thr Leu Ile Lys Lys Leu Gly Ile Lys Pro 180 185 190 50 55 60 65 Gly Pro Gln Met Gly Asp Ile Ile Ser Gln Ile Glu Leu Ala Ile Val 195 200 205 Leu Gly Gln Leu Ile Asn Glu Glu Glu Ala Ile Leu His Phe Val Lys 210 215 220 55 60 65 70 Gln Tyr Leu Met Asp 225 | |
| 60 | <210> 9 <211> 622 <212> PRT <213> Estreptococos | |

ES 2 278 436 T3

<400> 9

| | | | | |
|----|---|-----|-----|-----|
| 5 | Met Ser Asp Phe Leu Val Asp Gly Leu Thr Lys Ser Val Gly Asp Lys | | | |
| | 1 | 5 | 10 | 15 |
| | Thr Val Phe Ser Asn Val Ser Phe Ile Ile His Ser Leu Asp Arg Ile | | | |
| | 20 | 25 | 30 | |
| 10 | Gly Ile Ile Gly Val Asn Gly Thr Gly Lys Thr Thr Leu Leu Asp Val | | | |
| | 35 | 40 | 45 | |
| | Ile Ser Gly Glu Leu Gly Phe Asp Gly Asp Arg Ser Pro Phe Ser Ser | | | |
| | 50 | 55 | 60 | |
| | Ala Asn Asp Tyr Lys Ile Ala Tyr Leu Lys Gln Glu Pro Asp Phe Asp | | | |
| | 65 | 70 | 75 | 80 |
| 15 | Asp Ser Gln Thr Ile Leu Asp Thr Val Leu Ser Ser Asp Leu Arg Glu | | | |
| | 85 | 90 | 95 | |
| | Met Ala Leu Ile Lys Glu Tyr Glu Leu Leu Asn His Tyr Glu Glu | | | |
| | 100 | 105 | 110 | |
| 20 | Ser Lys Gln Ser Arg Leu Glu Lys Val Met Ala Glu Met Asp Ser Leu | | | |
| | 115 | 120 | 125 | |
| | Asp Ala Trp Ser Ile Glu Ser Glu Val Lys Thr Val Leu Ser Lys Leu | | | |
| | 130 | 135 | 140 | |
| 25 | Gly Ile Thr Asp Leu Gln Leu Ser Val Gly Glu Leu Ser Gly Gly Leu | | | |
| | 145 | 150 | 155 | 160 |
| | Arg Arg Arg Val Gln Leu Ala Gln Val Leu Leu Asn Asp Ala Asp Leu | | | |
| | 165 | 170 | 175 | |
| | Leu Leu Leu Asp Glu Pro Thr Asn His Leu Asp Ile Asp Thr Ile Ala | | | |
| | 180 | 185 | 190 | |
| 30 | Trp Leu Thr Asn Phe Leu Lys Asn Ser Lys Lys Thr Val Leu Phe Ile | | | |
| | 195 | 200 | 205 | |
| | Thr His Asp Arg Tyr Phe Leu Asp Asn Val Ala Thr Arg Ile Phe Glu | | | |
| | 210 | 215 | 220 | |
| 35 | Leu Asp Lys Ala Gln Ile Thr Glu Tyr Gln Gly Asn Tyr Gln Asp Tyr | | | |
| | 225 | 230 | 235 | 240 |
| | Val Arg Leu Arg Ala Glu Gln Asp Glu Arg Asp Ala Ala Ser Leu His | | | |
| | 245 | 250 | 255 | |
| 40 | Lys Lys Lys Gln Leu Tyr Lys Gln Glu Leu Ala Trp Met Arg Thr Gln | | | |
| | 260 | 265 | 270 | |
| | Pro Gln Ala Arg Ala Thr Lys Gln Gln Ala Arg Ile Asn Arg Phe Gln | | | |
| | 275 | 280 | 285 | |
| | Asn Leu Lys Asn Asp Leu His Gln Thr Ser Asp Thr Ser Asp Leu Glu | | | |
| | 290 | 295 | 300 | |
| 45 | Met Thr Phe Glu Thr Ser Arg Ile Gly Lys Lys Val Ile Asn Phe Glu | | | |
| | 305 | 310 | 315 | 320 |
| | Asn Val Ser Phe Ser Tyr Pro Asp Lys Ser Ile Leu Lys Asp Phe Asn | | | |
| | 325 | 330 | 335 | |
| 50 | Leu Leu Ile Gln Asn Lys Asp Arg Ile Gly Ile Val Gly Asp Asn Gly | | | |
| | 340 | 345 | 350 | |
| | Val Gly Lys Ser Thr Leu Leu Asn Leu Ile Val Gln Asp Leu Gln Pro | | | |
| | 355 | 360 | 365 | |
| 55 | Asp Ser Gly Asn Val Ser Ile Gly Glu Thr Ile Arg Val Gly Tyr Phe | | | |
| | 370 | 375 | 380 | |
| | Ser Gln Gln Leu His Asn Met Asp Gly Ser Lys Arg Val Ile Asn Tyr | | | |
| | 385 | 390 | 395 | 400 |
| | Leu Gln Glu Val Ala Asp Glu Val Lys Thr Ser Val Gly Thr Thr Ser | | | |
| | 405 | 410 | 415 | |
| 60 | Val Thr Glu Leu Leu Glu Gln Phe Leu Phe Pro Arg Ser Thr His Gly | | | |
| | 420 | 425 | 430 | |

ES 2 278 436 T3

| | |
|----|--|
| 5 | Thr Gln Ile Ala Lys Leu Ser Gly Gly Glu Lys Lys Arg Leu Tyr Leu 435 440 445 |
| | Leu Lys Ile Leu Ile Glu Lys Pro Asn Val Leu Leu Leu Asp Glu Pro 450 455 460 |
| | Thr Asn Asp Leu Asp Ile Ala Thr Leu Thr Val Leu Glu Asn Phe Leu 465 470 475 480 |
| 10 | Gln Gly Phe Gly Gly Pro Val Ile Thr Val Ser His Asp Arg Tyr Phe 485 490 495 |
| | Leu Asp Lys Val Ala Asn Lys Ile Ile Ala Phe Glu Asp Asn Asp Ile 500 505 510 |
| | Arg Glu Phe Phe Gly Asn Tyr Thr Asp Tyr Leu Asp Glu Lys Ala Phe 515 520 525 |
| 15 | Asn Glu Gln Asn Asn Glu Val Ile Ser Lys Lys Glu Ser Thr Lys Thr 530 535 540 |
| | Ser Arg Glu Lys Gln Ser Arg Lys Arg Met Ser Tyr Phe Glu Lys Gln 545 550 555 560 |
| 20 | Glu Trp Ala Thr Ile Glu Asp Asp Ile Met Ile Leu Glu Asn Thr Ile 565 570 575 |
| | Thr Arg Ile Glu Asn Asp Met Gln Thr Cys Gly Ser Asp Phe Thr Arg 580 585 590 |
| 25 | Leu Ser Asp Leu Gln Lys Glu Leu Asp Ala Lys Asn Glu Ala Leu Leu 595 600 605 |
| | Glu Lys Tyr Asp Arg Tyr Glu Tyr Leu Ser Glu Leu Asp Thr 610 615 620 |

30 <210> 10
 <211> 157
 <212> PRT
 <213> Estreptococos
 35 <400> 10

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

65 <210> 11
<211> 579
<212> PRT
<213> Streptococos

ES 2 278 436 T3

<400> 11

| | | | | |
|----|---|-----|-----|-----|
| | Met Ala Tyr Ile Trp Ser Tyr Leu Lys Arg Tyr Pro Asn Trp Leu Trp | | | |
| 5 | 1 | 5 | 10 | 15 |
| | Leu Asp Leu Leu Gly Ala Met Leu Phe Val Thr Val Ile Leu Gly Met | | | |
| | 20 | 25 | 30 | |
| | Pro Thr Ala Leu Ala Gly Met Ile Asp Asn Gly Val Thr Lys Gly Asp | | | |
| 10 | 35 | 40 | 45 | |
| | Arg Thr Gly Val Tyr Leu Trp Thr Phe Ile Met Phe Ile Phe Val Val | | | |
| | 50 | 55 | 60 | |
| | Leu Gly Ile Ile Gly Arg Ile Thr Met Ala Tyr Ala Ser Ser Arg Leu | | | |
| | 65 | 70 | 75 | 80 |
| 15 | Thr Thr Thr Met Ile Arg Asp Met Arg Asn Asp Met Tyr Ala Lys Leu | | | |
| | 85 | 90 | 95 | |
| | Gln Glu Tyr Ser His His Glu Tyr Glu Gln Ile Gly Val Ser Ser Leu | | | |
| | 100 | 105 | 110 | |
| | Val Thr Arg Met Thr Ser Asp Thr Phe Val Leu Met Gln Phe Ala Glu | | | |
| 20 | 115 | 120 | 125 | |
| | Met Ser Leu Arg Leu Gly Leu Val Thr Pro Met Val Met Ile Phe Ser | | | |
| | 130 | 135 | 140 | |
| | Val Val Met Ile Leu Ile Thr Ser Pro Ser Leu Ala Trp Leu Val Ala | | | |
| 25 | 145 | 150 | 155 | 160 |
| | Val Ala Met Pro Leu Leu Val Gly Val Val Leu Tyr Val Ala Ile Lys | | | |
| | 165 | 170 | 175 | |
| | Thr Lys Pro Leu Ser Glu Arg Gln Gln Thr Met Leu Asp Lys Ile Asn | | | |
| | 180 | 185 | 190 | |
| 30 | Gln Tyr Val Arg Glu Asn Leu Thr Gly Leu Arg Val Val Arg Ala Phe | | | |
| | 195 | 200 | 205 | |
| | Ala Arg Glu Asn Phe Gln Ser Gln Lys Phe Gln Val Ala Asn Gln Arg | | | |
| | 210 | 215 | 220 | |
| 35 | Tyr Thr Asp Thr Ser Thr Gly Leu Phe Lys Leu Thr Gly Leu Thr Glu | | | |
| | 225 | 230 | 235 | 240 |
| | Pro Leu Phe Val Cln Ile Ile Ala Met Ile Val Ala Ile Val Trp | | | |
| | 245 | 250 | 255 | |
| | Phe Ala Leu Asp Pro Leu Gln Arg Gly Ala Ile Lys Ile Gly Asp Leu | | | |
| 40 | 260 | 265 | 270 | |
| | Val Ala Phe Ile Glu Tyr Ser Phe His Ala Leu Phe Ser Phe Leu Leu | | | |
| | 275 | 280 | 285 | |
| | Phe Ala Asn Leu Phe Thr Met Tyr Pro Arg Met Val Val Ser Ser His | | | |
| | 290 | 295 | 300 | |
| 45 | Arg Ile Arg Glu Val Met Asp Met Pro Ile Ser Ile Asn Pro Asn Ala | | | |
| | 305 | 310 | 315 | 320 |
| | Glu Gly Val Thr Asp Thr Lys Leu Lys Gly His Leu Glu Phe Asp Asn | | | |
| | 325 | 330 | 335 | |
| 50 | Val Thr Phe Ala Tyr Pro Gly Glu Thr Glu Ser Pro Val Leu His Asp | | | |
| | 340 | 345 | 350 | |
| | Ile Ser Phe Lys Ala Lys Pro Gly Glu Thr Ile Ala Phe Ile Gly Ser | | | |
| | 355 | 360 | 365 | |
| | Thr Gly Ser Gly Lys Ser Ser Leu Val Asn Leu Ile Prc Arg Phe Tyr | | | |
| 55 | 370 | 375 | 380 | |
| | Asp Val Thr Leu Gly Lys Ile Leu Val Asp Gly Val Asp Val Arg Asp | | | |
| | 385 | 390 | 395 | 400 |
| | Tyr Asn Leu Lys Ser Leu Arg Gln Lys Ile Gly Phe Ile Pro Gln Lys | | | |
| | 405 | 410 | 415 | |
| 60 | Ala Leu Leu Phe Thr Gly Thr Ile Gly Glu Asn Leu Lys Tyr Gly Lys | | | |
| | 420 | 425 | 430 | |

ES 2 278 436 T3

Ala Asp Ala Thr Ile Asp Asp Leu Arg Gln Ala Val Asp Ile Ser Gln
 435 440 445
 Ala Lys Glu Phe Ile Glu Ser His Gln Glu Ala Phe Glu Thr His Leu
 5 450 455 460
 Ala Glu Gly Gly Ser Asn Leu Ser Gly Gly Gln Lys Gln Arg Leu Ser
 465 470 475 480
 Ile Ala Arg Ala Val Val Lys Asp Pro Asp Leu Tyr Ile Phe Asp Asp
 10 485 490 495
 Ser Phe Ser Ala Leu Asp Tyr Lys Thr Asp Ala Thr Leu Arg Ala Arg
 500 505 510
 Leu Lys Glu Val Thr Gly Asp Ser Thr Val Leu Ile Val Ala Gln Arg
 15 515 520 525
 Val Gly Thr Ile Met Asp Ala Asp Gln Ile Ile Val Leu Asp Glu Gly
 530 535 540
 Glu Ile Val Gly Arg Gly Thr His Ala Gln Leu Ile Glu Asn Asn Ala
 545 550 555 560
 Ile Tyr Arg Glu Ile Ala Glu Ser Gln Leu Lys Asn Gln Asn Leu Ser
 20 565 570 575
 Glu Gly Glu

25 <210> 12

<211> 92

<212> PRT

<213> Estreptococos

30 <400> 12

Met Arg Lys Lys Ser Val Phe Leu Arg Leu Trp Ser Tyr Leu Thr Arg
 35 1 5 10 15
 Tyr Lys Ala Thr Leu Phe Leu Ala Ile Phe Leu Lys Val Leu Ser Ser
 20 25 30
 Phe Met Ser Val Leu Glu Pro Phe Ile Leu Gly Leu Ala Ile Thr Glu
 40 35 40 45
 Leu Thr Ala Asn Leu Val Asp Met Ala Lys Gly Val Ser Gly Ala Glu
 50 55 60
 Leu Asn Val Pro Tyr Ile Ala Gly Ile Leu Ile Ile Tyr Phe Phe Arg
 65 70 75 80
 Gly Val Phe Tyr Glu Leu Gly Ser Tyr Gly Ser Asn
 45 85 90

<210> 13

<211> 5215

50 <212> ADN

<213> Estreptococos

<220>

55 <221> CDS

<222> (3)...(122)

<221> CDS

60 <222> (133)...(2511)

<221> CDS

<222> (367)...(2511)

65 <221> CDS

<222> (2946)...(2716)

ES 2 278 436 T3

<223> de cadena complementaria

<221> CDS

5 <222> (3252)...(2995)

<223> de cadena complementaria

<221> CDS

10 <222> (3676)...(3299)

<223> de cadena complementaria

<221> CDS

15 <222> (4124)...(3837)

<223> de cadena complementaria

<221> CDS

20 <222> (5214)...(4351)

<223> de cadena complementaria

<400> 13

25

```

aa ttt gga agt gct cta tca aca gtt gaa gta aag gag att att agt 47
  Phe Gly Ser Ala Leu Ser Thr Val Glu Val Lys Glu Ile Ile Ser
    1           5           10          15

```

30 gaa gaa aac ata tgg tta tat cgg ctc agt tgc tgc cat ttt act agc 95
 Glu Glu Asn Ile Trp Leu Tyr Arg Leu Ser Cys Cys His Phe Thr Ser
 20 25 30

35 tac tca tat tgg aag tta cca act tgg taagcatcat atg ggt cta gca 144
 Tyr Ser Tyr Trp Lys Leu Pro Thr Trp Met Gly Leu Ala
 35 40

40 aca aag gac aat cag att gcc tat att gat gac agc aaa ggt aag gca 192
 Thr Lys Asp Asn Gln Ile Ala Tyr Ile Asp Asp Ser Lys Gly Lys Ala
 45 50 55 60

| | | |
|----|---|-----|
| 50 | ggc atc tct gct gaa cag atc gta gtc aaa att act gac caa ggc tat | 288 |
| | Gly Ile Ser Ala Glu Gln Ile Val Val Lys Ile Thr Asp Gln Gly Tyr | |
| | 80 85 90 | |

| | |
|---|-----|
| gtg acc tca cac ggt gac cat tat cat ttt tac aat ggg aaa gtt cct | 336 |
| Val Thr Ser His Gly Asp His Tyr His Phe Tyr Asn Gly Lys Val Pro | |
| 95 100 105 | |

| | |
|---|-----|
| tat gat gcg att att agt gaa gag ttg ttg atg acg gat cct aat tac | 384 |
| Tyr Asp Ala Ile Ile Ser Glu Glu Leu Leu Met Thr Asp Pro Asn Tyr | |
| 110 115 120 | |

```

cgt ttt aaa caa tca gac gtt atc aat gaa atc tta gac ggt tac gtt 432
Arg Phe Lys Gln Ser Asp Val Ile Asn Glu Ile Leu Asp Gly Tyr Val
125          130          135          140

```

ES 2 278 436 T3

| | | |
|----|---|------|
| | att aaa gtc aat ggc aac tat tat gtt tac ctc aag cca ggt agt aag Ile Lys Val Asn Gly Asn Tyr Tyr Val Tyr Leu Lys Pro Gly Ser Lys 145 150 155 | 480 |
| 5 | cgc aaa aac att cga acc aaa caa caa att gct gag caa gta gcc aaa Arg Lys Asn Ile Arg Thr Lys Gln Gln Ile Ala Glu Gln Val Ala Lys 160 165 170 | 528 |
| 10 | gga act aaa gaa gct aaa gaa aaa ggt tta gct caa gtg gcc cat ctc Gly Thr Lys Glu Ala Lys Glu Lys Gly Leu Ala Gln Val Ala His Leu 175 180 185 | 576 |
| 15 | agt aaa gaa gaa gtt gcg gca gtc aat gaa gca aaa aga caa gga cgc Ser Lys Glu Glu Val Ala Ala Val Asn Glu Ala Lys Arg Gln Gly Arg 190 195 200 | 624 |
| 20 | tat act aca gac gat ggc tat att ttt agt ccg aca gat atc att gat Tyr Thr Thr Asp Asp Gly Tyr Ile Phe Ser Pro Thr Asp Ile Ile Asp 205 210 215 220 | 672 |
| 25 | gat tta gga gat gct tat tta gta cct cat ggt aat cac tat cat tat Asp Leu Gly Asp Ala Tyr Leu Val Pro His Gly Asn His Tyr His Tyr 225 230 235 | 720 |
| 30 | att cct aaa aag gat ttg tct cca agt gag cta gct gct gca caa gcc Ile Pro Lys Lys Asp Leu Ser Pro Ser Glu Leu Ala Ala Gln Ala 240 245 250 | 768 |
| 35 | tac tgg agt caa aaa caa ggt cga ggt gct aga ccg tct gat tac cgc Tyr Trp Ser Gln Lys Gln Gly Arg Gly Ala Arg Pro Ser Asp Tyr Arg 255 260 265 | 816 |
| 40 | ccg aca cca gcc cca ggt cgt agg aaa gcc cca att cct gat gtg acg Pro Thr Pro Ala Pro Gly Arg Arg Lys Ala Pro Ile Pro Asp Val Thr 270 275 280 | 864 |
| 45 | cct aac cct gga caa ggt cat cag cca gat aac ggt ggc tat cat cca Pro Asn Pro Gly Gln Gly His Gln Pro Asp Asn Gly Gly Tyr His Pro 285 290 295 300 | 912 |
| 50 | gag ttt aaa gga aaa acc ttt aag gaa ctt tta gat caa cta cac cgt Glu Phe Lys Gly Lys Thr Phe Lys Glu Leu Leu Asp Gln Leu His Arg 320 325 330 | 960 |
| 55 | ctt gat tgg aaa tac cgt cat gtg gaa gaa gat ggg ttg att ttt gaa Leu Asp Leu Lys Tyr Arg His Val Glu Asp Gly Leu Ile Phe Glu 335 340 345 | 1008 |
| 60 | ccg act caa gtg atc aaa tca aac gct ttt ggg tat gtg gtg cct cat Pro Thr Gln Val Ile Lys Ser Asn Ala Phe Gly Tyr Val Val Pro His 350 355 360 | 1056 |
| | | 1104 |

ES 2 278 436 T3

| | | |
|----|---|------|
| 5 | gga gat cat tat cat att atc cca aga agt cag tta tca cct ctt gaa Gly Asp His Tyr His Ile Ile Pro Arg Ser Gln Leu Ser Pro Leu Glu 365 370 375 380 | 1152 |
| 10 | atg gaa tta gca gat cga tac tta gct ggc caa act gag gac aat gac Met Glu Leu Ala Asp Arg Tyr Leu Ala Gly Gln Thr Glu Asp Asn Asp 385 390 395 | 1200 |
| 15 | tca ggt tca gag cac tca aaa cca tca gat aaa gaa ggt aca cat acc Ser Gly Ser Glu His Ser Lys Pro Ser Asp Lys Glu Val Thr His Thr 400 405 410 | 1248 |
| 20 | ttt ctt ggt cat cgc atc aaa gct tac gga aaa ggc tta gat ggt aaa Phe Leu Gly His Arg Ile Lys Ala Tyr Gly Lys Gly Leu Asp Gly Lys 415 420 425 | 1296 |
| 25 | cca tat gat acg agt gat gct tat gtt ttt agt aaa gaa tcc att cat Pro Tyr Asp Thr Ser Asp Ala Tyr Val Phe Ser Lys Glu Ser Ile His 430 435 440 | 1344 |
| 30 | tca gtg gat aaa tca gga gtt aca gct aaa cac gga gat cat ttc cac Ser Val Asp Lys Ser Gly Val Thr Ala Lys His Gly Asp His Phe His 445 450 455 460 | 1392 |
| 35 | tat ata gga ttt gga gaa ctt gaa caa tat gag ttg gat gag gtc gct Tyr Ile Gly Phe Gly Glu Leu Glu Gln Tyr Glu Leu Asp Glu Val Ala 465 470 475 | 1440 |
| 40 | aac tgg gtg aaa gca aaa ggt caa gct gat gag ctt gct gct gct ttg Asn Trp Val Lys Ala Lys Gly Gln Ala Asp Glu Leu Ala Ala Leu 480 485 490 | 1488 |
| 45 | gat cag gaa caa ggc aaa gaa aaa cca ctc ttt gac act aaa aaa gtg Asp Gln Glu Gin Gly Lys Glu Lys Pro Leu Phe Asp Thr Lys Lys Val 495 500 505 | 1536 |
| 50 | agt cgc aaa gta aca aaa gat ggt aaa gtg ggc tat atg atc cca aaa Ser Arg Lys Val Thr Lys Asp Gly Lys Val Gly Tyr Met Met Pro Lys 510 515 520 | 1584 |
| 55 | gat ggt aag gac tat tcc tat gct cgt gat caa ctt gat ttg act cag Asp Gly Lys Asp Tyr Phe Tyr Ala Arg Asp Gln Leu Asp Leu Thr Gln 525 530 535 540 | 1632 |
| 60 | att gcc ttt gcc gaa caa gaa cta atg ctt aaa gat aag aag cat tac Ile Ala Phe Ala Glu Gln Glu Leu Met Leu Lys Asp Lys Lys His Tyr 545 550 555 | 1680 |
| 65 | cgt tat gac att gtt gac aca ggt att gag cca cga ctt gct gta gat Arg Tyr Asp Ile Val Asp Thr Gly Ile Glu Pro Arg Leu Ala Val Asp 560 565 570 | 1728 |
| 70 | gtg tca agt ctg ccg atg cat gct ggt aat gct act tac gat act gga Val Ser Ser Leu Pro Met His Ala Gly Asn Ala Thr Tyr Asp Thr Gly 575 580 585 | 1776 |

ES 2 278 436 T3

| | | |
|----|---|------|
| | agt tcg ttt gtt atc cca cat att gat cat atc cat gtc gtt ccg tat | 1824 |
| | Ser Ser Phe Val Ile Pro His Ile Asp His Ile His Val Val Pro Tyr | |
| | 590 595 600 | |
| 5 | tca tgg ttg acg cgc gat cag att gca aca gtc aag tat gtg atg caa | 1872 |
| | Ser Trp Leu Thr Arg Asp Gln Ile Ala Thr Val Lys Tyr Val Met Gln | |
| | 605 610 615 620 | |
| 10 | cac ccc gaa gtt cgt ccg gat gta tgg tct aag cca ggg cat gaa gag | 1920 |
| | His Pro Glu Val Arg Pro Asp Val Trp Ser Lys Pro Gly His Glu Glu | |
| | 625 630 635 | |
| 15 | tca ggt tcg gtc att cca aat gtt acg cct ctt gat aaa cgt gct ggt | 1968 |
| | Ser Gly Ser Val Ile Pro Asn Val Thr Pro Leu Asp Lys Arg Ala Gly | |
| | 640 645 650 | |
| 20 | atg cca aac tgg caa att atc cat tct gct gaa gaa gtt caa aaa gcc | 2016 |
| | Met Pro Asn Trp Gln Ile Ile His Ser Ala Glu Glu Val Gln Lys Ala | |
| | 655 660 665 | |
| 25 | cta gca gaa ggt cgt ttt gca aca cca gac ggc tat att ttc gat cca | 2064 |
| | Leu Ala Glu Gly Arg Phe Ala Thr Pro Asp Gly Tyr Ile Phe Asp Pro | |
| | 670 675 680 | |
| 30 | cga gat gtt ttg gcc aaa gaa act ttt gta tgg aaa gat ggc tcc ttt | 2112 |
| | Arg Asp Val Leu Ala Lys Glu Thr Phe Val Trp Lys Asp Gly Ser Phe | |
| | 685 690 695 700 | |
| 35 | agc atc cca aga gca gat ggc agt tca ttg aga acc att aat aaa tct | 2160 |
| | Ser Ile Pro Arg Ala Asp Gly Ser Ser Leu Arg Thr Ile Asn Lys Ser | |
| | 705 710 715 | |
| 40 | gat cta tcc caa ggt gag tgg caa caa gct caa gag tta ttg gca aag | 2208 |
| | Asp Leu Ser Gln Ala Glu Trp Gln Gln Ala Gln Glu Leu Leu Ala Lys | |
| | 720 725 730 | |
| 45 | aaa aat act ggt gat gct act gat acg gat aaa ccc aaa gaa aag caa | 2256 |
| | Lys Asn Thr Gly Asp Ala Thr Asp Thr Asp Lys Pro Lys Glu Lys Gln | |
| | 735 740 745 | |
| 50 | cag gca gat aag agc aat gaa aac caa cag cca agt gaa gcc agt aaa | 2304 |
| | Gln Ala Asp Lys Ser Asn Glu Asn Gln Gln Pro Ser Glu Ala Ser Lys | |
| | 750 755 760 | |
| 55 | gaa gaa aaa gaa tca gat gac ttt ata gac agt tta cca gac tat ggt | 2352 |
| | Glu Glu Lys Glu Ser Asp Asp Phe Ile Asp Ser Leu Pro Asp Tyr Gly | |
| | 765 770 775 780 | |
| 60 | cta gat aga gca acc cta gaa gat cat atc aat caa tta gca caa aaa | 2400 |
| | Leu Asp Arg Ala Thr Leu Glu Asp His Ile Asn Gln Leu Ala Gln Lys | |
| | 785 790 795 | |
| | gct aat atc gat cct aag tat ctc att ttc caa cca gaa ggt gtc caa | 2448 |
| | Ala Asn Ile Asp Pro Lys Tyr Leu Ile Phe Gln Pro Glu Gly Val Gln | |
| | 800 805 810 | |

ES 2 278 436 T3

ES 2 278 436 T3

<400> 14

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Phe | Gly | Ser | Ala | Leu | Ser | Thr | Val | Glu | Val | Lys | Glu | Ile | Ile | Ser | Glu |
| 1 | | | | | | | | 10 | | | | | | 15 | |
| Glu | Asn | Ile | Trp | Leu | Tyr | Arg | Leu | Ser | Cys | Cys | His | Phe | Thr | Ser | Tyr |
| | | | | | | | | 25 | | | | | | 30 | |
| Ser | Tyr | Trp | Lys | Leu | Pro | Thr | Trp | | | | | | | | |
| | | | | | | | | 35 | | | | | | | |
| | | | | | | | | | 40 | | | | | | |

10

<210> 15

<211> 793

15

<213> Estreptococos

<400> 15

20

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Met | Gly | Leu | Ala | Thr | Lys | Asp | Asn | Gln | Ile | Ala | Tyr | Ile | Asp | Asp | Ser |
| 1 | | | | 5 | | | | | | 10 | | | | 15 | |
| Lys | Gly | Lys | Ala | Lys | Ala | Pro | Lys | Thr | Asn | Lys | Thr | Met | Asp | Gln | Ile |
| | | | | | | 20 | | | 25 | | | | | 30 | |
| Ser | Ala | Glu | Glu | Gly | Ile | Ser | Ala | Glu | Gln | Ile | Val | Val | Lys | Ile | Thr |
| | | | | | | 35 | | | 40 | | | | 45 | | |
| Asp | Gln | Gly | Tyr | Val | Thr | Ser | His | Gly | Asp | His | Tyr | His | Phe | Tyr | Asn |
| | | | | | | 50 | | | 55 | | | 60 | | | |
| Gly | Lys | Val | Pro | Tyr | Asp | Ala | Ile | Ile | Ser | Glu | Glu | Leu | Leu | Met | Thr |
| | | | | | | 65 | | | 70 | | | 75 | | | 80 |
| Asp | Pro | Asn | Tyr | Arg | Phe | Lys | Gln | Ser | Asp | Val | Ile | Asn | Glu | Ile | Leu |
| | | | | | | 85 | | | | | 90 | | | 95 | |
| Asp | Gly | Tyr | Val | Ile | Lys | Val | Asn | Gly | Asn | Tyr | Tyr | Val | Tyr | Leu | Lys |
| | | | | | | 100 | | | | 105 | | | | 110 | |
| Pro | Gly | Ser | Lys | Arg | Lys | Asn | Ile | Arg | Thr | Lys | Gln | Gln | Ile | Ala | Glu |
| | | | | | | 115 | | | 120 | | | | 125 | | |
| Gln | Val | Ala | Lys | Gly | Thr | Lys | Glu | Ala | Lys | Glu | Lys | Gly | Leu | Ala | Gln |
| | | | | | | 130 | | | 135 | | | 140 | | | |
| Val | Ala | His | Leu | Ser | Lys | Glu | Glu | Val | Ala | Ala | Val | Asn | Glu | Ala | Lys |
| | | | | | | 145 | | | 150 | | | 155 | | | 160 |
| Arg | Gln | Gly | Arg | Tyr | Thr | Thr | Asp | Asp | Gly | Tyr | Ile | Phe | Ser | Pro | Thr |
| | | | | | | 165 | | | | 170 | | | | 175 | |
| Asp | Ile | Ile | Asp | Asp | Leu | Gly | Asp | Ala | Tyr | Leu | Val | Pro | His | Gly | Asn |
| | | | | | | 180 | | | | 185 | | | | 190 | |
| His | Tyr | His | Tyr | Ile | Pro | Lys | Lys | Asp | Leu | Ser | Pro | Ser | Glu | Leu | Ala |
| | | | | | | 195 | | | | 200 | | | 205 | | |
| Ala | Ala | Gln | Ala | Tyr | Trp | Ser | Gln | Lys | Gln | Gly | Arg | Gly | Ala | Arg | Pro |
| | | | | | | 210 | | | | 215 | | | 220 | | |
| Ser | Asp | Tyr | Arg | Pro | Thr | Pro | Ala | Pro | Gly | Arg | Arg | Lys | Ala | Pro | Ile |
| | | | | | | 225 | | | 230 | | | 235 | | | 240 |
| Pro | Asp | Val | Thr | Pro | Asn | Pro | Gly | Gln | Gly | His | Gln | Pro | Asp | Asn | Gly |
| | | | | | | 245 | | | | 250 | | | 255 | | |
| Gly | Tyr | His | Pro | Ala | Pro | Pro | Arg | Pro | Asn | Asp | Ala | Ser | Gln | Asn | Lys |
| | | | | | | 260 | | | | 265 | | | 270 | | |
| His | Gln | Arg | Asp | Glu | Phe | Lys | Gly | Lys | Thr | Phe | Lys | Glu | Leu | Leu | Asp |
| | | | | | | 275 | | | | 280 | | | 285 | | |
| Gln | Leu | His | Arg | Leu | Asp | Leu | Lys | Tyr | Arg | His | Val | Glu | Glu | Asp | Gly |
| | | | | | | 290 | | | | 295 | | | 300 | | |
| Leu | Ile | Phe | Glu | Pro | Thr | Gln | Val | Ile | Lys | Ser | Asn | Ala | Phe | Gly | Tyr |
| | | | | | | 305 | | | | 310 | | | 315 | | |

65

ES 2 278 436 T3

| | | | | |
|----|---|-----|-----|-----|
| | Val Val Pro His Gly Asp His Tyr His Ile Ile Pro Arg Ser Gln Leu | | | |
| | 325 | 330 | 335 | |
| 5 | Ser Pro Leu Glu Met Glu Leu Ala Asp Arg Tyr Leu Ala Gly Gln Thr | | | |
| | 340 | 345 | 350 | |
| | Glu Asp Asn Asp Ser Gly Ser Glu His Ser Lys Pro Ser Asp Lys Glu | | | |
| | 355 | 360 | 365 | |
| 10 | Val Thr His Thr Phe Leu Gly His Arg Ile Lys Ala Tyr Gly Lys Gly | | | |
| | 370 | 375 | 380 | |
| | Leu Asp Gly Lys Pro Tyr Asp Thr Ser Asp Ala Tyr Val Phe Ser Lys | | | |
| | 385 | 390 | 395 | 400 |
| | Glu Ser Ile His Ser Val Asp Lys Ser Gly Val Thr Ala Lys His Gly | | | |
| | 405 | 410 | 415 | |
| 15 | Asp His Phe His Tyr Ile Gly Phe Gly Glu Leu Glu Gln Tyr Glu Leu | | | |
| | 420 | 425 | 430 | |
| | Asp Glu Val Ala Asn Trp Val Lys Ala Lys Gly Gln Ala Asp Glu Leu | | | |
| | 435 | 440 | 445 | |
| 20 | Ala Ala Ala Leu Asp Gln Glu Gln Gly Lys Glu Lys Pro Leu Phe Asp | | | |
| | 450 | 455 | 460 | |
| | Thr Lys Lys Val Ser Arg Lys Val Thr Lys Asp Gly Lys Val Gly Tyr | | | |
| | 465 | 470 | 475 | 480 |
| | Met Met Pro Lys Asp Gly Lys Asp Tyr Phe Tyr Ala Arg Asp Gln Leu | | | |
| 25 | 485 | 490 | 495 | |
| | Asp Leu Thr Gln Ile Ala Phe Ala Glu Gln Glu Leu Met Leu Lys Asp | | | |
| | 500 | 505 | 510 | |
| | Lys Lys His Tyr Arg Tyr Asp Ile Val Asp Thr Gly Ile Glu Pro Arg | | | |
| | 515 | 520 | 525 | |
| 30 | Leu Ala Val Asp Val Ser Ser Leu Pro Met His Ala Gly Asn Ala Thr | | | |
| | 530 | 535 | 540 | |
| | Tyr Asp Thr Gly Ser Ser Phe Val Ile Pro His Ile Asp His Ile His | | | |
| | 545 | 550 | 555 | 560 |
| 35 | Val Val Pro Tyr Ser Trp Leu Thr Arg Asp Gln Ile Ala Thr Val Lys | | | |
| | 565 | 570 | 575 | |
| | Tyr Val Met Gln His Pro Glu Val Arg Pro Asp Val Trp Ser Lys Pro | | | |
| | 580 | 585 | 590 | |
| 40 | Gly His Glu Glu Ser Gly Ser Val Ile Pro Asn Val Thr Pro Leu Asp | | | |
| | 595 | 600 | 605 | |
| | Lys Arg Ala Gly Met Pro Asn Trp Gln Ile Ile His Ser Ala Glu Glu | | | |
| | 610 | 615 | 620 | |
| | Val Gln Lys Ala Leu Ala Glu Gly Arg Phe Ala Thr Pro Asp Gly Tyr | | | |
| 45 | 625 | 630 | 635 | 640 |
| | Ile Phe Asp Pro Arg Asp Val Leu Ala Lys Glu Thr Phe Val Trp Lys | | | |
| | 645 | 650 | 655 | |
| | Asp Gly Ser Phe Ser Ile Pro Arg Ala Asp Gly Ser Ser Leu Arg Thr | | | |
| | 660 | 665 | 670 | |
| 50 | Ile Asn Lys Ser Asp Leu Ser Gln Ala Glu Trp Gln Gln Ala Gln Glu | | | |
| | 675 | 680 | 685 | |
| | Leu Leu Ala Lys Lys Asn Thr Gly Asp Ala Thr Asp Thr Asp Lys Pro | | | |
| | 690 | 695 | 700 | |
| | Lys Glu Lys Gln Gln Ala Asp Lys Ser Asn Glu Asn Gln Gln Pro Ser | | | |
| 55 | 705 | 710 | 715 | 720 |
| | Glu Ala Ser Lys Glu Glu Lys Glu Ser Asp Asp Phe Ile Asp Ser Leu | | | |
| | 725 | 730 | 735 | |
| | Pro Asp Tyr Gly Leu Asp Arg Ala Thr Leu Glu Asp His Ile Asn Gln | | | |
| | 740 | 745 | 750 | |
| 60 | Leu Ala Gln Lys Ala Asn Ile Asp Pro Lys Tyr Leu Ile Phe Gln Pro | | | |
| | 755 | 760 | 765 | |

ES 2 278 436 T3

Glu Gly Val Gln Phe Tyr Asn Lys Asn Gly Glu Leu Val Thr Tyr Asp
 770 775 780
 Ile Lys Thr Leu Gln Gln Ile Asn Pro
 785 790

5 <210> 16

10 <211> 715

<212> PRT

<213> Estreptococos

15 <400> 16

Met Thr Asp Pro Asn Tyr Arg Phe Lys Gln Ser Asp Val Ile Asn Glu
 1 5 10 15
 Ile Lys Asp Gly Tyr Val Ile Lys Val Asn Gly Asn Tyr Tyr Val Tyr
 20 25 30
 Leu Lys Pro Gly Ser Lys Arg Lys Asn Ile Arg Thr Lys Gln Gln Ile
 35 40 45
 Ala Glu Gln Val Ala Lys Gly Thr Lys Glu Ala Lys Glu Lys Gly Leu
 50 55 60
 Ala Gln Val Ala His Leu Ser Lys Glu Glu Val Ala Ala Val Asn Glu
 65 70 75 80
 Ala Lys Arg Gln Gly Arg Tyr Thr Thr Asp Asp Gly Tyr Ile Phe Ser
 85 90 95
 30 Pro Thr Asp Ile Ile Asp Asp Leu Gly Asp Ala Tyr Leu Val Pro His
 100 105 110
 Gly Asn His Tyr His Tyr Ile Pro Lys Lys Asp Leu Ser Pro Ser Glu
 115 120 125
 35 Leu Ala Ala Ala Gln Ala Tyr Trp Ser Gln Lys Gln Gly Arg Gly Ala
 130 135 140
 Arg Pro Ser Asp Tyr Arg Pro Thr Pro Ala Pro Gly Arg Arg Lys Ala
 145 150 155 160
 40 Pro Ile Pro Asp Val Thr Pro Asn Pro Gly Gln Gly His Gln Pro Asp
 165 170 175
 Asn Gly Gly Tyr His Pro Ala Pro Pro Arg Pro Asn Asp Ala Ser Gln
 180 185 190
 Asn Lys His Gln Arg Asp Glu Phe Lys Gly Lys Thr Phe Lys Glu Leu
 195 200 205
 45 Leu Asp Gln Leu His Arg Leu Asp Leu Lys Tyr Arg His Val Glu Glu
 210 215 220
 Asp Gly Leu Ile Phe Glu Pro Thr Gln Val Ile Lys Ser Asn Ala Phe
 225 230 235 240
 50 Gly Tyr Val Val Pro His Gly Asp His Tyr His Ile Ile Pro Arg Ser
 245 250 255
 Gln Leu Ser Pro Leu Glu Met Glu Leu Ala Asp Arg Tyr Leu Ala Gly
 260 265 270
 Gln Thr Glu Asp Asn Asp Ser Gly Ser Glu His Ser Lys Pro Ser Asp
 275 280 285
 55 Lys Glu Val Thr His Thr Phe Leu Gly His Arg Ile Lys Ala Tyr Gly
 290 295 300
 Lys Gly Leu Asp Gly Lys Pro Tyr Asp Thr Ser Asp Ala Tyr Val Phe
 305 310 315 320
 60 Ser Lys Glu Ser Ile His Ser Val Asp Lys Ser Gly Val Thr Ala Lys
 325 330 335
 His Gly Asp His Phe His Tyr Ile Gly Phe Gly Glu Leu Glu Gln Tyr
 340 345 350

ES 2 278 436 T3

| | | | | | | | | | | | | | | | | |
|----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| | Glu | Leu | Asp | Glu | Val | Ala | Asn | Trp | Val | Lys | Ala | Lys | Gly | Gln | Ala | Asp |
| | 355 | | | | 360 | | | | | | | 365 | | | | |
| 5 | Glu | Leu | Ala | Ala | Ala | Leu | Asp | Gln | Glu | Gln | Gly | Lys | Glu | Lys | Pro | Leu |
| | 370 | | | | 375 | | | | | | | 380 | | | | |
| | Phe | Asp | Thr | Lys | Lys | Val | Ser | Arg | Lys | Val | Thr | Lys | Asp | Gly | Lys | Val |
| | 385 | | | | 390 | | | | | | 395 | | | | 400 | |
| 10 | Gly | Tyr | Met | Met | Pro | Lys | Asp | Gly | Lys | Asp | Tyr | Phe | Tyr | Ala | Arg | Asp |
| | | | | | 405 | | | | | 410 | | | | 415 | | |
| | Gln | Leu | Asp | Leu | Thr | Gln | Ile | Ala | Phe | Ala | Glu | Gln | Glu | Leu | Met | Leu |
| | | | | | 420 | | | | | 425 | | | | 430 | | |
| 15 | Lys | Asp | Lys | Lys | His | Tyr | Arg | Tyr | Asp | Ile | Val | Asp | Thr | Gly | Ile | Glu |
| | | | | | 435 | | | | | 440 | | | | 445 | | |
| | Pro | Arg | Leu | Ala | Val | Asp | Val | Ser | Ser | Leu | Pro | Met | His | Ala | Gly | Asn |
| | | | | | 450 | | | | | 455 | | | | 460 | | |
| 20 | Ala | Thr | Tyr | Asp | Thr | Gly | Ser | Ser | Phe | Val | Ile | Pro | His | Ile | Asp | His |
| | | | | | 465 | | | | | 470 | | | | 475 | | 480 |
| | Ile | His | Val | Val | Pro | Tyr | Ser | Trp | Leu | Thr | Arg | Asp | Gln | Ile | Ala | Thr |
| | | | | | 485 | | | | | 490 | | | | 495 | | |
| 25 | Val | Lys | Tyr | Val | Met | Gln | His | Pro | Glu | Val | Arg | Pro | Asp | Val | Trp | Ser |
| | | | | | 500 | | | | | 505 | | | | 510 | | |
| | Lys | Pro | Gly | His | Glu | Glu | Ser | Gly | Ser | Val | Ile | Pro | Asn | Val | Thr | Pro |
| | | | | | 515 | | | | | 520 | | | | 525 | | |
| 30 | Leu | Asp | Lys | Arg | Ala | Gly | Met | Pro | Asn | Trp | Gln | Ile | Ile | His | Ser | Ala |
| | | | | | 530 | | | | | 535 | | | | 540 | | |
| | Glu | Glu | Val | Gln | Lys | Ala | Leu | Ala | Glu | Gly | Arg | Phe | Ala | Thr | Pro | Asp |
| | | | | | 545 | | | | | 550 | | | | 555 | | 560 |
| 35 | Gly | Tyr | Ile | Phe | Asp | Pro | Arg | Asp | Val | Leu | Ala | Lys | Glu | Thr | Phe | Val |
| | | | | | 565 | | | | | 570 | | | | 575 | | |
| | Trp | Lys | Asp | Gly | Ser | Phe | Ser | Ile | Pro | Arg | Ala | Asp | Gly | Ser | Ser | Leu |
| | | | | | 580 | | | | | 585 | | | | 590 | | |
| 40 | Arg | Thr | Ile | Asn | Lys | Ser | Asp | Leu | Ser | Gln | Ala | Glu | Trp | Gln | Gln | Ala |
| | | | | | 595 | | | | | 600 | | | | 605 | | |
| | Gln | Glu | Leu | Leu | Ala | Lys | Lys | Asn | Thr | Gly | Asp | Ala | Thr | Asp | Thr | Asp |
| | | | | | 610 | | | | | 615 | | | | 620 | | |
| 45 | Lys | Pro | Lys | Glu | Lys | Gln | Gln | Ala | Asp | Lys | Ser | Asn | Glu | Asn | Gln | Gln |
| | | | | | 625 | | | | | 630 | | | | 635 | | 640 |
| | Pro | Ser | Glu | Ala | Ser | Lys | Glu | Glu | Lys | Glu | Ser | Asp | Asp | Phe | Ile | Asp |
| | | | | | 645 | | | | | 650 | | | | 655 | | |
| 50 | Ser | Leu | Pro | Asp | Tyr | Gly | Leu | Asp | Arg | Ala | Thr | Leu | Glu | Asp | His | Ile |
| | | | | | 660 | | | | | 665 | | | | 670 | | |
| | Asn | Gln | Leu | Ala | Gln | Lys | Ala | Asn | Ile | Asp | Pro | Lys | Tyr | Leu | Ile | Phe |
| | | | | | 675 | | | | | 680 | | | | 685 | | |
| 55 | Gln | Pro | Glu | Gly | Val | Gln | Phe | Tyr | Asn | Lys | Asn | Gly | Glu | Leu | Val | Thr |
| | | | | | 690 | | | | | 695 | | | | 700 | | |
| | Tyr | Asp | Ile | Lys | Thr | Leu | Gln | Gln | Ile | Asn | Pro | | | | | |
| | | | | | 705 | | | | | 710 | | | | 715 | | |

<210> 17

<211> 77

55 <212> PRT

<213> Streptococcos

<400> 17

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Met | His | Ser | Phe | Ser | Asn | Pro | Gly | Tyr | Pro | Tyr | Asp | Asn | Ala | Val | Thr |
| 1 | | | | | | 5 | | | | | 10 | | | | 15 |

ES 2 278 436 T3

| | |
|----|--|
| 5 | Glu Ala Phe Phe Lys Tyr Leu Lys His Arg Gln Ile Asn Arg Lys His 20 25 30 Tyr Gln Asn Ile Lys Gln Val Gln Leu Asp Cys Phe Glu Tyr Ile Glu 35 40 45 Asn Phe Tyr Asn Asn Tyr Asn Pro His Thr Ala Asn Leu Gly Leu Thr 50 55 60 Pro Asn Gln Lys Glu Glu Asn Tyr Phe Asn Ala Ile Lys 65 70 75 |
| 10 | <210> 18 <211> 86 <212> PRT <213> Estreptococos |
| 15 | <400> 18 |
| 20 | Met Ala Tyr Tyr Gln Ala Cys Thr Glu Lys Asp Ile Ile Arg Ser Met 1 5 10 15 Ser Arg Lys Gly Thr Pro Ala Asp Asn Ala Cys Ile Glu Trp Phe His 20 25 30 Thr Val Leu Lys Thr Glu Thr Phe Tyr Phe His Asn Arg Arg Lys Tyr 35 40 45 Asn Lys Asp Ser Ile Thr Asn Ile Val Lys Asn Tyr Ile Thr Phe Tyr 50 55 60 Asn Glu Thr Arg Ile Gln Gln Arg Leu Asn Asp Gln Ser Pro Val Gln 65 70 75 80 Tyr Arg Lys Leu Ile Ala 85 |
| 25 | <210> 19 <211> 126 |
| 30 | <212> PRT <213> Estreptococos |
| 35 | <400> 19 |
| 40 | Met Glu Asn His Phe Ile Tyr Gly Tyr Arg Thr Ile Thr Arg Leu Leu 1 5 10 15 Lys Lys Ile His Gly Leu Thr Val Asn Thr Lys Lys Val Tyr Arg Ile 20 25 30 Met Lys Asn Asn Gly Trp Leu Cys Arg Thr Arg Thr Lys Lys Val Pro 35 40 45 Asn Leu Gly Lys Ala Tyr Tyr Leu Thr Asp Asn Lys Leu Ser Arg Asp 50 55 60 Phe His Ala Asp Lys Pro Lys Glu Lys Leu Val Thr Asp Ile Thr Tyr 65 70 75 80 Leu Tyr Phe Gly Asn Cys Lys Leu Tyr Leu Ser Ser Ile Met Asn Leu 85 90 95 Tyr Asn Arg Glu Ile Ile Ala Tyr Thr Ile Ser Asp Cys Gln Asp Thr 100 105 110 Asp Phe Val Leu Asp Thr Leu Asn Gln Leu Lys Leu Pro Lys 115 120 125 |
| 45 | 60 <210> 20 <211> 96 <212> PRT 65 <213> Estreptococos |

ES 2 278 436 T3

<400> 20

| | |
|----|---|
| 5 | Met Val Lys Lys Ala Tyr Ser Trp Glu Thr Lys Leu Ala Cys Ile Asp |
| | 1 5 10 15 |
| | Met Lys Lys Ala Gly Lys Ser Asn Arg Val Ile Met Glu Thr Leu Gly |
| | 20 25 30 |
| | Ile Lys Asn Asn Ser Gln Ile Tyr Thr Trp Met Lys Trp Tyr Glu Asn |
| | 35 40 45 |
| 10 | Glu Glu Leu Tyr Arg Phe His Gln Gly Val Gly Lys Gln Tyr Thr Tyr |
| | 50 55 60 |
| | Gly Lys Gly Leu Glu His Leu Ser Glu Val Glu Gln Leu Gln Leu Gln |
| | 65 70 75 80 |
| 15 | Val Asp Leu Leu Lys Lys Tyr Arg Gly Leu Ile Arg Lys Ser Ile Lys |
| | 85 90 95 |

<210> 21

20 <211> 288

<212> PRT

<213> Estreptococos

25 <400> 21

| | |
|----|---|
| 30 | Ile Arg Tyr Pro Lys Ala Ser Ser Gly Asp Tyr Gly Thr Lys Arg Glu |
| | 1 5 10 15 |
| | Ile Ile Thr Ala Asn Lys Asp Lys Tyr Ser Ile Ser Lys Met Cys Arg |
| | 20 25 30 |
| | Trp Leu Asn Met Pro His Ser Ser Tyr Tyr Tyr Gln Ala Val Glu Ser |
| | 35 40 45 |
| 35 | Val Ser Glu Thr Glu Phe Glu Glu Thr Ile Lys Arg Ile Phe Leu Asp |
| | 50 55 60 |
| | Ser Glu Ser Arg Tyr Gly Ser Arg Lys Ile Lys Ile Cys Leu Asn Asn |
| | 65 70 75 80 |
| 40 | Glu Gly Ile Thr Leu Ser Arg Arg Arg Ile Arg Arg Ile Met Lys Arg |
| | 85 90 95 |
| | Leu Asn Leu Val Ser Val Tyr Gln Lys Ala Thr Phe Lys Pro His Ser |
| | 100 105 110 |
| | Arg Gly Lys Asn Glu Ala Pro Ile Pro Asn His Leu Asp Arg Gln Phe |
| 45 | 115 120 125 |
| | Lys Gln Glu Arg Pro Leu Gln Ala Leu Val Thr Asp Leu Thr Tyr Val |
| | 130 135 140 |
| | Arg Val Gly Asn Arg Trp Ala Tyr Val Cys Leu Ile Asp Leu Tyr |
| | 145 150 155 160 |
| 50 | Asn Arg Glu Ile Ile Gly Leu Ser Leu Gly Trp His Lys Thr Ala Glu |
| | 165 170 175 |
| | Leu Val Lys Gln Ala Ile Gln Ser Ile Pro Tyr Ala Leu Thr Lys Val |
| | 180 185 190 |
| 55 | Lys Met Phe His Ser Asp Arg Gly Lys Glu Phe Asp Asn Gln Leu Ile |
| | 195 200 205 |
| | Asp Glu Ile Leu Glu Ala Phe Gly Ile Thr Arg Ser Leu Ser Gln Ala |
| | 210 215 220 |
| 60 | Gly Tyr Pro Tyr Asp Asn Ala Val Ala Glu Ser Thr Tyr Arg Ala Phe |
| | 225 230 235 240 |
| | Lys Ile Glu Phe Val Tyr Gln Glu Thr Phe Gln Leu Leu Glu Leu |
| | 245 250 255 |
| | Ala Leu Lys Thr Lys Asp Tyr Val His Trp Trp Asn Tyr His Arg Ile |
| | 260 265 270 |
| 65 | His Gly Ser Leu Asn Tyr Gln Thr Pro Met Thr Lys Arg Leu Ile Ala |
| | 275 280 285 |

ES 2 278 436 T3

<210> 22
 <211> 5058
 <212> ADN
 5 <213> Estreptococos

 <220>
 <221> CDS
 10 <222> (1)...(663)

 <221> CDS
 15 <222> (763)...(1344)

 <221> CDS
 <222> (1362)...(1739)

 20 <221> CDS
 <222> (2266)...(5058)

 <400> 22
 25
 aat ttg aaa gca gaa tta tct gta gaa gat gag caa tat aca gca aca 48
 Asn Leu Lys Ala Glu Leu Ser Val Glu Asp Glu Gln Tyr Thr Ala Thr
 1 5 10 15
 30 gtt tat ggt aaa tct gct cat ggt tca aca cca caa gaa ggt gtt aat 96
 Val Tyr Gly Lys Ser Ala His Gly Ser Thr Pro Gln Glu Gly Val Asn
 20 25 30
 35 ggg gcg act tat tta gct ctt tat cta agt caa ttt gat ttt gaa ggt 144
 Gly Ala Thr Tyr Leu Ala Leu Tyr Leu Ser Gln Phe Asp Phe Glu Gly
 35 40 45
 40 cct gct cgt gct ttc tta gat gtt aca gcc aac att att cac gaa gac 192
 Pro Ala Arg Ala Phe Leu Asp Val Thr Ala Asn Ile Ile His Glu Asp
 50 55 60
 45 ttc tca ggt gaa aaa ctt gga gta gct tat gaa gat gac tgt atg gga 240
 Phe Ser Gly Glu Lys Leu Gly Val Ala Tyr Glu Asp Asp Cys Met Gly
 65 70 75 80
 50 cca ttg agc atg aat gca ggt gtc ttc cag ttt gat gaa act aat gat 288
 Pro Leu Ser Met Asn Ala Gly Val Phe Gln Phe Asp Glu Thr Asn Asp
 85 90 95
 55 gat aat act atc gct ctt aat ttc cgt tac cca caa ggg aca gat gct 336
 Asp Asn Thr Ile Ala Leu Asn Phe Arg Tyr Pro Gln Gly Thr Asp Ala
 100 105 110
 60 aaa act atc caa act aag ctt gag aaa ctt aac gga gtt gaa aaa gtg 384
 Lys Thr Ile Gln Thr Lys Leu Glu Lys Leu Asn Gly Val Glu Lys Val
 115 120 125
 act ctt tct gac cat gaa cac aca cca cac tat gta cct atg gac gat 432
 Thr Leu Ser Asp His Glu His Thr Pro His Tyr Val Pro Met Asp Asp
 130 135 140
 65

ES 2 278 436 T3

| | | |
|----|--|---------|
| 5 | gaa tta gta tca acc tta cta gct gtc tat gaa aag caa act ggt ctt Glu Leu Val Ser Thr Leu Leu Ala Val Tyr Glu Lys Gln Thr Gly Leu 145 150 155 160 | 480 |
| 10 | aaa gga cat gaa cag gtt att ggt ggg aca ttt ggt cgc tta ctt Lys Gly His Glu Gln Val Ile Gly Gly Thr Phe Gly Arg Leu Leu 165 170 175 | 528 |
| 15 | gaa cgg ggt gtt gca tac ggt gcc atg ttc cca gga gat gaa aac act Glu Arg Gly Val Ala Tyr Gly Ala Met Phe Pro Gly Asp Glu Asn Thr 180 185 190 | 576 |
| 20 | atg cat caa gct aat gag tac atg cct taa gaa aat att ttc cgt tcg Met His Gln Ala Asn Glu Tyr Met Pro Leu Glu Asn Ile Phe Arg Ser 195 200 205 | 624 |
| 25 | gct gct atc tac gca gaa gct atc tat gaa tta atc aaa taaaataatc Ala Ala Ile Tyr Ala Glu Ala Ile Tyr Glu Leu Ile Lys 210 215 220 | 673 |
| 30 | cttaaactaa atatgtgatc aatgataaaag ggtggtaag acatgaaatgtcgtttgcct ctttcataaa ggttagatc ggagacttt atg act gac ttg gaa aaa att att Met Thr Asp Leu Glu Lys Ile Ile 225 | 733 786 |
| 35 | aaa gca ata aaa agt gat tca cag aat caa aat tat aca gaa aat ggt Lys Ala Ile Lys Ser Asp Ser Gln Asn Gln Asn Tyr Thr Glu Asn Gly 230 235 240 245 | 834 |
| 40 | att gat cct ttg ttt gct gct cct aaa aca gct agg atc aat att gtt Ile Asp Pro Leu Phe Ala Ala Pro Lys Thr Ala Arg Ile Asn Ile Val 250 255 260 | 882 |
| 45 | ggc caa gca cct ggt tta aaa act caa gaa gca aga ctc tat tgg aaa Gly Gln Ala Pro Gly Leu Lys Thr Gln Glu Ala Arg Leu Tyr Trp Lys 265 270 275 | 930 |
| 50 | gat aaa tct gga gat cgt cta cgc cag tgg ctt gga gtt gat gaa gag Asp Lys Ser Gly Asp Arg Leu Arg Gln Trp Leu Gly Val Asp Glu Glu 280 285 290 | 978 |
| 55 | aca ttt tac cat tct gga aaa ttt gct gtt tta cct tta gat ttt tat Thr Phe Tyr His Ser Gly Lys Phe Ala Val Leu Pro Leu Asp Phe Tyr 295 300 305 | 1026 |
| 60 | tac cca ggc aaa gga aaa tca gga gat tta ccc cct aga aaa ggt ttt Tyr Pro Gly Lys Gly Ser Gly Asp Leu Pro Pro Arg Lys Gly Phe 310 315 320 325 | 1074 |
| 65 | gcg gag aaa tgg cac cct ctt att tta aaa gaa atg cct aat gtt caa Ala Glu Lys Trp His Pro Leu Ile Leu Lys Glu Met Pro Asn Val Gln 330 335 340 | 1122 |
| 65 | ttg acc ttg cta gtt ggt cag tat gct cag aaa tat tat ctt gga agc Leu Thr Leu Leu Val Gly Gln Tyr Ala Gln Lys Tyr Tyr Leu Gly Ser 345 350 355 | 1170 |

ES 2 278 436 T3

| | | | | | |
|-----|-----|-----|------|------|------|
| 360 | 365 | 370 | 1218 | | |
| 5 | 375 | 380 | 385 | 1266 | |
| 10 | 390 | 395 | 400 | 405 | 1314 |
| 15 | 410 | 415 | Met | 1364 | |
| 20 | 420 | 425 | 430 | 1412 | |
| 25 | 435 | 440 | 445 | 1460 | |
| 30 | 450 | 455 | 460 | 1508 | |
| 35 | 465 | 470 | 475 | 480 | 1556 |
| 40 | 485 | 490 | 495 | 1604 | |
| 45 | 500 | 505 | 510 | 1652 | |
| 50 | 515 | 520 | 525 | 1700 | |
| 55 | 530 | 535 | 540 | 1749 | |
| 60 | 550 | 560 | 570 | 1809 | |
| | 575 | 585 | 595 | 1869 | |
| | 600 | 610 | 620 | 1929 | |
| | 625 | 635 | 645 | 1989 | |
| | 650 | 660 | 670 | 2049 | |
| | 675 | 685 | 695 | 2109 | |
| | 700 | 710 | 720 | 2169 | |

tcc gca cat aaa aat cta aca gaa aca gtt aaa gct tac aaa gac tat
 Ser Ala His Lys Asn Leu Thr Glu Thr Val Lys Ala Tyr Lys Asp Tyr
 360 365 370 1218

cta ccc gat tat tta ccc ctg gtt cac cca tca ccg cga aat caa att
 Leu Pro Asp Tyr Leu Pro Leu Val His Pro Ser Pro Arg Asn Gln Ile
 375 380 385 1266

tgg cta aag aag aat cca tgg ttt gaa aaa gat cta atc gtt gat tta
 Trp Leu Lys Asn Pro Trp Phe Glu Lys Asp Leu Ile Val Asp Leu
 390 395 400 405 1314

caa aag ata gta gca gat att tta aaa gat taaggatagg agttgggt atg
 Gln Lys Ile Val Ala Asp Ile Leu Lys Asp Met
 410 415 1364

aga gat aat cat cta cac acg tat ttt tcc tat gat tgt caa acg gca
 Arg Asp Asn His Leu His Thr Tyr Phe Ser Tyr Asp Cys Gln Thr Ala
 420 425 430 1412

ttt gag gac tat att aat ggt ttt aca ggt gaa ttt atc acg aca gaa
 Phe Glu Asp Tyr Ile Asn Gly Phe Thr Gly Glu Phe Ile Thr Thr Glu
 435 440 445 1460

cat ttt gat tta tca aat cct tac acc ggt caa gac gat gtt cct gat
 His Phe Asp Leu Ser Asn Pro Tyr Thr Gly Gln Asp Asp Val Pro Asp
 450 455 460 1508

tat agt gct tat tgt caa aaa ata gat tat ctt aat cag aaa tat gga
 Tyr Ser Ala Tyr Cys Gln Lys Ile Asp Tyr Leu Asn Gln Lys Tyr Gly
 465 470 475 480 1556

aat cga ttt aaa aaa gga att gaa atc ggt tat ttt aaa gat agg gaa
 Asn Arg Phe Lys Lys Gly Ile Glu Ile Gly Tyr Phe Lys Asp Arg Glu
 485 490 495 1604

tca gat att tta gat tat cta aaa aat aaa gaa ttt gat tta aaa cta
 Ser Asp Ile Leu Asp Tyr Leu Lys Asn Lys Glu Phe Asp Leu Lys Leu
 500 505 510 1652

ttg tca atc cat cat aat ggt agg tat gat tat ctg caa gaa gaa gct
 Leu Ser Ile His His Asn Gly Arg Tyr Asp Tyr Leu Gln Glu Glu Ala
 515 520 525 1700

ctg aaa gta cca aca aag gga gct ttt agc aga tta ctt taatcgatg
 Leu Lys Val Pro Thr Lys Gly Ala Phe Ser Arg Leu Leu
 530 535 540 1749

gaatggcca tagggcggtgt ggaagcgac gtttttagctc actttgatta tggttttcg
 aagttaaact tagatgtaga agataaaaa ccgtttgaaa cgcaattgaa ggcattttc
 ataaagatgt tatctaaggg gtttagcttt gaactaaata cccaaatccct ttatctatat
 gggaaatgaaa aactttatcg ctatgtttt gagatactca aacagttgg ttgtaaacaa
 tactctatag gctctgacgg tcataattcct gaacattttt gttatgaatt tgatagactt
 caaggtctgc taaaggacta tcaaattgtat gaaaatcatt tgatatgagg aaatttttga
 taaaaaaagct aggcaatatt gcttagcttt ttgtaatgc tattgtatagt tttagtgaaa
 1809
 1869
 1929
 1989
 2049
 2109
 2169

ES 2 278 436 T3

| | | |
|----|--|------|
| | atttcaaaaa aataaaagaaa tcatttactt gttgcaagcg cttgcgtaaa ttgttatgat | 2229 |
| | tttattggta acaattcatt aaaaaaggag aatgat atg aaa aga aaa gac tta | 2283 |
| 5 | Met Lys Arg Lys Asp Leu | |
| | 545 | |
| | ttt ggt gat aaa caa act caa tac acg att aga aag tta agt gtt gga | 2331 |
| 10 | Phe Gly Asp Lys Gln Thr Gln Tyr Thr Ile Arg Lys Leu Ser Val Gly | |
| | 550 555 560 | |
| | gta gct tca gtt aca aca ggg gta tgt att ttt ctt cat agt cca cag | 2379 |
| 15 | Val Ala Ser Val Thr Thr Gly Val Cys Ile Phe Leu His Ser Pro Gln | |
| | 565 570 575 | |
| | gta ttt gct gaa gaa gta agt gtt tct cct gca act aca gcg att gca | 2427 |
| 20 | Val Phe Ala Glu Glu Val Ser Val Ser Pro Ala Thr Thr Ala Ile Ala | |
| | 580 585 590 595 | |
| | gag tcg aat att aat cag gtt gac aac caa caa tct act aat tta aaa | 2475 |
| 25 | Glu Ser Asn Ile Asn Gln Val Asp Asn Gln Gln Ser Thr Asn Leu Lys | |
| | 600 605 610 | |
| | gat gac ata aac tca aac tct gag acg gtt gtg aca ccc tca gat atg | 2523 |
| 30 | Asp Asp Ile Asn Ser Asn Ser Glu Thr Val Val Thr Pro Ser Asp Met | |
| | 615 620 625 | |
| | ccg gat acc aag caa tta gta tca gat gaa act gac act caa aag gga | 2571 |
| 35 | Pro Asp Thr Lys Gln Leu Val Ser Asp Glu Thr Asp Thr Gln Lys Gly | |
| | 630 635 640 | |
| | gtg aca gag ccg gat aag gcg aca agc ctg ctt gaa gaa aat aaa ggt | 2619 |
| 40 | Val Thr Glu Pro Asp Lys Ala Thr Ser Leu Leu Glu Glu Asn Lys Gly | |
| | 645 650 655 | |
| | cct gtt tca gat aaa aat acc tta gat tta aaa gta gca cca tct aca | 2667 |
| 45 | Pro Val Ser Asp Lys Asn Thr Leu Asp Leu Lys Val Ala Pro Ser Thr | |
| | 660 665 670 675 | |
| | ttg caa aat act ccc gac aaa act tct caa gct ata ggt gct cca agc | 2715 |
| 50 | Leu Gln Asn Thr Pro Asp Lys Thr Ser Gln Ala Ile Gly Ala Pro Ser | |
| | 680 685 690 | |
| | cct acc ttg aaa gta gct aat caa gct cca cgg att gaa aat ggt tac | 2763 |
| 55 | Pro Thr Leu Lys Val Ala Asn Gln Ala Pro Arg Ile Glu Asn Gly Tyr | |
| | 695 700 705 | |
| | ttt agg cta cat ctt aaa gaa ttg cct caa ggt cat cct gta gaa agc | 2811 |
| 60 | Phe Arg Leu His Leu Lys Glu Leu Pro Gln Gly His Pro Val Glu Ser | |
| | 710 715 720 | |
| | act gga ctt tgg ata tgg gga gat gtt gat caa ccg tct agt aat tgg | 2859 |
| 65 | Thr Gly Leu Trp Ile Trp Gly Asp Val Asp Gln Pro Ser Ser Asn Trp | |
| | 725 730 735 | |
| | cca aat ggt gct atc cct atg act gat gct aag aaa gat gat tac ggt | 2907 |
| | Pro Asn Gly Ala Ile Pro Met Thr Asp Ala Lys Lys Asp Asp Tyr Gly | |
| | 740 745 750 755 | |

ES 2 278 436 T3

| | | |
|----|---|------|
| 5 | tat tat gtt gat ttt aaa cta tct gaa aaa caa cga aaa caa ata tct Tyr Tyr Val Asp Phe Lys Leu Ser Glu Lys Gln Arg Lys Gln Ile Ser 760 765 770 | 2955 |
| 10 | ttt tta att aat aac aaa gca ggg aca aat tta agc ggc gat cat cat Phe Leu Ile Asn Asn Lys Ala Gly Thr Asn Leu Ser Gly Asp His His 775 780 785 | 3003 |
| 15 | att cca tta tta cga cct gag atg aac caa gtt tgg att gat gaa aag Ile Pro Leu Leu Arg Pro Glu Met Asn Gln Val Trp Ile Asp Glu Lys 790 795 800 | 3051 |
| 20 | tac ggt ata cat act tat caa ccc ctc aaa gaa ggg tat gtc cgt att Tyr Gly Ile His Thr Tyr Gin Pro Leu Lys Glu Gly Tyr Val Arg Ile 805 810 815 | 3099 |
| 25 | aac tat ttg agt tcc tct agt aac tat gac cac tta tca gca tgg ctc Asn Tyr Leu Ser Ser Asn Tyr Asp His Leu Ser Ala Trp Leu 820 825 830 | 3147 |
| 30 | ttt aaa gat gtt gca acc ccy tca aca act tgg cca gat ggt agt aat Phe Lys Asp Val Ala Thr Xaa Ser Thr Thr Trp Pro Asp Gly Ser Asn 840 845 850 | 3195 |
| 35 | ttt gtg aat caa gga cta tat gga agg tat att gat gta tca cta aaa Phe Val Asn Gin Gly Leu Tyr Gly Arg Tyr Ile Asp Val Ser Leu Lys 855 860 865 | 3243 |
| 40 | act aac gcc aaa gag att ggt ttt cta atc tta gat gaa agt aag aca Thr Asn Ala Lys Glu Ile Gly Phe Leu Ile Leu Asp Glu Ser Lys Thr 870 875 880 | 3291 |
| 45 | gga gat gca gtg aaa gtt caa ccc aac gac tat gtt ttt aga gat tta Gly Asp Ala Val Lys Val Gln Pro Asn Asp Tyr Val Phe Arg Asp Leu 885 890 895 | 3339 |
| 50 | gct aac cat aac caa att ttt gta aaa gat aag gat cca aag gtt tat Ala Asn His Asn Gln Ile Phe Val Lys Asp Lys Asp Pro Lys Val Tyr 900 905 910 | 3387 |
| 55 | aat aat cct tat tac att gat caa gtg cag cta aag gat gcc caa caa Asn Asn Pro Tyr Tyr Ile Asp Gln Val Gln Leu Lys Asp Ala Gln Gln 920 925 930 | 3435 |
| 60 | att gat tta aca agt att caa gca agt ttt aca act cta gat ggg gta Ile Asp Leu Thr Ser Ile Gln Ala Ser Phe Thr Thr Leu Asp Gly Val 935 940 945 | 3483 |
| | gat aaa act gaa att tta aaa gaa ttg aaa gtg act gat aaa aat caa Asp Lys Thr Glu Ile Leu Lys Glu Leu Lys Val Thr Asp Lys Asn Gln 950 955 960 | 3531 |
| | aat gct ata caa att tct gat atc act ctc gat act agt aaa tct ctt Asn Ala Ile Gln Ile Ser Asp Ile Thr Leu Asp Thr Ser Lys Ser Leu 965 970 975 | 3579 |

ES 2 278 436 T3

| | | |
|----|---|------|
| 5 | tta ata atc aaa ggc gac ttt aat cct aaa caa ggt cat ttc aac ata Leu Ile Ile Lys Gly Asp Phe Asn Pro Lys Gln Gly His Phe Asn Ile 980 985 990 995 | 3627 |
| 10 | tct tat aat ggt aac aat gtc atg aca agg caa tct tgg gaa ttt aaa Ser Tyr Asn Gly Asn Asn Val Met Thr Arg Gln Ser Trp Glu Phe Lys 1000 1005 1010 | 3675 |
| 15 | gac caa ctt tat gct tat agt gga aat tta ggt gca gtt ctc aat caa Asp Gln Leu Tyr Ala Tyr Ser Gly Asn Leu Gly Ala Val Leu Asn Gln 1015 1020 1025 | 3723 |
| 20 | gat ggt tca aaa gtt gaa gcc agc ctc tgg tca ccg agt gct gat agt Asp Gly Ser Lys Val Glu Ala Ser Leu Trp Ser Pro Ser Ala Asp Ser 1030 1035 1040 | 3771 |
| 25 | gtc act atg att att tat gac aaa gat aac caa aac agg gtt gta gcg Val Thr Met Ile Ile Tyr Asp Lys Asp Asn Gln Asn Arg Val Val Ala 1045 1050 1055 | 3819 |
| 30 | act acc ccc ctt gtg aaa aat aat aaa ggt gtt tgg cag acg ata ctt Thr Thr Pro Leu Val Lys Asn Asn Lys Gly Val Trp Gln Thr Ile Leu 1060 1065 1070 1075 | 3867 |
| 35 | gat act aaa tta ggt att aaa aac tat act ggt tac tat tat ctt tac Asp Thr Lys Leu Gly Ile Lys Asn Tyr Thr Gly Tyr Tyr Tyr Leu Tyr 1080 1085 1090 | 3915 |
| 40 | gaa ata aaa aga ggt aag gat aag gtt aag att tta gat cct tat gca Glu Ile Lys Arg Gly Lys Asp Lys Val Lys Ile Leu Asp Pro Tyr Ala 1095 1100 1105 | 3963 |
| 45 | aag tca tta gca gag tgg gat agt aat act gtt aat gat gat att aaa Lys Ser Leu Ala Glu Trp Asp Ser Asn Thr Val Asn Asp Asp Ile Lys 1110 1115 1120 | 4011 |
| 50 | acg gct aaa gca gct ttt gca aat cca agt caa ctt gga cct caa aat Thr Ala Lys Ala Ala Phe Val Asn Pro Ser Gln Leu Gly Pro Gln Asn 1125 1130 1135 | 4059 |
| 55 | tta agt ttt gct aaa att gct aat ttt aaa gga aga caa gat gct gtt Leu Ser Phe Ala Lys Ile Ala Asn Phe Lys Gly Arg Gln Asp Ala Val 1140 1145 1150 1155 | 4107 |
| 60 | ata tac gaa gca cat gta aga gac ttc act tct gat cga tct ttg gat Ile Tyr Glu Ala His Val Arg Asp Phe Thr Ser Asp Arg Ser Leu Asp 1160 1165 1170 | 4155 |
| 65 | gga aaa tta aaa aat caa ttt ggt acc ttt gca gcc ttt tca gag aaa Gly Lys Leu Lys Asn Gln Phe Gly Thr Phe Ala Ala Phe Ser Glu Lys 1175 1180 1185 | 4203 |
| 70 | cta gat tat tta cag aaa tta gga gtt aca cac att cag ctt tta ccg Leu Asp Tyr Leu Gln Lys Leu Gly Val Thr His Ile Gln Leu Leu Pro 1190 1195 1200 | 4251 |

ES 2 278 436 T3

| | | |
|----|---|------|
| 5 | gta ttg agt tat ttt tat gtt aat gaa atg gat aag tca cgc tca aca Val Leu Ser Tyr Phe Tyr Val Asn Glu Met Asp Lys Ser Arg Ser Thr 1205 1210 1215 | 4299 |
| 10 | gct tac acc tcc tca gac aat aat tac aat tgg ggc tat gac cca cag Ala Tyr Thr Ser Ser Asp Asn Asn Tyr Asn Trp Gly Tyr Asp Pro Gln 1220 1225 1230 1235 | 4347 |
| 15 | agc tat ttt gct ctt tct ggg atg tat tca gag aaa cca aaa gat cca Ser Tyr Phe Ala Leu Ser Gly Met Tyr Ser Glu Lys Pro Lys Asp Pro 1240 1245 1250 | 4395 |
| 20 | tca gca cgt atc gcc gaa tta aaa caa tta ata cat gat att cat aaa Ser Ala Arg Ile Ala Glu Leu Lys Gln Leu Ile His Asp Ile His Lys 1255 1260 1265 | 4443 |
| 25 | cgt ggc aag ggg gtt ata ctt gat gtc gtc tat aat cac act gca aaa Arg Gly Met Gly Val Ile Leu Asp Val Val Tyr Asn His Thr Ala Lys 1270 1275 1280 | 4491 |
| 30 | act tat ctc ttt gag gat ata gaa cct aat tat tat cac ttt atg aat Thr Tyr Leu Phe Glu Asp Ile Glu Pro Asn Tyr Tyr His Phe Met Asn 1285 1290 1295 | 4539 |
| 35 | gaa gat ggt tca cca aga gaa agt ttt gga ggg gga cgt tta gga acc Glu Asp Gly Ser Pro Arg Glu Ser Phe Gly Gly Arg Leu Gly Thr 1300 1305 1310 1315 | 4587 |
| 40 | act cat gca atg agt cgt cgt gtt ttg gat tcc att aaa tat ctt Thr His Ala Met Ser Arg Arg Val Leu Val Asp Ser Ile Lys Tyr Leu 1320 1325 1330 | 4635 |
| 45 | aca agt gaa ttt aaa gtt gat ggt ttc cgt ttt gat atg atg gga gat Thr Ser Glu Phe Lys Val Asp Gly Phe Arg Phe Asp Met Met Gly Asp 1335 1340 1345 | 4683 |
| 50 | cat gat gcg gct gcg att gaa tta gct tat aaa gaa gct aaa gct att His Asp Ala Ala Ala Ile Glu Leu Ala Tyr Lys Glu Ala Lys Ala Ile 1350 1355 1360 | 4731 |
| 55 | aat cct aat atg att atg att ggt gag ggc tgg aga aca ttc caa ggc Asn Pro Asn Met Ile Met Ile Gly Glu Gly Trp Arg Thr Phe Gln Gly 1365 1370 1375 | 4779 |
| 60 | gat caa ggt cag ccg gtt aaa cca gct gac caa gat tgg atg aag tca Asp Gln Gly Gln Pro Val Lys Pro Ala Asp Gln Asp Trp Met Lys Ser 1380 1385 1390 1395 | 4827 |
| 65 | acc gat aca gtt ggc gtc ttt tca gat gat att cgt aat agc ttg aaa Thr Asp Thr Val Gly Val Phe Ser Asp Asp Ile Arg Asn Ser Leu Lys 1400 1405 1410 | 4875 |
| 70 | tct ggt ttt cca aat gaa ggt act cca gct ttc atc aca ggt ggc cca Ser Gly Phe Pro Asn Glu Gly Thr Pro Ala Phe Ile Thr Gly Gly Pro 1415 1420 1425 | 4923 |

ES 2 278 436 T3

| | | | | |
|---|---|------|-----|-----|
| caa tct tta caa ggt att ttt aaa aat atc aaa gca caa cct ggg aat | 4971 | | | |
| Gln Ser Leu Gln Gly Ile Phe Lys Asn Ile Lys Ala Gln Pro Gly Asn | | | | |
| 1430 | 1435 | 1440 | | |
| 5 | | | | |
| ttt gaa gca gat tcg cca gga gat gtg gtg cag tat att gct gca cat | 5019 | | | |
| Phe Glu Ala Asp Ser Pro Gly Asp Val Val Gln Tyr Ile Ala Ala His | | | | |
| 1445 | 1450 | 1455 | | |
| 10 | | | | |
| gat aac ctt acc ttg cat gat gtg att gca aaa tca att | 5058 | | | |
| Asp Asn Leu Thr Leu His Asp Val Ile Ala Lys Ser Ile | | | | |
| 1460 | 1465 | 1470 | | |
| 15 | <210> 23 | | | |
| <211> 221 | | | | |
| <212> PRT | | | | |
| 20 | <213> Streptococcus | | | |
| <400> 23 | | | | |
| 25 | Asn Leu Lys Ala Glu Leu Ser Val Glu Asp Glu Gln Tyr Thr Ala Thr | | | |
| | 1 | 5 | 10 | 15 |
| | Val Tyr Gly Lys Ser Ala His Gly Ser Thr Pro Gln Glu Gly Val Asn | | | |
| | 20 | 25 | 30 | |
| 30 | Gly Ala Thr Tyr Leu Ala Leu Tyr Leu Ser Gln Phe Asp Phe Glu Gly | | | |
| | 35 | 40 | 45 | |
| | Pro Ala Arg Ala Phe Leu Asp Val Thr Ala Asn Ile Ile His Glu Asp | | | |
| | 50 | 55 | 60 | |
| | Phe Ser Gly Glu Lys Leu Gly Val Ala Tyr Glu Asp Asp Cys Met Gly | | | |
| | 65 | 70 | 75 | 80 |
| 35 | Pro Leu Ser Met Asn Ala Gly Val Phe Gln Phe Asp Glu Thr Asn Asp | | | |
| | 85 | 90 | 95 | |
| | Asp Asn Thr Ile Ala Leu Asn Phe Arg Tyr Pro Gln Cys Thr Asp Ala | | | |
| | 100 | 105 | 110 | |
| 40 | Lys Thr Ile Gln Thr Lys Leu Glu Lys Leu Asn Gly Val Glu Lys Val | | | |
| | 115 | 120 | 125 | |
| | Thr Leu Ser Asp His Glu His Thr Pro His Tyr Val Pro Met Asp Asp | | | |
| | 130 | 135 | 140 | |
| | Glu Leu Val Ser Thr Leu Leu Ala Val Tyr Glu Lys Gln Thr Gly Leu | | | |
| 45 | 145 | 150 | 155 | 160 |
| | Lys Gly His Glu Gln Val Ile Gly Gly Thr Phe Gly Arg Leu Leu | | | |
| | 165 | 170 | 175 | |
| | Glu Arg Gly Val Ala Tyr Gly Ala Met Phe Pro Gly Asp Glu Asn Thr | | | |
| | 180 | 185 | 190 | |
| 50 | Met His Gln Ala Asn Glu Tyr Met Pro Leu Glu Asn Ile Phe Arg Ser | | | |
| | 195 | 200 | 205 | |
| | Ala Ala Ile Tyr Ala Glu Ala Ile Tyr Glu Leu Ile Lys | | | |
| | 210 | 215 | 220 | |
| 55 | | | | |
| | <210> 24 | | | |
| | <211> 194 | | | |
| 60 | <212> PRT | | | |
| | <213> Streptococcus | | | |

ES 2 278 436 T3

<400> 24

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

<210> 25

35 <211> 126

<212> PRT

<213> Estreptococos

40 <400> 25

| | | | | |
|----|---|-----|-----|----|
| 45 | Met Arg Asp Asn His Leu His Thr Tyr Phe Ser Tyr Asp Cys Gln Thr | | | |
| | 1 | 5 | 10 | 15 |
| | Ala Phe Glu Asp Tyr Ile Asn Gly Phe Thr Gly Glu Phe Ile Thr Thr | | | |
| | 20 | 25 | 30 | |
| | Glu His Phe Asp Leu Ser Asn Pro Tyr Thr Gly Gln Asp Asp Val Pro | | | |
| | 35 | 40 | 45 | |
| 50 | Asp Tyr Ser Ala Tyr Cys Gln Lys Ile Asp Tyr Leu Asn Gln Lys Tyr | | | |
| | 50 | 55 | 60 | |
| | Gly Asn Arg Phe Lys Lys Gly Ile Glu Ile Gly Tyr Phe Lys Asp Arg | | | |
| | 65 | 70 | 75 | 80 |
| | Glu Ser Asp Ile Leu Asp Tyr Leu Lys Asn Lys Glu Phe Asp Leu Lys | | | |
| | 85 | 90 | 95 | |
| 55 | Leu Leu Ser Ile His His Asn Gly Arg Tyr Asp Tyr Leu Gln Glu Glu | | | |
| | 100 | 105 | 110 | |
| | Ala Leu Lys Val Pro Thr Lys Gly Ala Phe Ser Arg Leu Leu | | | |
| | 115 | 120 | 125 | |
| 60 | <210> 26 | | | |
| | <211> 931 | | | |
| | <212> PRT | | | |
| | <213> Estreptococos | | | |

ES 2 278 436 T3

<400> 26

| | | | |
|----|---|-----|-----|
| 5 | Met Lys Arg Lys Asp Leu Phe Gly Asp Lys Gln Thr Gln Tyr Thr Ile | | |
| | 1 | 5 | 10 |
| | 15 | | |
| | Arg Lys Leu Ser Val Gly Val Ala Ser Val Thr Thr Gly Val Cys Ile | | |
| | 20 | 25 | 30 |
| | Phe Leu His Ser Pro Gln Val Phe Ala Glu Glu Val Ser Val Ser Pro | | |
| 10 | 35 | 40 | 45 |
| | Ala Thr Thr Ala Ile Ala Glu Ser Asn Ile Asn Gln Val Asp Asn Gln | | |
| | 50 | 55 | 60 |
| | Gln Ser Thr Asn Leu Lys Asp Asp Ile Asn Ser Asn Ser Glu Thr Val | | |
| 15 | 65 | 70 | 75 |
| | 80 | | |
| | Val Thr Pro Ser Asp Met Pro Asp Thr Lys Gln Leu Val Ser Asp Glu | | |
| | 85 | 90 | 95 |
| | Thr Asp Thr Gln Lys Gly Val Thr Glu Pro Asp Lys Ala Thr Ser Leu | | |
| | 100 | 105 | 110 |
| 20 | Leu Glu Glu Asn Lys Gly Pro Val Ser Asp Lys Asn Thr Leu Asp Leu | | |
| | 115 | 120 | 125 |
| | Lys Val Ala Pro Ser Thr Leu Gln Asn Thr Pro Asp Lys Thr Ser Gln | | |
| | 130 | 135 | 140 |
| | Ala Ile Gly Ala Pro Ser Pro Thr Leu Lys Val Ala Asn Gln Ala Pro | | |
| 25 | 145 | 150 | 155 |
| | 160 | | |
| | Arg Ile Glu Asn Gly Tyr Phe Arg Leu His Leu Lys Glu Leu Pro Gln | | |
| | 165 | 170 | 175 |
| | Gly His Pro Val Glu Ser Thr Gly Leu Trp Ile Trp Gly Asp Val Asp | | |
| | 180 | 185 | 190 |
| 30 | Gln Pro Ser Ser Asn Trp Pro Asn Gly Ala Ile Pro Met Thr Asp Ala | | |
| | 195 | 200 | 205 |
| | Lys Lys Asp Asp Tyr Gly Tyr Val Asp Phe Lys Leu Ser Glu Lys | | |
| | 210 | 215 | 220 |
| 35 | Gln Arg Lys Gln Ile Ser Phe Leu Ile Asn Asn Lys Ala Gly Thr Asn | | |
| | 225 | 230 | 235 |
| | 240 | | |
| | Leu Ser Gly Asp His His Ile Pro Leu Leu Arg Pro Glu Met Asn Gln | | |
| | 245 | 250 | 255 |
| | 255 | | |
| 40 | Val Trp Ile Asp Glu Lys Tyr Gly Ile His Thr Tyr Gln Pro Leu Lys | | |
| | 260 | 265 | 270 |
| | Glu Gly Tyr Val Arg Ile Asn Tyr Leu Ser Ser Ser Asn Tyr Asp | | |
| | 275 | 280 | 285 |
| | 285 | | |
| | His Leu Ser Ala Trp Leu Phe Lys Asp Val Ala Thr Xaa Ser Thr Thr | | |
| | 290 | 295 | 300 |
| 45 | 290 | | |
| | Trp Pro Asp Gly Ser Asn Phe Val Asn Gln Gly Leu Tyr Gly Arg Tyr | | |
| | 305 | 310 | 315 |
| | 320 | | |
| | Ile Asp Val Ser Leu Lys Thr Asn Ala Lys Glu Ile Gly Phe Leu Ile | | |
| | 325 | 330 | 335 |
| 50 | 335 | | |
| | Leu Asp Glu Ser Lys Thr Gly Asp Ala Val Lys Val Gln Pro Asn Asp | | |
| | 340 | 345 | 350 |
| | 350 | | |
| | Tyr Val Phe Arg Asp Leu Ala Asn His Asn Gln Ile Phe Val Lys Asp | | |
| | 355 | 360 | 365 |
| | 365 | | |
| 55 | Lys Asp Pro Lys Val Tyr Asn Asn Pro Tyr Tyr Ile Asp Gln Val Gln | | |
| | 370 | 375 | 380 |
| | 380 | | |
| | Leu Lys Asp Ala Gln Gln Ile Asp Leu Thr Ser Ile Gln Ala Ser Phe | | |
| | 385 | 390 | 395 |
| | 400 | | |
| | Thr Thr Leu Asp Gly Val Asp Lys Thr Glu Ile Leu Lys Glu Leu Lys | | |
| | 405 | 410 | 415 |
| 60 | 415 | | |
| | Val Thr Asp Lys Asn Gln Asn Ala Ile Gln Ile Ser Asp Ile Thr Leu | | |
| | 420 | 425 | 430 |
| | 430 | | |
| | Asp Thr Ser Lys Ser Leu Leu Ile Ile Lys Gly Asp Phe Asn Pro Lys | | |
| | 435 | 440 | 445 |

ES 2 278 436 T3

| | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| | Gln | Gly | His | Phe | Asn | Ile | Ser | Tyr | Asn | Gly | Asn | Asn | Val | Met | Thr | Arg | |
| | 450 | | | | | | | | | 455 | | | | 460 | | | |
| 5 | Gln | Ser | Trp | Glu | Phe | Lys | Asp | Gln | Leu | Tyr | Ala | Tyr | Ser | Gly | Asn | Leu | |
| | 465 | | | | | | | | | 470 | | | 475 | | | 480 | |
| | Gly | Ala | Val | Leu | Asn | Gln | Asp | Gly | Ser | Lys | Val | Glu | Ala | Ser | Leu | Trp | |
| | | | | | | | | | | 485 | | | 490 | | | 495 | |
| 10 | Ser | Pro | Ser | Ala | Asp | Ser | Val | Thr | Met | Ile | Ile | Tyr | Asp | Lys | Asp | Asn | |
| | | | | | | | | | 500 | | | 505 | | | 510 | | |
| | Gln | Asn | Arg | Val | Val | Ala | Thr | Thr | Pro | Leu | Val | Lys | Asn | Asn | Lys | Gly | |
| | | | | | | | | | 515 | | | 520 | | | 525 | | |
| | Val | Trp | Gln | Thr | Ile | Leu | Asp | Thr | Lys | Leu | Gly | Ile | Lys | Asn | Tyr | Thr | |
| | | | | | | | | | 530 | | | 535 | | | 540 | | |
| 15 | Gly | Tyr | Tyr | Tyr | Leu | Tyr | Glu | Ile | Lys | Arg | Gly | Lys | Asp | Lys | Val | Lys | |
| | | | | | | | | | 545 | | | 550 | | | 555 | | 560 |
| | Ile | Leu | Asp | Pro | Tyr | Ala | Lys | Ser | Leu | Ala | Glu | Trp | Asp | Ser | Asn | Thr | |
| | | | | | | | | | 565 | | | 570 | | | 575 | | |
| 20 | Val | Asn | Asp | Asp | Ile | Lys | Thr | Ala | Lys | Ala | Ala | Phe | Val | Asn | Pro | Ser | |
| | | | | | | | | | 580 | | | 585 | | | 590 | | |
| | Gln | Leu | Gly | Pro | Gln | Asn | Leu | Ser | Phe | Ala | Lys | Ile | Ala | Asn | Phe | Lys | |
| | | | | | | | | | 595 | | | 600 | | | 605 | | |
| | Gly | Arg | Gln | Asp | Ala | Val | Ile | Tyr | Glu | Ala | His | Val | Arg | Asp | Phe | Thr | |
| | | | | | | | | | 610 | | | 615 | | | 620 | | |
| 25 | Ser | Asp | Arg | Ser | Leu | Asp | Gly | Lys | Leu | Lys | Asn | Gln | Phe | Gly | Thr | Phe | |
| | | | | | | | | | 625 | | | 630 | | | 635 | | 640 |
| | Ala | Ala | Phe | Ser | Glu | Lys | Leu | Asp | Tyr | Leu | Gln | Lys | Leu | Gly | Val | Thr | |
| | | | | | | | | | 645 | | | 650 | | | 655 | | |
| 30 | His | Ile | Gln | Leu | Leu | Pro | Val | Leu | Ser | Tyr | Phe | Tyr | Val | Asn | Glu | Met | |
| | | | | | | | | | 660 | | | 665 | | | 670 | | |
| | Asp | Lys | Ser | Arg | Ser | Thr | Ala | Tyr | Thr | Ser | Ser | Asp | Asn | Asn | Tyr | Asn | |
| | | | | | | | | | 675 | | | 680 | | | 685 | | |
| 35 | Trp | Gly | Tyr | Asp | Pro | Gln | Ser | Tyr | Phe | Ala | Leu | Ser | Gly | Met | Tyr | Ser | |
| | | | | | | | | | 690 | | | 695 | | | 700 | | |
| | Glu | Lys | Pro | Lys | Asp | Pro | Ser | Ala | Arg | Ile | Ala | Glu | Leu | Lys | Gln | Leu | |
| | | | | | | | | | 705 | | | 710 | | | 715 | | 720 |
| 40 | Ile | His | Asp | Ile | His | Lys | Arg | Gly | Met | Gly | Val | Ile | Leu | Asp | Val | Val | |
| | | | | | | | | | 725 | | | 730 | | | 735 | | |
| | Tyr | Asn | His | Thr | Ala | Lys | Thr | Tyr | Leu | Phe | Glu | Asp | Ile | Glu | Pro | Asn | |
| | | | | | | | | | 740 | | | 745 | | | 750 | | |
| 45 | Tyr | Tyr | His | Phe | Met | Asn | Glu | Asp | Gly | Ser | Pro | Arg | Glu | Ser | Phe | Gly | |
| | | | | | | | | | 755 | | | 760 | | | 765 | | |
| | Gly | Gly | Arg | Leu | Gly | Thr | Thr | His | Ala | Met | Ser | Arg | Arg | Val | Leu | Val | |
| | | | | | | | | | 770 | | | 775 | | | 780 | | |
| 50 | Asp | Ser | Ile | Lys | Tyr | Leu | Thr | Ser | Glu | Phe | Lys | Val | Asp | Gly | Phe | Arg | |
| | | | | | | | | | 785 | | | 790 | | | 795 | | 800 |
| | Phe | Asp | Met | Met | Gly | Asp | His | Asp | Ala | Ala | Ile | Glu | Leu | Ala | Tyr | | |
| | | | | | | | | | 805 | | | 810 | | | 815 | | |
| 55 | Lys | Glu | Ala | Lys | Ala | Ile | Asn | Pro | Asn | Met | Ile | Met | Ile | Gly | Glu | Gly | |
| | | | | | | | | | 820 | | | 825 | | | 830 | | |
| | Trp | Arg | Thr | Phe | Gln | Gly | Asp | Gln | Gly | Gln | Pro | Val | Lys | Pro | Ala | Asp | |
| | | | | | | | | | 835 | | | 840 | | | 845 | | |
| 60 | Gln | Asp | Trp | Met | Lys | Ser | Thr | Asp | Thr | Val | Gly | Val | Phe | Ser | Asp | Asp | |
| | | | | | | | | | 850 | | | 855 | | | 860 | | |
| | Ile | Arg | Asn | Ser | Leu | Lys | Ser | Gly | Phe | Pro | Asn | Glu | Gly | Thr | Pro | Ala | |
| | | | | | | | | | 865 | | | 870 | | | 875 | | 880 |
| | Phe | Ile | Thr | Gly | Gly | Pro | Gln | Ser | Leu | Gln | Gly | Ile | Phe | Lys | Asn | Ile | |
| | | | | | | | | | 885 | | | 890 | | | 895 | | |

ES 2 278 436 T3

Lys Ala Gln Pro Gly Asn Phe Glu Ala Asp Ser Pro Gly Asp Val Val
 900 905 910
 Gln Tyr Ile Ala Ala His Asp Asn Leu Thr Leu His Asp Val Ile Ala
 915 920 925
 5 Lys Ser Ile
 930

10 <210> 27

10 <211> 5607

<212> ADN

<213> Estreptococos

15 <220>

<221> CDS

<222> (2)...(301)

20 <400> 27

a att caa agt ttg aca gaa ggt caa ctt cgt tct gat atc cct gag ttc 49
 Ille Gln Ser Leu Thr Glu Gly Gln Leu Arg Ser Asp Ile Pro Glu Phe
 25 1 5 10 15

cgt gct ggt gat act gta cgt gtt cac gct aaa gtt gtt gaa ggt act 97
 Arg Ala Gly Asp Thr Val Arg Val His Ala Lys Val Val Glu Gly Thr
 30 20 25 30

cgc gaa cgt att cag atc ttt gaa ggt gtt atc tca cgt aaa ggt 145
 Arg Glu Arg Ile Gln Ile Phe Glu Gly Val Val Ile Ser Arg Lys Gly
 35 35 40 45

35 caa gga atc tca gaa atg tac aca gta cgt aaa att tct ggt ggt atc 193
 Gln Gly Ile Ser Glu Met Tyr Thr Val Arg Lys Ile Ser Gly Gly Ile
 50 50 55 60

40 ggt gta gag cgt aca ttc cca att cac act cct cgt gtt gat aaa atc 241
 Gly Val Glu Arg Thr Phe Pro Ile His Thr Pro Arg Val Asp Lys Ile
 65 65 70 75 80

45 gaa gtt gtt cgt tat ggt aaa gta cgt cgt gct aaa ctt tac tac tta 289
 Glu Val Val Arg Tyr Gly Lys Val Arg Arg Ala Lys Leu Tyr Tyr Leu
 85 85 90 95

50 cgc gca ttg caa ggtaaagctg cacgtattaa agaaatccgt cgtaatttt 341
 Arg Ala Leu Gln
 100

55 gatgatcaga ttttaaaaat gttttttgtt tttgaggatag taactatgtt ttaaaaactgg 401
 acaaccaaga cgtaaaaaat ctgcctgtgg gcagttttt tactaggatcc ccttagttca 461
 atggatataa caactccctc ctaaggagta attgctgggtt cgattccggc aggggacata 521
 ttcattgcat gtaaaatagcg gtttagagct attttccccaaatcttctt gattaagttt 581
 atcgttccctt tctttttgtt ctgttaattt atgtgcgtaa acttctaaag tgatattaa 641
 attctcgtga tctaaaactt gagagatgga aatttagatag cttgcataatg tatgcctgag 701
 agagtgcact cgtacctcgc gaccagttat ttttcggata gtttttattgtt ctgcattatt 761
 tgaaatgtttt tcgaataatc tgctgtttt atttttgtt aattcatgca aaaaaaataaa 821
 tgtatcattt tcaattggta tatttcgtat actactttt gtttttgtt gcaagttatct 881
 ttgggtgaaa tgataatccc aagttttatt aattgataaa tattttgttag tgtaatcaat 941
 atcattaact gtaaaaccta aacattcagc gaagcgcattt ccagtttttag cgatgaggtt 1001

65

ES 2 278 436 T3

ES 2 278 436 T3

25

<210> 28

<211> 111

<212> PRI

<400> 28

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ile | Gln | Ser | Leu | Thr | Glu | Gly | Gln | Leu | Arg | Ser | Asp | Ile | Pro | Glu | Phe |
| 1 | | | | 5 | | | | | 10 | | | | | 15 | |
| Arg | Ala | Gly | Asp | Thr | Val | Arg | Val | His | Ala | Lys | Val | Val | Glu | Gly | Thr |
| | | | | 20 | | | | 25 | | | | | 30 | | |
| Arg | Glu | Arg | Ile | Gln | Ile | Phe | Glu | Gly | Val | Val | Ile | Ser | Arg | Lys | Gly |
| | | | | 35 | | | 40 | | | | 45 | | | | |
| Gln | Gly | Ile | Ser | Glu | Met | Tyr | Thr | Val | Arg | Lys | Ile | Ser | Gly | Gly | Ile |
| | | | | 50 | | | 55 | | | 60 | | | | | |
| Gly | Val | Glu | Arg | Thr | Phe | Pro | Ile | His | Thr | Pro | Arg | Val | Asp | Lys | Ile |
| | | | | 65 | | 70 | | | 75 | | | | | 80 | |
| Glu | Val | Val | Arg | Tyr | Gly | Lys | Val | Arg | Arg | Ala | Lys | Leu | Tyr | Tyr | Leu |
| | | | | 85 | | | 90 | | | | | 95 | | | |
| Arg | Ala | Leu | Gln | Gly | Lys | Ala | Ala | Arg | Ile | Lys | Glu | Ile | Arg | Arg | |
| | | | | | 100 | | | 105 | | | | 110 | | | |

50

<210> 29

212 PBT

55 <213> Estreptococos

<400> 29

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

ES 2 278 436 T3

| | | | | |
|----|---|-----|-----|-----|
| | 50 | 55 | 60 | |
| | Asn Asp Arg Leu Phe Asp Lys Leu Ser Asn Asn Ala Val Asn Lys Thr | | | |
| 5 | 65 | 70 | 75 | 80 |
| | Ile Arg Lys Ile Thr Gly Arg Glu Val Arg Val His Ser Leu Arg His | | | |
| | 85 | 90 | 95 | |
| | Thr Phe Ala Ser Tyr Leu Ile Ser Ile Ser Gln Val Leu Asp His Glu | | | |
| 10 | 100 | 105 | 110 | |
| | Asn Leu Asn Ile Thr Leu Glu Val Tyr Ala His Gln Leu Gln Glu Gln | | | |
| | 115 | 120 | 125 | |
| 15 | Lys Asp Arg Asn Asp Lys Leu Asn Gln Arg Asn Leu Gly Gln Asn Ser | | | |
| | 130 | 135 | 140 | |
| | Ser Lys Pro Leu Phe Thr Cys Asn Glu Tyr Val Pro Cys Arg Asn Arg | | | |
| | 145 | 150 | 155 | 160 |
| | Thr Ser Asn Tyr Ser Leu Gly Gly Ser Cys Tyr Ile His | | | |
| | 165 | 170 | | |
| | <210> 30 | | | |
| 20 | <211> 389 | | | |
| | <212> PRT | | | |
| | <213> Streptococcus | | | |
| 25 | <400> 30 | | | |

| | | | | |
|----|---|-----|-----|-----|
| | Met Lys Ser Ser Asn Glu Ile Glu Lys Ala Leu Tyr Glu Ser Ser Asn | | | |
| 30 | 1 | 5 | 10 | 15 |
| | Ser Ser Ile Ser Ile Thr Lys Lys Asp Gly Lys Tyr Phe Asn Ile Asn | | | |
| | 20 | 25 | 30 | |
| | Gln Phe Lys Asn Ile Glu Lys Ile Lys Glu Val Glu Glu Lys Ile Phe | | | |
| | 35 | 40 | 45 | |
| 35 | Gln Tyr Asp Gly Leu Ala Lys Leu Lys Asp Leu Lys Val Val Ser Gly | | | |
| | 50 | 55 | 60 | |
| | Glu Gln Ser Ile Asn Arg Glu Asp Leu Ser Asp Glu Phe Lys Asn Val | | | |
| | 65 | 70 | 75 | 80 |
| 40 | Val Ser Leu Glu Ala Thr Ser Asn Thr Lys Arg Asn Leu Leu Phe Ser | | | |
| | 85 | 90 | 95 | |
| | Ser Gly Val Phe Ser Phe Lys Glu Gly Lys Asn Ile Glu Glu Asn Asp | | | |
| | 100 | 105 | 110 | |
| | Lys Asn Ser Ile Leu Val His Glu Glu Phe Ala Lys Gln Asn Lys Leu | | | |
| 45 | 115 | 120 | 125 | |
| | Lys Leu Gly Asp Glu Ile Asp Leu Glu Leu Asp Thr Glu Lys Ser | | | |
| | 130 | 135 | 140 | |
| | Gly Lys Ile Lys Ser His Lys Phe Lys Ile Ile Gly Ile Phe Ser Gly | | | |
| | 145 | 150 | 155 | 160 |
| 50 | Lys Lys Gln Glu Thr Tyr Thr Gly Leu Ser Ser Asp Phe Ser Glu Asn | | | |
| | 165 | 170 | 175 | |
| | Met Val Phe Val Asp Tyr Ser Thr Ser Gln Glu Ile Leu Asn Lys Ser | | | |
| | 180 | 185 | 190 | |
| | Glu Asn Asn Arg Ile Ala Asn Lys Ile Leu Met Tyr Ser Gly Ser Leu | | | |
| 55 | 195 | 200 | 205 | |
| | Glu Ser Thr Glu Leu Ala Leu Asn Lys Leu Lys Asp Phe Lys Ile Asp | | | |
| | 210 | 215 | 220 | |
| | Lys Ser Lys Tyr Ser Ile Lys Lys Asp Asn Lys Ala Phe Glu Glu Ser | | | |
| 60 | 225 | 230 | 235 | 240 |
| | Leu Glu Ser Val Ser Gly Ile Lys His Ile Ile Lys Ile Met Thr Tyr | | | |
| | 245 | 250 | 255 | |
| | Ser Ile Met Leu Gly Gly Ile Val Val Leu Ser Leu Ile Leu Ile Leu | | | |
| | 260 | 265 | 270 | |

ES 2 278 436 T3

20 <210> 31

<211> 169

<212> PRT

25 <213> Estreptococos

<400> 31

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

55 <210> 32

<211> 4171

<212> ADN

<213> Estreptococos

60

<400> 32

ES 2 278 436 T3

| | | |
|----|---|------------|
| | ttatcagacc cactaccgag catactatcc ccacgatgat gacagctagc ccctatcata aaggatcaa tgatcctgcc gcagacaaa aaacatacca aatggagggt gcgttagcag | 300 360 |
| 5 | ttaaacagcc taaacacata caagttgaca caaaaccatt taaagaagaa gtaaaacatc cttcaaaatt acccatcagc cctgcaactg aaagcttac acacattgac agttatagtc | 420 480 |
| | tcaatgacta ttttctttct cgtgggtttt ctaatatata cgtttcaggt gtgggtactg | 540 |
| | ctggctctac ggggtttcatg accagtgggg attaccaaca aatacaaagc tttaaagcag | 600 |
| | tcattgattt gttaaatgtt aaggttactg cattcacaag tcataaacga gataaaacaag | 660 |
| 10 | tcaaggctga ttggtaaacac ggcctttagt caaccacagg taaatctt ctcggtagcca | 720 |
| | tgtcaactgg ttttagcaaca actggcggtt aggggctgaa agtcattatc gctgaagccg | 780 |
| | caatctccac atggtagat tattatcgag aaaatgggc tttgtgttagt ccagggggct | 840 |
| | accccggtga agattttagac gttttaacag aattaacata ctcacgaaac ctcttagctg | 900 |
| | gtgattacat caaaaacaac gattgtatc aagcattgtt aaatgaacaa tcaaaagcaa | 960 |
| 15 | ttgaccgtca aagtgggat tacaacaaat actggcatga ccgttaattac ctaactcactg | 1020 |
| | tcaataatgt caaaagtctg gtagttaca ctcatggact acaggattgg aatgttaagc | 1080 |
| | caagacatgt ctacaaagg ttcataatc tgccctaaac catcaaaaaa caccctttt | 1140 |
| | tacatcaagg tcaacatgtg tataatgcata atggcagtc gattgattt cgtgaaagca | 1200 |
| | tgaatgcctt actaagccaa gaactactt gcatggacaa tcatttccaa tttagaagagg | 1260 |
| 20 | tcatttggca agataataact actgagcaaa ctggcaagt ttttagatgtt ttcggaggaa | 1320 |
| | accatcaaga gcaaattgtt ttaggtata gtaaaaaact tattgataac cattatgaca | 1380 |
| | aagaaggcctt tgataactt tttgtttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt | 1440 |
| | gaaataataa aaccaatcaa atcaatattt atctttttttt tttttttttt tttttttttt | 1500 |
| | atggacagtg caaactccat ctacgttta aaacttagtga caaaaaggcc atttttatcg | 1560 |
| 25 | cccaaattttt agactatgtt cttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt | 1620 |
| | taaacagccct tgataatgtt aaaaattttt ccagagaagc tttttttttt tttttttttt | 1680 |
| | ctaaagatca ttatcggtt atcgtttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt | 1740 |
| | tacttataat tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt | 1800 |
| 30 | caagtatata tcaatttgatgaa aaaggtgata atcttggat tttttttttt tttttttttt | 1860 |
| | ttgaaacatac cattcgatgaa aatgtttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt | 1920 |
| | attttaactat cccaaactaat caagggaaattt aactttttt tttttttttt tttttttttt | 1980 |
| | tttggatgtt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt | 2040 |
| 35 | cattttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt | 2100 |
| | tacaagggttcc cggaaagttcg aatcattttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt | 2160 |
| | ttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt | 2220 |
| | acttttgcactt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt | 2280 |
| | aagctctaaa cggatccctt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt | 2340 |
| 40 | ttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt | 2400 |
| | aacgcgaggg agactgatca atgtcatttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt | 2460 |
| | atattgtatca aaccaatcaa tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt | 2520 |
| | aaggccgcgtt aagccaaactc acagctgggg gaggaaaaaca gttttttttt tttttttttt | 2580 |
| | ttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt | 2640 |
| 45 | ttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt | 2700 |
| | ttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt | 2760 |
| | ttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt | 2820 |
| | ttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt | 2880 |
| | ttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt | 2940 |
| 50 | ttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt | 3000 |
| | ttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt | 3060 |
| | ttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt | 3120 |
| | ttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt | 3180 |
| 55 | ttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt | 3240 |
| | ttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt | 3300 |
| | ttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt | 3360 |
| | ttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt | 3420 |
| | ttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt | 3480 |
| 60 | ttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt | 3540 |
| | ttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt tttttttttt | 3600 |

ES 2 278 436 T3

| | |
|---|---|
| 5 | tctttcataa atacccttag taaggcttgt tcagtaatag gatcaagtcc aacagttggc 3660 tcatctaaga taacaattgg gacatcttt agtaagattc tagccaaagc aattctatgc 3720 ctttcgccac ctgaaaacct aagtccagct tcataccaacca ttgtatagag accatctgat 3780 aaatcagtga ccatctctt caatccaaact cgttcaagaa ctttccataac atcttcttca 3840 ctagcatctt ggttccaat gcgaatgtt ttttagcaggg ttgtattaaa aaggtaggc 3900 gcttgttgc taactccaat atagtttagaa atgcaatcac caactattga aacatcagca 3960 ccgcctaggg taatcttccc ttgacttgct ttcaagtcgc cacgaagtag actagctaag 4020 gtactcttgc cagaaccact ccgcctaaat atagcaattt ttcttccttc tttaatatcc 4080 10 aaatctaaat gatgaaaaac ccatttcct tttggcttat actggaaact taaattcttg 4140 acggaaaaat catatggctt attaggcaat t 4171 |
|---|---|

| | |
|----|---------------------|
| 15 | <210> 33 |
| | <211> 649 |
| | <212> PRT |
| | <213> Streptococcus |
| 20 | <400> 33 |

| | |
|----|---|
| 25 | Tyr Asp Asn Ile Phe Gln Ser Leu His His Leu Leu Ala Cys Arg Gly 1 5 10 15 Lys Ser Gly Asn Thr Leu Ile Asp Gln Leu Val Ala Asp Gly Leu Leu 20 25 30 His Ala Asp Asn His Tyr His Phe Phe Asn Gly Lys Ser Leu Ala Thr 35 40 45 Phe Asn Thr Asn Gln Leu Ile Arg Glu Val Val Tyr Val Glu Ile Ser 50 55 60 Leu Asp Thr Met Ser Ser Gly Glu His Asp Leu Val Lys Val Asn Ile 65 70 75 80 Ile Arg Pro Thr Thr Glu His Thr Ile Pro Thr Met Met Thr Ala Ser 85 90 95 Pro Tyr His Gln Gly Ile Asn Asp Pro Ala Ala Asp Gln Lys Thr Tyr 100 105 110 Gln Met Glu Gly Ala Leu Ala Val Lys Gln Pro Lys His Ile Gln Val 115 120 125 Asp Thr Lys Pro Phe Lys Glu Glu Val Lys His Pro Ser Lys Leu Pro 130 135 140 Ile Ser Pro Ala Thr Glu Ser Phe Thr His Ile Asp Ser Tyr Ser Leu 145 150 155 160 Asn Asp Tyr Phe Leu Ser Arg Gly Phe Ala Asn Ile Tyr Val Ser Gly 165 170 175 Val Gly Thr Ala Gly Ser Thr Gly Phe Met Thr Ser Gly Asp Tyr Gln 180 185 190 Gln Ile Gln Ser Phe Lys Ala Val Ile Asp Trp Leu Asn Gly Lys Val 195 200 205 Thr Ala Phe Thr Ser His Lys Arg Asp Lys Gln Val Lys Ala Asp Trp 210 215 220 Ser Asn Gly Leu Val Ala Thr Thr Gly Lys Ser Tyr Leu Gly Thr Met 225 230 235 240 Ser Thr Gly Leu Ala Thr Thr Gly Val Glu Gly Leu Lys Val Ile Ile 245 250 255 Ala Glu Ala Ala Ile Ser Thr Trp Tyr Asp Tyr Tyr Arg Glu Asn Gly 260 265 270 Leu Val Cys Ser Pro Gly Tyr Pro Gly Glu Asp Leu Asp Val Leu 275 280 285 Thr Glu Leu Thr Tyr Ser Arg Asn Leu Leu Ala Gly Asp Tyr Ile Lys 290 295 300 Asn Asn Asp Cys Tyr Gln Ala Leu Leu Asn Glu Gln Ser Lys Ala Ile |
|----|---|

ES 2 278 436 T3

| | | | |
|--|-----|-----|-----|
| 305 | 310 | 315 | 320 |
| Asp Arg Gln Ser Gly Asp Tyr Asn Gln Tyr Trp His Asp Arg Asn Tyr | | | |
| 325 | 330 | 335 | |
| 5 Leu Thr His Val Asn Asn Val Lys Ser Arg Val Val Tyr Thr His Gly | | | |
| 340 | 345 | 350 | |
| Leu Gln Asp Trp Asn Val Lys Pro Arg His Val Tyr Lys Val Phe Asn | | | |
| 355 | 360 | 365 | |
| 10 Ala Leu Pro Gln Thr Ile Lys His Leu Phe Leu His Gln Gly Gln | | | |
| 370 | 375 | 380 | |
| His Val Tyr Met His Asn Trp Gln Ser Ile Asp Phe Arg Glu Ser Met | | | |
| 385 | 390 | 395 | 400 |
| 15 Asn Ala Leu Leu Ser Gln Glu Leu Leu Gly Ile Asp Asn His Phe Gln | | | |
| 405 | 410 | 415 | |
| Leu Glu Glu Val Ile Trp Gln Asp Asn Thr Thr Glu Gln Thr Trp Gln | | | |
| 420 | 425 | 430 | |
| Val Leu Asp Ala Phe Gly Gly Asn His Gln Glu Gln Ile Gly Leu Gly | | | |
| 435 | 440 | 445 | |
| 20 Asp Ser Lys Lys Leu Ile Asp Asn His Tyr Asp Lys Glu Ala Phe Asp | | | |
| 450 | 455 | 460 | |
| Thr Tyr Cys Lys Asp Phe Asn Val Phe Lys Asn Asp Leu Phe Lys Gly | | | |
| 465 | 470 | 475 | 480 |
| 25 Asn Asn Lys Thr Asn Gln Ile Thr Ile Asn Leu Pro Leu Lys Lys Asn | | | |
| 485 | 490 | 495 | |
| Tyr Leu Leu Asn Gly Gln Cys Lys Leu His Leu Arg Val Lys Thr Ser | | | |
| 500 | 505 | 510 | |
| 30 Asp Lys Lys Ala Ile Leu Ser Ala Gln Ile Leu Asp Tyr Gly Pro Lys | | | |
| 515 | 520 | 525 | |
| Lys Arg Phe Lys Asp Thr Pro Thr Ile Lys Phe Leu Asn Ser Leu Asp | | | |
| 530 | 535 | 540 | |
| Asn Gly Lys Asn Phe Ala Arg Glu Ala Leu Arg Glu Leu Pro Phe Thr | | | |
| 545 | 550 | 555 | 560 |
| 35 Lys Asp His Tyr Arg Val Ile Ser Lys Gly Val Leu Asn Leu Gln Asn | | | |
| 565 | 570 | 575 | |
| Arg Thr Asp Leu Leu Thr Ile Glu Ala Ile Glu Pro Glu Gln Trp Phe | | | |
| 580 | 585 | 590 | |
| 40 Asp Ile Glu Phe Ser Leu Gln Pro Ser Ile Tyr Gln Leu Ser Lys Gly | | | |
| 595 | 600 | 605 | |
| Asp Asn Leu Arg Ile Ile Leu Tyr Thr Asp Phe Glu His Thr Ile | | | |
| 610 | 615 | 620 | |
| 45 Arg Asp Asn Ala Ser Tyr Ser Ile Thr Val Asp Leu Ser Gln Ser Tyr | | | |
| 625 | 630 | 635 | 640 |
| Leu Thr Ile Pro Thr Asn Gln Gly Asn | | | |
| 645 | | | |

<210> 34

50 <211> 119

<212> PRT

<213> Streptococcos

55 <400> 34

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

ES 2 278 436 T3

| | |
|----|--|
| 5 | Leu Gln Gly Ser Gly Ser Ser Asn His Phe Trp Tyr Phe Gly Asn Thr 50 55 60 |
| | Thr Asp Thr Ser Ile Leu Met Ile Ala His Leu Asn Arg Lys Phe Tyr 65 70 75 80 |
| 10 | Ile Gln Val Asn Leu Lys Asp Phe Asp Phe Ala Leu Asn Leu Ile Ala 85 90 95 |
| | Ile Asn Asn Trp Lys Ser Leu Leu Gln Thr Gln Leu Glu Ala Leu Asn 100 105 110 |
| | Asp Thr Leu Ala Ile Phe Gln 115 |
| | <210> 35 |
| 15 | <211> 326 |
| | <212> PRT |
| | <213> Estreptococos |
| 20 | <400> 35 |
| | Met Ser Ser Tyr Trp Asn Asn Tyr Pro Glu Leu Lys Lys Asn Ile Asp 1 5 10 15 |
| 25 | Glu Thr Asn Gln Leu Ile Gln Glu Arg Ile Gln Val Arg Asn Lys Asp 20 25 30 |
| | Ile Glu Ala Ala Leu Ser Gln Leu Thr Ala Ala Gly Gly Lys Gln Leu 35 40 45 |
| 30 | Arg Pro Ala Phe Phe Tyr Leu Phe Ser Gln Leu Gly Asn Lys Glu Asn 50 55 60 |
| | Gln Asp Thr Gln Gln Leu Lys Lys Ile Ala Ala Ser Leu Glu Ile Leu 65 70 75 80 |
| | His Val Ala Thr Leu Ile His Asp Asp Val Ile Asp Asp Ser Pro Leu 85 90 95 |
| 35 | Arg Arg Gly Asn Met Thr Ile Gln Ser Lys Phe Gly Lys Asp Ile Ala 100 105 110 |
| | Val Tyr Thr Gly Asp Leu Leu Phe Thr Val Phe Phe Asp Leu Ile Leu 115 120 125 |
| 40 | Glu Ser Met Thr Asp Thr Pro Phe Met Arg Ile Asn Ala Lys Ser Met 130 135 140 |
| | Arg Lys Ile Leu Met Gly Glu Leu Asp Gln Met His Leu Arg Tyr Asn 145 150 155 160 |
| | Gln Gln Gln Gly Ile His His Tyr Leu Arg Ala Ile Ser Gly Lys Thr 165 170 175 |
| 45 | Ala Glu Leu Phe Lys Leu Ala Ser Lys Glu Gly Ala Tyr Phe Gly Gly 180 185 190 |
| | Ala Glu Lys Glu Val Val Arg Leu Ala Gly His Ile Gly Phe Asn Ile 195 200 205 |
| 50 | Gly Met Thr Phe Gln Ile Leu Asp Asp Ile Leu Asp Tyr Thr Ala Asp 210 215 220 |
| | Lys Lys Thr Phe Asn Lys Pro Val Leu Glu Asp Leu Thr Gln Gly Val 225 230 235 240 |
| 55 | Tyr Ser Leu Pro Leu Leu Ala Ile Glu Glu Asn Pro Asp Ile Phe 245 250 255 |
| | Lys Pro Ile Leu Asp Lys Lys Thr Asp Met Ala Thr Glu Asp Met Glu 260 265 270 |
| | Lys Ile Ala Tyr Leu Val Val Ser His Arg Gly Val Asp Lys Ala Arg 275 280 285 |
| 60 | His Leu Ala Arg Lys Phe Thr Glu Lys Ala Ile Ser Asp Ile Asn Lys 290 295 300 |
| | Leu Pro Gln Asn Ser Ala Lys Lys Gln Leu Leu Gln Leu Thr Asn Tyr 305 310 315 320 |
| 65 | Leu Leu Lys Arg Lys Ile 325 |

ES 2 278 436 T3

<210> 36

<211> 247

<212> PRT

5 <213> Estreptococos

<400> 36

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

45

<210> 37

<211> 3480

<212> ADN

50 <213> Estrentococos

<400> 37

55

| | | | | | | |
|------------|------------|------------|-------------|-------------|-------------|-----|
| aattctat | ggaggtttt | cttgaataaa | tggtagtta | aggcaagttc | cttagttgt | 60 |
| ttaggtgta | tggtttatac | tgcgggttcc | cgagttttag | cgatatactta | tgtccgtcca | 120 |
| attgataat | gtagaattac | aacaggcttc | aatggttatc | ctggacattt | tggggggat | 180 |
| tatgctgtt | cgactggAAC | gattattagg | gcagttggcag | atggtaactgt | gaaaccttgc | 240 |
| ggagctggag | ccaaactttt | ttggatgaca | gacttagcag | gaaattgtgt | catgattcaa | 300 |
| catgcggat | gaatgcata | tggttacgt | cataatgcac | gtgtggggc | taggactggg | 360 |
| aaaaaaatca | aacaaggaga | tatcatcggt | tacgttaggag | caactggtat | ggcgcacggga | 420 |

ES 2 278 436 T3

<210> 38

<211> 306

<212> PRT

<213> Estreptococos

65

ES 2 278 436 T3

<400> 38

| | |
|----|---|
| 5 | Asn Ser Ile Trp Arg Phe Phe Leu Asn Lys Trp Leu Val Lys Ala Ser |
| | 1 5 10 15 |
| | Ser Leu Val Val Leu Gly Gly Met Val Leu Ser Ala Gly Ser Arg Val |
| | 20 25 30 |
| 10 | Leu Ala Asp Thr Tyr Val Arg Pro Ile Asp Asn Gly Arg Ile Thr Thr |
| | 35 40 45 |
| | Gly Phe Asn Gly Tyr Pro Gly His Cys Gly Val Asp Tyr Ala Val Pro |
| | 50 55 60 |
| 15 | Thr Gly Thr Ile Ile Arg Ala Val Ala Asp Gly Thr Val Lys Phe Ala |
| | 65 70 75 80 |
| | Gly Ala Gly Ala Asn Phe Ser Trp Met Thr Asp Leu Ala Gly Asn Cys |
| | 85 90 95 |
| | Val Met Ile Gln His Ala Asp Gly Met His Ser Gly Tyr Ala His Met |
| | 100 105 110 |
| 20 | Ser Arg Val Val Ala Arg Thr Gly Glu Lys Val Lys Gln Gly Asp Ile |
| | 115 120 125 |
| | Ile Gly Tyr Val Gly Ala Thr Gly Met Ala Thr Gly Pro His Leu His |
| | 130 135 140 |
| 25 | Phe Glu Phe Leu Pro Ala Asn Pro Asn Phe Gln Asn Gly Phe His Gly |
| | 145 150 155 160 |
| | Arg Ile Asn Pro Thr Ser Leu Ile Ala Asn Val Ala Thr Phe Ser Gly |
| | 165 170 175 |
| | Lys Thr Gln Ala Ser Ala Pro Ser Ile Lys Pro Leu Gln Ser Ala Pro |
| | 180 185 190 |
| 30 | Val Gln Asn Gln Ser Ser Lys Leu Lys Val Tyr Arg Val Asp Glu Leu |
| | 195 200 205 |
| | Gln Lys Val Asn Gly Val Trp Leu Val Lys Asn Asn Thr Leu Thr Pro |
| | 210 215 220 |
| 35 | Thr Gly Phe Asp Trp Asn Asp Asn Gly Ile Pro Ala Ser Glu Ile Asp |
| | 225 230 235 240 |
| | Glu Val Asp Ala Asn Gly Asn Leu Thr Ala Asp Gln Val Leu Gln Lys |
| | 245 250 255 |
| | Gly Gly Tyr Phe Ile Phe Asn Pro Lys Thr Leu Lys Thr Val Glu Lys |
| 40 | 260 265 270 |
| | Pro Ile Gln Gly Thr Ala Gly Leu Thr Trp Ala Lys Thr Arg Phe Ala |
| | 275 280 285 |
| | Asn Gly Ser Ser Val Trp Leu Arg Val Asp Asn Ser Gln Glu Leu Leu |
| | 290 295 300 |
| 45 | Tyr Lys |
| | 305 |

<210> 39

50 <211> 434

<212> PRT

<213> Streptococcus

55 <400> 39

| | |
|----|---|
| 60 | Met Lys Met Asn Lys Lys Val Leu Leu Thr Ser Thr Met Ala Ala Ser |
| | 1 5 10 15 |
| | Leu Leu Ser Val Ala Ser Val Gln Ala Gln Glu Thr Asp Thr Thr Trp |
| | 20 25 30 |
| | Thr Ala Arg Thr Val Ser Glu Val Lys Ala Asp Leu Val Lys Gln Asp |
| | 35 40 45 |
| 65 | Asn Lys Ser Ser Tyr Thr Val Lys Tyr Gly Asp Thr Leu Ser Val Ile |

ES 2 278 436 T3

| | 50 | 55 | 60 |
|----|---|----|----|
| | Ser Glu Ala Met Ser Ile Asp Met Asn Val Leu Ala Lys Ile Asn Asn | | |
| 5 | 65 70 75 80 | | |
| | Ile Ala Asp Ile Asn Leu Ile Tyr Pro Glu Thr Thr Leu Thr Val Thr | | |
| | 85 90 95 | | |
| | Tyr Asp Gln Lys Ser His Thr Ala Thr Ser Met Lys Ile Glu Thr Pro | | |
| | 100 105 110 | | |
| 10 | Ala Thr Asn Ala Ala Gly Gln Thr Thr Ala Thr Val Asp Leu Lys Thr | | |
| | 115 120 125 | | |
| | Asn Gln Val Ser Val Ala Asp Gln Lys Val Ser Leu Asn Thr Ile Ser | | |
| | 130 135 140 | | |
| | Glu Gly Met Thr Pro Glu Ala Ala Thr Thr Ile Val Ser Pro Met Lys | | |
| 15 | 145 150 155 160 | | |
| | Thr Tyr Ser Ser Ala Pro Ala Leu Lys Ser Lys Glu Val Leu Ala Gln | | |
| | 165 170 175 | | |
| | Glu Gln Ala Val Ser Gln Ala Ala Asn Glu Gln Val Ser Thr Ala | | |
| | 180 185 190 | | |
| 20 | Pro Val Lys Ser Ile Thr Ser Glu Val Prc Ala Ala Lys Glu Glu Val | | |
| | 195 200 205 | | |
| | Lys Pro Thr Gln Thr Ser Val Ser Gln Ser Thr Thr Val Ser Pro Ala | | |
| | 210 215 220 | | |
| | Ser Val Ala Ala Glu Thr Prc Ala Pro Val Ala Lys Val Ala Pro Val | | |
| 25 | 225 230 235 240 | | |
| | Arg Thr Val Ala Ala Pro Arg Val Ala Ser Val Lys Val Val Thr Pro | | |
| | 245 250 255 | | |
| | Lys Val Glu Thr Gly Ala Ser Pro Glu His Val Ser Ala Pro Ala Val | | |
| | 260 265 270 | | |
| 30 | Pro Val Thr Thr Ser Thr Ala Thr Asp Ser Lys Leu Gln Ala Thr | | |
| | 275 280 285 | | |
| | Glu Val Lys Ser Val Pro Val Ala Gln Lys Ala Pro Thr Ala Thr Prc | | |
| | 290 295 300 | | |
| 35 | Val Ala Gln Pro Ala Ser Thr Thr Asn Ala Val Ala Ala His Pro Glu | | |
| | 305 310 315 320 | | |
| | Asn Ala Gly Leu Gln Pro His Val Ala Ala Tyr Lys Glu Lys Val Ala | | |
| | 325 330 335 | | |
| 40 | Ser Thr Tyr Gly Val Asn Glu Phe Ser Thr Tyr Arg Ala Gly Asp Pro | | |
| | 340 345 350 | | |
| | Gly Asp His Gly Lys Gly Leu Ala Val Asp Phe Ile Val Gly Lys Asn | | |
| | 355 360 365 | | |
| | Gln Ala Leu Gly Asn Glu Val Ala Gln Tyr Ser Thr Gln Asn Met Ala | | |
| 45 | 370 375 380 | | |
| | Ala Asn Asn Ile Ser Tyr Val Ile Trp Gln Gln Lys Phe Tyr Ser Asn | | |
| | 385 390 395 400 | | |
| | Thr Asn Ser Ile Tyr Gly Pro Ala Asn Thr Trp Asn Ala Met Pro Asp | | |
| | 405 410 415 | | |
| 50 | Arg Gly Gly Val Thr Ala Asn His Tyr Asp His Val His Val Ser Phe | | |
| | 420 425 430 | | |
| | Asn Lys | | |

55 <210> 40
 <211> 232
 <212> PRT
 <213> Streptococcos

60

ES 2 278 436 T3

<400> 40

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

35 <210> 41

<211> 39

<212> PRT

<213> Estreptococos

40

<400> 41

Met Ser Ile Lys Lys Ser Val Ile Gly Phe Cys Leu Gly Ala Ala Ala
 1 5 10 15
 Leu Ser Met Phe Ala Cys Val Asp Ser Ser Gln Ser Val Met Ala Ala
 20 25 30
 Glu Lys Asp Lys Val Glu Ile
 35

50

<210> 42

<211> 1305

<212> ADN

55

<213> Estreptococos

<400> 42

atgaaaatga ataaaaaggt actattgaca tcgacaatgg cagttcgct attatcagtc 60
 gcaagtgttc aagcacaaga aacagatacg acgtggacag cacgtactgt ttcagaggtt 120
 aagctgttgcatt tggtaaagca agacaataaa tcatcatata ctgtgaaata tggtgataca 180
 ctaagcgtta tttcagaagc aatgtcaatt gatatgaatg tcttagcaaa aattaataac 240
 attgcagata tcaatcttat ttatcctgag acaacactga cagtaactta cgatcagaag 300
 agtcatactg ccacttcaat gaaaatagaa acaccagcaa caaatgctgc tggtcaaaca 360

ES 2 278 436 T3

| | | |
|---|---|--|
| 5 | acagctactg tggatttgaa aaccaatcaa gtttctgttg cagaccaaaa agtttctctc aatacaatcc cgaaaggat gacaccagaa gcagcaacaa cgattgttc gccaatgaag acatattttt ctgcgcgcagc tttgaaatca aaagaaggat tagcacaaga gcaagctgtt agtcaagcg cagctaatac acaaggatca acagctcctg tgaagtcgt tacttcagaa gttccagcag ctaaaagagga agttaaacc aactcagacgt cagtcagtcgtca gtcaacaaca gtatcaccag ctctgttgc cgctgaaaca ccagctccag tagctaaagt agcaccggta agaactgttag cagccccctag agtggcaagt gttaaagtag tcactctaa agtagaaact ggtgcacatcac cagagcatgt atcagctcca gcagttcctg tgactacgac ttcaacagct acagacagta agttacaagc gactgaagtt aagagcgttc cggtagcaca aaaagctcca acagcaacac cgttagcaca accagctca acaacaaaatg cagtagctgc acatcctgaa aatgcaggc tccaacctca tggcagct tataaaagaaa aagtgcgtc aacttatgga gttaatgaat tcagttacata cctgtcaggt gatccaggtg atcatggtaa aggttttagca 15 gtcgacttta tttaggtaa aaaccaagca cttggtaatg aagttgcaca gtactctaca caaaatatgg cagcaaataa catttcata gttatctggc aacaaaagtt ttactcaaataat acaaatagta ttatggacc tgctaatact tggaatgca tgccagatcg tggtggcggt actgccaacc attatgacca tggcacgtt tcatttaaca aataa | 420 480 540 600 660 720 780 840 900 960 1020 1080 1140 1200 1260 1305 |
|---|---|--|

20 <210> 43

<211> 1230

<212> ADN

25 <213> Streptococcos

<400> 43

| | | |
|----|---|---|
| 30 | caagaaacag atacgacgtg gacagcacgt actgtttcag aggtaaaaggc tgatttggta aagcaagaca ataaatcatc atatactgtg aaatatggtg atacactaaag cgttatttca gaagcaatgt caattgtat gaatgtctta gcaaaaatataa ataacatgtc agatataat cttattttatc ctgagacaac actgacagta acttacgtc agaagagtc tactgcacact tcaatgaaaa tagaaacaccc agcaacaaat gctgctggc aaacaacagc tactgtggat ttgaaaacca atcaagttt tggcagac caaaagttt ctctcaatac aatttccggaa 35 ggtatgacac cagaaggcgc aacaacgatt gttcgccaa tgaagacata ttcttcgc ccagctttga aatcaaaaaga agtattagca caagagcaag ctgttagtca agcagcagct aatgaacagg tatcaacacg tccctgtgaag tcgattactt cagaagtcc agcagctaaa gaggaagtta aaccaactca gacgtcagtc agtcaactt cAACAGTATC accagttct 40 gttgcgcgtg aaacaccacg tccctgttagt aaagtagcac cggtaagaac tggcagcc ccttagtgg caagtgttta agttagtact cctaaagtag aaactgggtc atcaccagag catgtatcag ctccagcagt tccctgtact acgacttcaa cagctacaga cagtaagtt caagcgactg aagttaagag cgttccggta gcacaaaaag ctccaaacagc aacaccggta gcacaaaccag ctcaacaac aaatgcagta gctgcacatc ctgaaaatgc agggctccaa 45 cctcatgttg cagttataaa agaaaaagta gcgtcaactt atggagttaa tgaattcagt acataccgtg cagggtatcc aggtgtatcat ggtttttttt tagcagtcga ctttattgtt ggtaaaaaacc aagcacttgg taatgtttttt gtcacgtact ctacacaaaa tatggcagca aataacatcc cttttttttt ctggcaacaa aagttttact cttttttttt aatataaaaa tagtatttt 50 ggacctgtta atacttggaa tgcaatgcca gatcgtgggt gctttttttt tttttttttt gaccatgttc acgtatcatt taacaaataaa | 60 120 180 240 300 360 420 480 540 600 660 720 780 840 900 960 1020 1080 1140 1200 1260 1230 |
|----|---|---|

<210> 44

55 <211> 409

<212> PRT

<213> Streptococcos

60 <400> 44

Gln Glu Thr Asp Thr Thr Trp Thr Ala Arg Thr Val Ser Glu Val Lys

1 5 10 15

Ala Asp Leu Val Lys Gln Asp Asn Lys Ser Ser Tyr Thr Val Lys Tyr

20 25 30

Gly Asp Thr Leu Ser Val Ile Ser Glu Ala Met Ser Ile Asp Met Asn

ES 2 278 436 T3

| | | | | |
|----|---|-----|-----|-----|
| | 35 | 40 | 45 | |
| | Val Leu Ala Lys Ile Asn Asn Ile Ala Asp Ile Asn Leu Ile Tyr Pro | | | |
| 5 | 50 | 55 | 60 | |
| | Glu Thr Thr Leu Thr Val Thr Tyr Asp Gln Lys Ser His Thr Ala Thr | | | |
| | 65 | 70 | 75 | 80 |
| | Ser Met Lys Ile Glu Thr Pro Ala Thr Asn Ala Ala Gly Gln Thr Thr | | | |
| | 85 | 90 | 95 | |
| 10 | Ala Thr Val Asp Leu Lys Thr Asn Gln Val Ser Val Ala Asp Gln Lys | | | |
| | 100 | 105 | 110 | |
| | Val Ser Leu Asn Thr Ile Ser Glu Gly Met Thr Pro Glu Ala Ala Thr | | | |
| | 115 | 120 | 125 | |
| 15 | Thr Ile Val Ser Pro Met Lys Thr Tyr Ser Ser Ala Pro Ala Leu Lys | | | |
| | 130 | 135 | 140 | |
| | Ser Lys Glu Val Leu Ala Gln Glu Gln Ala Val Ser Gln Ala Ala Ala | | | |
| | 145 | 150 | 155 | 160 |
| | Asn Glu Gln Val Ser Thr Ala Pro Val Lys Ser Ile Thr Ser Glu Val | | | |
| | 165 | 170 | 175 | |
| 20 | Pro Ala Ala Lys Glu Glu Val Lys Pro Thr Gln Thr Ser Val Ser Gln | | | |
| | 180 | 185 | 190 | |
| | Ser Thr Thr Val Ser Pro Ala Ser Val Ala Ala Glu Thr Pro Ala Pro | | | |
| | 195 | 200 | 205 | |
| 25 | Val Ala Lys Val Ala Pro Val Arg Thr Val Ala Ala Pro Arg Val Ala | | | |
| | 210 | 215 | 220 | |
| | Ser Val Lys Val Val Thr Pro Lys Val Glu Thr Gly Ala Ser Pro Glu | | | |
| | 225 | 230 | 235 | 240 |
| | His Val Ser Ala Pro Ala Val Pro Val Thr Thr Thr Ser Thr Ala Thr | | | |
| | 245 | 250 | 255 | |
| 30 | Asp Ser Lys Leu Gln Ala Thr Glu Val Lys Ser Val Pro Val Ala Gln | | | |
| | 260 | 265 | 270 | |
| | Lys Ala Pro Thr Ala Thr Pro Val Ala Gln Pro Ala Ser Thr Thr Asn | | | |
| | 275 | 280 | 285 | |
| 35 | Ala Val Ala Ala His Pro Glu Asn Ala Gly Leu Gln Pro His Val Ala | | | |
| | 290 | 295 | 300 | |
| | Ala Tyr Lys Glu Lys Val Ala Ser Thr Tyr Gly Val Asn Glu Phe Ser | | | |
| | 305 | 310 | 315 | 320 |
| 40 | Thr Tyr Arg Ala Gly Asp Pro Gly Asp His Gly Lys Gly Leu Ala Val | | | |
| | 325 | 330 | 335 | |
| | Asp Phe Ile Val Gly Lys Asn Gln Ala Leu Gly Asn Glu Val Ala Gln | | | |
| | 340 | 345 | 350 | |
| 45 | Tyr Ser Thr Gln Asn Met Ala Ala Asn Asn Ile Ser Tyr Val Ile Trp | | | |
| | 355 | 360 | 365 | |
| | Gln Gln Lys Phe Tyr Ser Asn Thr Asn Ser Ile Tyr Gly Pro Ala Asn | | | |
| | 370 | 375 | 380 | |
| | Thr Trp Asn Ala Met Pro Asp Arg Gly Gly Val Thr Ala Asn His Tyr | | | |
| 50 | 385 | 390 | 395 | 400 |
| | Asp His Val His Val Ser Phe Asn Lys | | | |
| | 405 | | | |

55

60

65