



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 601 31 982 T2** 2008.12.11

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 311 540 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **601 31 982.6**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US01/25852**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **01 964 163.8**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2002/016421**

(86) PCT-Anmeldetag: **17.08.2001**

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: **28.02.2002**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **21.05.2003**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **19.12.2007**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **11.12.2008**

(51) Int Cl.⁸: **C07K 14/20** (2006.01)

C12N 15/31 (2006.01)

C07K 19/00 (2006.01)

A61K 39/02 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

226484 P **18.08.2000** **US**

(73) Patentinhaber:

**Brookhaven Science Associates LLC, Upton, N.Y.,
US; The Research Foundation of State University
of New York, Stony Brook, N.Y., US; University of
Rochester, Rochester, N.Y., US**

(74) Vertreter:

**Luderschmidt, Schüler & Partner, 65189
Wiesbaden**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LI, LU, MC, NL, PT, SE, TR**

(72) Erfinder:

**LUFT, Benjamin J., East Setauket, NY 11733-3951,
US; DUNN, John J., Bellport, NY 11713-2417, US;
LAWSON, Catherine I., Pisacataway, NJ 08854,
US; KOIDE, Shohei, Chicago, IL 60615, US**

(54) Bezeichnung: **VERÄNDERTE BORRELIA BURGENDORFERI OSPA**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

VERWANDTE ANMELDUNGEN

[0001] Diese Anmeldung beansprucht die Rechte der am 18. August 2000 eingereichten U. S. Provisional Application No. 60/226,484, deren Lehre hiermit vollständig als Referenz einbezogen wird.

UNTERSTÜTZUNG DURCH DIE REGIERUNG

[0002] Die Erfindung wurde ganz oder teilweise mit der Konzession 2R01A137256-05A1 vom National Institute of Allergy and Infectious Diseases unterstützt. Die Regierung besitzt bestimmte Rechte an der Erfindung.

HINTERGRUND DER ERFINDUNG

[0003] Die Lyme-Krankheit (Lyme Borreliosis) ist in Nordamerika und Europa die häufigste von Zecken herührende Infektionskrankheit und war auch in Russland, Japan, China und Australien anzutreffen. Die Lyme-Krankheit nimmt ihren Anfang an der Stelle eines Zeckenbisses und ruft dort eine Primärinfektion hervor, welche sich im Organismus im Verlauf der Infektion zu Sekundärstellen ausbreitet. Der diese Krankheit auslösende bakterielle Krankheitserreger ist die Spirochäte *Borrelia burgdorferi*, die zum ersten Mal im Jahre 1982 isoliert und kultiviert wurde (Burgdorferi, W. A. et al., *Science* 216: 1317–1319 (1982); Steere, A. R. et al., *N. Engl. J. Med.* 308: 733–740 (1983)).

[0004] Es sind drei pathogene Genospezies von *Borrelia* beschrieben worden, *B. burgdorferi sensu stricto* (*B. burgdorferi* oder *B. b. s. s.*), *B. afzelii* und *B. garinii* (Baranton, G. et al., *Int. J. Syst. Bacteriol.* 42: 378–383 (1992)). Diese sind Mitglieder eines Spezies-Komplexes *B. burgdorferi sensu lato*, welcher mindestens aus 10 unterschiedlichen Genspezies besteht (Piken, R. N. et al., *J. Invest. Dermatol.*, 110: 211–214 (1998); Postic, D. et al., *Int. J. Syst. Bacteriol.* 44: 743–752 (1994); Valsangiacomo, C. T. et al., *Int. J. Syst. Bacteriol.* 47: 1–10 (1997)). Die drei Genspezies *B. burgdorferi sensu stricto*, *B. afzelii* und *B. garinii* werden alle als pathogen angesehen und sind in Europa anzutreffen.

[0005] *B. burgdorferi* weist eine äußere Membran auf, deren Hauptproteinbausteine die äußeren Oberflächenproteine A und B (OspA und OspB) sind. OspA ist ein basisches Lipoprotein von ungefähr 31 kD, welches zusammen mit OspB, einem basischen Lipoprotein von ungefähr 34 kD, auf einem großen linearen Plasmid codiert wird (Szcepaniski, A. und J. L. Benach, *Microbiol. Rev.* 55: 21 (1991)). Die Immunantwort gegen diese Proteine auf der äußeren Oberfläche neigt dazu, wenn überhaupt, zu einem späten Zeitpunkt der Krankheit in Erscheinung zu treten (Craft, J. E. et al., *J. Clin. Invest.* 78: 934–939 (1986); Dattwyler, R. J. und B. J. Luft; *Rheum. Clin. North Am.* 15: 727–734 (1989)). Darüber hinaus reagieren mit *B. burgdorferi* akut und chronisch infizierte Patienten unterschiedlich auf die verschiedenen Antigene, einschließlich OspA, OspB, OspC, OspD, p39, p41 und p93.

[0006] Derzeit wird die Lyme-Krankheit mit einer Reihe von Antibiotika behandelt, z. B. mit Tetracyclinen, Penicillin und Cephalosporinen. Eine derartige Behandlung ist jedoch bei der Beseitigung der Infektion nicht immer erfolgreich. Die Behandlung wird in Folge einer Fehldiagnose oft verzögert, was die nachteilige Wirkung zur Folge hat, dass die Infektion bis zu einem chronischen Zustand fortschreitet, bei dem eine Behandlung mit Antibiotika oft nutzlos ist. Einer der Faktoren, die zu einer verzögerten Behandlung beitragen, ist das Fehlen wirksamer diagnostischer Mittel.

[0007] Es ist versucht worden, Impfstoffe gegen die Lyme-Borreliosis herzustellen. Ein Impfstoff jedoch, der aus rekombinantem OspA besteht, kann häufige Booster-Immunsierungen erfordern. Eine zusätzliche Sache von auf OspA basierenden Impfstoffen ist die kürzliche Identifizierung einer vermeintlichen autoreaktiven OspA-Domäne mit einem hohen Grad an Ähnlichkeit mit einer Region des humanen-Leukozyten-Funktion-assoziierten Antigens-1 (hLFA-1) (Gross, D. M. et al., *Science*, 281: 703–706 (1998)).

[0008] Es sollte daher von Vorteil sein, modifizierte OspA-Proteine mit herabgesetzter Kreuzreaktivität gegen hLFA-1 zu entwickeln, um mögliche Nebenwirkungen eines OspA-Impfstoffs zurückzudrängen. Die Entwicklung von OspA-Proteinen mit verminderter Kreuzreaktivität gegen hLFA-1, welche die Immunreaktivität gegen mehr als ein Mitglied des *Borrelia*-Komplexes beibehalten oder sie steigern, wäre ebenfalls erwünscht. Um als Impfstoff von Nutzen zu sein, muss die Konformation dieser modifizierten Proteine ausreichend stabil sein, um bestimmte strukturelle Merkmale des OspA beizubehalten, die benötigt werden, um eine schützende Immunantwort auszulösen. OspA-Proteine mit diesen Merkmalen würden eine Verbesserung bei der Diagnose

und/oder Impfung gegen alle oder die meisten Borrelia-Stämme gestatten, welche die Lyme-Krankheit auslösen.

[0009] Eine Analyse des Immunzustands von mit OspA immunisierten Individuen ergab, dass man mit der gesamten quantitativen Immunantwort einen Schutz nicht voraussagen kann, sondern dass eher die Reaktivität mit einem spezifischen Epitop des OspA-Lipoproteins direkt mit einer schützenden Immunität korreliert ist. Der monoklonale Anti-OspA-Antikörper LA-2 (Kramer et al., 1990) definiert ein Epitop des Lipoproteins, das offensichtlich für eine schützende Immunität nach einer OspA-Impfung benötigt wird. Beispielsweise führt eine passive Immunisierung von Mäusen mit diesem Antikörper zum Schutz gegen eine Infektion durch die Spirochäte (Schaible et al., 1993). Darüber hinaus sagt eine Immunisierung von Mäusen und Hunden mit OspA, die zu signifikanten Titern von LA-2 äquivalenten Serumantikörpern führt, genau den Schutz vor einer durch Zecken übertragenen Infektion voraus (Golde, 1997). Ungenügende Konzentrationen von LA-2 äquivalenten Antikörpern haben trotz hoher Titer von Serumantikörpern gegen OspA das Ausbleiben eines Schutzes zur Folge (Johnson et al., 1995).

ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

[0010] Die vorliegende Erfindung ist auf veränderte Formen des OspA aus *Borrelia burgdorferi* gerichtet, welche eine erhöhte Konformationsstabilität aufweisen, während mindestens ein Teil der Antigenizität des Wildtyp-OspA beibehalten wird. In einigen Ausführungsformen weist das veränderte OspA-Polypeptid im Vergleich mit dem entsprechenden nicht veränderten OspA-Polypeptid eine verminderte Kreuzreaktivität mit hLFA-1 auf. Die veränderten OspA-Polypeptide können fast das gesamte oder nur einen Teil des nativen OspA-Polypeptids umfassen. In einigen Ausführungsformen kann das veränderte Polypeptid Teil eines Cocktails sein, welcher eines oder mehrere andere Proteine wie z. B. andere Polypeptide von *Borrelia burgdorferi* enthält, einschließlich OspA, OspB, OspC, OspD, p93 und p41. In anderen Ausführungsformen kann das veränderte OspA-Polypeptid Teil eines chimären Proteins sein, wie z. B. die in dem US-Patent 6,248,562 beschriebenen, dessen gesamte Lehre hiermit als Referenz einbezogen wird.

[0011] Die veränderten OspA-Polypeptide der vorliegenden Erfindung umfassen eine Aminosäuresequenz des OspA-Proteins aus *Borrelia burgdorferi* von etwa dem Rest 139 bis zu etwa dem Rest 273, wobei die Sequenz alle Veränderungen umfasst, die ausgewählt sind aus der Gruppe: Rest 139 verändert zu Methionin, Rest 160 verändert zu Tyrosin, Rest 189 verändert zu Methionin und Kombinationen derselben. In anderen Ausführungsformen umfassen die veränderten OspA-Polypeptide der vorliegenden Erfindung eine Aminosäuresequenz des OspA-Proteins aus *Borrelia burgdorferi* von etwa dem Rest 131 bis zu etwa dem Rest 273 oder von etwa dem Rest 17 bis zu etwa dem Rest 273. Die Nummerierung der Reste entspricht der der Nummerierung der SEQ ID NO: 7 (OspA aus B31).

[0012] Die Polypeptide der vorliegenden Erfindung umfassen Polypeptide, die ausgewählt sind aus der Gruppe: SEQ ID NO: 104 und 116.

[0013] Die vorliegende Erfindung ist auch auf Polynucleotide gerichtet, welche die hier beschriebenen Aminosäuresequenzen codieren, wie z. B. Polynucleotide, die OspA-Polypeptide aus *Borrelia burgdorferi* ab etwa dem Rest 131 bis zu etwa dem Rest 273 codieren, wobei die Sequenzen alle Veränderungen codieren, die ausgewählt sind aus der Gruppe: Codon 139 codiert Methionin, Codon 160 codiert Tyrosin, Codon 189 codiert Methionin und Kombinationen derselben. Die die OspA-Polypeptide der vorliegenden Erfindung codierenden Polynucleotide können längere oder kürzere Fragmente des OspA-Proteins codieren. Die Nummerierung der Reste entspricht der Nummerierung der SEQ ID NO: 7.

[0014] Die Polynucleotide der vorliegenden Erfindung umfassen Polynucleotide, die ausgewählt sind aus der Gruppe: SEQ ID NO: 103 und 115.

[0015] Die vorliegende Erfindung ist auch auf ein Verfahren zur Gewinnung eines veränderten OspA-Polypeptids aus *Borrelia burgdorferi* mit im Vergleich zu dem entsprechenden nicht veränderten OspA-Polypeptid aus *Borrelia burgdorferi* erhöhter Konformationsstabilität gerichtet. Das Verfahren umfasst die Auswahl eines Polynucleotids, das ein die Reste 139, 160 und 189 umfassendes OspA-Polypeptid von *Borrelia burgdorferi* codiert, wobei die Nummerierung der Nummerierung der SEQ ID NO: 7 entspricht. Das Polynucleotid wird so verändert, dass die folgenden Veränderungen vorkommen: Rest 139 ist verändert zu Methionin, Rest 160 ist verändert zu Tyrosin, Rest 189 ist verändert zu Methionin. Das veränderte Polynucleotid wird exprimiert, wodurch ein verändertes OspA-Polypeptid aus *Borrelia burgdorferi* mit im Vergleich zu dem entsprechenden nicht veränderten OspA-Polypeptid von *Borrelia burgdorferi* erhöhter Konformationsstabilität erzeugt wird.

[0016] Die vorliegende Erfindung ist auch auf einen Expressionsvektor gerichtet, der eine ein verändertes OspA-Protein von *Borrelia* codierende isolierte DNA umfasst. Die vorliegende Erfindung umfasst auch eine Wirtszelle, welche eine rekombinante Nucleinsäure umfasst, die wie hier beschrieben ein verändertes OspA-Protein codiert.

[0017] Die vorliegende Erfindung ist auch auf ein Verfahren zur Verabreichung der hier beschriebenen veränderten OspA-Polypeptide von *Borrelia* gerichtet. In einer Ausführungsform umfasst das Verfahren die Verabreichung des veränderten OspA-Polypeptids in einem physiologisch verträglichen Träger an ein Individuum. Als Ergebnis der Verabreichung des veränderten OspA-Proteins entwickelt das Individuum zumindest eine schwache Immunreaktion gegen das Protein. Beispielsweise erzeugt das Individuum eine humorale Immunantwort, wobei von dem Individuum Antikörper produziert werden, welche mindestens einen Abschnitt des Polypeptids erkennen. In einer bevorzugten Ausführungsform erzeugt das Individuum eine schützende Immunantwort, indem z. B. Antikörper erzeugt werden, die das LA-2-Epitop erkennen.

[0018] Die vorliegende Erfindung kann auch in einem Verfahren zur Verabreichung einer Nucleinsäure eingesetzt werden, welche ein hier beschriebenes OspA-Polypeptid codiert. In einer Ausführungsform umfasst das Verfahren die Verabreichung der Nucleinsäure in einem physiologisch verträglichen Träger an ein Individuum. Als Ergebnis der Verabreichung der Nucleinsäure wird das veränderte OspA-Polypeptid zumindest vorübergehend exprimiert und das Individuum entwickelt zumindest eine schwache Immunantwort, vorzugsweise eine schützende Immunantwort, gegen das von der Nucleinsäure codierte OspA-Protein. Beispielsweise erzeugt das Individuum eine humorale Immunantwort, wobei von dem Individuum Antikörper produziert werden, welche mindestens einen Abschnitt des von der Nucleinsäure produzierten veränderten OspA-Polypeptids erkennen. In einer bevorzugten Ausführungsform erzeugt das Individuum eine schützende Immunantwort, indem z. B. Antikörper erzeugt werden, die das LA-2-Epitop erkennen.

[0019] Die Erfindung umfasst auch Verfahren zur Verwendung der hier beschriebenen Proteine in diagnostischen Assays. In einer Ausführungsform kann das Verfahren zum Nachweis des Vorkommens von OspA-spezifischen Antikörpern in einer in Frage kommenden Probe eines Wirts benutzt werden. Das Verfahren umfasst das in Kontakt Bringen einer in Frage kommenden Probe eines Wirts mit dem veränderten Protein unter Bedingungen, bei welchen sich die Antikörper, falls welche in der Probe des Wirts enthalten sind, an das veränderte Protein binden und Antigen-Antikörper-Komplexe bilden. Die Antigen-Antikörper-Komplexe werden dann mit Hilfe von im Stand der Technik bekannten Verfahren nachgewiesen.

[0020] Die vorliegende Erfindung kann einen diagnostischen Kit bilden, welcher die hier beschriebenen veränderten Polypeptide umfasst. Der Kit umfasst ein wie hier beschriebenes verändertes OspA-Protein von *Borrelia burgdorferi*. Der Kit enthält auch Reagenzien zum Nachweis von Antigen-Antikörper-Komplexen, die zwischen dem veränderten OspA-Protein und Antikörpern gebildet werden, welche in der vom Anwender zur Verfügung gestellten Probe eines Wirts vorkommen.

[0021] Als Ergebnis der vorliegenden Erfindung stehen zur Verwendung in der Forschung, in Impfstoffen und/oder diagnostischen Assays OspA-Proteine oder Fragmente derselben zur Verfügung, welche entweder eine erhöhte Konformationsstabilität aufweisen, während mindestens eine schwache Antigenizität beibehalten wird, oder sie verfügen über eine verminderte Kreuzreaktivität mit hLFA-1. Ferner stehen als Ergebnis der vorliegenden Erfindung Nucleinsäuren für die Forschung und für Impfstoffe zur Verfügung, welche OspA-Polypeptide mit verminderter Kreuzreaktivität mit hLFA-1 codieren. Man erwartet, dass die veränderten OspA-Polypeptide der vorliegenden Erfindung verbesserte Impfstoffe mit weniger Nebenwirkungen gestatten.

[0022] Für ein besseres Verständnis der vorliegenden Erfindung zusammen mit anderen weiteren Gegenständen wird auf die folgende Beschreibung zusammen mit den beigefügten Zeichnungen Bezug genommen.

KURZE BESCHREIBUNG DER ZEICHNUNGEN

[0023] [Fig. 1](#) fasst die mittels proteolytischer und chemischer Fragmentierung von OspA lokalisierten Peptide und antigenen Domänen zusammen.

[0024] [Fig. 2](#) ist ein Vergleich der in [Fig. 1](#) wiedergegebenen antigenen Domänen für OspA in neun Stämmen von *B. burgdorferi*.

[0025] [Fig. 3](#) ist eine graphische Darstellung, in welcher für 14 OspA-Varianten der gewichtete Polymorphismus gegen die Aminosäure-Position aufgetragen ist. Die gekennzeichneten Peaks sind: a) die Aminosäuren

132-145; b) die Aminosäuren 163-177; c) die Aminosäuren 208-221. Die untere Linie beim Polymorphismus-Wert 1,395 bezeichnet statistisch signifikante Überschüsse an Polymorphismus bei $p = 0,05$. Die obere Linie beim Polymorphismus-Wert 1,520 ist die gleiche mit der Ausnahme, dass die ersten 29 Aminosäuren des monomorphen N-Terminus aus den ursprünglichen Analysen entfernt worden sind.

[0026] [Fig. 4](#) zeigt das Aminosäure-Alignment der Reste 200 bis 220 für OspAs aus den Stämmen B31 und K48 sowie für die ortsgerichteten Mutanten 613, 625, 640, 613/625 und 613/640. Der Pfeil zeigt Trp216. Die Aminosäure-Änderungen sind unterstrichen.

[0027] [Fig. 5](#) zeigt einen phylogenetischen Baum für die in Tabelle I beschriebenen Stämme von *Borrelia*. Die Stämme sind wie folgt: 1 = B31; 2 = pKa1; 3 = ZS7; 4 = N40; 5 = 25015; 6 = K48; 7 = DK29; 8 = PHei; 9 = Ip90; 10 = PTrob; 11 = ACAI; 12 = PGau; 13 = Ip3; 14 = PBo; 15 = PKo.

[0028] Die [Fig. 6A](#) und [Fig. 6B](#) zeigen die Nucleinsäuresequenz von OspA-B31 (SEQ ID NO: 6) sowie die codierte Proteinsequenz (SEQ ID NO: 7).

[0029] Die [Fig. 7A](#), [Fig. 7B](#) und [Fig. 7C](#) zeigen die Nucleinsäuresequenz von OspA-K48 (SEQ ID NO: 8) sowie die codierte Proteinsequenz (SEQ ID NO: 9).

[0030] Die [Fig. 8A](#), [Fig. 8B](#) und [Fig. 8C](#) zeigen die Nucleinsäuresequenz von OspA-PGau (SEQ ID NO: 10) sowie die codierte Proteinsequenz (SEQ ID NO: 11).

[0031] Die [Fig. 9A](#) und [Fig. 9B](#) zeigen die Nucleinsäuresequenz eines Abschnitts eines OspA Gens (SEQ ID NO: 127) sowie dessen codierte Proteinsequenz (SEQ ID NO: 128).

[0032] Die [Fig. 10A](#), [Fig. 10B](#) und [Fig. 10C](#) zeigen die Nucleinsäuresequenz der OspA-K48/OspA-PGau-Chimäre (SEQ ID NO: 28) sowie die codierte chimäre Proteinsequenz (SEQ ID NO: 29).

[0033] Die [Fig. 11A](#), [Fig. 11B](#) und [Fig. 11C](#) zeigen die Nucleinsäuresequenz der OspA-B31/OspA-PGau-Chimäre (SEQ ID NO: 30) sowie die codierte chimäre Proteinsequenz (SEQ ID NO: 31).

[0034] Die [Fig. 12A](#) und [Fig. 12B](#) zeigen die Nucleinsäuresequenz der OspA-B31/OspA-K48-Chimäre (SEQ ID NO: 32) sowie die codierte chimäre Proteinsequenz (SEQ ID NO: 33).

[0035] Die [Fig. 13A](#), [Fig. 13B](#) und [Fig. 13C](#) zeigen die Nucleinsäuresequenz der OspA-B31/OspA-25015-Chimäre (SEQ ID NO: 34) sowie die codierte chimäre Proteinsequenz (SEQ ID NO: 35).

[0036] Die [Fig. 14A](#), [Fig. 14B](#) und [Fig. 14C](#) zeigen die Nucleinsäuresequenz der OspA-K48/OspA-B31/OspA-K48-Chimäre (SEQ ID NO: 36) sowie die codierte chimäre Proteinsequenz (SEQ ID NO: 37).

[0037] Die [Fig. 15A](#), [Fig. 15B](#) und [Fig. 15C](#) zeigen die Nucleinsäuresequenz der OspA-B31/OspA-K48/OspA-B31/OspA-K48-Chimäre (SEQ ID NO: 38) sowie die codierte chimäre Proteinsequenz (SEQ ID NO: 39).

[0038] Die [Fig. 16A](#), [Fig. 16B](#) und [Fig. 16C](#) zeigen die Nucleinsäuresequenz der OspA-B31/OspA-B31-Chimäre (SEQ ID NO: 40) sowie die codierte chimäre Proteinsequenz (SEQ ID NO: 41).

[0039] Die [Fig. 17A](#), [Fig. 17B](#), [Fig. 17C](#), [Fig. 17D](#), [Fig. 17E](#), [Fig. 17F](#), [Fig. 17G](#), [Fig. 17H](#), [Fig. 17I](#), [Fig. 17J](#), [Fig. 17K](#), [Fig. 17L](#), [Fig. 17M](#), [Fig. 17N](#), [Fig. 17O](#) und [Fig. 17P](#) zeigen ein Alignment der Nucleinsäuresequenzen für OspA-B31 (SEQ ID NO: 6), OspA-pKa1 (SEQ ID NO: 42), OspA-N40 (SEQ ID NO: 43), OspA-ZS7 (SEQ ID NO: 44), OspA-25015 (SEQ ID NO: 12), OspA-PTrob (SEQ ID NO: 45), OspA-K48 (SEQ ID NO: 8), OspA-Hei (SEQ ID NO: 46), OspA-DK29 (SEQ ID NO: 21), OspA-Ip90 (SEQ ID NO: 22), OspA-PBo (SEQ ID NO: 23), OspA-Ip3 (SEQ ID NO: 24), OspA-PKo (SEQ ID NO: 25), OspA-ACAI (SEQ ID NO: 26) und OspA-PGau (SEQ ID NO: 10). Nucleinsäuren, die mit denen in der Nucleinsäure-Leadsequenz (hier OspA-B31) identisch sind, sind durch einen Punkt (.) dargestellt; abweichende Nucleinsäuren sind in Kleinbuchstaben wiedergegeben.

[0040] Die [Fig. 18A](#) und [Fig. 18B](#) zeigen die Nucleinsäuresequenz der OspA-Tro/OspA-Bo-Chimäre (SEQ ID NO: 47), welche die chimäre Proteinsequenz (SEQ ID NO: 48) codiert.

[0041] Die [Fig. 19A](#) und [Fig. 19B](#) zeigen die Nucleinsäuresequenz der OspA-PGau/OspA-Bo-Chimäre (SEQ ID NO: 49), welche die chimäre Proteinsequenz (SEQ ID NO: 50) codiert.

[0042] Die [Fig. 20A](#) und [Fig. 20B](#) zeigen die Nucleinsäuresequenz der OspA-B31/OspA-PGau/OspA-B31/OspA-K48-Chimäre (SEQ ID NO: 53), welche die chimäre Proteinsequenz (SEQ ID NO: 54) codiert.

[0043] Die [Fig. 21A](#) und [Fig. 21B](#) zeigen die Nucleinsäuresequenz der OspA-PGau/OspA-B31/OspA-K48-Chimäre (SEQ ID NO: 51), welche die chimäre Proteinsequenz (SEQ ID NO: 52) codiert.

[0044] [Fig. 22](#) ist ein Balkendiagramm, welches die Reaktivität (gemessen mittels eines ELISA) der Seren aus Mäusen zeigt, die mit dem angegebenen Borrelia-Protein (OspA oder OspC) oder dem rekombinanten chimären Protein (OspC2-OspA) (X-Achse) gegen die angegebenen OspA- oder OspC-Antigene (Legende) aus dem Stamm B31 (*Borrelia burgdorferi sensu stricto*) immunisiert worden waren.

[0045] [Fig. 23](#) ist ein Balkendiagramm, welches die Reaktivität (gemessen mittels eines ELISA) der Seren aus Mäusen zeigt, die mit dem angegebenen Borrelia-Protein (OspA oder OspC) oder dem rekombinanten chimären Protein (OspC2-OspA) (X-Achse) gegen die angegebenen OspA- oder OspC-Antigene (Legende) aus dem Stamm B31 (*Borrelia burgdorferi sensu stricto*) immunisiert worden waren. Für die ELISA-Ergebnisse zu dem B31 OspA-Antigen wurde ein gereinigtes Fragment von B31 OspA (Aminosäuren 18–139) im Überschuss den Seren zugesetzt, so dass die nachgewiesene Immunantwort spezifisch für die C-terminale Region des OspA war.

[0046] [Fig. 24](#) ist ein Balkendiagramm, welches die Reaktivität der Seren aus Mäusen zeigt, die mit dem angegebenen chimären Borrelia-Protein (lipOspA/Bo, lipOspAB/P oder OspC-OspAB/P) (X-Achse) gegen die angegebenen OspA-Antigene (Legende) aus den Stämmen B31 (*Borrelia burgdorferi sensu stricto*), K48 (*Borrelia garinii*) und PGau (*Borrelia afzelii*) immunisiert worden waren.

[0047] [Fig. 25](#) ist ein Balkendiagramm, welches die Reaktivität der Seren aus Mäusen zeigt, die mit dem angegebenen chimären Borrelia-Protein (lipOspAP/Bo, lipOspAB/P oder OspC-OspAB/P) (X-Achse) gegen das angegebene OspA (Legende) aus den Stämmen B31 (*Borrelia burgdorferi sensu stricto*), K48 (*Borrelia garinii*) und PGau (*Borrelia afzelii*) immunisiert worden waren. In allen Fällen wurde ein gereinigtes Fragment von B31 OspA (Aminosäuren 18-139) im Überschuss den Seren zugesetzt, so dass die nachgewiesene Immunantwort spezifisch für die C-terminale Region des OspA ist.

[0048] [Fig. 26](#) ist ein Balkendiagramm, welches die Reaktivität der Seren aus Mäusen zeigt, die mit dem angegebenen chimären Borrelia-Protein (OspCB31-OspAB31, OspC2-OspAB31 oder lipOspC-B31) (X-Achse) gegen das angegebene OspC-Antigen (Legende) aus dem Stamm B31 (*Borrelia burgdorferi sensu stricto*) immunisiert worden waren.

[0049] [Fig. 27](#) ist ein Balkendiagramm, welches die Reaktivität der Seren aus Mäusen zeigt, die mit dem angegebenen chimären Borrelia-Protein (OspCB31-OspAB31, OspC2-OspAB31 oder LipOspAK/T) (X-Achse) gegen die angegebenen OspA-Antigene (Legende) aus den Stämmen B31 (*Borrelia burgdorferi sensu stricto*), K48 (*Borrelia garinii*) und PGau (*Borrelia afzelii*) immunisiert worden waren.

[0050] [Fig. 28](#) ist ein Balkendiagramm, welches die Reaktivität der Seren aus Mäusen zeigt, die mit dem angegebenen chimären Borrelia-Protein (OspCB31-OspAB/P, OspCB31-OspABPBP oder OspCB31-OspAB31) (X-Achse) gegen die angegebenen OspA-Antigene (Legende) aus den Stämmen B31 (*Borrelia burgdorferi sensu stricto*), K48 (*Borrelia garinii*) und PGau (*Borrelia afzelii*) immunisiert worden waren.

[0051] [Fig. 29](#) ist ein Balkendiagramm, welches die Reaktivität der Seren aus Mäusen zeigt, die mit dem angegebenen chimären Borrelia-Protein (OspCB31-OspAB/P, OspCB31-OspABPBP oder OspCB31-OspAB31) (X-Achse) gegen das angegebene OspA (Legende) aus den Stämmen B31 (*Borrelia burgdorferi sensu stricto*), K48 (*Borrelia garinii*) und PGau (*Borrelia afzelii*) immunisiert worden waren. In allen Fällen wurde ein gereinigtes Fragment von B31 OspA (Aminosäuren 18–139) im Überschuss den Seren zugesetzt, so dass die nachgewiesene Immunantwort spezifisch für die C-terminale Region des OspA ist.

[0052] Die [Fig. 30A](#), [Fig. 30B](#) und [Fig. 30C](#) zeigen die Nucleinsäuresequenz der OspC-B31 (bp 55-633)/OspA-B31 (bp 52-822)-Chimäre (SEQ ID NO: 55) und die codierte chimäre Proteinsequenz (SEQ ID NO: 56).

[0053] Die [Fig. 31A](#), [Fig. 31B](#) und [Fig. 31C](#) zeigen die Nucleinsäuresequenz der OspC-B31 (bp 55-624)/OspA-B31 (bp 52-822)-Chimäre (SEQ ID NO: 57) und die codierte chimäre Proteinsequenz (SEQ ID NO: 58).

[0054] Die [Fig. 32A](#), [Fig. 32B](#) und [Fig. 32C](#) zeigen die Nucleinsäuresequenz der OspC-C2 (bp 55-612)/OspA-B31 (bp 52-822)-Chimäre (SEQ ID NO: 59) und die codierte chimäre Proteinsequenz (SEQ ID NO: 60).

[0055] Die [Fig. 33A](#), [Fig. 33B](#) und [Fig. 33C](#) zeigen die Nucleinsäuresequenz der OspC-B31 (bp 55-633)/OspA-B31 (bp 52-651)/OspA-K48 (bp 652-820)-Chimäre (SEQ ID NO: 61) und die codierte chimäre Proteinsequenz (SEQ ID NO: 62).

[0056] Die [Fig. 34A](#), [Fig. 34B](#) und [Fig. 34C](#) zeigen die Nucleinsäuresequenz der OspC-C2 (bp 55-612)/OspA-B31 (bp 52-651)/OspA-K48 (bp 652-820)-Chimäre (SEQ ID NO: 63) und die codierte chimäre Proteinsequenz (SEQ ID NO: 64).

[0057] Die [Fig. 35A](#), [Fig. 35B](#) und [Fig. 35C](#) zeigen die Nucleinsäuresequenz der OspC-B31 (bp 55-612)/OspA-B31 (bp 52-651)/OspA-PKo (bp 652-820)-Chimäre (SEQ ID NO: 65) und die codierte chimäre Proteinsequenz (SEQ ID NO: 66).

[0058] Die [Fig. 36A](#), [Fig. 36B](#) und [Fig. 36C](#) zeigen die Nucleinsäuresequenz der OspC-C2 (bp 55-612)/OspA-B31 (bp 52-651)/OspA-PKo (bp 652-820)-Chimäre (SEQ ID NO: 67) und die codierte chimäre Proteinsequenz (SEQ ID NO: 68).

[0059] Die [Fig. 37A](#), [Fig. 37B](#) und [Fig. 37C](#) zeigen die Nucleinsäuresequenz der OspC-B31 (bp 55-633)/OspA-K48 (bp 52-654)/OspA-Tro (bp 655-819)-Chimäre (SEQ ID NO: 69) und die codierte chimäre Proteinsequenz (SEQ ID NO: 70).

[0060] Die [Fig. 38A](#), [Fig. 38B](#) und [Fig. 38C](#) zeigen die Nucleinsäuresequenz der OspC-C2 (bp 55-612)/OspA-K48 (bp 52-654)/OspA-Tro (bp 655-819)-Chimäre (SEQ ID NO: 71) und die codierte chimäre Proteinsequenz (SEQ ID NO: 72).

[0061] Die [Fig. 39A](#), [Fig. 39B](#) und [Fig. 39C](#) zeigen die Nucleinsäuresequenz der OspC-C12 (bp 55-612)/OspA-B31 (bp 88-492)/OspA-PKo (bp 493-537)/OspA-B31 (bp 538-822)-Chimäre (SEQ ID NO: 73) und die codierte chimäre Proteinsequenz (SEQ ID NO: 74).

[0062] Die [Fig. 40A](#), [Fig. 40B](#) und [Fig. 40C](#) zeigen die Nucleinsäuresequenz der OspC-PKo (bp 55-639)/OspA-B31 (bp 88-450)/OspA-PKo (bp 451-537)/OspA-B31 (bp 538-651)/OspA-K48 (bp 652-825)-Chimäre (SEQ ID NO: 75) und die codierte chimäre Proteinsequenz (SEQ ID NO: 76).

[0063] Die [Fig. 41A](#), [Fig. 41B](#) und [Fig. 41C](#) zeigen die Nucleinsäuresequenz der OspC-Tro (bp 55-624)/OspA-B31 (bp 88-450)/OspA-PKo (bp 451-537)/OspA-B31 (bp 538-651)/OspA-PKo (bp 652-822)-Chimäre (SEQ ID NO: 77) und die codierte chimäre Proteinsequenz (SEQ ID NO: 78).

[0064] Die [Fig. 42A](#), [Fig. 42B](#) und [Fig. 42C](#) zeigen die Nucleinsäuresequenz der OspC-B31 (bp 55-633)/OspA-B31 (bp 394-820)-Chimäre (SEQ ID NO: 79) und die codierte chimäre Proteinsequenz (SEQ ID NO: 80).

[0065] Die [Fig. 43A](#), [Fig. 43B](#) und [Fig. 43C](#) zeigen die Nucleinsäuresequenz der OspC-B31 (bp 55-631)/OspA-B31 (bp 394-651)/OspA-K48 (bp 652-820)-Chimäre (SEQ ID NO: 81) und die codierte chimäre Proteinsequenz (SEQ ID NO: 82).

[0066] Die [Fig. 44A](#), [Fig. 44B](#) und [Fig. 44C](#) zeigen die Nucleinsäuresequenz der OspC-B31 (bp 55-633)/OspA-B31 (bp 394-651)/OspA-PKo (bp 652-820)-Chimäre (SEQ ID NO: 83) und die codierte chimäre Proteinsequenz (SEQ ID NO: 84).

[0067] Die [Fig. 45A](#), [Fig. 45B](#) und [45C](#) zeigen die Nucleinsäuresequenz der OspC-B31 (bp 55-633)/OspA-K48 (bp 394-654)/OspA-Tro (bp 655-819)-Chimäre (SEQ ID NO: 85) und die codierte chimäre Proteinsequenz (SEQ ID NO: 86).

[0068] Die [Fig. 46A](#), [Fig. 46B](#) und [Fig. 46C](#) zeigen die Nucleinsäuresequenz der OspC-B31 (bp 55-633)/OspA-B31 (bp 88-450)/OspA-PKo (bp 451-537)/OspA-B31 (bp 541-651)/OspA-PKo (bp 652-822)-Chimäre (SEQ ID NO: 87) und die codierte chimäre Proteinsequenz (SEQ ID NO: 88).

[0069] Die [Fig. 47A](#), [Fig. 47B](#) und [Fig. 47C](#) zeigen die Nucleinsäuresequenz der OspC-C2 (bp 55-612)/OspA-B31 (bp 88-450)/OspA-PKo (bp 451-537)/OspA-B31 (bp 541-651)/OspA-PKo (bp 652-822)-Chimäre (SEQ ID NO: 89) und die codierte chimäre Proteinsequenz (SEQ ID NO: 90).

[0070] Die [Fig. 48A](#) und [Fig. 48B](#) zeigen die Nucleinsäure und die codierte Proteinsequenz eines veränderten R139M OspA (SEQ ID NO: 95 und 96).

[0071] Die [Fig. 49A](#) und [Fig. 49B](#) zeigen die Nucleinsäure und die codierte Proteinsequenz eines veränderten E160Y OspA (SEQ ID NO: 97 und 98).

[0072] Die [Fig. 50A](#) und [Fig. 50B](#) zeigen die Nucleinsäure und die codierte Proteinsequenz eines veränderten R139M, E160Y OspA (SEQ ID NO: 99 und 100).

[0073] Die [Fig. 51A](#) und [Fig. 51B](#) zeigen die Nucleinsäure und die codierte Proteinsequenz eines veränderten E160Y OspA (SEQ ID NO: 101 und 102).

[0074] Die [Fig. 52A](#) und [Fig. 52B](#) zeigen die Nucleinsäure und die codierte Proteinsequenz eines veränderten R139M, E160Y, K189M OspA (SEQ ID NO: 103 und 104).

[0075] Die [Fig. 53A](#) und [Fig. 53B](#) zeigen die Nucleinsäure und die codierte Proteinsequenz eines veränderten Y165F OspA (SEQ ID NO: 105 und 106).

[0076] Die [Fig. 54A](#) und [Fig. 54B](#) zeigen die Nucleinsäure und die codierte Proteinsequenz eines veränderten Y165F, V166T OspA (SEQ ID NO: 107 und 108).

[0077] Die [Fig. 55A](#) und [Fig. 55B](#) zeigen die Nucleinsäure und die codierte Proteinsequenz eines veränderten V166T OspA (SEQ ID NO: 109 und 110).

[0078] Die [Fig. 56A](#) und [Fig. 56B](#) zeigen die Nucleinsäure und die codierte Proteinsequenz eines veränderten V166T, T170K OspA (SEQ ID NO: 111 und 112).

[0079] Die [Fig. 57A](#) und [Fig. 57B](#) zeigen die Nucleinsäure und die codierte Proteinsequenz eines veränderten Y165F, V166T, T170K OspA (SEQ ID NO: 113 und 114).

[0080] Die [Fig. 58A](#) und [Fig. 58B](#) zeigen die Nucleinsäure und die codierte Proteinsequenz eines veränderten R139M, E160Y, K189M, Y165F, V166T, T170K OspA (SEQ ID NO: 115 und 116).

GENAUE BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG

[0081] Die vorliegende Erfindung ist auf veränderte Formen des OspA aus *Borrelia burgdorferi* gerichtet, welche eine erhöhte Konformationsstabilität aufweisen, während mindestens ein Teil der Antigenizität des Wildtyp-OspA beibehalten wird, wie dies z. B. durch die Fähigkeit gezeigt wird, vom monoklonalen Antikörper LA-2 gebunden zu werden. In einigen Ausführungsformen weisen die veränderten OspA-Polypeptide auch eine verminderte Kreuzreaktivität mit hLFA-1 auf. Die veränderten OspA-Polypeptide können das gesamte Wildtyp-OspA-Polypeptid (mit Ausnahme der hier beschriebenen Veränderungen) oder einen Teil, wie z. B. den C-terminalen Abschnitt desselben, umfassen. Die Anmelder haben herausgefunden, dass einige Formen des OspA-Proteins, wie z. B. eingekürzte Versionen von OspA, keine starke immunprotektive Antwort auslösen, wenn sie einem Tier verabreicht werden, selbst wenn das OspA-Polypeptid über die immunprotektive Sequenz des LA-2-Epitops verfügt.

[0082] Die Struktur des rekombinanten OspA- ist in einem binären Komplex mit dem Fab-Fragment des nicht-protektiven mAb184.1 der Maus, welcher mit dem OspA-Terminus reagiert, bei einer Auflösung von 1,95

ermittelt worden (Li et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 94: 3584–3589 (1997)). Das OspA-Polypeptid ist in 21 aufeinander folgende antiparallele β -Stränge gefaltet, gefolgt von einer C-terminalen α -Helix. Die Struktur wird gewöhnlich als zwei diskret gefaltete Domänen beschrieben, eine N-terminale Sandwich-Domäne und eine C-terminale Zylinder-Domäne, welche über eine lange zentral gelegene β -Faltblattstruktur miteinander verbunden sind. Ein Satz der hier beschriebenen veränderten Polypeptide ist so konzipiert, dass abgeschirmte Ladungen und/oder Salzbrücken im C-terminalen Abschnitt des OspA entfernt werden und sie durch Reste ersetzt werden, welche hydrophobe Wechselwirkungen begünstigen.

[0083] Nach einer Ausführungsform umfassen die veränderten OspA-Polypeptide der vorliegenden Erfindung ein verändertes OspA-Protein oder Polypeptide aus *Borrelia burgdorferi* von etwa dem Rest 139 bis zu etwa dem Rest 273, wobei die Sequenz alle Veränderungen umfasst, die ausgewählt sind aus der Gruppe: Rest 139 verändert zu Methionin, Rest 160 verändert zu Tyrosin, Rest 189 verändert zu Methionin. Die Nummerierung der Reste entspricht der Nummerierung der SEQ ID NO: 7. Das veränderte OspA-Polypeptid weist ein Methionin an der Restposition 139, ein Tyrosin an der Restposition 160 und ein Methionin an der Restposition 189 auf. In anderen Ausführungsformen verfügt das veränderte OspA-Polypeptid sowohl über eine erhöhte Konformationsstabilität als auch über eine verminderte Kreuzreaktivität gegen das hLFA-1-Protein.

[0084] Für die Veränderungen an den Positionen 139, 160 und 189 kann die veränderte OspA-Sequenz von jedem Lyme-Borreliose-Stamm von *Borrelia burgdorferi* stammen, wie z. B. Stämmen von *Borrelia burgdorferi sensu stricto*, *Borrelia afzelii* und *Borrelia garinii*. Stämme von *Borrelia burgdorferi* sind dem Fachmann gut bekannt. Beispielsweise umfassen die Stämme von *Borrelia burgdorferi sensu stricto* den Stamm B31, die Stämme von *Borrelia afzelii* die Stämme Pgau und Pko und die Stämme von *Borrelia garinii* den Stamm K48.

[0085] Die veränderten OspA-Polypeptide umfassen alle hier beschriebenen Veränderungen. In dieser Ausführungsform hat das veränderte OspA-Polypeptid ein Methionin an der Restposition 139, ein Tyrosin an der Restposition 160, ein Methionin an der Restposition 189, ein Phenylalanin an der Restposition 165, ein Threonin an der Restposition 166 und ein Lysin an der Restposition 170.

[0086] Die Erfindung betrifft auch Polypeptide, welche die SEQ ID NO: 104 oder 116 umfassen. Die veränderten OspA-Polypeptide der Erfindung können zum Teil oder im Wesentlichen gereinigt sein (z. B. bis zur Homogenität) und/oder sie können im Wesentlichen frei von anderen Proteinen sein.

[0087] Die vorliegende Erfindung ist auch auf Polynucleotide gerichtet, welche die hier beschriebenen Aminosäuresequenzen codieren. Der hier gebrauchte Ausdruck "Polynucleotid" betrifft ein Nucleotid-Multimer oder -Oligomer, welches aus Desoxyribonucleotiden oder Ribonucleotiden oder einer Kombination derselben zusammengesetzt ist und wenige, z. B. 2–20 bis zu vielen, z. B. 20 bis einige Tausend oder mehr Nucleotide aufweist. Als solche enthalten die Polynucleotide Nucleinsäuren jeder Länge und umfassen ferner sowohl natürlich vorkommende als auch synthetische Oligonucleotide und Polynucleotide.

[0088] Die Polynucleotide der vorliegenden Erfindung umfassen Polynucleotide, welche die OspA-Polypeptide von *Borrelia burgdorferi* ab etwa dem Rest 139 bis zu etwa dem Rest 189 codieren, wobei die Sequenz alle Veränderungen codiert, die ausgewählt sind aus der Gruppe: Codon 139 codiert Methionin, Codon 160 codiert Tyrosin, Codon 189 codiert Methionin und Kombinationen derselben. Die Nummerierung der Reste entspricht der Nummerierung der SEQ ID NO: 7. Wie oben für die Polypeptide beschrieben, kann im Falle von Veränderungen an den Positionen 139, 160 und 189 das Polynucleotid, welches die veränderte OspA-Sequenz codiert, von jedem Lyme-Borreliose-Stamm von *Borrelia burgdorferi* sein.

[0089] Die Polynucleotide der vorliegenden Erfindung umfassen Polynucleotide, die ausgewählt sind aus der Gruppe: SEQ ID NO: 103 und 115.

[0090] Die veränderten OspA-Polypeptide der vorliegenden Erfindung können von OspA-Molekülen abstammen, welche Fragmente, Derivate, Analoge, Varianten und Mutanten des OspA-Proteins (modifiziertes OspA) umfassen oder sie können fragmentiert, derivatisiert oder anderweitig verändert sein, nachdem die hier beschriebenen Veränderungen in sie inseriert worden sind. Diese modifizierten OspA-Moleküle verfügen über eine OspA-Antigen-Aktivität.

[0091] Die vorliegende Erfindung ist auch auf ein Verfahren zur Gewinnung eines veränderten OspA-Polypeptids aus *Borrelia burgdorferi* mit im Vergleich zu dem entsprechenden nicht veränderten OspA-Polypeptid aus *Borrelia burgdorferi* erhöhter Konformationsstabilität gerichtet. Das Verfahren umfasst die Auswahl eines Polynucleotids, das ein die Reste 139, 160 und 189 umfassendes OspA-Polypeptid von *Borrelia burgdorferi*

codiert, wobei die Nummerierung der Nummerierung der SEQ ID NO: 7 entspricht. Das Polynucleotid wird so verändert, dass Rest 139 Methionin, Rest 160 Tyrosin und Rest 189 Methionin sind. Das veränderte Polynucleotid wird exprimiert, wodurch ein verändertes OspA-Polypeptid aus *Borrelia burgdorferi* mit im Vergleich zu dem entsprechenden nicht veränderten OspA-Polypeptid von *Borrelia burgdorferi* erhöhter Konformationsstabilität erzeugt wird. Verfahren zur Veränderung eines Polynucleotids werden weiter unten und in den Beispielen beschrieben und sind dem Fachmann gut bekannt. Verfahren zur Expression der veränderten Polypeptide der vorliegenden Erfindung werden ebenfalls weiter unten und in den Beispielen beschrieben und sind dem Fachmann gut bekannt.

[0092] Die Reste 165–173 auf dem β -Strang 13 des OspA wurden mit der Induktion der Lymeassozierten Arthritis in Zusammenhang gebracht (Gross D. M. et al., *Science* 281: 703–706 (1998)). Dieser Abschnitt weist mit den Resten 332–340 von hLFA-1 eine Homologie auf, was nahe legt, dass dieses Protein mit dem T-Zell-Epitop kreuz-reaktiv ist (YVLEGLTA-B31 (SEQ ID NO: 129) bzw. YVLBGTSKQ-hLFA-1 (SEQ ID NO: 130)). Obwohl man im Allgemeinen glaubt, dass *B. burgdorferi* sensu stricto arthritogener ist als andere *Borrelia*-Stämme, weist eine jüngere Studie über OspA-Allele in der Synovialflüssigkeit von Patienten mit Lyme-Arthritis daraufhin, dass *B. garinii* und *B. afzelii* ebenfalls Arthritis verursachen können (Eiffert, L. F. et al., *Scand. J. Infect. Dis.* 30: 265–268) (1998)).

[0093] Eine Möglichkeit, die kreuz-reaktive Sequenz zu eliminieren, besteht darin, die β -13-Region des OspA-B31 (YVLEGLTA, (SEQ ID NO: 129)) durch eine analoge Region aus einem Stamm zu ersetzen, welcher die gleiche Sequenz nicht enthält, wie z. B. aus dem *B. afzelii*-Stamm, z. B. Pgau oder Pko (am 7. August 2001 eingereichte US-Patent-Anmeldung mit dem Titel "Recombinant Constructs of *Borrelia burgdorferi*" von Luft et al., deren gesamte Lehre hiermit als Referenz eingeführt wird).

[0094] In einer anderen Ausführungsform wird ein verändertes OspA-Polypeptid mit verminderter Kreuzreaktivität mit hLFA-1 erzeugt, während die Fähigkeit beibehalten wird, von LA-2 gebunden zu werden. In dieser Ausführungsform sind z. B. der Rest 130 Methionin, der Rest 160 Tyrosin, der Rest 165 Phenylalanin, der Rest 166 Threonin, der Rest 170 Lysin und der Rest 189 Methionin. Die das OspA-Polypeptid von *Borrelia burgdorferi* codierenden Polynucleotide lassen sich wie hier beschrieben auswählen.

[0095] In einer Ausführungsform umfasst das veränderte OspA-Polypeptid die die Positionen der Veränderungen enthaltende Minimalsequenz. Beispielsweise kann das veränderte Polypeptid das OspA ab etwa dem Rest 139 bis etwa zum Rest 189 umfassen, wobei die Nummerierung der SEQ ID NO: 7 entspricht. Die veränderten OspA-Polypeptide der vorliegenden Erfindung enthalten auch größere Fragmente des OspA. Beispielsweise umfassen die veränderten OspA-Polypeptide, jedoch nicht ausschließlich, veränderte OspA-Polypeptide, die OspA ab etwa dem Rest 160 bis etwa zum Rest 170, OspA ab etwa dem Rest 150 bis etwa zum Rest 180, OspA ab etwa dem Rest 131 bis etwa zum Rest 273 oder OspA ab etwa dem Rest 17 bis etwa zum Rest 273 umfassen. Verfahren zur Erzeugung und Expression von OspA-Fragmenten unterschiedlicher Größe, welche eine oder mehrere der hier beschriebenen Veränderungen einbauen, werden weiter unten beschrieben und sind dem Fachmann gut bekannt.

[0096] Wie hier beschrieben, kann die zur Erzeugung des veränderten OspA-Polypeptids verwendete OspA-Sequenz selbst ein chimäres OspA-Polypeptid mit zwei oder mehr von OspA-Proteinen aus unterschiedlichen Genospezies oder Stämmen von *Borrelia* stammenden Segmenten sein. Je nach dem zur Erzeugung des veränderten OspA-Polypeptids eingesetzten Verfahren und/oder dem Zweck, für welchen es erzeugt wird, kann die Größe des veränderten OspA-Polypeptids variieren und solcherart veränderte chimäre OspA-Polypeptide können Fragmente des OspA enthalten. Das veränderte Polypeptid kann Teil eines größeren Polypeptids sein, einschließlich zusätzlicher OspA-Sequenzen am N-Terminus, C-Terminus oder beiden. Ein Fragment eines OspA-Proteins kann Polypeptide umfassen, die nur einen Teil des OspA-Proteins mit voller Länge darstellen. Solche OspA-Fragmente enthalten typischerweise mindestens einen der hier beschriebenen veränderten Reste und verfügen mindestens über einen Teil der Antigenizität des Wildtyp-OspA. OspA-Fragmente lassen sich sowohl mittels Deletionen am Amino- und/oder Carboxylende als auch mittels interner Deletionen herstellen. Die Fragmente können auch mit Hilfe eines enzymatischen Verdaus hergestellt werden. Solcherart modifizierte OspA-Moleküle können auf ihre antigene Aktivität getestet werden, wie dies hier beschrieben wird oder indem im Stand der Technik bekannte Verfahren eingesetzt werden.

[0097] In einigen Ausführungsformen kann das veränderte OspA-Polypeptid Teil eines Cocktails mit einem oder mehreren anderen Proteinen sein, wie z. B. anderen Polypeptiden von *Borrelia burgdorferi*, einschließlich aber nicht ausschließlich, OspA, OspB, OspC, OspD, p93 und p41. In anderen Ausführungsformen kann das veränderte OspA-Polypeptid Teil eines größeren Moleküls, wie z. B. eines chimären Polypeptids sein, wie dies

z. B. in dem US-Patent 6,248,562 und der am 7. August 2001 eingereichten US-Patentanmeldung mit dem Titel "Recombinant Constructs of *Borrelia burgdorferi*" von Luft et al. beschrieben wird. Derartige größere Polypeptide können Aminosäuresequenzen von anderen Proteinen, einschließlich aber nicht ausschließlich anderen Proteinen von *Borrelia burgdorferi* enthalten, welche für die Erzeugung von Fusionsproteinen für einen Impfstoff und/oder für immundiagnostische Verfahren von Nutzen sind. Zusätzliche Komponenten, z. B. Marker (ein Radioisotop, ein Epitop-Marker (Tag) (z. B. ein Hämagglutinin (HA)-Epitop, ein Hexahistidin-Tag), ein Affinitätsmarker (z. B. Biotin, Avidin), ein Spin-Marker, ein Enzym-Marker, eine fluoreszierende Gruppe, eine chemolumineszente Gruppe) können in die veränderten OspA-Polypeptide der Erfindung eingebaut werden, um bei der Isolierung und/oder Reinigung des Polypeptids zu helfen. Beispielsweise würde ein Hexahistidin-Tag die rasche Reinigung mittels Nickel-Chromatographie gestatten. Diese und andere Komponenten können auch in die veränderten OspA-Polypeptide der Erfindung eingebaut werden, um die Halbwertszeit der Polypeptide zu verlängern. Dem Fachmann sind Verfahren zum Einbau derartiger Komponenten in die Polypeptide der Erfindung gut bekannt.

[0098] In einer Ausführungsform ist das veränderte OspA-Polypeptid der Erfindung ein chimäres Polypeptid. In einer besonderen Ausführungsform umfasst das veränderte OspA-Polypeptid die folgenden Elemente: a) eine Aminosäuresequenz eines ersten OspA-Polypeptids ab etwa dem Rest 1 bis etwa zu dem Rest 164 aus einem ersten Stamm von *Borrelia burgdorferi*; b) eine Aminosäuresequenz eines zweiten OspA-Polypeptids ab etwa dem Rest 165 bis etwa zu dem Rest 179 aus einem zweiten Stamm von *Borrelia burgdorferi*, wobei der zweite Stamm sich von dem ersten Stamm unterscheidet; c) eine Aminosäuresequenz eines dritten OspA-Polypeptids ab etwa dem Rest 180 bis etwa zu dem Rest 216 aus einem dritten Stamm von *Borrelia burgdorferi*, wobei der dritte Stamm sich von dem zweiten Stamm unterscheidet; d) eine Aminosäuresequenz eines vierten OspA-Polypeptids ab etwa dem Rest 217 bis etwa zu dem Rest 273 aus einem vierten Stamm von *Borrelia burgdorferi*, wobei der vierte Stamm sich von dem dritten Stamm unterscheidet; wobei die Sequenz alle Veränderungen, ausgewählt aus der Gruppe: Rest 139 ist Methionin, Rest 160 ist Tyrosin, Rest 189 ist Methionin und Kombinationen derselben umfasst, wobei die Nummerierung der Nummerierung der SEQ ID NO: 7 entspricht.

[0099] Die hier beschriebenen Polypeptide können aus natürlich vorkommenden Quellen isoliert, chemisch synthetisiert oder rekombinant produziert sein. Die veränderten OspA-Polypeptide der vorliegenden Erfindung können von natürlich vorkommenden OspA-Molekülen oder von Nucleinsäuren stammen, welche derartige Moleküle codieren. Die OspA-Polypeptide der vorliegenden Erfindung können Fragmente, Derivate, Analoge, Varianten und Mutanten eines OspA-Proteins (modifiziertes OspA) umfassen und/oder sie können nach einer Insertion der hier beschriebenen Veränderungen fragmentiert, derivatisiert oder anderweitig verändert sein (auch als modifizierte OspA bezeichnet). Derartige modifizierte OspA-Moleküle verfügen über mindestens eine gewisse antigene OspA-Aktivität. Erfindungsgemäß kann die Aminosäuresequenz der veränderten OspA-Polypeptide der Erfindung die eines natürlich vorkommenden Proteins sein oder sie kann zusätzliche Modifikationen aufweisen. Derartige zusätzliche Modifikationen umfassen konservative und/oder nicht-konservative Aminosäuresubstitutionen, Additionen von einer oder mehreren Aminosäuren und/oder Deletionen von einer oder mehreren Aminosäuren. Derartige zusätzliche Modifikationen sollten auch zumindest eine gewisse Aktivität des codierten Proteins oder Polypeptids bewahren. Beispielsweise sollte das weiter modifizierte Polypeptid oder Protein im Vergleich mit dem entsprechenden veränderten OspA-Polypeptid (d. h. dem OspA-Polypeptid, welches eine oder mehrere der hier beschriebenen Veränderungen, jedoch nicht die weitere(n) Modifikation(en) aufweist) über eine ähnliche oder eine verbesserte Konformationsstabilität, eine ähnliche oder eine verbesserte immunprotektive Aktivität oder eine verminderte Kreuzreaktivität zu hLFA-1 verfügen.

[0100] Beispielsweise bewahren die weitere(n) Modifikation(en) vorzugsweise die dreidimensionale Konfiguration einer Antikörper-Bindungsstelle des nativen Proteins, wie z. B. die LA-2-Bindungsstelle. Das Vorkommen oder Fehlen einer biologischen Aktivität oder von biologischen Aktivitäten kann, wie hier beschrieben, mit verschiedenen funktionellen Assays oder mit Hilfe von im Stand der Technik bekannten Verfahren ermittelt werden, z. B. der Erkennung mit einem ELISA-Assay oder der Auslösung einer Immunantwort (z. B. einer immunprotektiven Antwort) in einem Tier. Geeignete Veränderungen der Aminosäuren können auf der Grundlage von einigen Kriterien wie der Hydrophobizität, dem basischen oder sauren Charakter, der Ladung, der Polarität, der Größe, dem Vorliegen oder Fehlen einer funktionellen Gruppe (z. B. -SH oder einer Glykosylierungsstelle) und dem aromatischen Charakter erfolgen, vorausgesetzt, dass das erhaltene Molekül mindestens eine der hier beschriebenen Veränderungen aufweist und die erhöhte Konformationsstabilität und/oder verminderte Kreuzreaktivität zu hLFA-1 beibehält. Eine Zuordnung von verschiedenen Aminosäuren zu ähnlichen Gruppen auf der Grundlage der obigen Eigenschaften kann der Fachmann leicht vornehmen; weiter geeignete Veränderungen von Aminosäuren finden sich auch bei Bowie (Science, 247: 1306–1310 (1990)).

[0101] "Varianten" und "Mutanten" von OspA lassen sich mit Hilfe von dem Fachmann gut bekannten in vitro- und/oder in vivo-Techniken herstellen, z. B. mit einer ortsgerichteten Mutagenese und einer Oligonucleotid-Mutagenese. Manipulationen der Polypeptidsequenz von OspA können auch auf der Stufe des Proteins erfolgen. Chemische Modifikationen können mit Hilfe bekannter Techniken durchgeführt werden, einschließlich aber nicht ausschließlich einer spezifischen chemischen Spaltung mit Bromcyan, Trypsin und/oder Papain. OspA lässt sich auch strukturell modifizieren und/oder denaturieren, z. B. mit Hitze. Im Allgemeinen können Mutationen konservative oder nicht-konservative Aminosäuresubstitutionen, Aminosäureinsertionen oder Aminosäuredeletionen sein.

[0102] Beispielsweise kann eine ein modifiziertes OspA-Polypeptid codierende Nucleinsäure (z. B. DNA) mittels ortsgerichteter Mutagenese der Nucleinsäure (z. B. DNA) gewonnen werden, welche ein Wildtyp-OspA codiert. Eine ortsgerichtete (ortsspezifische) Mutagenese gestattet die Produktion von OspA-Varianten über den Einsatz von spezifischen Oligonucleotidsequenzen, welche die DNA-Sequenz der gewünschten Mutation (z. B. Veränderung, Deletion, Insertion) sowie eine ausreichende Anzahl von angrenzenden Nucleotiden codieren, um eine Primersequenz von ausreichender Größe und Sequenzkomplexität zur Verfügung zu stellen, um auf beiden Seiten der gewünschten Mutation einen stabilen Duplex zu bilden. Typischerweise wird ein Primer mit einer Länge von etwa 20 bis 25 Nucleotiden bevorzugt, wobei etwa 5 bis 10 komplementäre Reste auf beiden Seiten der Mutation der Sequenz verändert werden. Im Allgemeinen sind die Techniken einer ortsspezifischen Mutagenese im Stand der Technik gut bekannt, was durch Veröffentlichungen wie die von Edelman et al., DNA, 2: 183, 1983 belegt wird. Beispielsweise kann in einer ortsspezifischen Mutagenese-Technik ein Phagenvektor eingesetzt werden, der sowohl in einzelsträngiger als auch doppelsträngiger Form vorkommt. Typische Vektoren, die bei einer ortsgerechten Mutagenese von Nutzen sind, sind Vektoren wie z. B. der M13-Phage, was von Messing et al., Third Cleveland Symposium on Macromolecules and Recombinant DNA, A. Walton, Hrg., Elsevier, Amsterdam, 1981 beschrieben wird. Dieser und andere Phagenvektoren sind im Handel erhältlich und ihre Verwendung ist dem Fachmann gut bekannt. Eine vielseitig verwendbare und effiziente Vorschrift für die Konstruktion von Oligonucleotid-gerichteten ortsspezifischen Mutationen in DNA-Fragmenten mit Hilfe von Vektoren, die von M13 abstammen, wurde von Zoller, M. J. und Smith, M., Nucleic Acids Res., 10: 6487-6500, 1982 veröffentlicht. Zusätzlich lassen sich Plasmidvektoren einsetzen, die einen einzelsträngigen Phagen-Replikationsursprung enthalten, um eine einzelsträngige DNA zu erhalten (siehe z. B. Veira et al., Meth. Enzymol., 153: 3, (1987)).

[0103] Alternativ lassen sich über eine Synthese der passenden DNA-Fragmente in vitro und deren Amplifikation mit Hilfe von im Stand der Technik bekannten PCR-Verfahren Nucleotidsubstitutionen einführen.

[0104] Im Allgemeinen lässt sich eine ortsspezifische Mutagenese durchführen, indem zunächst ein einzelsträngiger Vektor erhalten wird, der in seiner Sequenz eine DNA-Sequenz enthält, die das jeweilige Protein codiert. Ein die gewünschte mutierte Sequenz tragender Oligonucleotid-Primer wird im Allgemeinen synthetisch hergestellt, beispielsweise nach dem Verfahren von Crea et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA., 75: 5765, 1978. Dieser Primer kann dann mit dem die einzelsträngige Nucleotidsequenz enthaltenden Vektor hybridisiert und DNA polymerisierenden Enzymen ausgesetzt werden, z. B. dem Klenow-Fragment der DNA-Polymerase I von E. coli, um die Synthese des die Mutation tragenden Stranges zu vervollständigen. Somit wird ein Heteroduplex gebildet, in welchem ein Strang die ursprüngliche nicht-mutierte Sequenz und der zweite Strang die gewünschte Mutation enthält. Dieser Heteroduplex-Vektor kann dann eingesetzt werden, um geeignete Wirtszellen wie z. B. JM 101-Zellen zu transformieren und es lassen sich Klone aussuchen, die die rekombinanten Vektoren enthalten, welche die mutierte Sequenzanordnung tragen. Danach kann die mutierte Region entfernt und in einen geeigneten Expressionsvektor für die Proteinproduktion eingesetzt werden.

[0105] Bei der Erzeugung von Aminosäure-Sequenzvarianten des OspA kann die PCR-Technik eingesetzt werden. Wenn in einer PCR kleine Mengen an Matrizen-DNA als Startmaterial verwendet werden, können Primer eingesetzt werden, die sich in ihrer Sequenz geringfügig von der entsprechenden Region in einer Matrizen-DNA unterscheiden, um relativ große Mengen eines spezifischen DNA-Fragments zu erzeugen, welches sich von der Sequenz der Matrize nur an den Positionen unterscheidet, wo sich die Primer von der Matrize unterscheiden. Zum Einführen einer Mutation in eine Plasmid-DNA kann einer der Primer so konzipiert sein, dass er die Position der Mutation überlappt und die Mutation enthält; die Sequenz des anderen Primers ist vorzugsweise identisch mit einem Abschnitt der Sequenz des Gegenstranges des Plamids, diese Sequenz kann sich aber irgendwo längs der Plasmid-DNA befinden. Es ist jedoch bevorzugt, dass sich die Sequenz des zweiten Primers innerhalb von 500 Nucleotiden von der des ersten Primers befindet, so dass sich am Ende die gesamte amplifizierte Region der von den Primern gebundenen DNA leicht sequenzieren lässt. Eine PCR-Amplifikation mit Hilfe eines Primerpaares wie dem gerade beschriebenen führt zu einer Population von DNA-Fragmenten, die sich an der Endposition der von dem Primer spezifizierten Mutation unterscheiden.

[0106] Die produzierten die gewünschte Mutation aufweisenden DNA-Fragmente können dazu verwendet werden, um unter Einsatz der Standard-DNA-Technologie die entsprechende Region in dem Plasmid zu ersetzen, das als PCR-Matrize diente. Mutationen an separaten Positionen können gleichzeitig eingeführt werden, indem entweder ein mutanter zweiter Primer verwendet wird oder eine zweite PCR mit unterschiedlichen mutanten Primern durchgeführt wird und die zwei resultierenden PCR-Fragmente gleichzeitig in einer dreiteiligen (oder mehrteiligen) Ligation an das Vektorfragment ligiert werden.

[0107] Ein zusätzliches Verfahren zur Herstellung von Varianten, die Kassetten-Mutagenese, beruht auf den von Wells et al., *Gene*, 34: 315, 1985 beschriebenen Techniken. Das Startmaterial kann das Plasmid (oder der Vektor) sein, welches (welcher) die zu mutierende *OspA*-DNA enthält. Das (die) Codon(s) innerhalb des zu mutierenden *OspA* werden identifiziert. Auf jeder Seite der identifizierten Mutationsstelle(n) muss es spezifische Restriktions-endonuclease-Stellen geben. Falls es keine solchen Restriktionsstellen gibt, können sie mit Hilfe des oben beschriebenen Oligonucleotid-vermittelten Mutageneseverfahrens erzeugt werden, um sie an geeigneten Stellen in die *OspA*-DNA einzuführen oder sie können unter Einsatz der PCR und den gewünschten Primern wie in den Beispielen beschrieben erzeugt werden. Nach Einführung der Restriktionsstellen in das Plasmid wird das Plasmid an diesen Stellen geschnitten, um es zu linearisieren. Mit Hilfe von Standardverfahren wird ein doppelsträngiges Oligonucleotid synthetisiert, das die Sequenz der DNA zwischen den Restriktionsstellen codiert aber die gewünschte(n) Mutation(en) enthält. Unter Einsatz von Standardtechniken werden die beiden Stränge getrennt synthetisiert und dann zusammen hybridisiert. Dieses doppelsträngige Oligonucleotid wird als Kasette bezeichnet. Diese Kasette ist so konzipiert, dass sie 3'- und 5'-Enden hat, welche mit den Enden des linearisierten Plasmids kompatibel sind, so dass sie direkt an das Plasmid ligiert werden kann. Das Plasmid enthält nun die mutierte *OspA*-DNA-Sequenz und kann subkloniert und/oder exprimiert werden, um das modifizierte *OspA*-Polypeptid oder -Protein zu produzieren.

[0108] Die *OspA* codierenden Nucleinsäuremoleküle (z. B. Polynucleotide) der vorliegenden Erfindung weisen mindestens eine der hier beschriebenen Veränderungen auf und hybridisieren im Allgemeinen unter hoch stringenten Hybridisierungsbedingungen an eine ein Polynucleotid codierende *OspA*-Nucleinsäure oder ein Fragment derselben aus einem sensu stricto-Stamm von *Borrelia burgdorferi*, z. B. SEQ ID NO: 7. In einer Ausführungsform hybridisieren die *OspA* codierenden Nucleinsäuremoleküle (z. B. Polynucleotide) der vorliegenden Erfindung unter hoch stringenten Hybridisierungsbedingungen an eine ein Polynucleotid codierende *OspA*-Nucleinsäure oder ein Fragment derselben aus *Borrelia afzelii*, z. B. SEQ ID NO: 10. In einer anderen Ausführungsform hybridisieren die *OspA* codierenden Nucleinsäuremoleküle (z. B. Polynucleotide) der vorliegenden Erfindung unter hoch stringenten Hybridisierungsbedingungen an eine ein Polynucleotid codierende *OspA*-Nucleinsäure oder ein Fragment derselben aus *Borrelia burgdorferi*, z. B. SEQ ID NO: B. Somit umfassen die Polynucleotide und Polypeptide der vorliegenden Erfindung, wie hier beschrieben, modifizierte Versionen des *OspA*.

[0109] Geeignete selektive Stringenzbedingungen sind dem Fachmann bekannt und lassen sich in Standard-schriften wie den *Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley & Sons, N. Y. (1989), 6.3.1–6.3.6 auffinden. Stringente Hybridisierungsbedingungen weisen z. B. eine Natriumionen-Konzentration von höchstens 1 M und eine Temperatur von mindestens 25°C auf. In einer Ausführungsform sind Bedingungen von 5 × SSPE (750 ml NaCl, 50 mM NaPhosphat, 5 mM EDTA, pH 7,4) und eine Temperatur von 25–30°C oder äquivalente Bedingungen geeignet für eine spezifische Hybridisierung. Äquivalente Bedingungen lassen sich ermitteln, indem, wie im Stand der Technik bekannt, einer oder mehrere der Parameter variiert werden, während ein ähnlicher Grad an Identität oder eine Ähnlichkeit zwischen dem Nucleinsäure-Zielmolekül und dem Primer oder der verwendeten Sonde aufrecht erhalten werden. Hybridisierbare Nucleinsäuremoleküle sind als Sonden und Primer für diagnostische Anwendungen von Nutzen.

[0110] Dementsprechend betrifft die Erfindung Nucleinsäuremoleküle, welche eine wesentliche Identität mit den die hier beschriebenen veränderte *OspA*-Polypeptide codierenden Nucleinsäuremolekülen aufweisen, wobei die Nucleinsäure eine oder mehrere der hier beschriebenen Veränderungen codiert; besonders bevorzugt sind Nucleinsäuremoleküle, welche mindestens etwa 90%, mehr bevorzugt mindestens etwa 95% und am meisten bevorzugt mindestens etwa 98% Identität mit den hier beschriebenen Nucleinsäuremolekülen aufweisen, wobei die Nucleinsäure eine der hier beschriebenen Veränderungen codiert. Eine Sequenzidentität lässt sich mit Hilfe von in der Öffentlichkeit oder im Handel erhältlichen Sequenz-Alignment-Algorithmen ermitteln, indem z. B. Default-Parameter benutzt werden.

[0111] Somit sind DNA-Moleküle, welche eine Sequenz umfassen, die sich von dem natürlich vorkommenden Nucleinsäuremolekül unterscheidet, die aber in Folge der Degenerierung des genetischen Codes das gleich Protein oder Polypeptid codiert, von der vorliegenden Erfindung mit umfasst. Die Erfindung umfasst auch Va-

riationen der Nucleinsäuremoleküle der Erfindung wie z. B. jene codierenden Abschnitte, Analoge oder Derivate des codierten Proteins oder Polypeptids. Solche Variationen können natürlich vorkommen wie im Falle von Allel-Variationen oder sie sind nicht natürlich vorkommend wie die von verschiedenen Mutagenen oder mutagenen Prozessen ausgelöst, solange nur das Nucleinsäuremolekül mindestens eine der hier beschriebenen Veränderungen codiert und das codierte Protein entweder über eine erhöhte Konformationsstabilität und/oder eine verminderte Kreuzreaktivität mit hLFA-1 verfügt (im Vergleich mit dem entsprechenden nicht veränderten Protein), die von den hier beschriebenen Veränderungen verursacht wurden. Beabsichtigte Variationen sind, jedoch nicht ausschließlich, eine Addition, eine Deletion und/oder eine Substitution von einem oder mehreren Nucleotiden, welche zu konservativen oder nicht-konservativen Aminosäure-Veränderungen führen können, unter Einschluss von Additionen und Deletionen. Vorzugsweise sind derartige Nucleotid- oder Aminosäure-Variationen stille Variationen; d. h., dass sie nicht eine oder mehrere Eigenschaften oder die Aktivität des codierten veränderten OspA-Proteins oder -Polypeptids verändern. Der hier verwendete Ausdruck des codierten Proteins oder Polypeptids" umfasst, jedoch nicht ausschließlich, die Bindungsfunktion, die antigene Funktion und die Konformationsstabilität.

[0112] Die Erfindung stellt auch Expressionsvektoren zur Verfügung, welche eine hier beschriebene Nucleinsäuresequenz enthalten, die funktionsfähig an mindestens eine regulatorische Sequenz gebunden ist. Viele derartige Vektoren sind im Handel erhältlich und andere geeignete Vektoren lassen sich leicht vom Fachmann herstellen. "Funktionsfähig gebunden" soll bedeuten, dass das Nucleinsäuremolekül an eine regulatorische Sequenz auf eine Art und Weise gebunden ist, welche die Expression der Nucleinsäuresequenz gestattet. Regulatorische Sequenzen sind im Stand der Technik bekannt und werden ausgesucht, um das codierte Polypeptid oder Protein zu produzieren. Demgemäß umfasst der Ausdruck "regulatorische Sequenz" Promotoren, Enhancer und andere Kontrollelemente der Expression, die in Goeddel, Gene Expression Technology: Methods in Enzymology 185, Academic Press, San Diego, CA (1990) beschrieben werden. Beispielsweise können native regulatorische Sequenzen oder für die transformierte Wirtszelle native regulatorische Sequenzen verwendet werden. Selbstverständlich kann die Konzeption des Expressionsvektors von solchen Faktoren wie der Wahl der zu transformierenden Wirtszelle und/oder dem Proteintyp abhängen, der exprimiert werden soll. Beispielsweise lassen sich die Polypeptide der vorliegenden Erfindung herstellen, indem das klonierte Gen oder ein Teil desselben in einen Vektor ligiert werden, der zur Expression in entweder prokaryotischen Zellen, eukaryotischen Zellen oder beiden geeignet ist (siehe z. B. Broach et al., Experimental Manipulation of Gene Expression, Hrg. M. Inouye (Academic Press, 1983) S. 83; Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 2. Ausgabe, Hrg. Sambrook et al., (Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1989) Kapitel 16 und 17). Typischerweise enthalten Expressionskonstrukte einen oder mehrere selektierbare Marker, einschließlich aber nicht ausschließlich das Gen, welches die Dihydrofolat-Reduktase codiert und die Gene, welche Resistenz gegen Neomycin, Tetracyclin, Ampicillin, Chloramphenicol, Kanamycin oder Streptomycin verleihen.

[0113] Mit den beschriebenen Vektoren transfizierte prokaryotische und eukaryotische Wirtszellen werden von dieser Erfindung ebenfalls zur Verfügung gestellt. Beispiele für Zellen, die mit den Vektoren der vorliegenden Erfindung transfiziert werden können, sind, jedoch nicht ausschließlich, Bakterienzellen wie E. coli (z. B. die K12-, BL21-, DH5 α -Stämme von E. coli), Streptomyces, Pseudomonas, Serratia marcescens und Salmonella typhimurium, Insektenzellen (baculovirus) einschließlich Drosophila, Pilzzellen wie z. B. Hefezellen, Pflanzenzellen und Säugerzellen wie Thymozyten, Eizellen vom chinesischen Hamster (CHO) und COS-Zellen.

[0114] Somit kann ein Nucleinsäuremolekül, das z. B. die SEQ ID NO: 6 mit mindestens einer der hier beschriebenen spezifischen Veränderungen oder eine Nucleinsäuremolekül, das z. B. die SEQ ID NO: 7 mit mindestens einer der hier beschriebenen spezifischen Veränderungen codiert, eingesetzt werden, um über mikrobielle oder eukaryotische Zellprozesse eine rekombinante Form des Proteins zu produzieren. Das Ligieren des Nucleinsäuremoleküls (z. B. eines Polynucleotids) in ein Genkonstrukt wie z. B. einen Expressionsvektor und das Transformieren in entweder eukaryotische (Hefe-, Affen-, Insekten-, Pflanzen- oder Säuger-) oder prokaryotische (bakterielle) Wirtszellen sind Standardverfahren, welche bei der Produktion anderer gut bekannter Proteine zum Einsatz kommen. Ähnliche Verfahren oder Modifikationen derselben können eingesetzt werden, um mit mikrobiellen Mitteln oder der Zellkultur-Technologie erfindungsgemäße rekombinante Proteine herzustellen. Demgemäß betrifft die Erfindung die Produktion codierter Proteine oder Polypeptide mit Hilfe der rekombinanten Technologie.

[0115] Die Proteine und Polypeptide der vorliegenden Erfindung lassen sich aus einer rekombinanten Zellkultur mit verschiedenen verfahren isolieren oder reinigen (z. B. bis zur Homogenität). Diese Verfahren sind, aber nicht ausschließlich, die Kationen- oder Anionenaustauscher-Chromatographie, die Ethanol-Fällung, die Affinitätschromatographie und die Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographie (HPLC). Das eingesetzte beson-

dere Verfahren hängt von den Eigenschaften des Polypeptids und der Wahl der Wirtszelle ab; die hierfür geeigneten Verfahren sind dem Fachmann geläufig.

[0116] Die vorliegende Erfindung betrifft auch pharmazeutische Zusammensetzungen mit den hier beschriebenen Polypeptiden und andern Verbindungen. Beispielsweise lässt sich ein Polypeptid oder Protein der vorliegenden Erfindung mit einem physiologisch verträglichen Medium formulieren, um eine pharmazeutische Zusammensetzung herzustellen. Das besondere physiologische Medium kann, jedoch nicht ausschließlich, aus Wasser, gepufferter Saline, Polyolen (z. B. Glycerin, Propylenglykol, flüssiges Polyethylenglykol) und Dextrose-Lösungen bestehen. Die optimale Konzentration des (der) aktiven Inhaltsstoffs (Inhaltsstoffe) in dem ausgewählten Medium lässt sich nach gut bekannten Verfahren empirisch ermitteln und hängt von der gewünschten endgültigen pharmazeutischen Formulierung ab. Verfahren zum Einführen von exogenen Polypeptiden am Behandlungsort umfassen, jedoch nicht ausschließlich, eine intradermale, intramuskuläre, intraperitoneale, intravenöse, subkutane, orale oder intranasale Verabreichung. Andere geeignete Verfahren zum Einführen können auch eine Gentherapie, wiederbefüllbare oder biologisch abbaubare Vorrichtungen und polymere Vorrichtungen für eine langsame Abgabe umfassen. Die pharmazeutischen Zusammensetzungen dieser Erfindung können auch als Teil einer Kombinationstherapie mit anderen Wirkstoffen verabreicht werden.

[0117] Die hier beschriebenen veränderten OspA-Proteine können so hergestellt werden, dass sie hoch löslich sind, in *E. coli* überexprimiert werden und nicht lipidiert sind. Darüber hinaus können die veränderten OspA-Proteine so konzipiert sein, dass sie mit einem geeigneten Affinitäts-Tag (z. B. einem His-Tag) anfangen oder enden, um die Reinigung zu erleichtern. Die hier beschriebenen rekombinanten Proteine sind konstruiert worden, um hohe Grade an Antigenizität und eine verbesserte Konformationsstabilität beizubehalten.

[0118] Die veränderten OspA-Proteine der vorliegenden Erfindung sind insofern von Vorteil, als sie mindestens eine gewisse spezifische Reaktivität gegenüber monoklonalen und/oder polyklonalen Antikörpern gegen Wildtyp-Proteine von *Borrelia* beibehalten, immunogen sind und *in vitro* das Wachstum von *Borrelia* hemmen oder deren Lyse veranlassen. Die Proteine sind besonders in immundiagnostischen Assays von Nutzen. Die Proteine der vorliegenden Erfindung können z. B. als Wirkstoffe in Assays eingesetzt werden, um das Vorkommen von Antikörpern gegen native *Borrelia* in potentiell infizierten Individuen nachzuweisen. Diese Proteine lassen sich auch als immundiagnostische Reagenzien z. B. in Dot-Blots, Western-Blots, ELISAs (Enzyme-linked Immunosorbent Assays) oder Agglutinations-Assays einsetzen. Die veränderten OspA-Proteine der vorliegenden Erfindung können mit bekannten Techniken hergestellt werden, wie z. B. mittels rekombinanter Methodik, mit der Polymerase-Kettenreaktion oder mittels Mutagenese.

[0119] Ferner sind die Proteine der vorliegenden Erfindung als Impfstoff-Immungene gegen eine Infektion durch *Borrelia* von Nutzen. Eines oder mehrere der veränderten Proteine können mit einem physiologisch verträglichen Träger kombiniert und an ein Vertebraten-Tier mittels Standardmethoden (z. B. intravenös oder intramuskulär) verabreicht werden.

[0120] Die hier beschriebenen veränderten Formen der OspA-Proteine wurden biologisch so bearbeitet, dass mindestens eine immunprotektive Domäne des Proteins erhalten blieb. Wie hier beschrieben, bezieht sich antigen auf die Fähigkeit einer Verbindung, sich an die Produkte einer Immunantwort wie z. B. Antikörper, T-Zell-Rezeptoren oder beides zu binden. Derartige Antworten lassen sich mittels standardisierter Antikörper-Nachweis-Assays wie z. B. ELISAs oder standardisierten T-Zell-Aktivierungs-Assays messen. In einer bevorzugten Ausführungsform lösen die hier beschriebenen veränderten Formen des OspA eine immunprotektive Antwort aus, indem sie z. B. die Bildung von Antikörpern auslösen, welche das LA-2-Epitop erkennen.

[0121] Selbstverständlich können die Nucleinsäuren, welche die das veränderte OspA-Protein umfassenden Polypeptide codieren, zusätzliche Nucleotide oder weniger Nucleotide enthalten, um die Konstruktion des das chimäre Polypeptid codierenden Gens zu vereinfachen, um z. B. die Verwendung von gut geeigneten Restriktionsendonuclease-Stellen zu gestatten oder die Ligierung der Genfragmente so zu gestatten, dass eine zusammenhängende Codierungsregion geschaffen wird. Auf Grundlage der hier gegebenen Anleitung wäre ein Fachmann leicht in der Lage, Nucleotide an den Enden der die Polypeptide des OspA-Proteins codierenden Genfragmente anzufügen oder zu entfernen, um die veränderten OspA-Proteine der vorliegenden Erfindung ohne Herumexperimentieren oder nur mit routinemäßigem Herumexperimentieren zu erzeugen. Die veränderten OspA-Polypeptide der vorliegenden Erfindung können lipidiert oder nicht-lipidiert sein.

[0122] Um die Antigenizität der veränderten OspA-Polypeptide zu testen, können Mäuse mit OspA-Polypeptiden oder -Proteinen, welche die Polypeptidsequenzen in Aluminiumhydroxid enthalten, immunisiert werden. Den Mäusen wird sodann Blut entnommen und auf Antikörperreaktionen gegen OspA hin untersucht, das von

verschiedenen *Borrelia*-Stämmen stammte. In zusätzlichen Experimenten können diese immunisierten Mäuse einem Angriff von mit *Borrelia burgdorferi* infizierten Zecken ausgesetzt werden und die Übertragung der Infektion kann wie in den Beispielen beschrieben, in denen OspA-, OspC- und chimäre OspC/OspA-Moleküle eingesetzt wurden, beurteilt werden. Die Ergebnisse eines solchen Zeckenangriffs zeigen, ob das Tier eine protektive Immunantwort entwickelt hat. Beispielsweise hat ein immunisiertes Tier, das in Reaktion auf einen nachfolgenden Zeckenangriff nicht serokonvertiert hat, wahrscheinlich eine immunprotektive Reaktion gegen die Immunisierung ausgebildet.

[0123] Die immunogenen Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung können verwendet werden, um Tiere, einschließlich Menschen, zu immunisieren. Unter Immunisierung versteht man das Auslösen spezifischer immunogener Reaktionen, vorzugsweise, wie oben beschrieben, immunprotektiver Reaktionen. Wie hier beschrieben, umfasst eine immunogene Antwort Reaktionen, die in dem behandelten Tier zumindest bis zu einem gewissen Grad von Immunantwort führen, wenn das Tier zuvor mit einer Zusammensetzung behandelt wurde, die mindestens ein verändertes OspA-Polypeptid der vorliegenden Erfindung umfasst.

[0124] Unter Immunität, wie sie hier beschrieben wird, versteht man die Fähigkeit des behandelten Tieres, einer Infektion zu widerstehen, einer systemischen Infektion zu widerstehen oder eine Infektion, wie z. B. eine systemische Infektion, im Vergleich mit nicht immunisierten oder nicht behandelten Individuen leichter oder schneller zu besiegen. Immunität kann auch eine verbesserte Befähigung des behandelten Tieres umfassen, eine Infektion mit weniger oder keinen klinischen Symptomen einer systemischen Infektion zu ertragen. Das Individuum kann mit den veränderten OspA-Proteinen der vorliegenden Erfindung entweder proaktiv, z. B. einmal pro Jahr, oder alternativ, nach Erleiden eines Zeckenbisses behandelt werden.

[0125] In einer Ausführungsform wird das veränderte OspA-Protein der vorliegenden Erfindung zusammen mit anderen geeigneten Vehikeln und/oder Adjuvanzen einem Tier so verabreicht, dass das Tier eine Immunantwort gegen das OspA-Polypeptid der Zusammensetzung ausbildet. Die pharmazeutische Zusammensetzung kann auch mit anderen für eine in vitro- und/oder in vivo-Verwendung geeigneten Komponenten verabreicht werden. Diese zusätzlichen Komponenten umfassen Puffer, Trägerproteine, Adjuvanzen, Konservierungsmittel und Kombinationen derselben. In einer bevorzugten Ausführungsform entwickelt das Individuum eine immunprotektive Reaktion, indem es z. B. Antikörper erzeugt, welche das LA-2-Epitop erkennen.

[0126] Die vorliegende Erfindung ist auch auf eine physiologische Zusammensetzung mit einem veränderten OspA-Protein gerichtet. Die Zusammensetzung ist für die Verabreichung an ein Tier von Nutzen, um eine Immunantwort zu erzeugen oder für die hier beschriebenen diagnostischen Verfahren.

[0127] Bei einem Einsatz als Impfstoff kann die Zusammensetzung der vorliegenden Erfindung geeignete im Stand der Technik gut bekannte Adjuvanzen enthalten, um die Immunogenizität, die Wirksamkeit oder die Halbwertszeit der chimären Proteine in dem behandelten Tier zu erhöhen. Adjuvanzen und ihre Verwendung sind im Stand der Technik gut bekannt (siehe z. B. die PCT-Veröffentlichung WO 96/40290, deren gesamte Lehre hiermit als Referenz eingeführt wird). Die Zusammensetzung lässt sich nach bekannten Verfahren zur Herstellung von Impfstoffen herstellen. Die hier beschriebenen veränderten OspA-Polypeptide können z. B. nach bekannten Techniken, wie z. B. der Größenausschlusschromatographie, der Ionenaustauscherchromatographie, der Affinitätschromatographie, der präparativen Elektrophorese, der selektiven Fällung oder Kombinationen derselben, isoliert und/oder gereinigt werden. Die hergestellten Proteine können, wie oben beschrieben, mit geeigneten anderen Reagenzien vermischt werden, wobei das Protein in geeigneter Konzentration vorliegt. Die Dosierung des Proteins variiert und hängt vom Alter, Gewicht und/oder dem physischen Befinden des zu behandelnden Tieres ab. Die optimale Dosierung kann über Routine-Optimierungstechniken unter Einsatz geeigneter Tiermodelle ermittelt werden.

[0128] Die als Impfstoff einzusetzende Zusammensetzung kann nach jeder geeigneten Technik verabreicht werden. In einer Ausführungsform erfolgt die Verabreichung mittels Injektion, z. B. einer subkutanen, einer intramuskulären, einer intravenösen oder einer intraperitonealen Injektion. In einer anderen Ausführungsform wird die Zusammensetzung der Mucosa verabreicht, z. B. indem die Nasenmucosa Nasentropfen ausgesetzt wird, welche die Proteine der chimären Proteine der vorliegenden Erfindung enthalten. In einer anderen Ausführungsform wird die immunogene Zusammensetzung oral verabreicht. In einer anderen Ausführungsform der vorliegenden Erfindung werden die chimären Proteine mittels DNA-Immunisierung unter Einsatz von Nucleinsäuren verabreicht, welche ein verändertes OspA-Polypeptid codieren.

[0129] Die vorliegende Erfindung ist auch auf einen die hier beschriebenen veränderten OspA-Polypeptide enthaltenden diagnostischen Kit gerichtet. Der Kit enthält auch Reagenzien zum Nachweis von Antigen-Anti-

körper-Komplexen, die von dem OspA-Protein und Antikörpern gebildet werden, welche in einer Probe vorhanden sind, z. B. einer vom Anwender zur Verfügung gestellten Probe eines Wirts.

[0130] Die vorliegende Erfindung ist auch auf Verfahren zum Nachweis einer Immunreaktion gegen die Lyme-Krankheit verursachende *Borrelia* in einer Probe des Wirts gerichtet. Das Verfahren umfasst das in Kontakt Bringen einer Wirtprobe mit einem veränderten OspA-Protein derart, dass sich Anti-OspA-Antikörper, falls in der Probe vorhanden, an dieses OspA-Protein binden. Die Menge der Antikörper, die sich an dieses OspA-Protein gebunden haben, wird gemessen, wodurch eine Immunreaktion gegen die Lyme-Krankheit verursachende *Borrelia* nachgewiesen wird.

BEISPIELE

Beispiel 1. Reinigung des äußeren Oberflächenproteins A von *Borrelia burgdorferi* und Analyse der Antikörper-Bindungs-Domänen

[0131] Dieses Beispiel beschreibt genau ein Verfahren zur Reinigung großer Mengen des nativen äußeren Oberflächenproteins A (OspA) bis zur Homogenität und beschreibt das Kartieren der antigenen Spezifitäten einiger Anti-OspA-mAbs. OspA wurde bis zur Homogenität gereinigt, indem sein Widerstand gegen einen Trypsin-Verdau ausgenutzt wurde. Eine innere Markierung mit ¹⁴C-Palmitinsäure bestätigte, dass OspA lipidiert war und ein Teilverdau ergab eine Lipidierung des amino-endständigen Cysteins des Moleküls.

[0132] Die Reaktivität von sieben murinen monoklonalen Anti-OspA-Antikörpern gegen neun unterschiedliche *Borrelia*-Isolate wurde mittels Western-Blot-Analyse bestätigt. Die Reaktivität der hier beschriebenen veränderten OspA-Polypeptide gegen 15 mit Hilfe ähnliche Methoden getestet. Das gereinigte OspA wurde mittels enzymatischer oder chemischer Spaltung fragmentiert und die monoklonalen Antikörper waren in der Lage, vier unterschiedliche immunogene Domänen zu definieren (siehe [Fig. 1](#)). Domäne 3, welche die Reste 190-220 von OspA enthielt, reagierte mit protektiven Antikörpern, von denen bekannt war, dass sie den Organismus *in vitro* agglutinieren, und wies bestimmte Spezifitäten auf, von denen einige nicht auf einen Gentypp von *B. burgdorferi* beschränkt waren.

A. Reinigung von nativem OspA

[0133] Die Solubilisierung von *B. burgdorferi* mit dem Detergens streift die äußeren Oberflächenproteine ab und ergibt teilweise gereinigte Präparate mit sowohl OspA als auch dem äußeren Oberflächenprotein B (OspB) (Barbour, A. G. et al., *Infect. Immun.*, 52 (5): 549–554 (1986); Coleman, J. L. et al., *J. Infect. Dis.* 155 (4): 756–765 (1987); Cunningham, T. M. et al., *Ann. NY Acad. Sci.* 539: 376–378 (1988); Brandt, M. E. et al., *Infect. Immun.* 58: 983–991 (1990); Sambri, V. und R. Cevenini, *Microbiol.* 14: 307–314 (1991)). Obwohl sowohl OspA als auch OspB gegen einen Proteinase K-Verdau empfindlich sind, ist OspA im Gegensatz zu OspB gegen eine Spaltung mit Trypsin resistent (Dunn, J. et al., *Prot. Exp. Purif.* 1: 159–168 (1990); Barbour, A. G. et al., *Infect. Immun.*, 45: 94–100 (1984)). Angesichts der Tatsache, dass OspB A einen hohen Gehalt an Lysin (16% für B31) aufweist, ist die relative Unempfindlichkeit gegen Trypsin erstaunlich und kann mit der relativen Konfiguration von OspB A und B in der Außenmembran zusammenhängen.

Intrinsische radioaktive Markierung von *Borrelia*

[0134] Die Markierung der Lipoproteine erfolgte wie bei Brandt et al. (Brandt et al., *Infect. Immun.* 58: 983–991 (1990)) beschrieben. ¹⁴C-Palmitinsäure (ICN, Irvine, Kalifornien) wurde dem BSK II-Medium bis zu einer Endkonzentration von 0,5 µCi pro Milliliter (ml) zugesetzt. In diesem Medium wurden die Organismen bei 34°C in Kultur gehalten bis eine Dichte von 10⁸ Zellen pro ml erreicht war.

Reinigung des OspA-Proteins aus dem *Borrelia*-Stamm B31

[0135] Entweder mit ¹⁴C-Palmitinsäure markierte oder nicht markierte *Borrelia burgdorferi* wurden geerntet und wie beschrieben gewaschen (Brandt, M. E. et al., *Infect. Immun.* 58: 983–991 (1990)). Die ganzen Organismen wurden nach der Vorschrift von Barber et al. (*Infect. Immun.* 45: 94–100 (1984)) mit einigen Modifikationen trypsinisiert. Das Pellet wurde in phosphatgepufferter Saline (PBS, 10 mM, pH 7,2) suspendiert, welche 0,8% mit Tosyl-Lphenylalaninchiormethylketon (TPCK)-behandeltes Trypsin (Sigma, St. Louis, Missouri) enthielt, letzteres in einem Anteil von 1 µg pro 10⁸ Zellen. Die Reaktion erfolgte bei 25°C über einen Zeitraum von 1 Stunde, wonach die Zellen abzentrifugiert wurden. Das Pellet wurde in PBS mit 100 µg/ml Phenylmethylsulfonylfluorid (PMSF) gewaschen. Die Partitionierung des Pellets mit Triton X-114 wurde wie bei Brandt et al.

beschrieben durchgeführt (Brandt et al., *Infect. Immun.* 58: 983–991 (1990)). Nach der Trypsin-Behandlung wurden die Zellen in eiskaltem 2% (v/v) Triton X-114 mit 10^9 Zellen pro ml resuspendiert. Die Suspension wurde über Nacht bei 4°C rotieren gelassen und die unlösliche Fraktion nach einer Zentrifugation bei 10.000 g über einen Zeitraum von 15 Minuten bei 4°C als Pellet entfernt. Der Überstand (lösliche Fraktion) wurde bei 37°C 15 Minuten lang inkubiert und bei Raumtemperatur bei 1000 g 15 Minuten lang zentrifugiert, um die Wasser- und Detergensphase voneinander zu trennen. Die wässrige Phase wurde dekantiert und zu der unteren Triton-Phase wurde eiskalte PBS gegeben, vermischt, auf 37°C erwärmt und erneut bei 1000 g 15 Minuten lang zentrifugiert. Der Waschvorgang wurde zwei weitere Male wiederholt. Schließlich wurde das Detergens aus dem Präparat mit Hilfe einer Spin-Säule mit Bio-Beads SM2 (BioRad, Melville, New York) wie beschrieben entfernt (Holloway, P. W., *Anal. Biochem.* 53: 304–308 (1973)).

[0136] Wie von Dunn et al. (Dunn et al., *Prot. Exp. Purif.* 1: 159–168 (1990)) beschrieben wurde mit geringfügigen Abänderungen eine Ionenaustauscherchromatographie durchgeführt. Rohes OspA wurde in Puffer A (1% Triton X-100, 10 mM Phosphatpuffer (pH 5,0)) gelöst und auf ein mit Puffer A bei 25°C voräquilibriertes SP Sepharose-Harz (Pharmacia, Piscataway, New Jersey) aufgetragen. Nach Waschen der Säule mit 10 Bettvolumina Puffer A wurde das gebundene OspA mit Puffer B (1% Triton X-100, 10 mM Phosphatpuffer (pH 8,0)) eluiert. Die OspA-Fraktionen wurden mit einem Protein-Assay unter Verwendung der BCA-Methode (Pierce, Rockford, Illinois) oder als Radioaktivität nachgewiesen, wenn das intrinsisch markierte Material fraktioniert wurde. Triton X-100 wurde mit Hilfe einer Spin-Säule aus Bio-Beads SM2 entfernt.

[0137] Diese Methode reinigt OspA aus einem Präparat einer äußeren Oberflächenmembran. Ohne eine Trypsin-Behandlung waren OspA und B die Hauptkomponenten der nach der Triton-Partitionierung des Stammes B31 erhaltenen löslichen Fraktion. Wurde die Triton-Extraktion nach der Trypsin-Behandlung durchgeführt, war im Gegensatz dazu keine OspB-Bande zu sehen. Eine weitere Reinigung von OspA-B31 auf einer SP Sepharose-Säule führte mittels SDS-PAGE zu einer einzelnen Bande. Die Ausbeute nach Entfernung des Detergens betrug ungefähr 2 mg pro Liter Kultur. Dieses Verfahren der Reinigung von OspA, wie es hier für Stamm 31 beschrieben wurde, kann genau so gut für andere Isolate von *Borrelia* eingesetzt werden. Für Stämme wie Stamm K48, denen OspB fehlt, kann die Behandlung mit Trypsin entfallen.

Ort der Lipidierung von OspA-B31

[0138] Mit ^{14}C -Palmitinsäure markiertes OspA aus dem Stamm B31 wurde wie oben beschrieben gereinigt und teilweise mit Endoprotease-Asp-N verdaut. Nach dem Verdau war mittels SDS-PAGE eine neue niedermolekulare Bande zu erkennen, von der durch direkte aminoterminaler Sequenzierung gefunden wurde, dass sie bei Asp₂₅ beginnt. Diese Bande wies in der Autoradiographie keine Spur von Radioaktivität auf. OspA und B enthalten eine Signalsequenz (L-X-Y-C) ähnlich der für Lipoproteine von *E. coli* beschriebenen Konsensus-Sequenz und es ist vorausgesagt worden, dass der Lipidierungsort von OspA und B das aminoterminaler Cystein sein sollte (Brandt, M. E. et al., *Infect. Immun.* 58: 983–991 (1990)). Die hier vorgestellten Ergebnisse stützen diese Voraussage.

B. Vergleich der OspA-Antikörper-Bindungsregionen in neun Stämmen von *Borrelia burgdorferi*

[0139] Die Verfügbarkeit der Aminosäuresequenz für OspA aus verschiedenen Isolaten in Kombination mit einer Peptid-Kartierung und Western-Blot-Analyse erlaubte die Identifizierung der von monoklonalen Antikörpern (mAbs) erkannten antigenen Domänen und gestattete die Folgerung der für die spezifische Antikörper-Reaktivität verantwortlichen hauptsächlichlichen Aminosäurereste.

Stämme von *Borrelia burgdorferi*

[0140] Neun Stämme von *Borrelia*, einschließlich sieben europäischen und zwei nordamerikanischen Stämmen, wurden in dieser Untersuchung der Antikörper-Bindungsdomänen verschiedener Proteine eingesetzt. Die Information zu den Stämmen ist unten in Tabelle I zusammengestellt.

Tabelle I. Repräsentative Borrelia-Stämme

Stamm	Vorkommen und Quelle	Literatur zum Stamm
K48	Czechoslowakei, Ixodes ricinus	keine
pGAU	Deutschland, humane ACA	Wilske, B. et al., J. Clin. Microbiol. 32: 340–350 (1993)
DK29	Dänemark, humane EM	Wilske, B. et al.
Pko	Deutschland, humane EM	Wilske, B. et al.
PTrob	Deutschland, humane Haut	Wilske, B. et al.
Ip3	Khabarovsk, Russland, I. persulcatus	Asbrink, E. et al., Acta Derm. Venereol. 64: 506–512 (1984)
Ip90	Khabarovsk, Russland, I. persulcatus	Asbrink, E. et al.
25015	Millbrook, N. Y., I. persulcatus	Barbour, A. G. et al., Curr. Microbiol. 8: 123–126 (1983)
B31	Shelter Island, NY, I. scapularis	Luft, B. J. et al., Infect. Immun. 60: 4309–4321 (1992); ATCC 35210
PKa1	Deutschland, humane CSF	Wilske, B. et al.
ZS7	Freiburg, Deutschlands, I. ricinus	Wallich, R. et al., Nucl. Acids Res. 17: 8864 (1989)
N40	Westchester Co., NY	Fikrig, E. et al., Science 250: 553–556 (1990)
PHei	Deutschland, humane CSF	Wilske, B. et al.
ACAI	Schweden, humane ACA	Luft, B. J. et al., FEMS Microbiol. Lett. 93: 73–68 (1992)
PBo	Deutschland, humane CSF	Wilske, B. et al.

ACA = Patient mit Acrodermatitis chronica atrophicans;

EM = Patient mit Erythema migrans;

CSF = cerebrospinale Flüssigkeit eines Patienten mit Lyme-Krankheit.

[0141] Die Stämme K48., PGau und DK29 wurden von R. Johnson, University of Minnesota zur Verfügung gestellt; PKo und PTrob wurden von P. Wilske und V. Preac-Mursic vom Pettenkofer-Institut, München, Deutschland geliefert und Ip3 und Ip90 wurden von L. Mayer vom Center of Disease Control, Atlanta, Georgia zur Verfügung gestellt. Die nordamerikanischen Stämme umfassten den von J. Anderson vom Connecticut Department of Agriculture zur Verfügung gestellten Stamm 25015 sowie Stamm B31 (ATCC 35210).

Monoklonale Antikörper

[0142] In dieser Untersuchung wurden sieben monoklonale Antikörper (mAbs) eingesetzt. Fünf der mAbs (12, 13, 15, 83 und 336) wurden aus Hybridoma gewonnen, welche wie zuvor beschrieben geklont und subklont wurden (Schubach, W. H. et al., Infect. Immun. 59(6): 1911–1915 (1991)). Der mAb H5332 (Barbour, A. G. et al., Infect Immun. 41: 795–804 (1983)) war eine Spende von Drs. Alan Barbour, University of Texas und der mAb CIII. 78 (Sears, J. E. et al., J. Immunol. 147(6): 1995–2000 (1991)) war eine Spende von Richard A. Flavell, Yale University. Die mAbs 12 und 15 wurden gegen beschallte ganze B3 gezüchtet; der mAb 336 wurde gegen ganze PGau produziert und die mAbs 13 und 83 wurden gegen eine eingekürzte Form von OspA gezüchtet, das aus dem K48-Stamm geklont und unter Einsatz des T7 RNA-Polymerase-Systems (McGrath, B. C. et al., Vaccines, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Plainview, New York, S. 365–370 (1993)) in E. coli exprimiert wurde. Alle mAbs wurden dem Immunglobulin G (IgG)-Typ zugeordnet.

Verfahren zur Spaltung von Proteinen, zum Western-Blotting und zur aminoterminalen Sequenzierung

[0143] Die Voraussage der verschiedenen Spaltstellen wurde in Kenntnis der primären Aminosäuresequenz erreicht, die aus den vollständigen Nucleotidsequenzen von OspA, von denen derzeit viele zur Verfügung stehen (siehe unten Tabelle II), abgeleitet wurden. Die Spaltstellen lassen sich auch auf Grundlage der Peptidse-

quenz von OspA voraussagen, welche sich mit Hilfe von Standardtechniken nach Isolierung und Reinigung von OspA nach den oben beschriebenen Verfahren ermitteln lässt. Es wurde eine Spaltung von einigen OspA-Isolaten durchgeführt, um den Ort der Bindung der Proteine an die monoklonalen Antikörper zu ermitteln.

[0144] Die Hydroxylamin-HCl (HA)-, N-Chlorsuccinimid (NCS)- und Bromcyan-Spaltung von OspA wurden nach den von Bornstein (Biochem. 9(12): 2408–2421 (1970)), Shechter et al. (Biochem. 15(23): 5071–5075 (1976)) bzw. Gross in Hirs, C. H. W. (Hrg.): Methods in Enzymology, (N. Y. Acad. Press), 11: 238–255 (1967)) beschriebenen Verfahren durchgeführt. Die Protease-Spaltung mit Endoproteinase, Asp-N (Boehringer Mannheim, Indianapolis, Indiana) erfolgte wie von Cleveland D. W. et al. beschrieben (J. Biol. Chem. 252: 1102–1106 (1977)). Für jede Reaktion wurden 10 µg OspA eingesetzt. Das Verhältnis von Enzym zu OspA betrug ungefähr 1 zu 10 (w/w).

[0145] Die durch Spaltung gewonnenen Proteine und Peptide wurden mittels SDS-Polyacrylamid-Gelelektrophorese (SDS-PAGE) (Laemmli, U. K., Nature (London) 227: 680–685 (1970)) aufgetrennt und auf Immobilon-Polyvinylidendifluorid (PVDF)-Membranen (Plaskal, M. G. et al., Biotechniques 4: 272–283 (1986)) einem Elektroblothing unterzogen. Sie wurden mittels Amidoschwarz-Färbung oder durch Immunfärbung mit murinen mAbs gefolgt von mit alkalischer Phosphatase konjugierten anti-Maus-IgG der Ziege nachgewiesen. Die spezifische Bindung wurde mit Hilfe eines 5-Brom-4-chlor-3-indoylphosphat (BCIP)/Nitroblau-Tetrazolium (NBT)-Entwickler-Systems (KPL, Inc., Gathersburg, Maryland) nachgewiesen.

[0146] Zusätzlich wurde an einigen Spaltungsprodukten eine aminoterminal Aminosäure-Sequenzanalyse wie bei Luft et al. beschrieben (Infect. Immun. 57: 3637–3645 (1989)) durchgeführt. Die Amidoschwarz-gefärbten Banden wurden aus den PVDF-Blots ausgeschnitten und mittels Edman-Abbau unter Einsatz eines Biosystems-Model 475A-Sequenzators mit einem Model-120A-PTH-Analyser und einem Model-900A-Control/data-Analyser sequenziert.

Spaltungsprodukte der Isolate des äußeren Oberflächenproteins A

[0147] Mit ¹⁴C-Palmitinsäure markiertes gereinigtes OspA-B31 wurde mit Hydroxylamin-HCl (HA) in zwei Peptide mit der Bezeichnung HA1 und HA2 fragmentiert (Daten nicht angegeben). Die HA1-Bande migrierte bei 27 kD und behielt ihre Radioaktivität bei, was zeigt, dass das Peptid die Lipidierungsstelle am N-Terminus des Moleküls enthielt (Daten nicht wiedergegeben). Wegen der vorausgesagten Spaltungsstelle sollte HA1 den Resten 1 bis 251 von OspA-B31 entsprechen. HA2 wies ein mittels SDS-PAGE ermitteltes Molekulargewicht von 21,6 kD auf, wobei eine Analyse ergab, dass die aminoterminal Sequenz bei Gly72 beginnt, d. h. die Reste 72 bis 273 des OspA-B31 umfasst. Im Gegensatz dazu spaltete HA das OspA-K48 in drei Peptide mit der Bezeichnung HA1, HA2 und HA3 mit offensichtlichen Molekulargewichten von 22 kD, 16 kD bzw. 12 kD. Die Sequenzierung des N-Terminus ergab, dass HA1 bei Gly72 und HA 3 bei Gly143 begannen. Es wurde gefunden, dass HA2 einen blockierten N-Terminus aufwies, wie dies auch für die volle Länge des OspA-Moleküls beobachtet wurde. Es wurde vorausgesagt, dass HA1, 2 und 3 von OspA-K48 die Reste 72-274, 1-141 bzw. 142-274 umfassten.

[0148] N-Chlorsuccinimid (NCS) spaltet Tryptophan (W), welches sich an Position 216 von OspA-B31 oder an Position 217 von OspA-K48 befindet (Daten nicht gezeigt). NCS spaltete OspA-B31 in zwei Fragmente, nämlich NCS1 mit den Resten 1-216 des Proteins und einem MG von 23 kD und in NCS2 mit den Resten 217-273 und einem MG von 6,2 kD (Daten nicht gezeigt). Ähnlich wurde das K48-OspA in zwei Stücke zerlegt, nämlich NCS1 mit den Resten 1-217 und NCS2 mit den Resten 218-274 (Daten nicht gezeigt).

[0149] Die Spaltung von OspA durch Bromcyan (CNBr) findet an der Carboxyseite des Methionins, Rest 39, statt. Das mit der aminoterminalen Aminosäure-Sequenzanalyse gefundene Hauptfragment CNBr1 mit den Resten 39-274 weist ein MG von 25,7 kD auf (Daten nicht gezeigt). Das CNBr2 (etwa 4 kD) ließ sich mit einer Amidoschwarz-Färbung nicht sichtbar machen; stattdessen wurden leicht gefärbte Banden für ein MG von etwa 20 kD gesehen. Diese Banden reagierten mit anti-OspA-mAbs und waren höchstwahrscheinlich durch Spaltung mit Ameisensäure hervorgerufene Abbauprodukte.

Bestimmung der Antikörper-Bindungsdomänen für monoklonale anti-OspA-Antikörper

[0150] Die Spaltungsprodukte von OspA-B31 und OspA-K48 wurden mit einem Western-Blot analysiert, um ihre Fähigkeit zu bewerten, sich an die sechs unterschiedlichen mAbs zu binden. Eine vorausgehende Western-Blot-Analyse der Spaltungsprodukte zeigte, dass die Stämme K48 und DK29 ähnliche Reaktivitätsmuster

aufwiesen wie Ip3, PGau und PKo. Das OspA des Stammes PTrob unterschied sich immunologisch von den anderen, was nur von mAb 336 erkannt wurde. Von mAb 12 wurden nur die beiden nordamerikanischen Stämme B31 und 25015 erkannt. Wurden die Isolate in Gengruppen aufgeteilt, war es beachtenswert, dass alle mAbs mit Ausnahme von mAb 12 sich überkreuzten, um mit multiplen Gengruppen zu reagieren.

[0151] Der für OspA-B31 spezifische mAb 12 band sich sowohl an HA1 als auch an HA2 von OspA-B31. Die Spaltung von OspA-B31 durch NCS am Rest Trp216 erzeugte jedoch Fragmente, die nicht mit mAb 12 reagierten, was nahe legt, dass die relevante Domäne in der Nähe dieses Restes liegt oder strukturell von ihm abhängig ist (Daten nicht gezeigt). Der mAb 13 band sich nur an OspA-K48 sowie an Peptide, welche den Amino-Terminus dieses Moleküls enthielten (z. B. HA2; NCS1). Er wurde nicht an die CNBr1-Reste 39 bis 274 gebunden. Somit ist die von mAb 13 erkannte Domäne das aminoternale Ende von OspA-K48 in der Nähe von Met38.

[0152] Der mAb 15 reagiert sowohl mit dem OspA des Stammes B31 als auch mit dem OspA des Stammes K48 sowie mit Peptiden, die den N-Terminus von OspA enthalten, wie z. B. HA1 von OspA-B31 und NCS1), aber nicht mit den Peptiden HA2 von OpsA-B31 und HA1 von OspA-K48 (Daten nicht gezeigt). Beide Peptide enthalten den Rest 72 aus dem C-Terminus der Moleküle. Der mAb 15 wurde an das CNBr1 von OspA-K48 gebunden, was darauf hinweist, dass die Domäne für diesen Antikörper aus den Resten 39 bis 72 besteht, speziell in der Nähe von Gly72 (Daten nicht gezeigt).

[0153] Der mAb 83 wird an OspA-K48 gebunden sowie an Peptide, welche den C-terminalen Anteil des Moleküls enthalten, wie z. B. HA1. Sie werden nicht an HA2 von OspA-K48 gebunden, höchstwahrscheinlich weil der C-Terminus des HA2 von OspA-K48 bei Rest 141 endet. Ähnlich wie bei mAb 12 und OspA-B31 wird die Bindung der mAbs 83 und CIII. 78 durch die Spaltung von OspA am Tryptophanrest unterbunden. Somit hängt die Bindung der mAbs 12, 83 und CIII. 78 an OspA von der strukturellen Unversehrtheit des Trp₂₁₆-Restes ab, welcher für die Antigenizität kritisch zu sein scheint. Obwohl diese Antikörper sich an gewöhnliche antigene Domänen binden, ist es auch offensichtlich, dass die genauen Epitope, welche sie erkennen, sich angesichts der unter den Stämmen herrschenden unterschiedlichen Kreuzreaktivitätsgrade gegen diese mAbs voneinander unterscheiden.

[0154] Obwohl es mit der Spaltung an Trp₂₁₆ einen ähnlichen Verlust der Bindungsaktivität des mAb 336 gibt, bindet sich dieser mAb nicht an HA1 des OspA-B31, was nahe legt, dass die Domäne für diesen Antikörper das carboxyterminale Ende des Moleküls enthält, einschließlich der Reste 251 bis 273. Die niedermolekularen Peptide von OspA-K48, wie z. B. HA3 (10 kD) und NCS2 (6 kD) binden sich beim Western-Blotting nicht an diesen Antikörper. Um diese Beobachtung zu bestätigen, testeten wir die Bindung dieser 6 mAbs mit dem rekombinanten Fusionskonstrukt p3A/EC, welches ein mit den Resten 217 bis 273 des OspA-B31 fusioniertes trpE-Leaderprotein enthält (Schubach, W. H. et al., Infect. Immun. 59(6): 1911–1915 (1991)). Nur der mAb 336 reagierte mit diesem Konstrukt (Daten nicht gezeigt). Die durch Fragmentierung des OspA lokalisierten Peptide und antigenen Domänen werden in [Fig. 1](#) zusammengefasst.

Beispiel 2 Ortsgerichtete Mutagenese innerhalb der hypervariablen Domänen A (Reste 120-140), B (Reste 150-180) und C (Reste 200-216 oder 217)

[0155] Es wurde eine ortsgerechte Mutagenese durchgeführt, um die Reste innerhalb der Domäne 204-219 des rekombinanten B31-OspA in die analogen Reste einer europäischen OspA-Variante, K48, umzuwandeln. In der OspA-Region zwischen den Resten 204 und 219 gibt es zwischen OspA-B31 und OspA-K48 sieben Aminosäure-Unterschiede. Es wurden drei Oligonucleotide erzeugt, von denen jedes Änderungen in den Nucleotiden enthielt, welche die Aminosäuren von K48 an ihren analogen Positionen in das OspA-Protein von B31 einbauen würden. Die zur Erzeugung der ortsgerechten Mutanten eingesetzten Oligos waren:

5'-CTTAATGACTCTGACACTAGTGC-3' (#613, welches Threonin an Position 204 in Serin verwandelt und Serin an Position 206 in Threonin (Thr204-Ser, Thr206-Ser)) (SEQ ID NO. 1);

5'-GCTACTAAAAAACCGGGAAATGGAATTCA-3' (#625, welches Alanin an Position 214 in Glycin verwandelt und Alanin an Position 215 in Lysin (Ala214-Gly, Ala215-Lys)) (SEQ ID NO. 2) und

5'-GCAGCTTGGGATTCAAAAACATCCACTTTAACA-3' (#640, welches Asparagin an Position 217 in Aspartat verwandelt und Glycin an Position 219 in Lysin (Asn217-Asp, Gly219-Lys)) (SEQ ID NO. 3).

[0156] Die ortsgerichtete Mutagenese erfolgte, indem die Mutagenese mit Paaren der obigen Oligonucleotide ausgeführt wurde. Es wurden drei ortsgerichtete Mutanten erzeugt, jede mit zwei Vertauschungen: OspA 613 (Thr204-Ser, Thr206-Ser), OspA 625 (Ala214-Gly, Ala215-Lys) und 640 (Asn217-Asp, Gly219-Lys). Es gab auch zwei Proteine mit vier Vertauschungen: OspA 613/625 (Thr204-Ser, Thr206-Ser, Ala214-Gly, Ala215-Lys) und OspA 613/640 (Thr204-Ser, Thr206-Ser, Asn217-Asp, Gly219-Lys).

Spezifität der Antikörper-Bindung an Epitope der nicht mutierten hypervariablen Region

[0157] Monoklonale Antikörper, die Spirochäten agglutinieren, einschließlich von einigen, die in vitro neutralisieren, erkennen Epitope, welche auf der hypervariablen Region um Trp216 anzutreffen sind (Barbour, A. G. et al., *Infect. and Immun.* 41: 759 (1983); Schubach, W. H. et al., *Infect. and Immun.* 59: 1911 (1991)). Eine Western-Blot-Analyse zeigte, dass eine chemische Spaltung von OspA aus dem Stamm B31 bei Trp216 die Reaktivität des Proteins mit dem agglutinierenden mAb 105, einem gegen B31-Spirochäten gezüchteten monoklonalen Antikörper, zerstört. Das Reagens N-Chlorsuccinimid (NCS) spaltet OspA bei Trp216 und bildet ein Fragment von 23,2 kD und ein Peptid von 6,2 kD, das nach der Übertragung auf eine Imobilon-P-Membran nicht zurückgehalten wird. Das nicht gespaltene Material bindet sich an mAb 105; das Fragment von 23,2 kD ist jedoch nicht reaktiv. Ähnliche Western-Blots mit einem TrpE-OspA-Fusionsprotein, welches den carboxy-terminalen Abschnitt von OspA enthält, zeigten, dass das kleine Stück von 6,2 kD ebenfalls nicht an mAb 105 bindet (Schubach, W. H. et al., *Infect. and Immun.* 59: 1911 (1991)).

[0158] Mittels Immunfluoreszenz ist gezeigt worden, dass die monoklonalen Antikörper H5332 und H3TS (Barbour, A. G. et al., *Infect. and Immun.* 41: 759 (1983) auf der Oberfläche von fixierten Spirochäten sitzen (Wilske, B. et al., *World J. Microbiol.* 7: 130 (1991)). Diese monoklonalen Antikörper hemmen auch das Wachstum des Organismus in Kultur. Eine Epitop-Kartierung mit Fusionsproteinen hat bestätigt, dass die Epitope, welche sich an diese mAbs binden, eine bestimmte Konformation aufweisen und in der Carboxy-Hälfte des Proteins sitzen. Der mAb H5332 ist unter allen bekannten phylogenetischen Gruppen kreuz-reaktiv, während der mAb H3TS und der mAb 105 spezifisch gegen den Stamm B31 zu sein scheinen, gegen welchen sie konzipiert wurden. Wie beim mAb 105 werden die Reaktivitäten von H5332 und H3TS gegen OspA durch eine Fragmentierung des Proteins bei Trp216 unterbunden (Daten nicht gezeigt). Der mAb 336 wurde gegen ganze Spirochäten des Stammes PGau gezüchtet. Er kreuz-reaktiert mit OspA aus Gruppe 1 (die Gruppe, zu der B31 gehört) aber nicht mit Gruppe 2 (zu welcher K48 gehört). Frühere Untersuchungen mit Fusionsproteinen und chemischer Spaltung haben gezeigt, dass dieser Antikörper eine Domäne von OspA in der Region zwischen Rest 217 und 273 erkennt (Daten nicht gezeigt). Alle diese mAbs agglutinieren die Spirochäte B31.

Western-Blot-Analyse der Antikörper-Bindung an mutierte hypervariable Regionen

[0159] Die mAbs wurden für eine Western-Blot-Analyse der ortsgerichteten OspA-Mutanten eingesetzt, welche unter Einsatz des T7-Expressionssystems in *E. coli* induziert worden waren (Dunn, J. J. et al., *Protein Expression and Purification I*: 159 (1990)). Die *E. coli*-Zellen, welche pET9c-Plasmide mit einem Insert einer ortsgerichteten OspA-Mutante enthielten, wurden bei Wachstum in der mid-log-Phase mit IPTG vier Stunden lang bei 37°C induziert. Durch Kochen eines Aliquots der induzierten Kulturen in SDS-Gel-Loading-Dye wurden Zelllysate hergestellt und dieses Material dann auf ein 12% SDS-Gel (BioRad mini-Protean II) aufgetragen und einer Elektrophorese unterzogen. Die Proteine wurden dann auf Imobilon-P-Membranen (Millipore) 70 V, 2 Stunden bei 4°C unter Einsatz des BioRad mini-Transfer-Systems transferiert. Wie von Schubach et al. beschrieben (*Infect. Immun.* 59: 1911 (1991)) wurde eine Western-Analyse durchgeführt.

[0160] Die Western-Blot-Analyse zeigte, dass nur die 625-Mutante (Ala214-Gly und Ala215-Lys) die Bindung an den agglutinierenden monoklonalen H3TS-Antikörper beibehielt. Die 613/625-Mutante, welche zusätzliche Veränderungen am Amino-Terminus von Trp216 (Ser204-Thr und Thr206-Ser) aufwies, band diesen monoklonalen Antikörper jedoch nicht. Sowohl das 640-OspA als auch das 613/640-OspA, welche die Änderungen Asn217-Asp und Gly219-Lys an der Carboxy-terminalen Seite von Trp216 aufweisen, banden den mAb H3TS ebenfalls nicht. Dies wies daraufhin, dass das Epitop von OspA-B31, welches den mAb H3TS bindet, in den Aminosäure-Seitenketten zu beiden Seiten von Trp216 vorkommt.

[0161] Die Mutante 613/625 band die mAbs 105 und H5332 nicht, während die anderen Mutanten ihre Fähig-

keit, diese mAbs zu binden, beibehalten. Dies ist wichtig angesichts der Daten, bei denen Fusionsproteine verwendet werden, welche zeigen, dass sich der mAb 105, was seine Serotyp-Spezifität und Bindung an OspA angeht, ähnlich wie der mAb H3TS verhält (Wilske, B. et al., *Med. Microbiol. Immunol.* 181: 191 (1992)). Das 613/625-Protein weist zusätzlich zu den Unterschieden an den Resten Ser204 und Ser206 Veränderungen unmittelbar aminoterminal zum Trp216 auf (Ala214-Gly und Ala215-Lys). Der Abfall der Reaktivität der mAbs 105 und H5332 gegen dieses Protein zeigte, dass die Epitope von OspA, welche diese monoklonalen Antikörper binden, Reste auf der aminoterminalen Seite des Trp216 umfassen.

[0162] Die beiden Proteine, welche die Ersetzungen Asn217-Asp und Gly219-Lys auf der Carboxy-terminalen Seite von Trp216 enthalten (OspAs 640 und 613/640) erhielten die Bindung an die mAbs 105 und H5332 aufrecht; sie reagierten jedoch nicht mit dem mAb 336, einem monoklonalen Antikörper, welcher mit den TrpE-OspA-Fusionsproteinen und mittels chemischer Spaltung einer mehr Carboxy-terminalen Domäne zugeordnet worden ist. Dieses Ergebnis vermag zu erklären, warum der mAb 336 den K48-Typ von OspA (Gruppe 2) nicht erkannte.

[0163] Es ist klar, dass die Aminosäuren Ser204 und Thr206 eine wichtige Rolle bei den agglutinierenden Epitopen in der Region des das Trp216 flankierenden OspA-B31 spielen. Ein Austausch dieser beiden Reste veränderte die Epitope von OspA, welche die mAbs 105, H3TS und H5332 binden. Die Fähigkeit der 640-Veränderungen allein, die Reaktivität des mAb 336 zu zerstören, zeigte, dass Thr204 und Ser206 nicht an der direkten Wechselwirkung mit dem mAb 336 beteiligt sind.

[0164] Die Ergebnisse zeigten, dass die Epitope des OspA, welche für die mAbs, die Spirochäten agglutinieren verfügbar sind, mindestens zum Teil aus Aminosäuren in der unmittelbaren Nachbarschaft zu Trp216 bestehen. Da jüngste Analysen mit Circular dichroismus darauf hindeuteten, dass die Strukturen von OspA-B31 und -K48 sich in dieser Domäne nur wenig unterscheiden, ist es unwahrscheinlich, dass die durch Mutation hervorgerufenen Veränderungen die Gesamtstruktur des OspA-Proteins radikal veränderten (France, L. L. et al., *Biochem. Biophys. Acta* 1120: 59 (1992) und France et al., *Biochem. Biophys. Acta*, eingereicht (1993)). Diese Hypothese wird von dem Befund gestützt, dass das rekombinante mutante OspA die gleichen Löslichkeits- und Reinigungs-Eigenschaften zeigt wie das Elternprotein B31 (Daten nicht gezeigt).

[0165] Zusammenfassend sind die Aminosäure-Seitenketten bei Ser204 und Thr206 für viele der agglutinierenden Epitope von Bedeutung. Eine beschränkte Zahl von konservativen Veränderungen an diesen Stellen war jedoch nicht ausreichend, die Bindung aller agglutinierenden mAbs zu zerstören. Diese Ergebnisse legen nahe, dass die agglutinierenden Epitope des OspA verschieden sind, doch auch etwas überlappen können. Die Ergebnisse stützten auch die Hypothese, dass das an der Oberfläche exponierte Epitop um Trp216, von dem angenommen wird, dass es für eine Immunerkennung und Neutralisation wichtig ist, eine bestimmte Konformation aufweist und eine komplexe Domäne des OspA darstellt.

Beispiel 3 Borrelia-Stämme und -Proteine

A. Gene, die Borrelia-Proteine codieren

[0166] Die veränderten OspA-Polypeptide der vorliegenden Erfindung können ein Teil eines Cocktails mit anderen Proteinen sein oder sie können mit anderen Proteinen verknüpft werden, um ein chimäres Protein zu bilden. Die anderen Polypeptide des Cocktails oder der Chimäre können von jedem Borrelia-Stamm abstammen. Repräsentative Proteine sind OspA, OspB, OspC, OspD, p12, p39, p41(fla), p66 und p93. Nucleinsäuresequenzen, die einige Borrelia-Proteine codieren, stehen zur Verfügung (siehe z. B. Tabelle II). Alternativ können Nucleinsäuresequenzen, die Borrelia-Proteine codieren, isoliert und charakterisiert werden, wobei Verfahren wie die unten beschriebenen eingesetzt werden.

Tabelle II. Literatur über Nucleinsäuresequenzen für einige Proteine von Borrelia-Stämmen

Stamm	OspA
K48	X62624 (SID 8)
PGau	X62387 (SID 10)
DK29	X63412 (SID 21)
PKo	X65599 (SID 25)
PTrob	X65598 (SID 45)
Ip3	X70365 (SID 24)
Ip90	Kryuchechnikov, V. N. et al., J. Microbiol. Epid. Immunobiol. 12: 41–44 (1988) (SID 22) 1
25015	Fikrig, E. S. et al., J. Immunol. 7: 2256–2260 (1992) (SID 12)
B31	Bergstrom, S. et al., Mol. Microbiol. 3: 479–486 (1989) (SID 6)
PKa1	X69606 (SID 42)
ZS7	Jonsson, M. et al., Infect. Immun. 60: 1845–1853 (1992) (SID 44)
N40	Kryuchechnikov, V. N. et al., (SID 43)
PHei	X65600 (SID 46)
ACAI	Kryuchechnikov, V. N. et al., (SID 26)
PBo	X65605 (SD 23)

[0167] Zahlen mit dem Präfix "X" sind die Accession Numbers der Datenbank GenBank.
SID = SEQ ID NO.

B. Isolierung der Borrelia-Gene

[0168] Die Nucleinsäuresequenzen, welche die lipidierten Proteine in voller Länge aus bekannten Borrelia-Stämmen codieren, wurden mit Hilfe der Polymerase-Kettenreaktion (PCR) wie unten beschrieben isoliert. Zusätzlich wurden Nucleinsäuresequenzen erzeugt, die eingekürzte Proteine codierten (Proteine, in welchen das Lipidierungssignal entfernt worden ist, wie z. B. durch Eliminierung der Nucleinsäuresequenz, welche die ersten 18 Aminosäuren codiert, was zu nicht lipidierten Proteinen führt). Es wurden andere Proteine erzeugt, welche Polypeptide eines besonderen Gens codierten (d. h., welche ein Segment des Proteins codieren, das eine unterschiedliche Anzahl von Aminosäuren aufweist wie das Protein in der Natur). Mit Hilfe ähnlicher Verfahren wie die unten beschriebenen, lassen sich aus bekannten Borrelia-Proteine codierenden Nucleinsäuresequenzen Primer erzeugen und dazu verwenden, andere Borrelia-Proteine codierende Gene zu isolieren. Es können Primer entworfen werden, um sowohl ein ganzes Gen zu amplifizieren als auch um eine Nucleinsäuresequenz zu amplifizieren, welche eingekürzte Proteinsequenzen wie die unten für OspC beschriebene codiert oder Nucleinsäuresequenzen, die ein von einem Borrelia-Protein stammendes Polypeptid codieren. Die Primer können auch so konzipiert werden, dass sie Restriktionsenzym-Spaltstellen mit Unique-Sequenz in die amplifizierten Nucleinsäuresequenzen einbauen. Mit Hilfe von Standardtechniken kann dann eine Sequenzanalyse der amplifizierten Nucleinsäuresequenzen durchgeführt werden.

Klonierung und Sequenzierung von OspA-Genen und relevanten Nucleinsäuresequenzen

[0169] Die Borrelia-OspA-Sequenzen wurden auf die folgende Weise isoliert: es wurden 100 µl Reaktionslösungen eingesetzt, welche 50 mM KCl, 10 mM TRIS-HCl (pH 8,3), 1,5 mM MgCl₂, jeweils 200 µM NTP, 2,5 Einheiten TaqI-DNA-Polymerase (Amplitaq, Perkin Elmer/Cetus) und jeweils 100 pM (der unten beschriebenen) 5'- und 3'-Primer enthielten. In einem Perkin-Elmer/Cetus-Thermal-Cycler wurde wie beschrieben eine Amplifizierung durchgeführt (Schubach, W. H. et al., Infect. Immun. 59: 1811–1915 (1991)). Mittels Ethidiumbromid-Färbung wurde das Amplicon auf einem Agarosegel sichtbar gemacht. 20 ng des mit Chloroform extrahierten PCR-Produkts wurden nach den Angaben des Herstellers direkt in den PC-TA-Vektor (Invitrogen) kloniert. Die das amplifizierte Fragment enthaltenden rekombinanten Kolonien wurden selektiert, die Plasmide wurden hergestellt und mit der Didesoxy-Kettenterminations-Technik unter Einsatz des Sequenase-Kits (United States Biochemical) die Aminosäuresequenz von jedem OspA ermittelt. Mit M13-Primern gefolgt von OspA-spezifischen Primer, die von Sequenzen stammen, welche zuvor mit M13-Primern erhalten wurden, wur-

de eine gerichtete Sequenzierung durchgeführt.

[0170] Weil die 5'- und 3'-Enden des OspA-Gens hoch konserviert sind (Fikrig, E. S. et al., *J. Immunol.* 7: 2256–2260 (1992); Bergstrom, S. et al., *Mol. Microbiol.* 3: 479–486 (1989); Zumstein, G. et al., *Med. Microbiol. Immunol.* 181: 57–70 (1992)), können der 5'- und 3'-Primer zum Klonieren auf jeder bekannten OspA-Sequenz basieren. Beispielsweise wurden die folgenden auf der OspA-Nucleinsäuresequenz von Stamm B31 basierenden Primer eingesetzt:

5'-GGAGAATATATTATGAAA-3' (-12 bis +6) (SEQ ID NO. 4) und

5'-CTCCTTATTTTAAAGCG-3' (+826 bis +809) (SEQ ID NO. 5). (Schubach, W.H. et al., *Infect. Immun.* 59: 1811 – 1915 (1991)).

[0171] Die auf diese Weise isolierten OspA-Gene umfassen solche für die Stämme B31, K48, PGau und 25015; die Nucleinsäuresequenzen sind im Sequenzprotokoll als SEQ ID NO: 6 (OspA-B31), SEQ ID NO: 8 (OspA-K48), SEQ ID NO: 10 (OspA-PGau) und SEQ ID NO: 12 (OspA-25015) dargestellt. Ein Alignment dieser und anderer OspA-Nucleinsäuresequenzen wird in **Fig. 17** gezeigt. Die Aminosäuresequenzen für die von diesen Nucleinsäuresequenzen codierten Proteine werden als SEQ ID NO: 7 (OspA-B31), SEQ ID NO: 9 (OspA-K48), SEQ ID NO: 11 (OspA-PGau) und SEQ ID NO: 13 (OspA-25015) wiedergegeben.

[0172] Es wurden die folgenden Primer verwendet, um spezifische Nucleinsäuresequenzen des OspA-Gens zu erzeugen:

5'-GTCTGCAAAAACCATGACAAG-3' (Plus-Strang-Primer #369) (SEQ ID NO: 14);

5'-GTCATCAACAGAAGAAAAATTC-3' (Plus-Strang-Primer #357) (SEQ ID NO: 15);

5'-CCGGATCCATATGAAAAAATATTTATTGGG-3' (Plus-Strang-Primer #607) (SEQ ID NO: 16);

5'-CCGGGATCCATATGGCTAAGCAAATGTTAGC-3' (Plus-Strang-Primer #584) (SEQ ID NO: 17);

5'-GCGTTCAAGTACTCCAGA-3' (Minus-Strang-Primer #200) (SEQ ID NO: 18);

5'-GATATCTAGATCTTATTTTAAAGCGTT-3' (Minus-Strang-Primer #586) (SEQ ID NO: 19) und

5'-GGATCCGGTGACCTTTTAAAGCGTTTTTAAT-3' (Minus-Strang-Primer #1169) (SEQ ID NO: 20).

C. Protein-Expression von Borrelia-Genen

[0173] Die oben beschriebenen Nucleinsäuresequenzen können mit Hilfe von Standardtechniken in Expressions-Plasmide eingebaut und in kompatible Wirtszellen transfiziert werden, um die von den Nucleinsäuresequenzen codierten Proteine zu exprimieren. Als Beispiel werden die Expression des p12-Gens und die Isolierung des p12-Proteins angegeben.

[0174] Die Amplifikation der Nucleinsäuresequenz von p12 wurde mit Primern durchgeführt, welche eine NdeI-Restriktionsstelle in die Nucleinsäuresequenz einschlossen. Das PCR-Produkt wurde mit Phenol/Chloroform extrahiert und mit Ethanol gefällt. Das gefällte Produkt wurde einem Verdau unterzogen und wie folgt in ein Expressions-Plasmid ligiert: 15 µl (ungefähr 1 µg) PCR-DNA wurden mit 2 µl 10 × Restriktionspuffer für NdeI (Gibco/BRL), 1 µl NdeI (Gibco/BRL) und 2 ml destilliertem Wasser vereinigt und über Nacht bei 37°C inkubiert. Diese Mischung wurde sodann mit 3 µl 10 × Puffer (Puffer 3, New England BioLabs), 1 µl BamHI (NEB) und 6 µl destilliertem Wasser vereinigt und bei 37°C zwei Stunden lang inkubiert. Das erhaltene Material wurde mittels präparativer Gelelektrophorese mit Hilfe niedrig schmelzender Agarose gereinigt und die Bande unter langwelligem UV-Licht sichtbar gemacht und aus dem Gel ausgeschnitten. Das Gelstück wurde unter vom Hersteller empfohlenen Bedingungen mit Gelase behandelt (Epicentre Technologies). Das erhaltene DNA-Pellet wurde in 25–50 µl 10 mM Tris-CL (pH 8,0) und 1 mM EDTA (TE) resuspendiert. Ein Aliquot dieses Materials

wurde in den pET9c-Expressionsvektor ligiert (Dunn, J. J. et al., Protein Expression and Purification 1: 159 (1990)).

[0175] Zum Ligieren des Materials in den pET9c-Expressionsvektor wurden 20–50 ng der wie oben beschriebenen geschnittenen und gereinigten Nucleinsäuresequenzen mit 5 µl 10 One-Phor-All(OPA)-Puffer (Pharmacia), 30–60 ng mit NdeI und BamHI geschnittenem pET9c, 2,5 µl 20 mM ATP, 2 µl in 1 × OPA-Puffer 1:5 verdünnter T4-DNA-Ligase (Pharmacia) und ausreichend destilliertem Wasser vereinigt, um das Endvolumen auf 50 µl zu bringen. Die Mischung wurde bei 12°C über Nacht inkubiert.

[0176] Die erhaltenen Ligationen wurden in kompetente DH5-Alpha-Zellen transformiert und auf Nährstoff-Agarplatten, die 50 µg/ml Kanamycin enthielten, ausplattiert und über Nacht bei 37°C inkubiert. DH5-Alpha wird als "Speicher-Stamm" für die T7-Expressionsklone benutzt, weil es RecA-defizient ist, so dass eine Rekombination und Concatenation kein Problem darstellen und weil ihm das T7-RNA-Polymerase-Gen fehlt, welches für die Expression des geklonten Gens benötigt wird. Die Verwendung dieses Stammes gestattet das Klonieren von potentiell toxischen Genprodukten, während es die Chance einer Deletion und/oder Umordnung der gewünschten Gene möglichst klein hält. Andere Zelllinien mit ähnlichen Eigenschaften können ebenfalls eingesetzt werden.

[0177] Gegen Kanamycin resistente Kolonien wurden einer Single-Colony-Reinigung auf mit 50 µg/ml Kanamycin supplementierten Nährstoff-Agarplatten unterzogen. Eine Kolonie aus jedem Isolat wurde in 3–5 ml 50 µg/ml Kanamycin enthaltendes Flüssigmedium überimpft und ohne Rühren bei 37°C inkubiert. Unter Einsatz einer heißen alkalischen Lyse wurde aus 1 ml von jedem Isolat Plasmid-DNA erhalten (Mantiatis, T. et al., Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, NY (1982)).

[0178] Die Plasmid-DNA wurde mit EcoRI und BglII auf die folgende Weise verdaut: 15 µl Plasmid-DNA wurden mit 2 µl 10 × Puffer 3 (NEB), 1 µl EcoRI (NEB), 1 µl BglII (NEB) und 1 µl destilliertem Wasser vereinigt und zwei Stunden lang bei 37°C inkubiert. Das gesamte Reaktionsgemisch wurde auf einem analytischen Agarose-Gel einer Elektrophorese unterzogen. Die Plasmide, welche das p12-Insert enthielten, wurden durch das Vorkommen einer Bande identifiziert, die 925 Basenpaaren (volle Länge von p12) oder 875 Basenpaaren (nicht lipidiertes p12) entsprach. Eines oder zwei Plasmid-DNAs aus der vollen Länge und nicht lipidierte p12-Klone in pET9c wurden verwendet, um, wie bei Studier et al. (Methods in Enzymology, Goeddel, D. (Hrsg.), Academic Press, 185: 60–89 (1990)) beschrieben, BL21(DE3) pLysS zu einer Resistenz gegen Kanamycin zu transformieren. Ein oder zwei Transformanten der Klone mit voller Länge und der nicht lipidierten Klone wurden auf Nährstoff-Platten, die 25 µg/ml Chloramphenicol (zur Unterstützung von pLysS) und 50 µg/ml Kanamycin enthielten, bei 37°C einer Single-Colony-Reinigung unterzogen. Eine Kolonie von jedem Isolat wurde in ein mit Chloramphenicol und Kanamycin supplementiertes Flüssigmedium überimpft und über Nacht bei 37°C inkubiert. Die über Nacht gewachsene Kultur wurde am nächsten Morgen in 500 ml flüssige Nährbouillon mit Chloramphenicol (25 µg/ml) und Kanamycin (50 µg/ml) abgeimpft und unter Belüftung bei 37°C in einem Drehschüttler angezüchtet bis die Extinktion bei 600 nm bei 0,4–0,7 angekommen war. Zum Induzieren wurde Isopropylthiogalactosid (IPTG) bis zu einer Endkonzentration von 0,5 mM zugegeben und die Kultur 3 bis 4 Stunden lang bei 37°C wie zuvor inkubiert. Die induzierten Zellen wurden mittels Zentrifugation zu einem Pellet versammelt und in 25 ml 20 mM NaPO₄ (pH 7,7) resuspendiert. Ein kleines Aliquot wurde für eine Analyse mittels Gelelektrophorese entnommen. Die exprimierenden Klone produzierten Proteine, welche bis zur 12 kd-Position wanderten.

[0179] Aus der Kultur wurde, wie für das rekombinante OspA von Dunn, J. J. et al., (Protein Expression and Purification 1: 159 (1990)) beschrieben, ein rohes Zelllysate hergestellt. Das Rohlysate wurde zunächst über eine Q-Sepharose-Säule (Pharmacia) geschickt, welche in Puffer A: 10 mM NaPO₄ (pH 7,7), 10 mM NaCl, 0,5 mM PMSF voräquilibriert worden war. Die Säule wurde mit 10 mM NaPO₄, 50 mM NaCl und 0,5 mM PMSF gewaschen und dann wurde das p12 in 10 mM NaPO₄, 0,5 mM PMSF mit einem von 50–400 mM reichenden NaCl-Gradienten eluiert. Das p12 eluierte etwa in der Mitte des Gradienten zwischen 100 und 200 mM NaCl. Die Peak-Fractionen wurden gepoolt und gegen 10 mM NaPO₄ (pH 7,7), 10 mM NaCl, 0,5 mM PMSF dialysiert. Das Protein wurde dann aufkonzentriert und auf eine Sephadex G50-Gelfiltrationssäule von etwa 50 ml Bettvolumen (Pharmacia) in 10 mM NaPO₄, 200 mM NaCl, 0,5 mM PMSF aufgetragen. Das p12 eluierte typischerweise kurz nach dem ausgeschlossenen Volumen-Marker. Die Peak-Fractionen wurden ermittelt, indem man kleine Aliquots von allen Fractionen über ein Gel laufen ließ. Der p12-Peak wurde gepoolt und in kleinen Aliquots bei –20°C aufbewahrt.

Beispiel 4 Erzeugung chimärer Nucleinsäuresequenzen und chimärer Proteine

A. Allgemeine Vorschrift zur Erzeugung chimärer Nucleinsäuresequenzen

[0180] Zur Erzeugung chimärer Nucleinsäuresequenzen wurden die Megaprimer-Methode der ortsgerichteten Mutagenese und deren Modifizierung verwendet (Sarkar und Sommer, *Biotechniques* 8(4): 404–407 (1990); Aiyar, A. und J. Leis, *Biotechniques* 14(3): 366–369 (1993)). Ein 5'-Primer für die erste Genom-Matrize sowie ein 3'-Fusions-Oligo werden eingesetzt, um die gewünschte Region zu amplifizieren. Der Fusions-Primer besteht aus einem 3'-Ende der ersten Matrize (DNA, welche das Amino-proximale Polypeptid des Fusionsproteins codiert), welches an ein 5'-Ende der zweiten Matrize (DNA, welche das Carboxy-proximale Polypeptid des Fusionsproteins codiert) gekoppelt ist.

[0181] Die PCR-Amplifikationen werden mit Hilfe der Taq-DNA-Polymerase, 10 × PCR-Puffer und MgCl₂ (Promega Corp., Madison, WI) sowie von Ultrapure-dNTPs (Pharmacia, Piscataway, NJ) durchgeführt. 1 µg der Genom-Matrize, 1,5 µl 10 mM 5'-Oligo und 5 µl 10 µM Fusions-Oligo werden mit den folgenden Stoffen in den angegebenen Endkonzentrationen vereinigt: 10 × Puffer (Mg-frei) (1 ×), MgCl₂ (2 mM), dNTP-Mix (jeweils 200 µM dNTP), Taq-DNA-Polymerase (2,5 Einheiten), Wasser, um zu einem Endvolumen von 100 µl zu gelangen. Es wurde ein Thermal Cycler (Perkin Elmer Cetus, Norwalk, CT) eingesetzt, um unter den folgenden Bedingungen zu amplifizieren: 35 Zyklen bei 95°C eine Minute lang, bei 55°C zwei Minuten lang und bei 72°C drei Minuten lang. Dieser Ablauf führt zu einem "Megaprimer".

[0182] Der erhaltene Megaprimer wird auf einem 1 × TAE, 4% niedrig schmelzendem Agarose-Gel laufen gelassen. Die Megaprimer-Bande wird aus dem Gel ausgeschnitten und mit Hilfe des Promega Magic Preps PCR-DNA-Reinigungssystems gereinigt. Der gereinigte Megaprimer wird sodann in einem zweiten PCR-Schritt verwendet. 1 µg genomische Matrize 2, ungefähr 0,5 µg des Megaprimers und 5 µl 10 µM 3'-Oligos werden einem Cocktail aus 10 × Puffer, MgCl₂, dNTPs und Taq in den gleichen Endkonzentration wie oben angegeben zugesetzt und mit Wasser auf 100 µl gebracht. Die PCR-Bedingungen waren die gleichen wie oben. Das aus dieser Amplifikation erhaltene Produkt wird ebenfalls unter Einsatz des Promega Magic Preps PCR-DNA-Reinigungssystems gereinigt.

[0183] Das Fusionsprodukt wird sodann in einen TA-Vektor ligiert und mit Hilfe des Invitrogen (San Diego, CA) TA Cloning-Kits in *E. coli* transformiert. Ungefähr 50 ng des PCR-Fusionsprodukts werden mit 1 × Ligationspuffer, 4 Einheiten T4-Ligase an 50 ng des pCRII-Vektors ligiert und mit Wasser auf 10 µl aufgefüllt. Dieses ligierte Produkt-Gemisch wird über Nacht bei 12°C (ungefähr 14 Stunden) inkubiert. 2 µl des Ligations-Produkt-Gemischs werden zu 50 µl kompetenten INC F-Zellen und 2 µl β-Mercaptoethanol gegeben. Die Zellen werden sodann 30 Minuten lang inkubiert, gefolgt von einer Hitzeschock-Behandlung bei 42°C über einen Zeitraum von 60 Sekunden sowie einem Abschrecken in Eis über einen Zeitraum von zwei Minuten. Sodann werden 450 µl erwärmtes SOC-Medium zu den Zellen gegeben, was zu einer transformierten Zellkultur führt, die bei 37°C 1 Stunde lang unter leichtem Schütteln inkubiert wird. 50 µl der transformierten Zellkultur werden auf LB + 50 µg/µl Ampicillin-Platten ausplattiert und über Nacht bei 37°C inkubiert. Einzelne weiße Kolonien werden herausgepickt und zu einzelnen über Nacht gewachsenen Kulturen gegeben, welche 3 ml LB mit Ampicillin (50 µg/µl) enthalten.

[0184] Die einzelnen über Nacht gewachsenen Kulturen werden mit Hilfe des Promega Magic Miniprep DNA-Reinigungssystems gewonnen. Eine kleine Menge der erhaltenen DNA wird mittels Restriktionsverdau als Kontrolle herausgeschnitten. Sodann wird unter Zuhilfenahme des United States (Cleveland, OH) Sequenase Version 2.0 DNA-Sequencing Kits eine Sequenzierung der DNA durchgeführt, um die Sequenz der Nucleinsäure-Fusionssequenz zu überprüfen. Pro Reaktion werden drei bis fünf µg Plasmid-DNA eingesetzt. Der DNA werden 2 µl 2 M NaOH/2 mM EDTA zugesetzt und das Volumen mit Wasser auf 20 µl aufgefüllt. Die Mischung wird sodann bei Raumtemperatur fünf Minuten lang inkubiert. Es werden 7 µl Wasser, 3 µl 3 M NaAc und 75 µl EtOH hinzugefügt. Das erhaltene Gemisch wird gevortext und zehn Minuten lang bei -70°C inkubiert und dann einer Mikrozentrifugation unterzogen. Nach zehnminütiger Mikrozentrifugation wird der Überstand abgezogen und das Pellet 30 Sekunden auf einer Speed-vac eingetrocknet. Sodann werden 6 µl Wasser, 2 µl Hybridisierungspuffer und 2 µl 10 µM der passenden Oligos zugegeben. Dieses Gemisch wird 10 Minuten lang bei 37°C inkubiert und dann bei Raumtemperatur 10 Minuten stehen gelassen. Danach werden zu jeder Probe der Mischung 5,5 µl des (oben beschriebenen) Markierungs-Cocktails gegeben, welche bei Raumtemperatur weitere fünf Minuten inkubiert werden. Jeder Probe werden dann 3,5 µl markierte DNA zugesetzt, welche dann fünf Minuten lang bei 37°C inkubiert wird. Sodann werden zu jedem Well 4 µl Stop-Lösung gegeben. Die DNA wird bei 95°C zwei Minuten lang denaturiert und dann auf Eis gegeben.

[0185] Die Klone mit den gewünschten Nucleinsäure-Fusionssequenzen werden dann im pET-Expressionssystem in der lipidierten (volle Länge) und nicht lipidierten Form (eingekürzt, d. h. ohne die ersten 17 Aminosäuren) im Leseraster exprimiert. Das Produkt wird unter Ausnutzung der in den PCR-Primern enthaltenen Restriktionsstellen amplifiziert. Der Vektor und das Produkt werden mit den gleichen Enzymen geschnitten und mit T4-Ligase zusammen ligiert. Das erhaltene Plasmid wird unter Einsatz von standardisierten Transformati-onstechniken in kompetente *E. coli* transformiert. Die Kolonien werden wie früher beschrieben gescreent und die positiven Klone in Expressionszelle wie z. B. *E. coli* BL21 zur Expression des Proteins mit IPTG zur Induktion transformiert. Das exprimierte Protein in Form seines Bakterienkultur-Lysats und/oder in gereinigter Form wird sodann zur Produktion von Antikörpern in Mäuse injiziert. Den Mäusen wird Blut entnommen und die Seren für einen Agglutinations-Test, einen *in vitro*-Test der Wachstumshemmung und einen Test der Komplement-abhängigen und -unabhängigen Lyse gesammelt.

[0186] Ein spezifisches Beispiel für chimäres OspA ist das folgende. Andere Chimären von OspA lassen sich herstellen, indem das gleiche Verfahren mit geeigneten Primern verwendet wird.

OspA-K48/OspA-PGau

[0187] Unter Einsatz des oben beschriebenen Verfahrens wurde eine Chimäre von OspA aus dem Stamm K48 (OspA-K48) und OspA aus dem Stamm PGau (OspA-PGau) erzeugt. Diese chimäre Nucleinsäuresequenz enthielt die bp 1-654 aus OspA-K48 gefolgt von den bp 655-820 aus OspA-PGau. Die eingesetzten Primer enthielten: die aminoternale Sequenz des OspA-Primers #607 (SEQ ID NO: 16); den Fusions-Primer 5'-AAAGTAGAAGTTTTGAATCCCATTTTCCAGTTTTTTT-3' (Minus-Strang-Primer #668-654) (SEQ ID NO: 27); die carboxyterminale Sequenz des OspA-Primers #586 (SEQ ID NO: 19) und die Sequenz der Primer #369 (SEQ ID NO: 14) und #357 (SEQ ID NO: 15). Die chimäre Nucleinsäuresequenz ist als SEQ ID NO: 28 wiedergegeben; das von dieser chimären Nucleinsäuresequenz codierte chimäre Protein ist als SEQ ID NO: 29 wiedergegeben.

C. Reinigung der von den chimären Nucleinsäuresequenzen erzeugten Proteine

[0188] Die oben beschriebenen chimären Nucleinsäuresequenzen sowie die nach den oben beschriebenen Verfahren hergestellten chimären Nucleinsäuresequenzen werden verwendet, um von den Nucleinsäuresequenzen codierte chimäre Proteine zu produzieren. Es können Standardverfahren zur Expression von Proteinen aus *Borrelia*-Genen wie die oben in Beispiel 3 beschriebenen eingesetzt werden, um die Proteine in einem kompatiblen Wirtsorganismus zu exprimieren. Die chimären Proteine können dann unter Einsatz von Standardtechniken isoliert und gereinigt werden.

[0189] Eine Nucleinsäure, welche veränderte Versionen des OspA codiert, kann zur Erzeugung von OspA-Chimären benutzt werden. Zusätzlich lassen sich Nucleinsäuren, welche veränderte Versionen des OspA codieren dazu verwenden, die veränderten OspA-Polypeptide der vorliegenden Erfindung zu erzeugen.

[0190] Falls das chimäre Protein löslich ist, kann es auf einer Sepharose-Säule gereinigt werden. Unlösliche Proteine können in Guanidin in Lösung gebracht und auf einer Ni²⁺-Säule gereinigt werden; alternativ können sie in 10 mM NaPO₄ mit 0,1–1% TRIXON X 114 in Lösung gebracht werden und danach über eine S-Säule (Pharmacia) gereinigt werden. Die lipidierten Proteine wurden im Allgemeinen mit letzterer Methode gereinigt. Die Löslichkeit wurde ermittelt, indem sowohl die löslichen als auch die nicht-löslichen Fraktionen des Zellysats auf einem 12% PAGE-Gel aufgetrennt und mittels Coomassie-Färbung oder über ein Western-Blotting mit monoklonalen gegen ein antigenes Polypeptid des chimären Proteins gerichteten Antikörpern auf die Lokalisierung des Proteins hin durchsucht wurden.

Beispiel 5 Erzeugung von OspC/OspA-chimären Nucleinsäuren und -chimären Proteinen

A. Allgemeine Vorschrift zur Erzeugung chimärer Nucleinsäuresequenzen

[0191] Es wurde eine große Zahl chimärer Nucleinsäuresequenzen erzeugt, welche Proteine mit mindestens einem ersten und einem zweiten Polypeptid aus *Borrelia burgdorferi* codieren. Diese chimären Nucleinsäuresequenzen wurden so hergestellt, dass die codierten chimären Proteine upstream von (oder N-terminal zu) einem *Borrelia burgdorferi*-OspA-Polypeptid ein *Borrelia burgdorferi*-OspC-Polypeptid aufwiesen. Die chimären Nucleinsäuresequenzen wurden auch so hergestellt, dass sich die ein Polypeptid codierende Nucleinsäure im selben Leseraster befand wie die Nucleinsäuresequenz, welche das nächste Polypeptid im chimären Protein codiert.

[0192] Die verwendete allgemeine Klonierungsstrategie zum Konstruieren der chimären Nucleinsäuresequenzen war folgendermaßen. Das gewünschte Fragment von OspC wurde amplifiziert, indem ein 5'-Primer mit einem zum Klonieren des erhaltenen Produkts in einen in Frage kommenden Vektor geeigneten Restriktionsort und ein 3'-Primer mit einer zum Ligieren des OspC-Fragments an das OspA-Fragment geeigneten Restriktionsstelle eingesetzt wurden. Das OspC-Produkt wird in einen geeigneten Vektor kloniert. Für den OspA-Abschnitt der chimären Nucleinsäure wurde das gewünschte OspA-Fragment amplifiziert, indem ein 5'-Primer mit einem Restriktionsort zum Ligieren des erhaltenen OspA-Fragments an das OspC-Fragment und ein 3'-Primer mit einem zum Klonieren des erhaltenen OspA-Produkts in den Vektor mit dem OspC-Produkt geeigneten Restriktionsort eingesetzt wurden. Die Verwendung einer Restriktionsstelle, um das Ligieren des OspC- und OspA-Fragments zu gestatten, führt zur Insertion von 0 bis etwa 3 Aminosäuren zwischen den OspC- und OspA-Fragmenten.

[0193] Es folgt ein spezielles Beispiel für eine derartige Konstruktion. Selbstverständlich könnten, lediglich mit routinemäßigem Herumexperimentieren, andere geeignete Restriktionsorte genutzt werden. Die erhaltenen OspC/OspA-Chimären könnten daher, je nach dem verwendeten Restriktionsort, 0 bis etwa 3 oder mehr zusätzliche Aminosäuren zwischen dem OspC- und OspA-Fragment verfügen.

[0194] Für die OspC-Abschnitte der chimären Nucleinsäuren wurden die gewünschten Fragmente der OspC-Gene aus verschiedenen Stämmen oder Genospezies mittels PCR amplifiziert, indem ein 5'-Primer mit einer NdeI-Schnittstelle und ein 3'-Primer mit einer NcoI- und einer BamHI-Schnittstelle eingesetzt wurden. Das amplifizierte OspC-Produkt wurde dann in die NdeI- und BamHI-Schnittstellen des von einem T7-Promotor angetriebenen Expressionsvektors pET9c geklont. Für den OspA-Abschnitt der chimären Nucleinsäure wurden die gewünschten Fragmente der OspA-Gene, eines in Frage kommenden Stammes oder einer in Frage kommenden Genospezies mittels der PCR amplifiziert, indem ein 5'-Primer mit einer NcoI-Schnittstelle und ein 3'-Primer mit einer BamHI-Schnittstelle eingesetzt wurden. Dieser OspA-Abschnitt konnte dann direkt in die NcoI- und BamHI-Schnittstellen des die gewünschte OspC-Sequenz enthaltenden pET9c-Vektors geklont werden, wodurch das gewünschte OspC-OspA-Konstrukt hergestellt wurde. Dadurch, dass die Sequenz für die NcoI-Restriktionsstelle in den Primern enthalten war, wurde eine Linkersequenz von 9 Nucleotiden, welche für die Aminosäuren Ser-Met-Ala codiert, an der Verbindung zwischen der N-terminalen OspC-Sequenz und der C-terminalen OspA-Sequenz produziert. Die Verwendung des NcoI-Restriktionsenzym (CCATGG) in dieser Klonierungsstrategie war eine geeignete Wahl, da die DNA von *Borrelia* AT-reich ist und daher nur wenige NcoI-Schnittstellen im Genom aufweist. Ein Fachmann würde die zu verwendenden unterschiedlichen Restriktionsorte kennen und er würde wissen, wie er die chimären OspC/A-Konstrukte zum Einsatz in den nachfolgenden hier beschriebenen Veränderungen nur mit routinemäßigem Herumexperimentieren erzeugen könnte.

[0195] Als Beispiel wurden chimäre OspC-OspA-Nucleinsäuren, die nicht-lipidiertes OspC-B31 enthalten, unter Einsatz der folgenden Primer erzeugt:

(5'OspC-NdeI): 5'-GT CAT ATG GCT TGT AAT AAT TCA GGG AAA GA-3' (SEQ ID

NO: 91) und

(3'OspC-NcoI): 5'-T TTC CAT GGA AGG TTT TTT TGG ACT TTC TG-3' (SEQ ID

NO: 92).

[0196] Für die chimären OspC-OspA-Nucleinsäuren, die nicht-lipidiertes OspA-B31 enthalten, wurden die folgenden Primer verwendet:

(5'OspA-NcoI): 5'-TT TCC ATG GCC AAG CAA AAT GTT AGC AGC C-3' (SEQ ID

NO: 93) und

(3'OspA-BamHI): 5'-TAA GGA TCC TTA TTT TAA AGC GTT TTT-3' (SEQ ID NO:

94).

[0197] Die lipidierten Versionen der OspC/A-Chimären können konstruiert werden, indem Primer konzipiert werden, um einen Abschnitt der Matrize zu amplifizieren, welcher die Lipidierungs-Signalsequenz enthält oder indem ein Nucleinsäure-Konstrukt mit einer geeigneten Lipidierungs-Signalsequenz erzeugt wird. Die ein Lipidierungssignal umfassende Leadersequenz kann z. B. von einem Gen sein, welches die OspA-, OspB- oder OspC-Polypeptide codiert.

B. Protein-Expression

[0198] Wie in den vorhergehenden Beispielen beschrieben, ist es möglich, Borrelia-Proteine wie z. B. OspA-Polypeptide, OspC-Polypeptide und chimäre OspC/OspA-Polypeptide, welche die hier beschriebenen Osp-A-Veränderungen enthalten, zu exprimieren und zu reinigen.

[0199] Dies wird erreicht, indem man die gewünschte Nucleinsäuresequenz, welche das Protein der Wahl codiert, unter Verwendung von Standardtechniken in ein Expressions-Plasmid einbaut. Dieses Expressions-Plasmid lässt sich dann in eine kompatible Wirtszelle transfizieren, um das gewünschte Protein zu exprimieren.

[0200] Die zur Immunisierung der Mäuse und in den unten beschriebenen ELISA-Tests verwendeten gereinigten chimären OspA-, OspC- oder OspC/OspA-Proteine wurden zum Beispiel erzeugt und gereinigt, indem jede der chimären Nucleinsäuresequenzen von OspA, OspC oder OspC/OspA im Leseraster in das pET-Expressionsplasmid kloniert wurde. Das Expressionsplasmid wurde sodann in die kompatible Expressionszelllinie Escherichia coli Stamm BL21 (pLysS) oder Stamm B834 (DE3) transfiziert. Die BL21- oder B834-Zellen wurden in 10 ml LB-Medium (5 g/l NaCl, 10 g/l Trypton, 5 g/l Hefeextrakt, 25 mg/l Chloramphenicol und 50 mg/l Ampicillin) bei 37°C unter Schütteln angezchtet. Sobald die optische Dichte bei 600 nm 0,3–0,4 Einheiten erreichte, wurde die Expression des rekombinanten Proteins durch Zugabe von IPTG (Isopropyl B-D-thiogalactopyranosid) bis zu einer Endkonzentration von 0,5 mM induziert und die Zellen weitere drei Stunden wachsen gelassen. Durch Zentrifugation bei 3800 xg über einen Zeitraum von 5 Minuten wurden die Kulturen geerntet. Die Zellen wurden in 20 mM NaPO₄, pH 7,7, resuspendiert und bei –20°C über Nacht aufbewahrt. Waren die rohen Extrakte erst einmal aufgetaut, wurden sie mit DNase (2 µg/ml) in Gegenwart von 2,5 mM MgCl₂ bei Raumtemperatur über einen Zeitraum von 30 Minuten inkubiert und dann bei 14.000 Upm (Eppendorf 5417C) 5 Minuten lang abzentrifugiert.

[0201] Zum Reinigen der unten beschriebenen OspC-Proteine wurden die Rohextrakte aus den OspC-exprimierenden Zellen auf eine Anionenaustauschersäule (Q Sepharose Fast Flow, 2,2 × 10 cm, Pharmacia) aufgetragen, die zuvor mit 20 mM Tris-Cl pH 9,3 äquilibriert worden war. Die Säule wurde mit dem gleichen Puffer (20 mM Tris-Cl pH 9,3) gewaschen, welcher das OspC-Protein eluierte. Die Waschfraktionen, welche das OspC enthielten, wurden mit Hilfe von Amicon 10 K aufkonzentriert und dann mit einer 20 mM NaPO₄ pH 8,0 und 250 mM NaCl enthaltenden Lösung dialysiert. Das teilweise gereinigte OspC wurde sodann über eine mit 20 mM NaPO₄ pH 8,0 und 250 mM NaCl äquilibrierte Ni²⁺-Metall-Affinitätssäule (Chelating Sepharose Fast Flow 2,2 × 10 cm, Pharmacia) geschickt. Die Säule wurde mit Hilfe eines abnehmenden pH-Gradienten von 20 mM Natriumacetat und 250 mM NaCl gewaschen und das gebundene OspC um einen pH von 5,7 herum eluiert. Die OspC-Fraktionen wurden dann mittels Ultrafiltration aufkonzentriert und bei –70°C aufbewahrt.

[0202] Zur Reinigung der OspA-Proteine wurde dem gleichen Verfahrensablauf gefolgt, mit der Ausnahme, dass der Schritt mit der Dialyse nach der Abtrennung mit Amicon 10 K in 20 mM NaPO₄, pH 6,0 erfolgte. Das teilweise gereinigte OspA wurde sodann auf eine mit 20 mM NaPO₄, pH 6,0 äquilibrierte Kationenaustauschersäule (S Sepharose Fast Flow 2,2 × 10 cm, Pharmacia) aufgetragen. Die Säule wurde mit Hilfe eines von 0 bis 100 mM anwachsenden NaCl-Gradienten gewaschen. Die OspA Fraktionen wurden dann mittels Ultrafiltration aufkonzentriert und bei –70°C aufbewahrt.

[0203] Wie zuvor gezeigt, wurden sowohl die lipidierten als auch die nicht-lipidierten (eingekürzten, d. h. ohne die ersten 17 Aminosäuren) Formen der chimären OspC-, OspA- und OspC/OspA-Proteine erzeugt.

[0204] Die oben beschriebenen Techniken wurden auch eingesetzt, um Proteine mit den veränderten OspA-Polypeptiden der vorliegenden Erfindung zu exprimieren.

C. Immunisierung der Mäuse und serologische Charakterisierung mit Hilfe eines ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay)

Immunisierung der Mäuse

[0205] Die Mäuse, entweder C3H-J oder ICR, wurden mit einer subkutanen (SC) Injektion von 3 µg lipidiertem chimärem OspC/OspA-Protein oder 6 µg nicht-lipidierten OspC/OspA-Chimären in 100 ml Aluminiumhydroxid-Adjuvans (Konzentration von 1,8 mg/ml) immunisiert. Als negative Kontrolle wurden Mäuse nur mit 100 ml Aluminiumhydroxid-Adjuvans immunisiert. Alle Mäuse erhielten insgesamt drei Injektionen, welche mit zweiwöchigen Intervallen verabreicht wurden. Eine Woche nach der abschließenden Immunisierung wurde jeder Maus (einschließlich den negativen Kontrollmäusen) Blut entnommen und das Serum mit Hilfe der unten be-

schriebenen ELISA-Methode auf IgG-Reaktivität für das Vorkommen von Anti-OspA-Antikörpern gegen drei verschiedene gereinigte OspA-Proteine (*Borrelia burgdorferi sensu stricto* (B31), *Borrelia garinii* (K48) und *Borrelia afzelii* (PgAU)) hin getestet. Die Seren wurden bei Verdünnungen von 1:1000 getestet.

[0206] Die Mäuse wurden mit den in Tabelle III beschriebenen chimären Proteinen immunisiert.

Tabelle III. Zur Immunisierung der Mäuse eingesetzte chimäre Proteine

Name	Beschreibung (Aminosäure)	SEQ ID NO: (Nucleinsäure)	SEQ ID NO: (Polypeptid)	Figur Nr.
OspA	OspA-B31(18-273)	6	7	22, 23
OspC	OspC-B31(19-211)	*	*	22, 23
OspC2-OspA	OspC-C2(19-204)/ OspA-B31(18-273)	59	60	22, 23
¹ lipOspAPBo	OspA-PGau(1-217) /OspA-Bo(218-273)	49	50	24, 25
¹ lipOspAB/P	OspA-B31(1-216)/ OspAP-Ko(217-273)	*	*	24, 25
OspC-OspAB/P	OspC-B31(19-211) /OspA-B31(18-216) /OspA-PKo(217-273)	65	66	24, 25, 27, 28, 29
OspCB31-OspAB31	OspC-B31(19-211) /OspA-B31(18-273)	55	56	26, 27, 28, 29
OspC2-OspAB31	OspC-C2(19-204)/ OspA-B31(18-273)	59	60	26, 27
¹ lipOspA K/T	OspA-K48(1-217)/ OspA-Tro(218-273)	*	*	27
¹ lipOspC-B31	OspC-B31(1-211)	*	*	26
OspCB31-OspAB-PBP	OspC-B31(19-211) /OspA-B31/30-150 /OspA-PKo(151-179)/OspA-B31(180-216) (190 N Deletion)/OspA-PKo(217-273) B31/B31/PKo	87	88	28, 29

¹lip" bedeutet, dass das chimäre Protein sein natives N-terminales Lipidierungssignal enthält.

Serologische Charakterisierung mittels eines ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay)

Immobilisierung eines Antigens auf ELISA-Platten

[0207] Eine Lösung eines gereinigten rekombinanten OspC- oder OspA-Proteins aus jedem der Stämme B31 (*Borrelia burgdorferi*), K48 (*Borrelia garinii*) und PgAU (*Borrelia afzelii*) wurde zu einem Phosphatpuffer pH 9,0 gegeben und dazu verwendet, eine käufliche Mikrowell-Platte (MaxiSorp®, Nunc) zu beschichten. Der Beschichtungsvorgang verlief wie folgt: 100 µl einer Lösung, die das passende OspA- oder OspC-Protein enthielt (zubereitet bei einer Konzentration von 250 ng/ml im folgenden Beschichtungspuffer: 100 mM Bis-Tris-Propan, pH 9,7) wurde jedem Well einer Mikrotiter-Platte zugesetzt, die eine Stunde lang bei 37°C inkubiert wurde. Die Antigen-Lösung wurde von den Wells entfernt, die Platte drei Mal mit Phosphat-gepufferter Saline (PBS) pH 9,0 gewaschen und 300 µl Blockierungspuffer-Lösung zugesetzt (3% Trockenmilch-Pulver, 0,1% Polyoxyethyl-

lensorbitan (hier als Tween 20TM bezeichnet), 0,02% NaN₃ in 100 nM Bis-Tris-Propan pH 9,7). Nach einstündiger Inkubation bei 37°C wurden die Platten vier Mal mit TBS-Tween 20TM-Waschpuffer (20 mM Tris-Cl pH 7,5, 136 mM NaCl, 0,1% Tween 20TM und 0,02% NaN₃) gewaschen und dann trocknen gelassen. Die Platten wurden sodann in Plastik eingewickelt und bis zu ihrer Verwendung bei 4°C aufbewahrt.

ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay)-Tests

[0208] Der Standard-Vorgang für den ELISA war wie folgt: Das Mäuseserum wurde in einem Verdünnungspuffer für die Proben (1% Trockenmilch, 136 mM NaCl, 0,1% Tween 20TM, 0,02% NaN₃ in 20 mM Tris-Cl pH 7,5) 1:1000 verdünnt und 100 µl des verdünnten Serums den ELISA-Mikrotiterplatten, die wie oben beschrieben mit dem Antigen beschichtet worden waren, zugesetzt. Nach einer Inkubation über einen Zeitraum von 1 Stunde bei 37°C wurden die Proben entfernt und die Platten vier Mal mit TBS-Tween 20TM (20 mM Tris-Cl pH 7,5, 136 mM NaCl, 0,1% Tween 20TM und 0,02% NaN₃) gewaschen. Für den sekundären Antikörper wurden Anti-Maus-Antiseren aus der Ziege, die spezifisch für entweder IgM (Fc) oder IgG (Fab) waren (Jackson Immun Research Laboratories) in Verdünnungspuffer für die Proben (1% Trockenmilch, 136 mM NaCl, 0,1% Tween 20TM, 0,02% NaN₃ in 20 mM Tris-Cl pH 7,5) 1:750 verdünnt und jedem Well 100 µl des verdünnten sekundären Antikörpers zugesetzt. Nach einer Inkubation über einen Zeitraum von 30 Minuten bei 37°C wurden die Platten drei Mal mit TBS-Tween 20TM gewaschen und jedem Well 100 µl einer Phosphat-Substrat-Lösung (5 mg p-Nitrophenylphosphat-Tabletten in 1 × Diethanolamin-Substrat-Puffer gelöst, um eine Lösung mit 2 mg/ml zu erhalten – Kirkegaard Perry Laboratory) zugesetzt. Die Platten wurden 30 Minuten lang bei 37°C inkubiert und jedem Well 100 µl Stop-Lösung (5% EDTA) zugegeben. Mit einem Mikroplatten-Leser (Dynatech) wurde die Extinktion bei 405 nm abgelesen. Eine Probe wurde als positiv angesehen, wenn sie eine mittlere Extinktion ergab, welche größer war als der Mittelwert der negativen Kontrollen plus drei Standardabweichungen.

[0209] Frühere Arbeiten haben gezeigt, dass es die carboxyterminale Region von OspA ist, die die antigenen Stellen enthält, welche für den immunprotektiven Schutz sorgen. Somit wurde zusätzlich zu dem oben beschriebenen ELISA ein modifizierter ELISA durchgeführt (im Folgenden als protektiver ELISA-Test bezeichnet), in welchem die gereinigte N-terminale Region des Osp-B31 (Aminosäuren 18-139) eingesetzt wurde, um alle in der Maus vorkommenden Antikörper mit Spezifität für diese N-terminale OspA-Region zu blockieren. Diese protektiven ELISA-Tests wurden wie oben beschrieben durchgeführt, mit der Ausnahme, dass vor Zugabe der Seren zu den antigenbeschichteten ELISA-Mikrotiterplatten-Wells 80 µg/ml eines gereinigten OspA-B31-Fragments (Aminosäuren 18-139) dem verdünnten Mäuseserum zugesetzt wurden.

Ergebnisse der ELISA-Tests

[0210] Mit Hilfe der oben beschriebenen ELISA-Tests wurde gezeigt, dass mit einem nicht-lipidierten chimären OspC/OspA-Protein (OspC2-OspA – zusammengesetzt aus OspC (as 19-204 aus Stamm C2)/OspA (as 18-273 aus Stamm B31) (SEQ ID NO. 60)) immunisierte Mäuse eine Immunantwort sowohl gegen OspA als auch gegen OspC produzierten, die der gegen nicht-lipidierte OspA-(OspA – as 18-273 aus dem Stamm B31) und gegen nicht-lipidierte OspC-(OspC – as 19-211 aus dem Stamm B31) Kontroll-Proteine erzeugten Immunantwort vergleichbar war ([Fig. 22](#)). Wie in [Fig. 22](#) gezeigt und oben beschrieben, wurden die Mäuse mit OspA-, OspC- oder OspC2-OspA-Proteinen immunisiert und die Immunantworten der Seren gegen das B31-OspA-Antigen (gepunktete Balken) und das B31-OspC-Antigen (gefüllte Balken) gemessen.

[0211] Mit Hilfe des oben beschriebenen protektiven ELISA-Tests wurde auch gezeigt, dass mit dem gleichen chimären nicht-lipidierten OspC/OspA-Protein (OspC2-OspA – zusammengesetzt aus OspC (as 19-204 aus Stamm C2)/OspA (as 18-273 aus Stamm B31) (SEQ ID NO. 60)) immunisierte Mäuse eine Immunantwort gegen den C-terminalen Abschnitt von OspA entwickelten, welche der gegen den C-terminalen Abschnitt eines nicht-lipidierten OspA-(OspA – as 18-273 aus dem Stamm B31) Kontrollproteins entwickelten Immunantwort vergleichbar war ([Fig. 23](#)). Wie in [Fig. 23](#) gezeigt, wurden die Mäuse mit OspA-, OspC- oder OspC2-OspA-Proteinen immunisiert und die Immunantworten der Seren gegen das B31-OspA-Antigen gemessen. Die protektive Antikörper-Antwort gegen das B31-OspA-Antigen ist in den gepunkteten Balken angegeben.

[0212] Somit zeigen diese Ergebnisse klar, dass nicht-lipidierte chimäre OspC/OspA-Proteine in der Lage sind, in Mäusen Immunantworten zu induzieren, die den Immunantworten vergleichbar sind, welche gegen nicht-lipidierte OspC- und OspA-Kontrollproteine erzeugt wurden.

[0213] Man hat früher gedacht, dass die auf den äußeren Oberflächen-Proteinen von *Borrelia burgdorferi* vor-

kommenden Lipidierungssignale für die Immunogenizität benötigt werden und dass OspC- und OspA-Proteine, welche dieses Lipidierungssignal nicht aufwiesen, weniger oder nicht immunogen seien. Um diese Idee zu testen, wurden Mäuse mit einem nicht-lipidierten chimären OspC/OspA-Protein (OspC-OspAB/P – zusammengesetzt aus OspC (as 19-211 aus dem Stamm B31)/OspA (as 18-216 aus dem Stamm B31)/OspA (as 217-273 aus dem Stamm PKo) (SEQ ID NO. 66) sowie zwei lipidierten OspA-Proteinen, lip OspAP/Bo (zusammengesetzt aus OspA (as 1-217 aus dem Stamm PGau)/OspA (as 218-273 aus dem Stamm Bo)) und lipOspAB/P (zusammengesetzt aus OspA (as 1-216 aus dem Stamm B31)/OspA (as 217-273 aus dem Stamm PKo)) immunisiert und Elisa-Tests unterzogen. Die mit dem nicht-lipidierten chimären OspC/OspA-Protein (OspC-OspAB/P) immunisierten Mäuse entwickelten eine Immunantwort gegen das OspA von jedem der Borrelia-Stämme B31 (*Borrelia burgdorferi sensu stricto*), K48 (*Borrelia garinii*) und PGau (*Borrelia afzelii*), welche Immunantwort gleich oder größer war als die gegen die beiden lipidierten OspA-Kontrollproteine (lipOspAP/Bo und lipOspAb/P) erzeugte Immunantwort ([Fig. 24](#)).

[0214] Ähnliche Ergebnisse wie diese wurden mit dem oben beschriebenen protektiven ELISA-Test erhalten. Mit dem nicht-lipidierten chimären OspC/OspA-Protein (OspC-OspAB/P) immunisierte Mäuse entwickelten eine Immunantwort gegen die C-terminale Region des OspA von jedem der Borrelia-Stämme B31 (*Borrelia burgdorferi sensu stricto*), K48 (*Borrelia garinii*) und PGau (*Borrelia afzelii*), welche gleich oder größer war als die gegen die C-terminale Region des OspA aus den beiden lipidierten OspA-Kontrollproteinen (lipOspAP/Bo und lipOspAb/P) erzeugte Immunantwort ([Fig. 25](#)).

[0215] Zusätzlich zu den Vergleichen zwischen den nicht-lipidierten chimären OspC/OspA-Proteinen und den lipidierten OspA-Kontrollproteinen wurden auch Experimente zum Vergleich von nicht-lipidierten chimären OspC/OspA-Proteinen mit einem lipidierten OspC-Kontrollprotein durchgeführt ([Fig. 26](#)). Mäuse, die entweder mit dem nicht-lipidierten chimären OspC/OspA-Protein OspCB31-OspAB31 (zusammengesetzt aus OspC (as 19-211 aus dem Stamm B31)/OspA (as 18-273 aus dem Stamm B31) (SEQ ID NO. 56) oder dem nicht-lipidierten chimären OspC/OspA-Protein OspC2-OspAB31 (zusammengesetzt aus OspC (as 19-204 aus dem Stamm C2)/OspA (as 18-273 aus dem Stamm B31) (SEQ ID NO. 60) immunisiert wurden, entwickelten eine Immunantwort gegen aus dem *Borrelia burgdorferi*-Stamm B31 stammendes OspC, welche der Immunantwort vergleichbar war, die von einem lipidierten OspC-Kontrollprotein (lipOspC-B31 – zusammengesetzt aus OspC (as 1-211 aus dem Stamm B31)) erzeugt wurde ([Fig. 26](#)).

[0216] Somit weisen diese Ergebnisse klar daraufhin, dass nicht-lipidierte chimäre OspC/OspA-Proteine in der Lage sind, Immunantworten gegen OspA und OspC zu induzieren, die der gegen OspA und OspC mit lipidierten OspA- und OspC-Kontrollproteinen erzeugten Immunantwort vergleichbar sind. Der Einsatz der nicht-lipidierten Formen dieser Proteine als Impfstoff-Immungene oder diagnostische Antigene ist höchst wünschenswert, da die Produkt-Ausbeute viel größer ist und die Proteine viel leichter zu reinigen sind. Aus diesen Gründen ist die Produktion dieser Proteine billiger.

[0217] Die chimären OspC/OspA-Proteine der vorliegenden Erfindung sind auch in der Lage, Immunantworten gegen OspA-Proteine zu erzeugen, die von Stämmen stammen, welche nicht im chimären Protein repräsentiert sind. Die mit den chimären OspC/OspA-Proteinen OspCB31-OspAB31 (SEQ ID NO. 56) und OspC2-OspAB31 (SEQ ID NO. 60) immunisierten Mäuse sind nicht nur in der Lage, Immunantworten zu erzeugen, die das vom Stamm 31 (*Borrelia burgdorferi sensu stricto*) stammende OspA erkennen, sondern auch das OspA zu erkennen, das vom Stamm K48 (*Borrelia garinii*) und vom Stamm PGau (*Borrelia afzelii*) stammt ([Fig. 27](#)). Zum Vergleich wurden auch Mäuse mit dem lipidierten chimären OspA-Protein LipOspA K/T (zusammengesetzt aus OspA (as 1-217 aus dem Stamm K48)/OspA (as 218-273 aus dem Stamm Tro)) immunisiert ([Fig. 27](#)).

[0218] Zusätzliche Antikörperantworten gegen ein OspA, das aus den Stämmen B31 (*Borrelia burgdorferi sensu stricto*), K48 (*Borrelia garinii*) und PGau (*Borrelia afzelii*) stammte, werden auch Seren von mit anderen chimären OspC/OspA-Proteinen immunisierten Mäusen dargeboten. So zeigt [Fig. 28](#) ELISA-Ergebnisse von Mäusen, die entweder mit OspCB31-OspAB/P (SEQ ID NO: 66), OspCB31-OspABPBP (SEQ ID NO.: 88) oder OspCB31-OspAB31 (SEQ ID NO: 56) immunisiert wurden. In jedem Falle wurden die Seren aus den immunisierten Mäusen gegen ein OspA getestet, das jeweils von den Stämmen B31 (*Borrelia burgdorferi sensu stricto*), K48 (*Borrelia garinii*) oder PGau (*Borrelia afzelii*) stammte. In allen Fällen wurde eine starke Immunantwort erzeugt ([Fig. 28](#)). Wie bei den zuvor beschriebenen chimären OspC/OspA-Proteinen riefen die drei chimären OspC/OspA-Proteine, die zur Immunisierung der Mäuse in [Fig. 27](#) eingesetzt wurden, auch eine starke Immunantwort gegen die C-terminale Region von OspA hervor, wenn sie mit dem oben beschriebenen protektiven ELISA-Test untersucht wurden ([Fig. 29](#)).

[0219] Die oben beschriebenen Techniken werden auch eingesetzt, um Mäuse zu immunisieren und um die Immunantwort gegen die Proteine mit den veränderten OspA-Polypeptiden der vorliegenden Erfindung serologisch zu charakterisieren.

Zeckenangriff gegen immunisierte Mäuse

[0220] Die wie oben beschrieben immunisierten Mäuse, entweder C3H-J oder JCR, wurden auch einem Angriff von entweder im Laboratorium oder in der freien Natur infizierten Nymphen ausgesetzt. Die immunisierten Mäuse wurden in Isolierkäfige gesetzt und jede Maus erhielt 5–10 Nymphen. Nach 6 Tagen wurden alle Nymphen eingesammelt und nachgezählt. Vier Wochen nach dem Angriff wurde den Mäusen Blut entnommen und die Seren mit Hilfe von im Handel erhältlichen Western-Blot-Streifen für *Borrelia burgdorferi sensu stricto* Stamm 31 (MarDx-Streifen) und/oder *Borrelia garinii* (MRL-Streifen) untersucht.

[0221] Acht Wochen nach dem Angriff wurde den Mäusen Blut entnommen, die Seren wieder mittels Western-Blots untersucht und ausgestanzte Proben aus dem Ohr sowie Proben aus der Blase kultiviert. Als positive Kontrolle wurden Mäuse, die nur wie oben beschrieben mit Aluminiumhydroxid-Adjuvans immunisiert worden waren, dem gleichen Angriff ausgesetzt.

[0222] Die Ergebnisse der Untersuchungen mit dem Zeckenangriff (Tabelle IV) zeigen, dass, während eine Immunisierung mit lipidiertem OspC-Protein nicht in der Lage war, den Mäusen Schutz zu gewähren, was sich durch ein positives Western-Blot-Signal (bei 4 von 5 Mäusen) zu erkennen gab, eine Immunisierung mit zwei unterschiedlichen chimären OspC/OspA-Proteinen (SEQ ID NO. 56 und SEQ ID NO. 62) Schutz gewährte, was durch das Fehlen eines Western-Blot-Signals angezeigt wird (bei 0 von 8 Mäusen und 0 von 3 Mäusen) (Tabelle IV). Die positive Scheinkontrolle zeigte, dass der Angriff durch die Zecken in allen Fällen erfolgreich war, was sich durch ein 100% positives Signal in den Western-Blots zu erkennen gab (Tabelle IV). Die Ergebnisse der Experimente mit dem Zeckenangriff sind in Tabelle IV wiedergegeben.

Tabelle IV. Wirkung einer Impfung auf die Übertragung von *Borrelia* durch Zecken

Impfstoff-Kandidat	Maus	Zeckennymph	Serokonversion (Western-Blots) geimpft	Serokonversion (Western-Blots) Blindversuch
OspC1-OspAB31	C3H-J	Long Island	0+/8	8+/8
OspC2-OspAB31	C3H-J	Long Island	0+/3	4+/4
LipOspC12	ICR	Long Island	4+/5	6+/5

[0223] Die oben beschriebenen Techniken werden auch eingesetzt, um die Fähigkeit von Mäusen zu messen, die mit Proteinen immunisiert worden waren, welche die veränderten OspA-Polypeptide der vorliegenden Erfindung umfassen, um einer Übertragung von *Borrelia* durch Zecken zu widerstehen oder gegen sie zu reagieren.

Beispiel 6 Erzeugung von OspA M1-, M2-, M3-, J1- J2- und J3-Konstrukten mittels ortsgerichteter Mutagenese und PCR

[0224] Alle Konstrukte wurden mit Hilfe des ortsgerichteten Mutagenese-Kits QuikChange von Stratagene hergestellt. Die ortsgerichtete Mutagenese wurde unter Verwendung der Pfu-Turbo-DNA-Polymerase II und einem Temperatur-Cycler durchgeführt. Die Pfu-Turbo-DNA-Polymerase repliziert beide Plasmid-Stränge mit hoher Genauigkeit ohne die mutanten Oligonucleotid-Primer zu verschieben. In dem grundlegenden Verfahren wurde ein doppelsträngiger supercoiled DNA-Vektor (pET 9c für alle Konstrukte) mit einem in Fragen kommenden Insert und zwei die gewünschte(n) Mutation(en) enthaltenden synthetischen Oligonucleotid-Primern eingesetzt. Die zu den Gegensträngen des Vektors jeweils komplementären Oligonucleotid-Primer wurden während des Temperatur-Cyclings von der Pfu-Turbo-DNA-Polymerase verlängert. Der Einbau des Oligonucleotid-Primers erzeugte ein mutiertes Plamid, das versetzt angeordnete Schnittstellen aufwies. Nach dem Temperatur-Cycling wurde das lineare Produkt mit dem Restriktionsenzym Dpn I behandelt, welches für methylierte DNA spezifisch ist. Aus *E. coli*-Stämmen isolierte DNA ist dam-methyliert und daher einem Dpn I-Verdau zugänglich. Der Verdau mit Dpn I zerstörte daher die ursprüngliche Matrizen-DNA und hinterließ nur geschnittene Plasmid-DNA (die nicht methyliert war), welche die gewünschte(n) Mutation(en) enthält. Diese (nur die gewünschte(n) Mutation(en) enthaltende) geschnittene Vektor-DNA wurde sodann in kompetente *E. coli* trans-

formiert, welche auf Antibiotika enthaltenden Platten ausplattiert waren. Die Kolonien, welche das Plasmid (das außer dem veränderten OspA-Polypeptid auch für eine Antibiotika-Resistenz codiert) enthielten, wurden angezüchtet und die Plasmide gereinigt und sequenziert, um zu bestätigen, dass sie die gewünschte(n) Mutation(en) aufwiesen.

1) M1-, M2- und M3-Mutanten

[0225] Die hier beschriebenen Mutationen werden mit Hilfe von Nucleinsäuren (z. B. Polynucleotiden) erzeugt, welche die OspA-Polypeptide von jedem der die Lyme-Krankheit auslösenden *Borrelia*-Stämme, wie z. B. *Borrelia burgdorferi sensu stricto*, *Borrelia afzelii* oder *Borrelia garinii* codieren. Als Beispiel wird unten die Erzeugung der M3-Mutationen in einer als "BPBP" bezeichneten OspA-Chimäre beschrieben. Die Erzeugung des Konstrukts OspA-BPBP-M3 geschah wie folgt: BPBP ist ein chimäres OspA-Polypeptid, in welchem die Reste 1-164 vom OspA von B31, die Reste 165-179 vom OspA von Pko oder PGau, die Reste 180-216 vom OspA von B31 und die Reste 217-273 vom OspA von Pko stammen (wobei die Nummerierung wie in SEQ ID NO: 7 gezeigt erfolgt).

[0226] Der erste Schritt bei der Herstellung des Konstrukts bestand darin, das Konstrukt BPBP-M1 herzustellen. Die M1-Mutation besteht in einer Mutation des Codons 139 (aga) des OspA von der Aminosäure Arginin zu der Aminosäure Methionin (Codon atg). Wie oben beschrieben wurde eine PCR mit einem BPBP als Matrizen-DNA codierenden Polynucleotid und den folgenden Oligonucleotid-Primern durchgeführt:

a) 5' R139M:

5' gaa aaa ata ata aca atg gca gac gga acc 3' (SEQ ID NO: 117).

b) 3' R139M:

5' ggt tcc gtc tgc cat tgt tat tat ttt ttc 3' (SEQ ID NO: 118).

[0227] Die PCR enthielt auch einen Reaktionspuffer, 10 ng der BPBP-DNA-Matrize, 125 ng von jedem Oligonucleotid-Primer und ein dNTP-Mix. Die Parameter für die PCR waren wie in Tabelle V angegeben.

Tabelle V. Parameter für die PCR

Segment	Zyklen	Temperatur	Zeit
1	1	95°C	30 sec.
2	18	95°C	30 sec.
3		50°C	1 min.
4		68°C	12 min.

[0228] Nach der PCR wurde das Produkt in XL1-Blau kompetente Zellen von *E. coli* transformiert. Die auf den selektiven (Kanamycin enthaltenden) Agar-Platten gebildeten Kolonien wurden angezüchtet und die Plasmide gereinigt und sequenziert, um zu bestätigen, dass sie die gewünschte Mutation aufwiesen. Das Konstrukt BPBP-M1 wurde sodann als Matrize benutzt, um das Plasmid BPBP-M2 herzustellen, welches zusätzlich zu der R139M-Mutation auch eine Mutation enthält, die das Codon für Glutaminsäure (gag) an Position 160 zum Codon (tat) umwandelt, welches Tyrosin codiert. Die zur Erzeugung dieses Plasmids eingesetzten Oligonucleotid-Primer waren:

a) 5' E160Y

5' gga aaa gct aaa tat gtt tta aaa ggc 3' (SEQ ID NO: 119)

b) 3' E160Y

5' gcc ttt taa aac ata ttt agc ttt tcc 3' (SEQ ID NO: 120).

[0229] Die Parameter für die PCR waren wie in Tabelle VII angegeben. Die abschließende Mutation M3, wel-

che einen Lysin-Rest an Position 189 in einen Methionin-Rest verwandelte, wurde mit Hilfe von BPBP-M2 als DNA-Matrize durchgeführt. Die zur Erzeugung dieses Plasmids eingesetzten Oligonucleotid-Primer waren:

a) 5' K189M

5' gtt act tta agc atg aat att tca aaa tc 3' (SEQ ID NO: 121)

b) 3' K189M

5' ga ttt tga aat att cat gct taa agt aac 3' (SEQ ID NO: 122).

[0230] Diese abschließende Mutation ergab das gewünschte Konstrukt BPBP M3.

2) J1-, J2- und J3-Mutanten

[0231] Die J1-, J2- und J3-Mutanten wurden unter Verwendung der gleichen Vorschrift wie für die Erzeugung der M1-, M2- und M3-Mutanten beschrieben hergestellt. Derartige Mutanten lassen sich herstellen, indem Nucleinsäuren (z. B. Polynucleotide) eingesetzt werden, welche die OspA-Polypeptid-Fragmente von jedem der die Lyme-Krankheit auslösenden Borrelia-Stämme, wie z. B. Borrelia burgdorferi sensu stricto, Borrelia afzelii oder Borrelia garinii codieren.

[0232] Die Oligonucleotid-Primer, welche zur Erzeugung der J1-Mutation verwendet wurden (welche eine Y165F-Mutation (Codon tat zu ttt) und eine V166T-Mutation (Codon gtt zu act) enthalten) waren wie folgt:

a) 5' B31 YV-FT

5' gag gtt tta aaa ggc ttt act ctt gaa gga act c 3' (SEQ ID NO: 123)

b) 3' B31 YV-FT

5' gag ttc ctt caa gag taa agc ctt tta aaa cct g 3' (SEQ ID NO: 124).

[0233] Die Oligonucleotid-Primer, die zur Erzeugung der J2-Mutation eingesetzt wurden (welche eine T170K-Mutation (Codon act zu aag) enthält), waren wie folgt:

a) 5' B31 T-K

5' tct tga agg aaa gct aac tgc tg 3' (SEQ ID NO: 125)

b) 3' B31 T-K

5' cag cag tta gct ttc ctt caa ga 3' (SEQ ID NO: 126).

[0234] Zur Erzeugung der J3-Mutante (welche eine Y165F-Mutation (Codon tat zu ttt), eine V166T-Mutation (Codon gtt zu act) und eine T170K-Mutation (Codon act zu aag) enthält) wurde die die J1-Mutationen enthaltende Matrize mit den Oligonucleotid-Primern zur Erzeugung der J2-Mutationen (5' B31 T-K (SEQ ID NO: 125) und 3' B31 T-K (SEQ ID NO: 126)) eingesetzt.

[0235] Die hier beschriebenen OspA-Polypeptide werden exprimiert, zur Immunisierung von Mäusen eingesetzt und wie in den obigen Untersuchungen beschrieben mit Hilfe eines ELISA charakterisiert.

<110> Research Foundation of the State University of New York
 Brookhaven Sciences Associates, LLC
 University of Rochester
 Benjamin J. Luft
 John J. Dunn
 Catherine L. Lawson
 Shohei Koide

<120> Verändertes OspA von Barrella burgdorferi

<130> 2631.2001005

<140> 01 964 163.8

<141> 2001-08-17

<150> PCT/US01/25852

<151> 2001-08-17

<150> US 60/226,484

<151> 2000-08-18

<160> 130

<170> FastSEQ for Windows Version 4.0

<210> 1

<211> 23

<212> DNA

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Oligonucleotid-Primer

<400> 1

cttaatgact ctgacactag tgc

23

<210> 2

<211> 30

<212> DNA

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Oligonucleotid-Primer

<400> 2

gctactaaaa aaaccgggaa atggaattca

30

<210> 3

<211> 33

<212> DNA

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Oligonucleotid-Primer

<400> 3

gcagcttggg attcaaaaac atccacttta aca

33

<210> 4
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> Oligonucleotid-Primer

<400> 4
 ggagaatata ttatgaaa 18

<210> 5
 <211> 17
 <212> DNA
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> Oligonucleotid-Primer

<400> 5
 ctccttattt taaagcg 17

<210> 6
 <211> 822
 <212> DNA
 <213> Borrelia burgdorferi

<220>
 <221> CDS
 <222> (1)...(822)

<400> 6
 atg aaa aaa tat tta ttg gga ata ggt cta ata tta gcc tta ata gca 48
 Met Lys Lys Tyr Leu Leu Gly Ile Gly Leu Ile Leu Ala Leu Ile Ala
 1 5 10 15

tgt aag caa aat gtt agc agc ctt gac gag aaa aac agc gtt tca gta 96
 Cys Lys Gln Asn Val Ser Ser Leu Asp Glu Lys Asn Ser Val Ser Val
 20 25 30

gat ttg cct ggt gaa atg aaa gtt ctt gta agc aaa gaa aaa aac aaa 144
 Asp Leu Pro Gly Glu Met Lys Val Leu Val Ser Lys Glu Lys Asn Lys
 35 40 45

gac ggc aag tac gat cta att gca aca gta gac aag ctt gag ctt aaa 192
 Asp Gly Lys Tyr Asp Leu Ile Ala Thr Val Asp Lys Leu Glu Leu Lys
 50 55 60

gga act tct gat aaa aac aat gga tct gga gta ctt gaa ggc gta aaa 240
 Gly Thr Ser Asp Lys Asn Asn Gly Ser Gly Val Leu Glu Gly Val Lys
 65 70 75 80

gct gac aaa agt aaa gta aaa tta aca att tct gac gat cta ggt caa 288
 Ala Asp Lys Ser Lys Val Lys Leu Thr Ile Ser Asp Asp Leu Gly Gln
 85 90 95

acc aca ctt gaa gtt ttc aaa gaa gat ggc aaa aca cta gta tca aaa 336
 Thr Thr Leu Glu Val Phe Lys Glu Asp Gly Lys Thr Leu Val Ser Lys
 100 105 110

aaa gta act tcc aaa gac aag tca tca aca gaa gaa aaa ttc aat gaa 384
 Lys Val Thr Ser Lys Asp Lys Ser Ser Thr Glu Glu Lys Phe Asn Glu
 115 120 125

 aaa ggt gaa gta tct gaa aaa ata ata aca aga gca gac gga acc aga 432
 Lys Gly Glu Val Ser Glu Lys Ile Ile Thr Arg Ala Asp Gly Thr Arg
 130 135 140

 ctt gaa tac aca gga att aaa agc gat gga tct gga aaa gct aaa gag 480
 Leu Glu Tyr Thr Gly Ile Lys Ser Asp Gly Ser Gly Lys Ala Lys Glu
 145 150 155 160

 gtt tta aaa ggc tat gtt ctt gaa gga act cta act gct gaa aaa aca 528
 Val Leu Lys Gly Tyr Val Leu Glu Gly Thr Leu Thr Ala Glu Lys Thr
 165 170 175

 aca ttg gtg gtt aaa gaa gga act gtt act tta agc aaa aat att tca 576
 Thr Leu Val Val Lys Glu Gly Thr Val Thr Leu Ser Lys Asn Ile Ser
 180 185 190

 aaa tct ggg gaa gtt tca gtt gaa ctt aat gac act gac agt agt gct 624
 Lys Ser Gly Glu Val Ser Val Glu Leu Asn Asp Thr Asp Ser Ser Ala
 195 200 205

 gct act aaa aaa act gca gct tgg aat tca ggc act tca act tta aca 672
 Ala Thr Lys Lys Thr Ala Ala Trp Asn Ser Gly Thr Ser Thr Leu Thr
 210 215 220

 att act gta aac agt aaa aaa act aaa gac ctt gtg ttt aca aaa gaa 720
 Ile Thr Val Asn Ser Lys Lys Thr Lys Asp Leu Val Phe Thr Lys Glu
 225 230 235 240

 aac aca att aca gta caa caa tac gac tca aat ggc acc aaa tta gag 768
 Asn Thr Ile Thr Val Gln Gln Tyr Asp Ser Asn Gly Thr Lys Leu Glu
 245 250 255

 ggg tca gca gtt gaa att aca aaa ctt gat gaa att aaa aac gct tta 816
 Gly Ser Ala Val Glu Ile Thr Lys Leu Asp Glu Ile Lys Asn Ala Leu
 260 265 270

 aaa taa 822
 Lys *

<210> 7

<211> 273

<212> PRT

<213> *Borrelia burgdorferi*

<400> 7

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

Ala Asp Lys Ser Lys Val Lys Leu Thr Ile Ser Asp Asp Leu Gly Gln
 85 90 95
 Thr Thr Leu Glu Val Phe Lys Glu Asp Gly Lys Thr Leu Val Ser Lys
 100 105 110
 Lys Val Thr Ser Lys Asp Lys Ser Ser Thr Glu Glu Lys Phe Asn Glu
 115 120 125
 Lys Gly Glu Val Ser Glu Lys Ile Ile Thr Arg Ala Asp Gly Thr Arg
 130 135 140
 Leu Glu Tyr Thr Gly Ile Lys Ser Asp Gly Ser Gly Lys Ala Lys Glu
 145 150 155 160
 Val Leu Lys Gly Tyr Val Leu Glu Gly Thr Leu Thr Ala Glu Lys Thr
 165 170 175
 Thr Leu Val Val Lys Glu Gly Thr Val Thr Leu Ser Lys Asn Ile Ser
 180 185 190
 Lys Ser Gly Glu Val Ser Val Glu Leu Asn Asp Thr Asp Ser Ser Ala
 195 200 205
 Ala Thr Lys Lys Thr Ala Ala Trp Asn Ser Gly Thr Ser Thr Leu Thr
 210 215 220
 Ile Thr Val Asn Ser Lys Lys Thr Lys Asp Leu Val Phe Thr Lys Glu
 225 230 235 240
 Asn Thr Ile Thr Val Gln Gln Tyr Asp Ser Asn Gly Thr Lys Leu Glu
 245 250 255
 Gly Ser Ala Val Glu Ile Thr Lys Leu Asp Glu Ile Lys Asn Ala Leu
 260 265 270
 Lys

<210> 8
 <211> 825
 <212> DNA
 <213> *Borrelia burgdorferi*

<220>
 <221> CDS
 <222> (1)...(825)

<400> 8
 atg aaa aaa tat tta ttg gga ata ggt cta ata tta gcc tta ata gca 48
 Met Lys Lys Tyr Leu Leu Gly Ile Gly Leu Ile Leu Ala Leu Ile Ala
 1 5 10 15
 tgt aag caa aat gtt agc agc ctt gat gaa aaa aat agc gtt tca gta 96
 Cys Lys Gln Asn Val Ser Ser Leu Asp Glu Lys Asn Ser Val Ser Val
 20 25 30
 gat tta cct ggt gga atg aca gtt ctt gta agt aaa gaa aaa gac aaa 144
 Asp Leu Pro Gly Gly Met Thr Val Leu Val Ser Lys Glu Lys Asp Lys
 35 40 45
 gac ggt aaa tac agt cta gag gca aca gta gac aag ctt gag ctt aaa 192
 Asp Gly Lys Tyr Ser Leu Glu Ala Thr Val Asp Lys Leu Glu Leu Lys
 50 55 60
 gga act tct gat aaa aac aac ggt tct gga aca ctt gaa ggt gaa aaa 240
 Gly Thr Ser Asp Lys Asn Asn Gly Ser Gly Thr Leu Glu Gly Glu Lys
 65 70 75 80
 act gac aaa agt aaa gta aaa tta aca att gct gat gac cta agt caa 288
 Thr Asp Lys Ser Lys Val Lys Leu Thr Ile Ala Asp Asp Leu Ser Gln
 85 90 95

act aaa ttt gaa att ttc aaa gaa gat gcc aaa aca tta gta tca aaa 336
 Thr Lys Phe Glu Ile Phe Lys Glu Asp Ala Lys Thr Leu Val Ser Lys
 100 105 110

aaa gta acc ctt aaa gac aag tca tca aca gaa gaa aaa ttc aac gaa 384
 Lys Val Thr Leu Lys Asp Lys Ser Ser Thr Glu Glu Lys Phe Asn Glu
 115 120 125

aag ggt gaa aca tct gaa aaa aca ata gta aga gca aat gga acc aga 432
 Lys Gly Glu Thr Ser Glu Lys Thr Ile Val Arg Ala Asn Gly Thr Arg
 130 135 140

ctt gaa tac aca gac ata aaa agc gat gga tcc gga aaa gct aaa gaa 480
 Leu Glu Tyr Thr Asp Ile Lys Ser Asp Gly Ser Gly Lys Ala Lys Glu
 145 150 155 160

gtt tta aaa gac ttt act ctt gaa gga act cta gct gct gac ggc aaa 528
 Val Leu Lys Asp Phe Thr Leu Glu Gly Thr Leu Ala Ala Asp Gly Lys
 165 170 175

aca aca ttg aaa gtt aca gaa ggc act gtt gtt tta agc aag aac att 576
 Thr Thr Leu Lys Val Thr Glu Gly Thr Val Val Leu Ser Lys Asn Ile
 180 185 190

tta aaa tcc gga gaa ata aca gtt gca ctt gat gac tct gac act act 624
 Leu Lys Ser Gly Glu Ile Thr Val Ala Leu Asp Asp Ser Asp Thr Thr
 195 200 205

cag gct act aaa aaa act gga aaa tgg gat tca aaa act tcc act tta 672
 Gln Ala Thr Lys Lys Thr Gly Lys Trp Asp Ser Lys Thr Ser Thr Leu
 210 215 220

aca att agt gtg aat agc caa aaa acc aaa aac ctt gta ttc aca aaa 720
 Thr Ile Ser Val Asn Ser Gln Lys Thr Lys Asn Leu Val Phe Thr Lys
 225 230 235 240

gaa gac aca ata aca gta caa aaa tac gac tca gca ggc acc aat cta 768
 Glu Asp Thr Ile Thr Val Gln Lys Tyr Asp Ser Ala Gly Thr Asn Leu
 245 250 255

gaa ggc aaa gca gtc gaa att aca aca ctt aaa gaa ctt aaa aac gct 816
 Glu Gly Lys Ala Val Glu Ile Thr Thr Leu Lys Glu Leu Lys Asn Ala
 260 265 270

tta aaa taa 825
 Leu Lys *

<210> 9
 <211> 274
 <212> PRT
 <213> *Borrelia burgdorferi*

<400> 9
 Met Lys Lys Tyr Leu Leu Gly Ile Gly Leu Ile Leu Ala Leu Ile Ala
 1 5 10 15
 Cys Lys Gln Asn Val Ser Ser Leu Asp Glu Lys Asn Ser Val Ser Val
 20 25 30
 Asp Leu Pro Gly Gly Met Thr Val Leu Val Ser Lys Glu Lys Asp Lys

```

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

```

<210> 10
 <211> 822
 <212> DNA
 <213> Borrelia burgdorferi

<220>
 <221> CDS
 <222> (1)...(822)

```

<400> 10
atg aaa aaa tat tta ttg gga ata ggt cta ata tta gcc tta ata gca 48
Met Lys Lys Tyr Leu Leu Gly Ile Gly Leu Ile Leu Ala Leu Ile Ala
  1              5              10              15

tgc aag caa aat gtt agc agc ctt gat gaa aaa aac agc gct tca gta 96
Cys Lys Gln Asn Val Ser Ser Leu Asp Glu Lys Asn Ser Ala Ser Val
      20              25              30

gat ttg cct ggt gag atg aaa gtt ctt gta agt aaa gaa aaa gac aaa 144
Asp Leu Pro Gly Glu Met Lys Val Leu Val Ser Lys Glu Lys Asp Lys
      35              40              45

gac ggt aag tac agt cta aag gca aca gta gac aag att gag cta aaa 192
Asp Gly Lys Tyr Ser Leu Lys Ala Thr Val Asp Lys Ile Glu Leu Lys
      50              55              60

gga act tct gat aaa gac aat ggt tct gga gtg ctt gaa ggt aca aaa 240
Gly Thr Ser Asp Lys Asp Asn Gly Ser Gly Val Leu Glu Gly Thr Lys

```

65	70	75	80	
gat gac aaa agt	aaa gca aaa tta aca	att gct gac gat cta	agt aaa	288
Asp Asp Lys Ser	Lys Ala Lys Leu Thr	Ile Ala Asp Asp Leu	Ser Lys	
	85	90	95	
acc aca ttc gaa	ctt tta aaa gaa gat	ggc aaa aca tta	gtg tca aga	336
Thr Thr Phe Glu	Leu Leu Lys Glu Asp	Gly Lys Thr Leu	Val Ser Arg	
	100	105	110	
aaa gta agt tct	aga gac aaa aca tca	aca gat gaa atg	ttc aat gaa	384
Lys Val Ser Ser	Arg Asp Lys Thr Ser	Thr Asp Glu Met	Phe Asn Glu	
	115	120	125	
aaa ggt gaa ttg	tct gca aaa acc atg	aca aga gaa aat	gga acc aaa	432
Lys Gly Glu Leu	Ser Ala Lys Thr Met	Thr Arg Glu Asn	Gly Thr Lys	
	130	135	140	
ctt gaa tat aca	gaa atg aaa agc gat	gga acc gga aaa	gct aaa gaa	480
Leu Glu Tyr Thr	Glu Met Lys Ser Asp	Gly Thr Gly Lys	Ala Lys Glu	
	145	150	155	160
gtt tta aaa aag	ttt act ctt gaa gga	aaa gta gct aat	gat aaa gta	528
Val Leu Lys Lys	Phe Thr Leu Glu Gly	Lys Val Ala Asn	Asp Lys Val	
	165	170	175	
aca ttg gaa gta	aaa gaa gga acc gtt	act tta agt aag	gaa att gca	576
Thr Leu Glu Val	Lys Glu Gly Thr Val	Thr Leu Ser Lys	Glu Ile Ala	
	180	185	190	
aaa tct gga gaa	gta aca gtt gct ctt	aat gac act aac	act act cag	624
Lys Ser Gly Glu	Val Thr Val Ala Leu	Asn Asp Thr Asn	Thr Thr Gln	
	195	200	205	
gct act aaa aaa	act ggc gca tgg gat	tca aaa act tct	act tta aca	672
Ala Thr Lys Lys	Thr Gly Ala Trp Asp	Ser Lys Thr Ser	Thr Leu Thr	
	210	215	220	
att agt gtt aac	agc aaa aaa act aca	caa ctt gtg ttt	act aaa caa	720
Ile Ser Val Asn	Ser Lys Lys Thr Thr	Gln Leu Val Phe	Thr Lys Gln	
	225	230	235	240
tac aca ata act	gta aaa caa tac gac	tcc gca ggt acc	aat tta gaa	768
Tyr Thr Ile Thr	Val Lys Gln Tyr Asp	Ser Ala Gly Thr	Asn Leu Glu	
	245	250	255	
ggc aca gca gtc	gaa att aaa aca ctt	gat gaa ctt aaa	aac gct tta	816
Gly Thr Ala Val	Glu Ile Lys Thr Leu	Asp Glu Leu Lys	Asn Ala Leu	
	260	265	270	
aaa taa				822
Lys *				

<210> 11

<211> 273

<212> PRT

<213> Borrelia burgdorferi

<400> 11

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

<210> 12
 <211> 819
 <212> DNA
 <213> *Borrelia burgdorferi*

<220>
 <221> CDS
 <222> (1)...(819)

<400> 12
 atg aaa aaa tat tta ttg gga ata ggt cta ata tta gct tta ata gca 48
 Met Lys Lys Tyr Leu Leu Gly Ile Gly Leu Ile Leu Ala Leu Ile Ala
 1 5 10 15
 tgt aag caa aat gtt agc agc ctt gac gag aaa aac agc gtt tca gta 96
 Cys Lys Gln Asn Val Ser Ser Leu Asp Glu Lys Asn Ser Val Ser Val
 20 25 30
 gat ttg cct ggt gaa atg aaa gtt ctt gta agc aaa gaa aaa gac aaa 144
 Asp Leu Pro Gly Glu Met Lys Val Leu Val Ser Lys Glu Lys Asp Lys
 35 40 45
 gac ggc aag tac agt cta atg gca aca gta gac aag ctt gag ctt aaa 192

Asp	Gly	Lys	Tyr	Ser	Leu	Met	Ala	Thr	Val	Asp	Lys	Leu	Glu	Leu	Lys		
	50					55					60						
gga	aca	tct	gat	aaa	aac	aat	gga	tct	ggg	gtg	ctt	gaa	ggc	gta	aaa	240	
Gly	Thr	Ser	Asp	Lys	Asn	Asn	Gly	Ser	Gly	Val	Leu	Glu	Gly	Val	Lys	80	
	65				70					75							
gct	gac	aaa	agc	aaa	gta	aaa	tta	aca	gtt	tct	gac	gat	cta	agc	aca	288	
Ala	Asp	Lys	Ser	Lys	Val	Lys	Leu	Thr	Val	Ser	Asp	Asp	Leu	Ser	Thr	95	
				85					90								
acc	aca	ctt	gaa	gtt	tta	aaa	gaa	gat	ggc	aaa	aca	tta	gtg	tca	aaa	336	
Thr	Thr	Leu	Glu	Val	Leu	Lys	Glu	Asp	Gly	Lys	Thr	Leu	Val	Ser	Lys	110	
			100					105					110				
aaa	aga	act	tct	aaa	gat	aag	tca	tca	aca	gaa	gaa	aag	ttc	aat	gaa	384	
Lys	Arg	Thr	Ser	Lys	Asp	Lys	Ser	Ser	Thr	Glu	Glu	Lys	Phe	Asn	Glu	125	
		115					120					125					
aaa	ggc	gaa	tta	gtt	gaa	aaa	ata	atg	gca	aga	gca	aac	gga	acc	ata	432	
Lys	Gly	Glu	Leu	Val	Glu	Lys	Ile	Met	Ala	Arg	Ala	Asn	Gly	Thr	Ile	140	
	130					135					140						
ctt	gaa	tac	aca	gga	att	aaa	agc	gat	gga	tcc	gga	aaa	gct	aaa	gaa	480	
Leu	Glu	Tyr	Thr	Gly	Ile	Lys	Ser	Asp	Gly	Ser	Gly	Lys	Ala	Lys	Glu	160	
	145				150					155							
act	tta	aaa	gaa	tat	gtt	ctt	gaa	gga	act	cta	act	gct	gaa	aaa	gca	528	
Thr	Leu	Lys	Glu	Tyr	Val	Leu	Glu	Gly	Thr	Leu	Thr	Ala	Glu	Lys	Ala	175	
				165					170								
aca	ttg	gtg	gtt	aaa	gaa	gga	act	gtt	act	tta	agt	aag	cac	att	tca	576	
Thr	Leu	Val	Val	Lys	Glu	Gly	Thr	Val	Thr	Leu	Ser	Lys	His	Ile	Ser	190	
			180					185									
aaa	tct	gga	gaa	gta	aca	gct	gaa	ctt	aat	gac	act	gac	agt	act	caa	624	
Lys	Ser	Gly	Glu	Val	Thr	Ala	Glu	Leu	Asn	Asp	Thr	Asp	Ser	Thr	Gln	205	
		195					200					205					
gct	act	aaa	aaa	act	ggg	aaa	tgg	gat	gca	ggc	act	tca	act	tta	aca	672	
Ala	Thr	Lys	Lys	Thr	Gly	Lys	Trp	Asp	Ala	Gly	Thr	Ser	Thr	Leu	Thr	220	
	210					215					220						
att	act	gta	aac	aac	aaa	aaa	act	aaa	gcc	ctt	gta	ttt	aca	aaa	caa	720	
Ile	Thr	Val	Asn	Asn	Lys	Lys	Thr	Lys	Ala	Leu	Val	Phe	Thr	Lys	Gln	240	
	225				230					235							
gac	aca	att	aca	tca	caa	aaa	tac	gac	tca	gca	gga	acc	aac	ttg	gaa	768	
Asp	Thr	Ile	Thr	Ser	Gln	Lys	Tyr	Asp	Ser	Ala	Gly	Thr	Asn	Leu	Glu	255	
				245					250								
ggc	aca	gca	gtc	gaa	att	aaa	aca	ctt	gat	gaa	ctt	aaa	aac	gct	tta	816	
Gly	Thr	Ala	Val	Glu	Ile	Lys	Thr	Leu	Asp	Glu	Leu	Lys	Asn	Ala	Leu	270	
			260					265						270			
aga																819	
Arg																	

<210> 13

<211> 273
 <212> PRT
 <213> Borrelia burgdorferi

<400> 13
 Met Lys Lys Tyr Leu Leu Gly Ile Gly Leu Ile Leu Ala Leu Ile Ala
 1 5 10 15
 Cys Lys Gln Asn Val Ser Ser Leu Asp Glu Lys Asn Ser Val Ser Val
 20 25 30
 Asp Leu Pro Gly Glu Met Lys Val Leu Val Ser Lys Glu Lys Asp Lys
 35 40 45
 Asp Gly Lys Tyr Ser Leu Met Ala Thr Val Asp Lys Leu Glu Leu Lys
 50 55 60
 Gly Thr Ser Asp Lys Asn Asn Gly Ser Gly Val Leu Glu Gly Val Lys
 65 70 75 80
 Ala Asp Lys Ser Lys Val Lys Leu Thr Val Ser Asp Asp Leu Ser Thr
 85 90 95
 Thr Thr Leu Glu Val Leu Lys Glu Asp Gly Lys Thr Leu Val Ser Lys
 100 105 110
 Lys Arg Thr Ser Lys Asp Lys Ser Ser Thr Glu Glu Lys Phe Asn Glu
 115 120 125
 Lys Gly Glu Leu Val Glu Lys Ile Met Ala Arg Ala Asn Gly Thr Ile
 130 135 140
 Leu Glu Tyr Thr Gly Ile Lys Ser Asp Gly Ser Gly Lys Ala Lys Glu
 145 150 155 160
 Thr Leu Lys Glu Tyr Val Leu Glu Gly Thr Leu Thr Ala Glu Lys Ala
 165 170 175
 Thr Leu Val Val Lys Glu Gly Thr Val Thr Leu Ser Lys His Ile Ser
 180 185 190
 Lys Ser Gly Glu Val Thr Ala Glu Leu Asn Asp Thr Asp Ser Thr Gln
 195 200 205
 Ala Thr Lys Lys Thr Gly Lys Trp Asp Ala Gly Thr Ser Thr Leu Thr
 210 215 220
 Ile Thr Val Asn Asn Lys Lys Thr Lys Ala Leu Val Phe Thr Lys Gln
 225 230 235 240
 Asp Thr Ile Thr Ser Gln Lys Tyr Asp Ser Ala Gly Thr Asn Leu Glu
 245 250 255
 Gly Thr Ala Val Glu Ile Lys Thr Leu Asp Glu Leu Lys Asn Ala Leu
 260 265 270
 Arg

<210> 14
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> Oligonucleotid-Primer

<400> 14
 gtctgcaaaa accatgacaa g

21

<210> 15
 <211> 22
 <212> DNA
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> Oligonucleotid-Primer

<400> 15
 gtcacccaaca gaagaaaaat tc 22

<210> 16
 <211> 30
 <212> DNA
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> Oligonucleotid-Primer

<400> 16
 ccggatccat atgaaaaaat atttattggg 30

<210> 17
 <211> 32
 <212> DNA
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> Oligonucleotid-Primer

<400> 17
 ccgggatcca tatggctaag caaaatgta gc 32

<210> 18
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> Oligonucleotid-Primer

<400> 18
 gcgttcaagt actccaga 18

<210> 19
 <211> 27
 <212> DNA
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> Oligonucleotid-Primer

<400> 19
 gatattaga tcttatttta aagcgtt 27

<210> 20
 <211> 31
 <212> DNA
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> Oligonucleotid-Primer

<400> 20
 ggatccggtg accttttaaa gcgtttttaa t 31

<210> 21
 <211> 825

<212> DNA

<213> *Borrelia burgdorferi*

<400> 21

```

atgaaaaaat atttattggg aataggtcta atattagcct taatagcatg taagcaaaat 60
gttagcagcc ttgatgaaaa aaatagcgtt tcagtagatt tacctggtgg aatgacagtt 120
cttgtaagta aagaaaaaga caaagacggt aaatacagtc tagaggcaac agtagacaag 180
cttgagctta aaggaacttc tgataaaaaac aacggttctg gaacacttga aggtgaaaaa 240
actgacaaaa gtaaagtaaa atcaacaatt gctgatgacc taagtcaaac taatttgaa 300
atthtcaaaag aagatggcaa aacattagta tcaaaaaaag taacccttaa agacaagtca 360
tcaacagaag aaaaattcaa cggaaagggt gaaacatctg aaaaaacaat agtaagagca 420
aatggaacca gacttgaata cacagacata aaaagcgtg gatccgaaa agctaagaa 480
gttttaaaaag actttactct tgaaggaact cttagctgctg acggcaaaac aacattgaa 540
gttacagaag gcactgttgt ttaagcaag aacattttaa aatccggaga aataacagct 600
gcacttgatg actctgacac tactcgggct actaaaaaaa ctggaaaatg ggattcaaag 660
acttccactt taacaattag tgtgaatagc caaaaacca aaaaccttgt attcacaaaa 720
gaagacacaa taacagtaca aagatacgac tcagcaggca ccaatctaga aggcaaaagca 780
gtcgaatta caacacttaa agaacttaa aacgctttaa aataa 825

```

<210> 22

<211> 824

<212> DNA

<213> *Borrelia burgdorferi*

<400> 22

```

atgaaaaaat atttattggg aataggtcta atattagcat taatagcatg taagcaaaat 60
gttagcagcc ttgatgaaaa aaatagcgtt tcagtagatt tacctggtgg aatgcaagtt 120
cttgtaagta aagaaaaaga caaagatggt aaatacagtc taatggcaac agtagacaag 180
cttgagctta aaggaacttc tgataaaaaac aacggttctg gaacacttga aggtgaaaaa 240
actgacaaaa gtaaagcaaa attaacaatt gctgaggatc taagtataaac cacatttgaa 300
atcttcaaaag aagatggcaa aacattagta tcaaaaaaag taacccttaa agacaagtca 360
tcaacagaag aaaaattcaa cgcaagggtt gaagcatctg aaaaaacaat agtaagagca 420
aatggaacca gacttgaata cacagacata aaaagcgata aaaccggaaa agctaagaa 480
gttttaaaaag actttgctct tgaaggaact cttagctgctg acggcaaaac aacattaaa 540
gttacagaag gcactgttgt ttaagcaaa cacatttcaa actctggaga aataacagtt 600
gagcttaatg actctgacac tactcaggct actaaaaaaa ctggaacatg ggattcaaag 660
acttccactt taacaattag tgtgaatagc cgaaaaacca aaaaccttgt attcacaaaa 720
gaagacacaa taacagtaca aaaatcgac tcagcaggca ccaatctaga aggcaaaagca 780
gtcgaatta caacgcttaa agaacttaa gatgctttaa aata 824

```

<210> 23

<211> 821

<212> DNA

<213> *Borrelia burgdorferi*

<400> 23

```

atgaaaaaat atttattggg aataggtcta atattagcct taatagcatg caagcaaaat 60
gttagcagcc ttgatgaaaa aaacagcgtt tcagtagatt tgctggtga gatgaaagtt 120
cttgtaagta aagaaaaaga caaagacggt aagtacagtc taaaggcaac agtagacaag 180
attgagctaa aaggaacttc tgataaagac aatggttctg ggggtgcttga aggtacaaaa 240
gatgacaaaa gtaaagcaaa attaacaatt gctgacgatc taggtataaac cacattcgaa 300
cttttcaaaag aagatggcaa aacattagtg tcaagaaaag taagttctaa agacaaaaca 360
tcaacagatg aatgttcaa tgaaaaaggt gaattgtctg caaaaacat gacaagagaa 420
aatggaacca aacttgaata tacagaaatg aaaagcgtg gaaccggaaa agctaagaa 480
gttttaaaaag actttactct tgaaggaaaa gttagctaatg ataaagtaac attggaagta 540
aaagaaggaa ccgttacttt aagtaaggaa attgcaaaat ctggagaagt aacagttgct 600
cttaattgaca ctaacactac tcaggctact aaaaaaactg gcgcatggga ttcaaaaact 660
tctactttaa caattagtgt taacagcaaa aaaactacac aacttgtgtt tactaaacaa 720
gacacaataa ctgtacaaaa atacgactcc gcaggtaaca atttagaagg cacagcagtc 780
gaaattaaaa cacttgatga acttaaaaac gctttaaast a 821

```

<210> 24
 <211> 821
 <212> DNA
 <213> *Borrelia burgdorferi*

<400> 24

```
atgaaaaaat atttattggg aataggtcta atattagcct taatagcatg caagcaaaat 60
gttagcagcc ttgatgaaaa aaacagcgct tcagtagatt tgcctggtga gattaaagtt 120
cttgtaagta aagaaaaaga caaagacggt aagtacagtc taaaggcaac agtagacaag 180
attgagctaa aaggaacttc tgataaagac aatggttctg gagtgcttga aggtacaaaa 240
gatgacaaaa gtaaagcaaa attaacaatt gctgacgac taagtaaaac cacattcgaa 300
cttttcaaag aagatggcaa aacattagt tcaagaaaag taagttctaa agacaaaaca 360
tcaacagatg aaatgttcaa tgaaaaaggt gaattgtctg caaaaacccat gacaagagaa 420
aatggaacca aacttgaata tacagaaatg aaaagcgatg gaaccggaaa agctaaagaa 480
gttttaaaaa actttactct tgaaggaaaa gttagctaag ataaagtaac attggaagta 540
aaagaaggaa ccgttacttt aagtaaggaa attgcaaaat ctggagaagt aacagttgct 600
cttaatgaca ctaacactac tcaggctact aaaaaaactg gcgcatggga ttcaaaaact 660
tctactttaa caattagtgt taacagtaaa aaaactacac aacttgtgtt tactaaacaa 720
gacacaataa ctgtacaaaa atacgactcc gcaggtacca atttagaagg cacagcagtc 780
gaaatataaa cacttgatga acttaaaaac gcttataaat a 821
```

<210> 25
 <211> 821
 <212> DNA
 <213> *Borrelia burgdorferi*

<400> 25

```
atgaaaaaat atttattggg aataggtcta atattagcct taatagcatg caagcaaaat 60
gttagcagcc ttgatgaaaa aaacagcgct tcagtagatt tgcctggtga gatgaaagtt 120
cttgtaagta aagaaaaaga caaagacggt aagtacagtc taaaggcaac agtagacaag 180
attgagctaa aaggaacttc tgataaagac aatggttctg gggtgcttga aggtacaaaa 240
gatgacaaaa gtaaagcaaa attaacaatt gctgacgac taggtaaaac cacattcgaa 300
cttttcaaag aagatggcaa aacattagt tcaagaaaag taagttctaa agacaaaaca 360
tcaacagatg aaatgttcaa tgaaaaaggt gaattgtctg caaaaacccat gacaagagaa 420
aatggaacca aacttgaata tacagaaatg aaaagcgatg gaaccggaaa agctaaagaa 480
gttttaaaaa actttactct tgaaggaaaa gttagctaag ataaagtaac attggaagta 540
aaagaaggaa ccgttacttt aagtaaggaa attgcaaaat ctggagaagt aacagttgct 600
cttaatgaca ctaacactac tcaggctact aaaaaaactg gcgcatggga ttcaaaaact 660
tctactttaa caattagtgt taacagcaaa aaaactacac aacttgtgtt tactaaacaa 720
gacacaataa ctgtacaaaa atacgactcc gcaggtacca atttagaagg cacagcagtc 780
gaaatataaa cacttgatga acttaaaaac gcttataaat a 821
```

<210> 26
 <211> 822
 <212> DNA
 <213> *Borrelia burgdorferi*

<400> 26

```
atgaaaaaat atttattggg aataggtcta atattagcct taatagcatg caagcaaaat 60
gttagcagcc ttgatgaaaa aaacagcgct tcagtagatt tgcctggtga gatgaaagtt 120
cttgtaagta aagaaaaaga caaagacggt aagtacagtc taaaggcaac agtagacaag 180
attgagctaa aaggaacttc tgataaagac aatggttctg gagtgcttga aggtacaaaa 240
gatgacaaaa gtaaagcaaa attaacaatt gctgacgac taagtaaaac cacattcgaa 300
cttttcaaag aagatggcaa aacattagt tcaagaaaag taagttctaa agacaaaaca 360
tcaacagatg aaatgttcaa tgaaaaaggt gaattgtctg caaaaacccat gacaagagaa 420
aatggaacca aacttgaata tacagaaatg aaaagcgatg gaaccggaaa agctaaagaa 480
gttttaaaaa actttactct tgaaggaaaa gttagctaag ataaagtaac attggaagta 540
aaagaaggaa ccgttacttt aagtaaggaa attgcaaaat ctggagaagt aacagttgct 600
cttaatgaca ctaacactac tcaggctact aaaaaaactg gcgcatggga ttcaaaaact 660
tctactttaa caattagtgt taacagcaaa aaaactacac aacttgtgtt tactaaacaa 720
gacacaataa ctgtacaaaa atacgactcc gcaggtacca atttagaagg cacagcagtc 780
```

gaaattaaaa cacttgatga acttaaaaac gctttgaaat aa

822

<210> 27

<211> 38

<212> DNA

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Oligonucleotid-Primer

<400> 27

aaagtagaag tttttgaatc ccattttcca gttttttt

38

<210> 28

<211> 825

<212> DNA

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Chimäre Nucleinsäure

<221> CDS

<222> (1)...(825)

<400> 28

atg	aaa	aaa	tat	tta	ttg	gga	ata	ggt	cta	ata	tta	gcc	tta	ata	gca	48
Met	Lys	Lys	Tyr	Leu	Leu	Gly	Ile	Gly	Leu	Ile	Leu	Ala	Leu	Ile	Ala	
1				5				10						15		

tgt	aag	caa	aat	ggt	agc	agc	ctt	gat	gaa	aaa	aat	agc	ggt	tca	gta	96
Cys	Lys	Gln	Asn	Val	Ser	Ser	Leu	Asp	Glu	Lys	Asn	Ser	Val	Ser	Val	
			20					25						30		

gat	tta	cct	ggt	gga	atg	aca	ggt	ctt	gta	agt	aaa	gaa	aaa	gac	aaa	144
Asp	Leu	Pro	Gly	Gly	Met	Thr	Val	Leu	Val	Ser	Lys	Glu	Lys	Asp	Lys	
		35					40							45		

gac	ggt	aaa	tac	agt	cta	gag	gca	aca	gta	gac	aag	ctt	gag	ctt	aaa	192
Asp	Gly	Lys	Tyr	Ser	Leu	Glu	Ala	Thr	Val	Asp	Lys	Leu	Glu	Leu	Lys	
	50					55					60					

gga	act	tct	gat	aaa	aac	aac	ggt	tct	gga	aca	ctt	gaa	ggt	gaa	aaa	240
Gly	Thr	Ser	Asp	Lys	Asn	Asn	Gly	Ser	Gly	Thr	Leu	Glu	Gly	Glu	Lys	
	65				70				75						80	

act	gac	aaa	agt	aaa	gta	aaa	tta	aca	att	gct	gat	gac	cta	agt	caa	288
Thr	Asp	Lys	Ser	Lys	Val	Lys	Leu	Thr	Ile	Ala	Asp	Asp	Leu	Ser	Gln	
				85					90						95	

act	aaa	ttt	gaa	att	ttc	aaa	gaa	gat	gcc	aaa	aca	tta	gta	tca	aaa	336
Thr	Lys	Phe	Glu	Ile	Phe	Lys	Glu	Asp	Ala	Lys	Thr	Leu	Val	Ser	Lys	
			100					105						110		

aaa	gta	acc	ctt	aaa	gac	aag	tca	tca	aca	gaa	gaa	aaa	ttc	aac	gaa	384
Lys	Val	Thr	Leu	Lys	Asp	Lys	Ser	Ser	Thr	Glu	Glu	Lys	Phe	Asn	Glu	
		115					120						125			

aag	ggt	gaa	aca	tct	gaa	aaa	aca	ata	gta	aga	gca	aat	gga	acc	aga	432
Lys	Gly	Glu	Thr	Ser	Glu	Lys	Thr	Ile	Val	Arg	Ala	Asn	Gly	Thr	Arg	
		130				135					140					

ctt gaa tac aca gac ata aaa agc gat gga tcc gga aaa gct aaa gaa 480
 Leu Glu Tyr Thr Asp Ile Lys Ser Asp Gly Ser Gly Lys Ala Lys Glu
 145 150 155 160

gtt tta aaa gac ttt act ctt gaa gga act cta gct gct gac ggc aaa 528
 Val Leu Lys Asp Phe Thr Leu Glu Gly Thr Leu Ala Ala Asp Gly Lys
 165 170 175

aca aca ttg aaa gtt aca gaa ggc act gtt gtt tta agc aag aac att 576
 Thr Thr Leu Lys Val Thr Glu Gly Thr Val Val Leu Ser Lys Asn Ile
 180 185 190

tta aaa tcc gga gaa ata aca gtt gca ctt gat gac tct gac act act 624
 Leu Lys Ser Gly Glu Ile Thr Val Ala Leu Asp Asp Ser Asp Thr Thr
 195 200 205

cag gct act aaa aaa act gga aaa tgg gat tca aaa act tct act tta 672
 Gln Ala Thr Lys Lys Thr Gly Lys Trp Asp Ser Lys Thr Ser Thr Leu
 210 215 220

aca att agt gtt aac agc aaa aaa act aca caa ctt gtg ttt act aaa 720
 Thr Ile Ser Val Asn Ser Lys Lys Thr Thr Gln Leu Val Phe Thr Lys
 225 230 235 240

caa tac aca ata act gta aaa caa tac gac tcc gca ggt acc aat tta 768
 Gln Tyr Thr Ile Thr Val Lys Gln Tyr Asp Ser Ala Gly Thr Asn Leu
 245 250 255

gaa ggc aca gca gtc gaa att aaa aca ctt gat gaa ctt aaa aac gct 816
 Glu Gly Thr Ala Val Glu Ile Lys Thr Leu Asp Glu Leu Lys Asn Ala
 260 265 270

tta aaa taa 825
 Leu Lys *

<210> 29

<211> 274

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Chimmäres Protein

<400> 29

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

```

      115              120              125
Lys Gly Glu Thr Ser Glu Lys Thr Ile Val Arg Ala Asn Gly Thr Arg
 130              135              140
Leu Glu Tyr Thr Asp Ile Lys Ser Asp Gly Ser Gly Lys Ala Lys Glu
 145              150              155              160
Val Leu Lys Asp Phe Thr Leu Glu Gly Thr Leu Ala Ala Asp Gly Lys
      165              170              175
Thr Thr Leu Lys Val Thr Glu Gly Thr Val Val Leu Ser Lys Asn Ile
      180              185              190
Leu Lys Ser Gly Glu Ile Thr Val Ala Leu Asp Asp Ser Asp Thr Thr
      195              200              205
Gln Ala Thr Lys Lys Thr Gly Lys Trp Asp Ser Lys Thr Ser Thr Leu
      210              215              220
Thr Ile Ser Val Asn Ser Lys Lys Thr Thr Gln Leu Val Phe Thr Lys
 225              230              235              240
Gln Tyr Thr Ile Thr Val Lys Gln Tyr Asp Ser Ala Gly Thr Asn Leu
      245              250              255
Glu Gly Thr Ala Val Glu Ile Lys Thr Leu Asp Glu Leu Lys Asn Ala
      260              265              270
Leu Lys
    
```

<210> 30
 <211> 822
 <212> DNA
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <221> CDS
 <222> (1)...(822)

<223> Chimäre Nucleinsäure

```

<400> 30
atg aaa aaa tat tta ttg gga ata ggt cta ata tta gcc tta ata gca 48
Met Lys Lys Tyr Leu Leu Gly Ile Gly Leu Ile Leu Ala Leu Ile Ala
 1              5              10              15

tgc aag caa aat gtt agc agc ctt gat gaa aaa aac agc gct tca gta 96
Cys Lys Gln Asn Val Ser Ser Leu Asp Glu Lys Asn Ser Ala Ser Val
      20              25              30

gat ttg cct ggt gag atg aaa gtt ctt gta agt aaa gaa aaa gac aaa 144
Asp Leu Pro Gly Glu Met Lys Val Leu Val Ser Lys Glu Lys Asp Lys
      35              40              45

gac ggt aag tac agt cta aag gca aca gta gac aag att gag cta aaa 192
Asp Gly Lys Tyr Ser Leu Lys Ala Thr Val Asp Lys Ile Glu Leu Lys
      50              55              60

gga act tct gat aag gac aat ggt tct gga gtg ctt gaa ggt aca aaa 240
Gly Thr Ser Asp Lys Asp Asn Gly Ser Gly Val Leu Glu Gly Thr Lys
      65              70              75              80

gat gac aag agt aaa gca aaa tta aca att gct gac gat cta agt aaa 288
Asp Asp Lys Ser Lys Ala Lys Leu Thr Ile Ala Asp Asp Leu Ser Lys
      85              90              95

acc aca ttc gaa ctt tta aaa gaa gat ggc aaa aca tta gtg tca aga 336
Thr Thr Phe Glu Leu Leu Lys Glu Asp Gly Lys Thr Leu Val Ser Arg
    
```

100	105	110	
aaa gta agt tct aga gac aaa	aca tca aca gat gaa atg ttc aat gaa		384
Lys Val Ser Ser Arg Asp Lys	Thr Ser Thr Asp Glu Met Phe Asn Glu		
115	120	125	
aaa ggt gaa ttg tct gca aaa	acc atg aca aga gaa aat gga acc aaa		432
Lys Gly Glu Leu Ser Ala Lys	Thr Met Thr Arg Glu Asn Gly Thr Lys		
130	135	140	
ctt gaa tat aca gaa atg aaa	agc gat gga acc gga aaa gct aaa gaa		480
Leu Glu Tyr Thr Glu Met Lys	Ser Asp Gly Thr Gly Lys Ala Lys Glu		
145	150	155	160
ggt tta aaa aag ttt act ctt	gaa gga aaa gta gct aat gat aaa gta		528
Val Leu Lys Lys Phe Thr Leu	Glu Gly Lys Val Ala Asn Asp Lys Val		
165	170	175	
aca ttg gaa gta aaa gaa gga	acc gtt act tta agt aag gaa att gca		576
Thr Leu Glu Val Lys Glu Gly	Thr Val Thr Leu Ser Lys Glu Ile Ala		
180	185	190	
aaa tct gga gaa gta aca gtt	gct ctt aat gac act aac act act cag		624
Lys Ser Gly Glu Val Thr Val	Ala Leu Asn Asp Thr Asn Thr Thr Gln		
195	200	205	
gct act aaa aaa act ggc gca	tgg gat tca aaa act tct act tta aca		672
Ala Thr Lys Lys Thr Gly Ala	Trp Asp Ser Lys Thr Ser Thr Leu Thr		
210	215	220	
att agt gtt aac agc aaa aaa	act aca caa ctt gtg ttt act aaa caa		720
Ile Ser Val Asn Ser Lys Lys	Thr Thr Gln Leu Val Phe Thr Lys Gln		
225	230	235	240
tac aca ata act gta aaa caa	tac gac tcc gca ggt acc aat tta gaa		768
Tyr Thr Ile Thr Val Lys Gln	Tyr Asp Ser Ala Gly Thr Asn Leu Glu		
245	250	255	
ggc aca gca gtc gaa att aaa	aca ctt gat gaa ctt aaa aac gct tta		816
Gly Thr Ala Val Glu Ile Lys	Thr Leu Asp Glu Leu Lys Asn Ala Leu		
260	265	270	
aaa taa			822
Lys *			

<210> 31

<211> 273

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Chimilres Protein

<400> 31

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

gga act tct gat aaa aac aat gga tct gga gta ctt gaa ggc gta aaa 240
 Gly Thr Ser Asp Lys Asn Asn Gly Ser Gly Val Leu Glu Gly Val Lys
 65 70 75 80

gct gac aaa agt aaa gta aaa tta aca att tct gac gat cta ggt caa 288
 Ala Asp Lys Ser Lys Val Lys Leu Thr Ile Ser Asp Asp Leu Gly Gln
 85 90 95

acc aca ctt gaa gtt ttc aaa gaa gat ggc aaa aca cta gta tca aaa 336
 Thr Thr Leu Glu Val Phe Lys Glu Asp Gly Lys Thr Leu Val Ser Lys
 100 105 110

aaa gta act tcc aaa gac aag tca tca aca gaa gaa aaa ttc aat gaa 384
 Lys Val Thr Ser Lys Asp Lys Ser Ser Thr Glu Glu Lys Phe Asn Glu
 115 120 125

aaa ggt gaa gta tct gaa aaa ata ata aca aga gca gac gga acc aga 432
 Lys Gly Glu Val Ser Glu Lys Ile Ile Thr Arg Ala Asp Gly Thr Arg
 130 135 140

ctt gaa tac aca gga att aaa agc gat gga tct gga aaa gct aaa gag 480
 Leu Glu Tyr Thr Gly Ile Lys Ser Asp Gly Ser Gly Lys Ala Lys Glu
 145 150 155 160

gtt tta aaa ggc tat gtt ctt gaa gga act cta act gct gaa aaa aca 528
 Val Leu Lys Gly Tyr Val Leu Glu Gly Thr Leu Thr Ala Glu Lys Thr
 165 170 175

aca ttg gtg gtt aaa gaa gga act gtt act tta agc aaa aat att tca 576
 Thr Leu Val Val Lys Glu Gly Thr Val Thr Leu Ser Lys Asn Ile Ser
 180 185 190

aaa tct ggg gaa gtt tca gtt gaa ctt aat gac act gac agt agt gct 624
 Lys Ser Gly Glu Val Ser Val Glu Leu Asn Asp Thr Asp Ser Ser Ala
 195 200 205

gct act aaa aaa act gca gct tgg aat tca aaa act tcc act tta aca 672
 Ala Thr Lys Lys Thr Ala Ala Trp Asn Ser Lys Thr Ser Thr Leu Thr
 210 215 220

att agt gtg aat agc caa aaa acc aaa aac ctt gta ttc aca aaa gaa 720
 Ile Ser Val Asn Ser Gln Lys Thr Lys Asn Leu Val Phe Thr Lys Glu
 225 230 235 240

gac aca ata aca gta caa aaa tac gac tca gca ggc acc aat cta gaa 768
 Asp Thr Ile Thr Val Gln Lys Tyr Asp Ser Ala Gly Thr Asn Leu Glu
 245 250 255

ggc aaa gca gtc gaa att aca aca ctt aaa gaa ctt aaa aac gct tta 816
 Gly Lys Ala Val Glu Ile Thr Thr Leu Lys Glu Leu Lys Asn Ala Leu
 260 265 270

aaa taa 822
 Lys *

<210> 33

<211> 273

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Chimäres Protein

<400> 33

```

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

<210> 34

<211> 819

<212> DNA

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Chimäre Nucleinsäure

<221> CDS

<222> (1)...(819)

<400> 34

```

atg aaa aaa tat tta ttg gga ata ggt cta ata tta gcc tta ata gca 48
Met Lys Lys Tyr Leu Leu Gly Ile Gly Leu Ile Leu Ala Leu Ile Ala
 1          5          10          15

tgt aag caa aat gtt agc agc ctt gac gag aaa aac agc gtt tca gta 96
Cys Lys Gln Asn Val Ser Ser Leu Asp Glu Lys Asn Ser Val Ser Val
    
```

20					25					30						
gat	ttg	cct	ggt	gaa	atg	aaa	gtt	ctt	gta	agc	aaa	gaa	aaa	aac	aaa	144
Asp	Leu	Pro	Gly	Glu	Met	Lys	Val	Leu	Val	Ser	Lys	Glu	Lys	Asn	Lys	
		35					40					45				
gac	ggc	aag	tac	gat	cta	att	gca	aca	gta	gac	aag	ctt	gag	ctt	aaa	192
Asp	Gly	Lys	Tyr	Asp	Leu	Ile	Ala	Thr	Val	Asp	Lys	Leu	Glu	Leu	Lys	
	50					55					60					
gga	act	tct	gat	aaa	aac	aat	gga	tct	gga	gta	ctt	gaa	ggc	gta	aaa	240
Gly	Thr	Ser	Asp	Lys	Asn	Asn	Gly	Ser	Gly	Val	Leu	Glu	Gly	Val	Lys	
	65				70					75					80	
gct	gac	aaa	agt	aaa	gta	aaa	tta	aca	att	tct	gac	gat	cta	ggt	caa	288
Ala	Asp	Lys	Ser	Lys	Val	Lys	Leu	Thr	Ile	Ser	Asp	Asp	Leu	Gly	Gln	
				85					90					95		
acc	aca	ctt	gaa	gtt	ttc	aaa	gaa	gat	ggc	aaa	aca	cta	gta	tca	aaa	336
Thr	Thr	Leu	Glu	Val	Phe	Lys	Glu	Asp	Gly	Lys	Thr	Leu	Val	Ser	Lys	
			100					105					110			
aaa	gta	act	tcc	aaa	gac	aag	tca	tca	aca	gaa	gaa	aaa	ttc	aat	gaa	384
Lys	Val	Thr	Ser	Lys	Asp	Lys	Ser	Ser	Thr	Glu	Glu	Lys	Phe	Asn	Glu	
		115					120					125				
aaa	ggt	gaa	gta	tct	gaa	aaa	ata	ata	aca	aga	gca	gac	gga	acc	aga	432
Lys	Gly	Glu	Val	Ser	Glu	Lys	Ile	Ile	Thr	Arg	Ala	Asp	Gly	Thr	Arg	
	130					135					140					
ctt	gaa	tac	aca	gga	att	aaa	agc	gat	gga	tct	gga	aaa	gct	aaa	gag	480
Leu	Glu	Tyr	Thr	Gly	Ile	Lys	Ser	Asp	Gly	Ser	Gly	Lys	Ala	Lys	Glu	
	145				150					155					160	
gtt	tta	aaa	ggc	tat	gtt	ctt	gaa	gga	act	cta	act	gct	gaa	aaa	aca	528
Val	Leu	Lys	Gly	Tyr	Val	Leu	Glu	Gly	Thr	Leu	Thr	Ala	Glu	Lys	Thr	
				165					170					175		
aca	ttg	gtg	gtt	aaa	gaa	gga	act	gtt	act	tta	agc	aaa	aat	att	tca	576
Thr	Leu	Val	Val	Lys	Glu	Gly	Thr	Val	Thr	Leu	Ser	Lys	Asn	Ile	Ser	
			180					185					190			
aaa	tct	ggg	gaa	gtt	tca	gtt	gaa	ctt	aat	gac	act	gac	agt	agt	gct	624
Lys	Ser	Gly	Glu	Val	Ser	Val	Glu	Leu	Asn	Asp	Thr	Asp	Ser	Ser	Ala	
		195					200					205				
gct	act	aaa	aaa	act	gca	gct	tgg	aat	gca	ggc	act	tca	act	tta	aca	672
Ala	Thr	Lys	Lys	Thr	Ala	Ala	Trp	Asn	Ala	Gly	Thr	Ser	Thr	Leu	Thr	
		210				215					220					
att	act	gta	aac	aac	aaa	aaa	act	aaa	gcc	ctt	gta	ttt	aca	aaa	caa	720
Ile	Thr	Val	Asn	Asn	Lys	Lys	Thr	Lys	Ala	Leu	Val	Phe	Thr	Lys	Gln	
	225				230					235					240	
gac	aca	att	aca	tca	caa	aaa	tac	gac	tca	gca	gga	acc	aac	ttg	gaa	768
Asp	Thr	Ile	Thr	Ser	Gln	Lys	Tyr	Asp	Ser	Ala	Gly	Thr	Asn	Leu	Glu	
				245					250					255		
ggc	aca	gca	gtc	gaa	att	aaa	aca	ctt	gat	gaa	ctt	aaa	aac	gct	tta	816
Gly	Thr	Ala	Val	Glu	Ile	Lys	Thr	Leu	Asp	Glu	Leu	Lys	Asn	Ala	Leu	
			260					265						270		

aga
Arg

819

<210> 35
 <211> 273
 <212> PRT
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> Chímáres Protein

<400> 35
 Met Lys Lys Tyr Leu Leu Gly Ile Gly Leu Ile Leu Ala Leu Ile Ala
 1 5 10 15
 Cys Lys Gln Asn Val Ser Ser Leu Asp Glu Lys Asn Ser Val Ser Val
 20 25 30
 Asp Leu Pro Gly Glu Met Lys Val Leu Val Ser Lys Glu Lys Asn Lys
 35 40 45
 Asp Gly Lys Tyr Asp Leu Ile Ala Thr Val Asp Lys Leu Glu Leu Lys
 50 55 60
 Gly Thr Ser Asp Lys Asn Asn Gly Ser Gly Val Leu Glu Gly Val Lys
 65 70 75 80
 Ala Asp Lys Ser Lys Val Lys Leu Thr Ile Ser Asp Asp Leu Gly Gln
 85 90 95
 Thr Thr Leu Glu Val Phe Lys Glu Asp Gly Lys Thr Leu Val Ser Lys
 100 105 110
 Lys Val Thr Ser Lys Asp Lys Ser Ser Thr Glu Glu Lys Phe Asn Glu
 115 120 125
 Lys Gly Glu Val Ser Glu Lys Ile Ile Thr Arg Ala Asp Gly Thr Arg
 130 135 140
 Leu Glu Tyr Thr Gly Ile Lys Ser Asp Gly Ser Gly Lys Ala Lys Glu
 145 150 155 160
 Val Leu Lys Gly Tyr Val Leu Glu Gly Thr Leu Thr Ala Glu Lys Thr
 165 170 175
 Thr Leu Val Val Lys Glu Gly Thr Val Thr Leu Ser Lys Asn Ile Ser
 180 185 190
 Lys Ser Gly Glu Val Ser Val Glu Leu Asn Asp Thr Asp Ser Ser Ala
 195 200 205
 Ala Thr Lys Lys Thr Ala Ala Trp Asn Ala Gly Thr Ser Thr Leu Thr
 210 215 220
 Ile Thr Val Asn Asn Lys Lys Thr Lys Ala Leu Val Phe Thr Lys Gln
 225 230 235 240
 Asp Thr Ile Thr Ser Gln Lys Tyr Asp Ser Ala Gly Thr Asn Leu Glu
 245 250 255
 Gly Thr Ala Val Glu Ile Lys Thr Leu Asp Glu Leu Lys Asn Ala Leu
 260 265 270
 Arg

<210> 36
 <211> 822
 <212> DNA
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> Chímáre Nucleinsáure

<221> CDS

<222> (1)...(822)

<400> 36

atg	aaa	aaa	tat	tta	ttg	gga	ata	ggt	cta	ata	tta	gcc	tta	ata	gca	48
Met	Lys	Lys	Tyr	Leu	Leu	Gly	Ile	Gly	Leu	Ile	Leu	Ala	Leu	Ile	Ala	
1				5					10					15		
tgt	aag	caa	aat	gtt	agc	agc	ctt	gat	gaa	aaa	aat	agc	gtt	tca	gta	96
Cys	Lys	Gln	Asn	Val	Ser	Ser	Leu	Asp	Glu	Lys	Asn	Ser	Val	Ser	Val	
			20					25					30			
gat	tta	cct	ggt	gga	atg	aca	gtt	ctt	gta	agt	aaa	gaa	aaa	gac	aaa	144
Asp	Leu	Pro	Gly	Gly	Met	Thr	Val	Leu	Val	Ser	Lys	Glu	Lys	Asp	Lys	
		35					40					45				
gac	ggt	aaa	tac	agt	cta	gag	gca	aca	gta	gac	aag	ctt	gag	ctt	aaa	192
Asp	Gly	Lys	Tyr	Ser	Leu	Glu	Ala	Thr	Val	Asp	Lys	Leu	Glu	Leu	Lys	
	50					55				60						
gga	act	tct	gat	aaa	aac	aac	ggt	tct	gga	aca	ctt	gaa	ggt	gaa	aaa	240
Gly	Thr	Ser	Asp	Lys	Asn	Asn	Gly	Ser	Gly	Thr	Leu	Glu	Gly	Glu	Lys	
65					70				75					80		
act	gac	aaa	agt	aaa	gta	aaa	tta	aca	att	gct	gat	gac	cta	agt	caa	288
Thr	Asp	Lys	Ser	Lys	Val	Lys	Leu	Thr	Ile	Ala	Asp	Asp	Leu	Ser	Gln	
				85					90					95		
act	aaa	ttt	gaa	att	ttc	aaa	gaa	gat	gcc	aaa	aca	tta	gta	tca	aaa	336
Thr	Lys	Phe	Glu	Ile	Phe	Lys	Glu	Asp	Ala	Lys	Thr	Leu	Val	Ser	Lys	
			100					105					110			
aaa	gta	acc	ctt	aaa	gac	aag	tca	tca	aca	gaa	gaa	aaa	ttc	aac	gaa	384
Lys	Val	Thr	Leu	Lys	Asp	Lys	Ser	Ser	Thr	Glu	Glu	Lys	Phe	Asn	Glu	
		115					120					125				
aag	ggt	gaa	aca	tct	gaa	aaa	aca	ata	gta	aga	gca	aat	gga	acc	aga	432
Lys	Gly	Glu	Thr	Ser	Glu	Lys	Thr	Ile	Val	Arg	Ala	Asn	Gly	Thr	Arg	
	130					135				140						
ctt	gaa	tac	aca	gac	ata	aaa	agc	gat	gga	tcc	gga	aaa	gct	aaa	gaa	480
Leu	Glu	Tyr	Thr	Asp	Ile	Lys	Ser	Asp	Gly	Ser	Gly	Lys	Ala	Lys	Glu	
145					150				155					160		
gtt	tta	aaa	gac	ttt	act	ctt	gaa	gga	act	cta	gct	gct	gac	ggc	aaa	528
Val	Leu	Lys	Asp	Phe	Thr	Leu	Glu	Gly	Thr	Leu	Ala	Ala	Asp	Gly	Lys	
				165				170						175		
aca	aca	ttg	aaa	gtt	aca	gaa	ggc	act	gtt	gtt	tta	agc	aag	att	tca	576
Thr	Thr	Leu	Lys	Val	Thr	Glu	Gly	Thr	Val	Val	Leu	Ser	Lys	Ile	Ser	
			180				185						190			
aaa	tct	ggg	gaa	gtt	tca	gtt	gaa	ctt	aat	gac	act	gac	agt	agt	gct	624
Lys	Ser	Gly	Glu	Val	Ser	Val	Glu	Leu	Asn	Asp	Thr	Asp	Ser	Ser	Ala	
		195					200					205				
gct	act	aaa	aaa	act	gca	gct	tgg	aat	tca	aaa	act	tcc	act	tta	aca	672
Ala	Thr	Lys	Lys	Thr	Ala	Ala	Trp	Asn	Ser	Lys	Thr	Ser	Thr	Leu	Thr	
	210					215					220					
att	agt	gtg	aat	agc	caa	aaa	acc	aaa	aac	ctt	gta	ttc	aca	aaa	gaa	720

```

Ile Ser Val Asn Ser Gln Lys Thr Lys Asn Leu Val Phe Thr Lys Glu
225                230                235                240

gac aca ata aca gta caa aaa tac gac tca gca ggc acc aat cta gaa   768
Asp Thr Ile Thr Val Gln Lys Tyr Asp Ser Ala Gly Thr Asn Leu Glu
                245                250                255

ggc aaa gca gtc gaa att aca aca ctt aaa gaa ctt aaa aac gct tta   816
Gly Lys Ala Val Glu Ile Thr Thr Leu Lys Glu Leu Lys Asn Ala Leu
                260                265                270

aaa taa
Lys *
                                                    822
    
```

<210> 37
 <211> 273
 <212> PRT
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> Chindires Protein

```

<400> 37
Met Lys Lys Tyr Leu Leu Gly Ile Gly Leu Ile Leu Ala Leu Ile Ala
 1                5                10                15
Cys Lys Gln Asn Val Ser Ser Leu Asp Glu Lys Asn Ser Val Ser Val
                20                25                30
Asp Leu Pro Gly Gly Met Thr Val Leu Val Ser Lys Glu Lys Asp Lys
                35                40                45
Asp Gly Lys Tyr Ser Leu Glu Ala Thr Val Asp Lys Leu Glu Leu Lys
 50                55                60
Gly Thr Ser Asp Lys Asn Asn Gly Ser Gly Thr Leu Glu Gly Glu Lys
65                70                75                80
Thr Asp Lys Ser Lys Val Lys Leu Thr Ile Ala Asp Asp Leu Ser Gln
                85                90                95
Thr Lys Phe Glu Ile Phe Lys Glu Asp Ala Lys Thr Leu Val Ser Lys
                100               105               110
Lys Val Thr Leu Lys Asp Lys Ser Ser Thr Glu Glu Lys Phe Asn Glu
                115               120               125
Lys Gly Glu Thr Ser Glu Lys Thr Ile Val Arg Ala Asn Gly Thr Arg
                130               135               140
Leu Glu Tyr Thr Asp Ile Lys Ser Asp Gly Ser Gly Lys Ala Lys Glu
145               150               155               160
Val Leu Lys Asp Phe Thr Leu Glu Gly Thr Leu Ala Ala Asp Gly Lys
                165               170               175
Thr Thr Leu Lys Val Thr Glu Gly Thr Val Val Leu Ser Lys Ile Ser
                180               185               190
Lys Ser Gly Glu Val Ser Val Glu Leu Asn Asp Thr Asp Ser Ser Ala
                195               200               205
Ala Thr Lys Lys Thr Ala Ala Trp Asn Ser Lys Thr Ser Thr Leu Thr
                210               215               220
Ile Ser Val Asn Ser Gln Lys Thr Lys Asn Leu Val Phe Thr Lys Glu
225               230               235               240
Asp Thr Ile Thr Val Gln Lys Tyr Asp Ser Ala Gly Thr Asn Leu Glu
                245               250               255
Gly Lys Ala Val Glu Ile Thr Thr Leu Lys Glu Leu Lys Asn Ala Leu
                260               265               270

Lys
    
```

<210> 38
 <211> 822
 <212> DNA
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> Chimäre Nucleinsäure

<221> CDS
 <222> (1)...(822)

<400> 38

atg	aaa	aaa	tat	tta	ttg	gga	ata	ggt	cta	ata	tta	gcc	tta	ata	gca	48
Met	Lys	Lys	Tyr	Leu	Leu	Gly	Ile	Gly	Leu	Ile	Leu	Ala	Leu	Ile	Ala	
1				5					10					15		
tgt	aag	caa	aat	gtt	agc	agc	ctt	gat	gaa	aaa	aat	agc	gtt	tca	gta	96
Cys	Lys	Gln	Asn	Val	Ser	Ser	Leu	Asp	Glu	Lys	Asn	Ser	Val	Ser	Val	
			20					25					30			
gat	tta	cct	ggt	gga	atg	aca	gtt	ctt	gta	agt	aaa	gaa	aaa	gac	aaa	144
Asp	Leu	Pro	Gly	Gly	Met	Thr	Val	Leu	Val	Ser	Lys	Glu	Lys	Asp	Lys	
		35					40					45				
gac	ggt	aaa	tac	agt	cta	gag	gca	aca	gta	gac	aag	ctt	gag	ctt	aaa	192
Asp	Gly	Lys	Tyr	Ser	Leu	Glu	Ala	Thr	Val	Asp	Lys	Leu	Glu	Leu	Lys	
	50					55					60					
gga	act	tct	gat	aaa	aac	aac	ggt	tct	gga	aca	ctt	gaa	ggt	gaa	aaa	240
Gly	Thr	Ser	Asp	Lys	Asn	Asn	Gly	Ser	Gly	Thr	Leu	Glu	Gly	Glu	Lys	
	65				70				75						80	
act	gac	aaa	agt	aaa	gta	aaa	tta	aca	att	gct	gat	gac	cta	agt	caa	288
Thr	Asp	Lys	Ser	Lys	Val	Lys	Leu	Thr	Ile	Ala	Asp	Asp	Leu	Ser	Gln	
				85					90					95		
act	aaa	ttt	gaa	att	ttc	aaa	gaa	gat	gcc	aaa	aca	tta	gta	tca	aaa	336
Thr	Lys	Phe	Glu	Ile	Phe	Lys	Glu	Asp	Ala	Lys	Thr	Leu	Val	Ser	Lys	
			100					105					110			
aaa	gta	acc	ctt	aaa	gac	aag	tca	tca	aca	gaa	gaa	aaa	ttc	aac	gaa	384
Lys	Val	Thr	Leu	Lys	Asp	Lys	Ser	Ser	Thr	Glu	Glu	Lys	Phe	Asn	Glu	
		115					120					125				
aag	ggt	gaa	aca	tct	gaa	aaa	aca	ata	gta	aga	gca	aat	gga	acc	aga	432
Lys	Gly	Glu	Thr	Ser	Glu	Lys	Thr	Ile	Val	Arg	Ala	Asn	Gly	Thr	Arg	
	130					135					140					
ctt	gaa	tac	aca	gac	ata	aaa	agc	gat	gga	tcc	gga	aaa	gct	aaa	gaa	480
Leu	Glu	Tyr	Thr	Asp	Ile	Lys	Ser	Asp	Gly	Ser	Gly	Lys	Ala	Lys	Glu	
	145				150					155					160	
gtt	tta	aaa	gac	ttt	act	ctt	gaa	gga	act	cta	gct	gct	gac	ggc	aaa	528
Val	Leu	Lys	Asp	Phe	Thr	Leu	Glu	Gly	Thr	Leu	Ala	Ala	Asp	Gly	Lys	
				165					170					175		
aca	aca	ttg	aaa	gtt	aca	gaa	ggc	act	gtt	gtt	tta	agc	aag	att	tca	576
Thr	Thr	Leu	Lys	Val	Thr	Glu	Gly	Thr	Val	Val	Leu	Ser	Lys	Ile	Ser	
			180					185					190			

aaa tct ggg gaa gtt tca gtt gaa ctt aat gac act gac agt agt gct 624
 Lys Ser Gly Glu Val Ser Val Glu Leu Asn Asp Thr Asp Ser Ser Ala
 195 200 205

 gct act aaa aaa act gca gct tgg aat tca aaa act tcc act tta aca 672
 Ala Thr Lys Lys Thr Ala Ala Trp Asn Ser Lys Thr Ser Thr Leu Thr
 210 215 220

 att agt gtg aat agc caa aaa acc aaa aac ctt gta ttc aca aaa gaa 720
 Ile Ser Val Asn Ser Gln Lys Thr Lys Asn Leu Val Phe Thr Lys Glu
 225 230 235 240

 gac aca ata aca gta caa aaa tac gac tca gca ggc acc aat cta gaa 768
 Asp Thr Ile Thr Val Gln Lys Tyr Asp Ser Ala Gly Thr Asn Leu Glu
 245 250 255

 ggc aaa gca gtc gaa att aca aca ctt aaa gaa ctt aaa aac gct tta 816
 Gly Lys Ala Val Glu Ile Thr Thr Leu Lys Glu Leu Lys Asn Ala Leu
 260 265 270

 aaa taa 822
 Lys *

<210> 39
 <211> 273
 <212> PRT
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> Chimäre Nucleinsäure

<400> 39
 Met Lys Lys Tyr Leu Leu Gly Ile Gly Leu Ile Leu Ala Leu Ile Ala
 1 5 10 15
 Cys Lys Gln Asn Val Ser Ser Leu Asp Glu Lys Asn Ser Val Ser Val
 20 25 30
 Asp Leu Pro Gly Gly Met Thr Val Leu Val Ser Lys Glu Lys Asp Lys
 35 40 45
 Asp Gly Lys Tyr Ser Leu Glu Ala Thr Val Asp Lys Leu Glu Leu Lys
 50 55 60
 Gly Thr Ser Asp Lys Asn Asn Gly Ser Gly Thr Leu Glu Gly Glu Lys
 65 70 75 80
 Thr Asp Lys Ser Lys Val Lys Leu Thr Ile Ala Asp Asp Leu Ser Gln
 85 90 95
 Thr Lys Phe Glu Ile Phe Lys Glu Asp Ala Lys Thr Leu Val Ser Lys
 100 105 110
 Lys Val Thr Leu Lys Asp Lys Ser Ser Thr Glu Glu Lys Phe Asn Glu
 115 120 125
 Lys Gly Glu Thr Ser Glu Lys Thr Ile Val Arg Ala Asn Gly Thr Arg
 130 135 140
 Leu Glu Tyr Thr Asp Ile Lys Ser Asp Gly Ser Gly Lys Ala Lys Glu
 145 150 155 160
 Val Leu Lys Asp Phe Thr Leu Glu Gly Thr Leu Ala Ala Asp Gly Lys
 165 170 175
 Thr Thr Leu Lys Val Thr Glu Gly Thr Val Val Leu Ser Lys Ile Ser
 180 185 190
 Lys Ser Gly Glu Val Ser Val Glu Leu Asn Asp Thr Asp Ser Ser Ala
 195 200 205

Ala Thr Lys Lys Thr Ala Ala Trp Asn Ser Lys Thr Ser Thr Leu Thr
 210 215 220
 Ile Ser Val Asn Ser Gln Lys Thr Lys Asn Leu Val Phe Thr Lys Glu
 225 230 235 240
 Asp Thr Ile Thr Val Gln Lys Tyr Asp Ser Ala Gly Thr Asn Leu Glu
 245 250 255
 Gly Lys Ala Val Glu Ile Thr Thr Leu Lys Glu Leu Lys Asn Ala Leu
 260 265 270
 Lys

<210> 40
 <211> 822
 <212> DNA
 <213> Künstliche Sequenz
 <220>
 <223> Chimäre Nucleinsäure
 <221> CDS
 <222> (1)...(822)

<400> 40
 atg aaa aaa tat tta ttg gga ata ggt cta ata tta gcc tta ata gca 48
 Met Lys Lys Tyr Leu Leu Gly Ile Gly Leu Ile Leu Ala Leu Ile Ala
 1 5 10 15
 tgt aag caa aat gtt agc agc ctt gac gag aaa aac agc gtt tca gta 96
 Cys Lys Gln Asn Val Ser Ser Leu Asp Glu Lys Asn Ser Val Ser Val
 20 25 30
 gat ttg cct ggt gaa atg aaa gtt ctt gta agc aaa gaa aaa aac aaa 144
 Asp Leu Pro Gly Glu Met Lys Val Leu Val Ser Lys Glu Lys Asn Lys
 35 40 45
 gac ggc aag tac gat cta att gca aca gta gac aag ctt gag ctt aaa 192
 Asp Gly Lys Tyr Asp Leu Ile Ala Thr Val Asp Lys Leu Glu Leu Lys
 50 55 60
 gga act tct gat aaa aac aat gga tct gga gta ctt gaa ggc gta aaa 240
 Gly Thr Ser Asp Lys Asn Asn Gly Ser Gly Val Leu Glu Gly Val Lys
 65 70 75 80
 gct gac aaa agt aaa gta aaa tta aca att tct gac gat cta ggt caa 288
 Ala Asp Lys Ser Lys Val Lys Leu Thr Ile Ser Asp Asp Leu Gly Gln
 85 90 95
 acc aca ctt gaa gtt ttc aaa gaa gat ggc aaa aca cta gta tca aaa 336
 Thr Thr Leu Glu Val Phe Lys Glu Asp Gly Lys Thr Leu Val Ser Lys
 100 105 110
 aaa gta act tcc aaa gac aag tca tca aca gaa gaa aaa ttc aat gaa 384
 Lys Val Thr Ser Lys Asp Lys Ser Ser Thr Glu Glu Lys Phe Asn Glu
 115 120 125
 aaa ggt gaa gta tct gaa aaa ata ata aca aga gca gac gga acc aga 432
 Lys Gly Glu Val Ser Glu Lys Ile Ile Thr Arg Ala Asp Gly Thr Arg
 130 135 140
 ctt gaa tac aca gga att aaa agc gat gga tct gga aaa gct aaa gag 480

Leu Glu Tyr Thr Gly Ile Lys Ser Asp Gly Ser Gly Lys Ala Lys Glu
 145 150 155 160
 gtt tta aaa ggc tat gtt ctt gaa gga act cta act gct gaa aaa aca 528
 Val Leu Lys Gly Tyr Val Leu Glu Gly Thr Leu Thr Ala Glu Lys Thr
 165 170 175
 aca ttg gtg gtt aaa gaa gga act gtt act tta agc aaa aat att tca 576
 Thr Leu Val Val Lys Glu Gly Thr Val Thr Leu Ser Lys Asn Ile Ser
 180 185 190
 aaa tct ggg gaa gtt tca gtt gaa ctt aat gac act gac agt agt gct 624
 Lys Ser Gly Glu Val Ser Val Glu Leu Asn Asp Thr Asp Ser Ser Ala
 195 200 205
 gct act aaa aaa act gca gct tgg aat gac agt act agc act tta aca 672
 Ala Thr Lys Lys Thr Ala Ala Trp Asn Asp Ser Thr Ser Thr Leu Thr
 210 215 220
 att agt gct gac agc aaa aaa act aaa gat ttg gtg ttc tta aca gat 720
 Ile Ser Ala Asp Ser Lys Lys Thr Lys Asp Leu Val Phe Leu Thr Asp
 225 230 235 240
 ggt aca att aca gta caa caa tac aac aca gct gga acc agc cta gaa 768
 Gly Thr Ile Thr Val Gln Gln Tyr Asn Thr Ala Gly Thr Ser Leu Glu
 245 250 255
 gga tca gca agt gaa att aaa aat ctt tca gag ctt aaa aac gct tta 816
 Gly Ser Ala Ser Glu Ile Lys Asn Leu Ser Glu Leu Lys Asn Ala Leu
 260 265 270
 aaa taa 822
 Lys *

<210> 41
 <211> 273
 <212> PRT
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> Chlmyäres Protein

<400> 41
 Met Lys Lys Tyr Leu Leu Gly Ile Gly Leu Ile Leu Ala Leu Ile Ala
 1 5 10 15
 Cys Lys Gln Asn Val Ser Ser Leu Asp Glu Lys Asn Ser Val Ser Val
 20 25 30
 Asp Leu Pro Gly Glu Met Lys Val Leu Val Ser Lys Glu Lys Asn Lys
 35 40 45
 Asp Gly Lys Tyr Asp Leu Ile Ala Thr Val Asp Lys Leu Glu Leu Lys
 50 55 60
 Gly Thr Ser Asp Lys Asn Asn Gly Ser Gly Val Leu Glu Gly Val Lys
 65 70 75 80
 Ala Asp Lys Ser Lys Val Lys Leu Thr Ile Ser Asp Asp Leu Gly Gln
 85 90 95
 Thr Thr Leu Glu Val Phe Lys Glu Asp Gly Lys Thr Leu Val Ser Lys
 100 105 110
 Lys Val Thr Ser Lys Asp Lys Ser Ser Thr Glu Glu Lys Phe Asn Glu
 115 120 125

Lys Gly Glu Val Ser Glu Lys Ile Ile Thr Arg Ala Asp Gly Thr Arg
 130 135 140
 Leu Glu Tyr Thr Gly Ile Lys Ser Asp Gly Ser Gly Lys Ala Lys Glu
 145 150 155 160
 Val Leu Lys Gly Tyr Val Leu Glu Gly Thr Leu Thr Ala Glu Lys Thr
 165 170 175
 Thr Leu Val Val Lys Glu Gly Thr Val Thr Leu Ser Lys Asn Ile Ser
 180 185 190
 Lys Ser Gly Glu Val Ser Val Glu Leu Asn Asp Thr Asp Ser Ser Ala
 195 200 205
 Ala Thr Lys Lys Thr Ala Ala Trp Asn Asp Ser Thr Ser Thr Leu Thr
 210 215 220
 Ile Ser Ala Asp Ser Lys Lys Thr Lys Asp Leu Val Phe Leu Thr Asp
 225 230 235 240
 Gly Thr Ile Thr Val Gln Gln Tyr Asn Thr Ala Gly Thr Ser Leu Glu
 245 250 255
 Gly Ser Ala Ser Glu Ile Lys Asn Leu Ser Glu Leu Lys Asn Ala Leu
 260 265 270
 Lys

<210> 42
 <211> 822
 <212> DNA
 <213> Borrelia burgdorferi

<400> 42
 atgaaaaaat atttattggg aataggtcta atattagcct taatagcatg taagcaaaat 60
 gttagcagcc ttgacgagaa aaacagcgtt tcagtagatt tgcctggtga aatgaaagt 120
 cttgtaagca aagaaaaaaa caaagacggc aagtacgatc taattgcaac agtagacaag 180
 cttgagctta aaggaacttc tgataaaaac aatggatctg gagtacttga aggcgtaaaa 240
 gctgacaaaa gtaaagtaaa attaacaatt tctgacgatc taggtcaaac cacacttgaa 300
 gttttcaaag aagatggcaa aacactagta tcaaaaaaag taacttccaa agacaagtca 360
 tcaacagaag aaaaattcaa tgaaaaaggt gaagtatctg aaaaaataat aacaagagca 420
 gacggaacca gacttgaata cacaggaatt aaaagcgatg gatctggaaa agctaaagag 480
 gttttaaaag gctatgttct tgaaggaact ctaactgctg aaaaaacaac attggtggtt 540
 aaagaaggaa ctgttacttt aagcaaaaat atttcaaaat ctggggaagt ttcagttgaa 600
 cttaatgaca ctgacagtag tgctgctact aaaaaaactg cagcttggaa ttcaggcact 660
 tcaactttaa caattactgt aaacagtaaa aaaactaaag accttgtgtt tacaaaagaa 720
 aacacaatta cagtacaaca atacgactca aatggcacca aattagaggg gtcagcagtt 780
 gaattacaa aacttgatga aattaaaaac gctttaaaat aa 822

<210> 43
 <211> 822
 <212> DNA
 <213> Borrelia burgdorferi

<400> 43
 atgaaaaaat atttattggg aataggtcta atattagcct taatagcatg taagcaaaat 60
 gttagcagcc ttgacgagaa aaacagcgtt tcagtagatt tgcctggtga aatgaacgtt 120
 cttgtaagca aagaaaaaaa caaagacggc aagtacgatc taattgcaac agtagacaag 180
 cttgagctta aaggaacttc tgataaaaac aatggatctg gagtacttga aggcgtaaaa 240
 gctgacaaaa gtaaagtaaa attaacaatt tctgacgatc taggtcaaac cacacttgaa 300
 gttttcaaag aagatggcaa aacactagta tcaaaaaaag taacttccaa agacaagtca 360
 tcaacagaag aaaaattcaa tgaaaaaggt gaagtatctg aaaaaataat aacaagagca 420
 gacggaacca gacttgaata cacagaaatt aaaagcgatg gatctggaaa agctaaagag 480
 gttttaaaag gctatgttct tgaaggaact ctaactgctg aaaaaacaac attggtggtt 540
 aaagaaggaa ctgttacttt aagcaaaaat atttcaaaat ctggggaagt ttcagttgaa 600
 cttaatgaca ctgacagtag tgctgctact aaaaaaactg cagcttggaa ttcaggcact 660
 tcaactttaa caattactgt aaacagtaaa aaaactaaag accttgtgtt tacaaaagaa 720

aacacaatta cagtacaaca atacgactca aatggcacca aattagaggg gtcagcagtt 780
gaaattacaa aacttgatga aattaaaac gctttaaaat aa 822

<210> 44

<211> 822

<212> DNA

<213> *Borrelia burgdorferi*

<400> 44

atgaaaaaat atttattggg aataggtcta atattagcct taatagcatg taagcaaaat 60
gtttagcagcc ttgacgagaa aaacagcgtt tcagtagatt tgccctgggtga aatgaacggt 120
cttgtaagca aagaaaaaaa caaagacggc aagtagcatc taattgcaac agtagacaag 180
cttgagctta aaggaacttc tgataaaaac aatggatctg gagtacttga aggcgtaaaa 240
gctgacaaaa gtaaagtaaa attaacaatt tctgacgatc taggtcaaac cacacttgaa 300
gttttcaaaag aagatggcaa aacactagta tcaaaaaaag taacttccaa agacaagtca 360
tcaacagaag aaaaattcaa tgaaaaagggt gaagtatctg aaaaaataat aacaagagca 420
gacggaacca gacttgaata cacagaaatt aaaagcggat gatctggaaa agctaaagag 480
gttttaaaaa gctatgttct tgaaggaact ttaactgctg aaaaaacaac attgggtggtt 540
aaagaaggaa ctgttacttt aagcaaaaat atttcaaaat ctggggaagt ttcagttgaa 600
cttaatgaca ctgacagtag tgctgctact aaaaaaactg cagcttggaa ttcaggcact 660
tcaactttaa caattactgt aaacagtaaa aaaactaaag accttgtgtt taaaaagaa 720
aacacaatta cagtacaaca atacgactca aatggcacca aattagaggg gtcagcagtt 780
gaaattacaa aacttgatga aattaaaac gctttaaaat aa 822

<210> 45

<211> 821

<212> DNA

<213> *Borrelia burgdorferi*

<400> 45

atgaaaaaat atttattggg aataggtcta atattagcct taatagcatg taagcaaaat 60
gttagcagcc ttgatgagaa aaacagcgtt tcagtagatt tacctgggtga aatgaaagtt 120
cttgtaagca aagaaaaaga caaagatggt aaatacagtc taatggcaac agtagacaag 180
ctagagctta aaggaacttc tgataaaagc aacggttctg gaacacttga aggtgaaaaa 240
tctgacaaaa gtaaagcaaa attaacaatt tctgaagatc taagtaaaac cacatttgaa 300
attttcaaag aagatggcaa aacattagta tcaaaaaaag taatttctaa agataagtca 360
tcaatagaag aaaaattcaa cgcaaaagggt gaattatctg aaaaaacaat actaagagca 420
aacggaacca ggcttgaata cacagaaata aaaagcggat gaaccggaaa agctaaagaa 480
gctttaaaaa actttgctct tgaaggaact cttagctgcc aaaaaacaac attgaaagtt 540
acagaaggca ctgttgtttt aagcaaacac atttcaaact ctgggagaat aacagttgag 600
cttaatgact ctaactctac tcaggctact aaaaaaactg gaaaatggga ttcaataact 660
tccactttaa caattagtgt gaatagcaaa aaaactaaaa acattgtatt taaaaagaa 720
gacacaataa cagtacaaaa atacgactca gcaggcacca atctagaagg caacgcagtc 780
gaaattaaaa cacttgatga acttaaaaac gctttaaaat a 821

<210> 46

<211> 821

<212> DNA

<213> *Borrelia burgdorferi*

<400> 46

atgaaaaaat atttattggg aataggtcta atattagcct taatagcatg taagcaaaat 60
gttagcagcc ttgatgaaaa aaatagcgtt tcagtagatt tacctgggtg aatgaaagtt 120
cttgtaagta aagaaaaaga caaagatggt aaatacagtc taatggcaac agtagaaaag 180
cttgagctta aaggaacttc tgataaaaac aacggttctg gaacacttga aggtgaaaaa 240
actgcaaaa gtaaagtaaa attaacaatt gctgaggatc taagtaaaac cacatttgaa 300
atcttcaaaag aagatggcaa aacattagta tcgaaaaaag taacccttaa agacaagtca 360
tcaacagaag aaaaattcaa cgaaaagggt gaaatatctg aaaaaacaat agtaagagca 420
aatggaacca gacttgaata cacagacata aaaagcgata aaaccggaaa agctaaagaa 480
gttttaaaaag actttactct tgaaggaact cttagctgctg acggcaaac aacattgaaa 540
gttacagagg gcactgttac ttaagcaag aacatttcaa aatccggaga aataacagtt 600

gcacttgatg acactgactc tagcggcaat aaaaaatccg gaacatggga ttcaggtact 660
 tctactttaa caatlagtaa aaacagacaa aaaaactaac aacttgtatt cacaaaagaa 720
 gacacaataa cagtacaata ctacgactca gcaggacra atctagaagg caaagcagtc 780
 gaaattacaa cacttaaaga acttaaaaac gctttaaaat a 821

<210> 47
 <211> 825
 <212> DNA
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> Chimäre Nucleinsäure

<221> CDS
 <222> (1)...(825)

<400> 47
 atg aaa aaa tat tta ttg gga ata ggt cta ata tta gcc tta ata gca 48
 Met Lys Lys Tyr Leu Leu Gly Ile Gly Leu Ile Leu Ala Leu Ile Ala
 1 5 10 15
 tgt aag caa aat gtt agc agc ctt gat gaa aaa aat agc gtt tca gta 96
 Cys Lys Gln Asn Val Ser Ser Leu Asp Glu Lys Asn Ser Val Ser Val
 20 25 30
 gat tta cct ggt gga atg aca gtt ctt gta agt aaa gaa aaa gac aaa 144
 Asp Leu Pro Gly Gly Met Thr Val Leu Val Ser Lys Glu Lys Asp Lys
 35 40 45
 gac ggt aaa tac agt cta gag gca aca gta gac aag ctt gag ctt aaa 192
 Asp Gly Lys Tyr Ser Leu Glu Ala Thr Val Asp Lys Leu Glu Leu Lys
 50 55 60
 gga act tct gat aaa aac aac ggt tct gga aca ctt gaa ggt gaa aaa 240
 Gly Thr Ser Asp Lys Asn Asn Gly Ser Gly Thr Leu Glu Gly Glu Lys
 65 70 75 80
 act gac aaa agt aaa gta aaa tta aca att gct gat gac cta agt caa 288
 Thr Asp Lys Ser Lys Val Lys Leu Thr Ile Ala Asp Asp Leu Ser Gln
 85 90 95
 act aaa ttt gaa att ttc aaa gaa gat gcc aaa aca tta gta tca aaa 336
 Thr Lys Phe Glu Ile Phe Lys Glu Asp Ala Lys Thr Leu Val Ser Lys
 100 105 110
 aaa gta acc ctt aaa gac aag tca tca aca gaa gaa aaa ttc aac gaa 384
 Lys Val Thr Leu Lys Asp Lys Ser Ser Thr Glu Glu Lys Phe Asn Glu
 115 120 125
 aag ggt gaa aca tct gaa aaa aca ata gta aga gca aat gga acc aga 432
 Lys Gly Glu Thr Ser Glu Lys Thr Ile Val Arg Ala Asn Gly Thr Arg
 130 135 140
 ctt gaa tac aca gac ata aaa agc gat gga tcc gga aaa gct aaa gaa 480
 Leu Glu Tyr Thr Asp Ile Lys Ser Asp Gly Ser Gly Lys Ala Lys Glu
 145 150 155 160
 gtt tta aaa gac ttt act ctt gaa gga act cta gct gct gac ggc aaa 528
 Val Leu Lys Asp Phe Thr Leu Glu Gly Thr Leu Ala Ala Asp Gly Lys
 165 170 175

aca aca ttg aaa gtt aca gaa ggc act gtt gtt tta agc aag aac att 576
 Thr Thr Leu Lys Val Thr Glu Gly Thr Val Val Leu Ser Lys Asn Ile
 180 185 190

 tta aaa tcc gga gaa ata aca gtt gca ctt gat gac tct gac act act 624
 Leu Lys Ser Gly Glu Ile Thr Val Ala Leu Asp Asp Ser Asp Thr Thr
 195 200 205

 cag gct act aaa aaa act gga aaa tgg gat tca aat act tcc act tta 672
 Gln Ala Thr Lys Lys Thr Gly Lys Trp Asp Ser Asn Thr Ser Thr Leu
 210 215 220

 aca att agt gtg aat agc aaa aaa act aaa aac att gta ttt aca aaa 720
 Thr Ile Ser Val Asn Ser Lys Lys Thr Lys Asn Ile Val Phe Thr Lys
 225 230 235 240

 gaa gac aca ata aca gta caa aaa tac gac tca gca ggc acc aat cta 768
 Glu Asp Thr Ile Thr Val Gln Lys Tyr Asp Ser Ala Gly Thr Asn Leu
 245 250 255

 gaa ggc aac gca gtc gaa att aaa aca ctt gat gaa ctt aaa aac gct 816
 Glu Gly Asn Ala Val Glu Ile Lys Thr Leu Asp Glu Leu Lys Asn Ala
 260 265 270

 tta aaa tag 825
 Leu Lys *

<210> 48

<211> 274

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Chimäre Nucleinsäure

<400> 48

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

```

                180                185                190
Leu Lys Ser Gly Glu Ile Thr Val Ala Leu Asp Asp Ser Asp Thr Thr
                195                200                205
Gln Ala Thr Lys Lys Thr Gly Lys Trp Asp Ser Asn Thr Ser Thr Leu
                210                215                220
Thr Ile Ser Val Asn Ser Lys Lys Thr Lys Asn Ile Val Phe Thr Lys
225                230                235                240
Glu Asp Thr Ile Thr Val Gln Lys Tyr Asp Ser Ala Gly Thr Asn Leu
                245                250                255
Glu Gly Asn Ala Val Glu Ile Lys Thr Leu Asp Glu Leu Lys Asn Ala
                260                265                270
Leu Lys
    
```

<210> 49
 <211> 822
 <212> DNA
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> Chimäre Nucleinsäure

<221> CDS
 <222> (1)...(822)

```

<400> 49
atg aaa aaa tat tta ttg gga ata ggt cta ata tta gcc tta ata gca 48
Met Lys Lys Tyr Leu Leu Gly Ile Gly Leu Ile Leu Ala Leu Ile Ala
  1                    5                    10                    15

tgc aag caa aat gtt agc agc ctt gat gaa aaa eac agc gct tca gta 96
Cys Lys Gln Asn Val Ser Ser Leu Asp Glu Lys Asn Ser Ala Ser Val
                20                    25                    30

gat ttg cct ggt gag atg aaa gtt ctt gta agt aaa gaa aaa gac aaa 144
Asp Leu Pro Gly Glu Met Lys Val Leu Val Ser Lys Glu Lys Asp Lys
                35                    40                    45

gac ggt aag tac agt cta aag gca aca gta gac aag att gag cta aaa 192
Asp Gly Lys Tyr Ser Leu Lys Ala Thr Val Asp Lys Ile Glu Leu Lys
                50                    55                    60

gga act tct gat aaa gac aat ggt tct gga gtg ctt gaa ggt aca aaa 240
Gly Thr Ser Asp Lys Asp Asn Gly Ser Gly Val Leu Glu Gly Thr Lys
  65                    70                    75                    80

gat gac aaa agt aaa gca aaa tta aca att gct gac gat cta agt aaa 288
Asp Asp Lys Ser Lys Ala Lys Leu Thr Ile Ala Asp Asp Leu Ser Lys
                85                    90                    95

acc aca ttc gaa ctt tta aaa gaa gat ggc aaa aca tta gtg tca aga 336
Thr Thr Phe Glu Leu Leu Lys Glu Asp Gly Lys Thr Leu Val Ser Arg
                100                    105                    110

aaa gta agt tct aga gac aaa aca tca aca gat gaa atg ttc aat gaa 384
Lys Val Ser Ser Arg Asp Lys Thr Ser Thr Asp Glu Met Phe Asn Glu
                115                    120                    125

aaa ggt gaa ttg tct gca aaa acc atg aca aga gaa aat gga acc aaa 432
Lys Gly Glu Leu Ser Ala Lys Thr Met Thr Arg Glu Asn Gly Thr Lys
    
```

130	135	140	
ctt gaa tat aca gaa atg aaa agc gat gga acc gga aaa gct aaa gaa			480
Leu Glu Tyr Thr Glu Met Lys Ser Asp Gly Thr Gly Lys Ala Lys Glu			
145	150	155	160
gtt tta aaa aag ttt act ctt gaa gga aaa gta gct aat gat aaa gta			528
Val Leu Lys Lys Phe Thr Leu Glu Gly Lys Val Ala Asn Asp Lys Val			
	165	170	175
aca ttg gaa gta aaa gaa gga acc gtt act tta agt aag gaa att gca			576
Thr Leu Glu Val Lys Glu Gly Thr Val Thr Leu Ser Lys Glu Ile Ala			
	180	185	190
aaa tct gga gaa gta aca gtt gct ctt aat gac act aac act act cag			624
Lys Ser Gly Glu Val Thr Val Ala Leu Asn Asp Thr Asn Thr Thr Gln			
	195	200	205
gct act aaa aaa act ggc gca tgg gat tca aaa act tct act tta aca			672
Ala Thr Lys Lys Thr Gly Ala Trp Asp Ser Lys Thr Ser Thr Leu Thr			
	210	215	220
att agt gtt aac agc aaa aaa act aca caa ctt gtg ttt act aaa caa			720
Ile Ser Val Asn Ser Lys Lys Thr Thr Gln Leu Val Phe Thr Lys Gln			
	225	230	235
240			
gac aca ata act gta caa aaa tac gac tcc gca ggt acc aat tta gaa			768
Asp Thr Ile Thr Val Gln Lys Tyr Asp Ser Ala Gly Thr Asn Leu Glu			
	245	250	255
ggt aca gca gtc gaa att aaa aca ctt gat gaa ctt aaa aac gct tta			816
Gly Thr Ala Val Glu Ile Lys Thr Leu Asp Glu Leu Lys Asn Ala Leu			
	260	265	270
aaa tag			822
Lys *			

<210> 50
 <211> 273
 <212> PRT
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> Chimäres Protein

<400> 50
 Met Lys Lys Tyr Leu Leu Gly Ile Gly Leu Ile Leu Ala Leu Ile Ala
 1 5 10 15
 Cys Lys Gln Asn Val Ser Ser Leu Asp Glu Lys Asn Ser Ala Ser Val
 20 25 30
 Asp Leu Pro Gly Glu Met Lys Val Leu Val Ser Lys Glu Lys Asp Lys
 35 40 45
 Asp Gly Lys Tyr Ser Leu Lys Ala Thr Val Asp Lys Ile Glu Leu Lys
 50 55 60
 Gly Thr Ser Asp Lys Asp Asn Gly Ser Gly Val Leu Glu Gly Thr Lys
 65 70 75 80
 Asp Asp Lys Ser Lys Ala Lys Leu Thr Ile Ala Asp Asp Leu Ser Lys
 85 90 95
 Thr Thr Phe Glu Leu Leu Lys Glu Asp Gly Lys Thr Leu Val Ser Arg

```

          100          105          110
Lys Val Ser Ser Arg Asp Lys Thr Ser Thr Asp Glu Met Phe Asn Glu
          115          120          125
Lys Gly Glu Leu Ser Ala Lys Thr Met Thr Arg Glu Asn Gly Thr Lys
          130          135          140
Leu Glu Tyr Thr Glu Met Lys Ser Asp Gly Thr Gly Lys Ala Lys Glu
145          150          155          160
Val Leu Lys Lys Phe Thr Leu Glu Gly Lys Val Ala Asn Asp Lys Val
          165          170          175
Thr Leu Glu Val Lys Glu Gly Thr Val Thr Leu Ser Lys Glu Ile Ala
          180          185          190
Lys Ser Gly Glu Val Thr Val Ala Leu Asn Asp Thr Asn Thr Thr Gln
          195          200          205
Ala Thr Lys Lys Thr Gly Ala Trp Asp Ser Lys Thr Ser Thr Leu Thr
          210          215          220
Ile Ser Val Asn Ser Lys Lys Thr Thr Gln Leu Val Phe Thr Lys Gln
225          230          235          240
Asp Thr Ile Thr Val Gln Lys Tyr Asp Ser Ala Gly Thr Asn Leu Glu
          245          250          255
Gly Thr Ala Val Glu Ile Lys Thr Leu Asp Glu Leu Lys Asn Ala Leu
          260          265          270
Lys

```

```

<210> 51
<211> 822
<212> DNA
<213> Künstliche Sequenz

```

```

<220>
<223> Chimäre Nucleinsäure

```

```

<221> CDS
<222> (1)...(822)

```

```

<400> 51
atg aaa aaa tat tta ttg gga ata ggt cta ata tta gcc tta ata gca 48
Met Lys Lys Tyr Leu Leu Gly Ile Gly Leu Ile Leu Ala Leu Ile Ala
  1          5          10          15

tgc aag caa aat gtt agc agc ctt gat gaa aaa aac agc gct tca gta 96
Cys Lys Gln Asn Val Ser Ser Leu Asp Glu Lys Asn Ser Ala Ser Val
          20          25          30

gat ttg cct ggt gag atg aaa gtt ctt gta agt aaa gaa aaa gac aaa 144
Asp Leu Pro Gly Glu Met Lys Val Leu Val Ser Lys Glu Lys Asp Lys
          35          40          45

gac ggt aag tac agt cta aag gca aca gta gac aag att gag cta aaa 192
Asp Gly Lys Tyr Ser Leu Lys Ala Thr Val Asp Lys Ile Glu Leu Lys
          50          55          60

gga act tct gat aaa gac aat ggt tct gga gtg ctt gaa ggt aca aaa 240
Gly Thr Ser Asp Lys Asp Asn Gly Ser Gly Val Leu Glu Gly Thr Lys
          65          70          75          80

gat gac aaa agt aaa gca aaa tta aca att gct gac gat cta agt aaa 288
Asp Asp Lys Ser Lys Ala Lys Leu Thr Ile Ala Asp Asp Leu Ser Lys
          85          90          95

```

```

acc aca ttc gaa ctt tta aaa gaa gat ggc aaa aca tta gtg tca age 336
Thr Thr Phe Glu Leu Leu Lys Glu Asp Gly Lys Thr Leu Val Ser Arg
100 105 110

aaa gta agt tct aga gac aaa aca tca aca gat gaa atg ttc aat gaa 384
Lys Val Ser Ser Arg Asp Lys Thr Ser Thr Asp Glu Met Phe Asn Glu
115 120 125

aaa ggt gaa ttg tct gca aaa acc atg aca aga gaa aat gga acc aaa 432
Lys Gly Glu Leu Ser Ala Lys Thr Met Thr Arg Glu Asn Gly Thr Lys
130 135 140

ctt gaa tat aca gaa atg aaa agc gat gga acc gga aaa gct aaa gaa 480
Leu Glu Tyr Thr Glu Met Lys Ser Asp Gly Thr Gly Lys Ala Lys Glu
145 150 155 160

ggt tta aaa aag ttt act ctt gaa gga aaa gta gct aat gat aaa gta 528
Val Leu Lys Lys Phe Thr Leu Glu Gly Lys Val Ala Asn Asp Lys Val
165 170 175

aca ttg gaa gta aaa gaa gga acc gtt act tta agt aag gaa att tca 576
Thr Leu Glu Val Lys Glu Gly Thr Val Thr Leu Ser Lys Glu Ile Ser
180 185 190

aaa tct ggg gaa gtt tca gtt gaa ctt aat gac act gac agt agt gct 624
Lys Ser Gly Glu Val Ser Val Glu Leu Asn Asp Thr Asp Ser Ser Ala
195 200 205

gct act aaa aaa act gca gct tgg aat tca aaa act tcc act tta aca 672
Ala Thr Lys Lys Thr Ala Ala Trp Asn Ser Lys Thr Ser Thr Leu Thr
210 215 220

att agt gtg aat agc caa aaa acc aaa aac ctt gta ttc aca aaa gaa 720
Ile Ser Val Asn Ser Gln Lys Thr Lys Asn Leu Val Phe Thr Lys Glu
225 230 235 240

gac aca ata aca gta caa aaa tac gac tca gca ggc acc aat cta gaa 768
Asp Thr Ile Thr Val Gln Lys Tyr Asp Ser Ala Gly Thr Asn Leu Glu
245 250 255

ggc aaa gca gtc gaa att aca aca ctt aaa gaa ctt aaa aac gct tta 816
Gly Lys Ala Val Glu Ile Thr Thr Leu Lys Glu Leu Lys Asn Ala Leu
260 265 270

aaa taa 822
Lys *

```

```

<210> 52
<211> 273
<212> PRT
<213> Künstliche Sequenz

```

```

<220>
<223> Chimpfres Protein

```

```

<400> 52
Met Lys Lys Tyr Leu Leu Gly Ile Gly Leu Ile Leu Ala Leu Ile Ala
1 5 10 15
Cys Lys Gln Asn Val Ser Ser Leu Asp Glu Lys Asn Ser Ala Ser Val

```

```

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

```

<210> 53
 <211> 822
 <212> DNA
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> Chimmäre Nucleinsäure

<221> CDS
 <222> (1)...(822)

```

<400> 53
atg aaa aaa tat tta ttg gga ata ggt cta ata tta gcc tta ata gca 48
Met Lys Lys Tyr Leu Leu Gly Ile Gly Leu Ile Leu Ala Leu Ile Ala
  1                5                10                15

tgt aag caa aat gtt agc agc ctt gac gag aaa aac agc gtt tca gta 96
Cys Lys Gln Asn Val Ser Ser Leu Asp Glu Lys Asn Ser Val Ser Val
                20                25                30

gat ttg cct ggt gaa atg aaa gtt ctt gta agc aaa gaa aaa aac aaa 144
Asp Leu Pro Gly Glu Met Lys Val Leu Val Ser Lys Glu Lys Asn Lys
                35                40                45

gac ggc aag tac gat cta att gca aca gta gac aag ctt gag ctt aaa 192
Asp Gly Lys Tyr Asp Leu Ile Ala Thr Val Asp Lys Leu Glu Leu Lys

```

50	55	60	
gga act tct gat aaa aac aat gga tct gga gta ctt gaa ggc gta aaa Gly Thr Ser Asp Lys Asn Asn Gly Ser Gly Val Leu Glu Gly Val Lys 65 70 75 80			240
gct gac aaa agt aaa gta aaa tta aca att tct gac gat cta ggt caa Ala Asp Lys Ser Lys Val Lys Leu Thr Ile Ser Asp Asp Leu Gly Gln 85 90 95			288
acc aca ctt gaa gtt ttc aaa gaa gat ggc aaa aca cta gta tca aaa Thr Thr Leu Glu Val Phe Lys Glu Asp Gly Lys Thr Leu Val Ser Lys 100 105 110			336
aaa gta act tcc aaa gac aag tca tca aca gaa gaa aaa ttc aat gaa Lys Val Thr Ser Lys Asp Lys Ser Ser Thr Glu Glu Lys Phe Asn Glu 115 120 125			384
aaa ggt gaa gta tct gaa aaa ata ata aca aga gca aat gga acc aaa Lys Gly Glu Val Ser Glu Lys Ile Ile Thr Arg Ala Asn Gly Thr Lys 130 135 140			432
ctt gaa tat aca gaa atg aaa agc gat gga acc gga aaa gct aaa gaa Leu Glu Tyr Thr Glu Met Lys Ser Asp Gly Thr Gly Lys Ala Lys Glu 145 150 155 160			480
ggt tta aaa aag ttt act ctt gaa gga aaa gta gct aat gat aaa gta Val Leu Lys Lys Phe Thr Leu Glu Gly Lys Val Ala Asn Asp Lys Val 165 170 175			528
aca ttg gaa gta aaa gaa gga acc gtt act tta agt aag gaa att tca Thr Leu Glu Val Lys Glu Gly Thr Val Thr Leu Ser Lys Glu Ile Ser 180 185 190			576
aaa tct ggg gaa gtt tca gtt gaa ctt aat gac act gac agt agt gct Lys Ser Gly Glu Val Ser Val Glu Leu Asn Asp Thr Asp Ser Ser Ala 195 200 205			624
gct act aaa aaa act gca gct tgg aat tca aaa act tcc act tta aca Ala Thr Lys Lys Thr Ala Ala Trp Asn Ser Lys Thr Ser Thr Leu Thr 210 215 220			672
att agt gtg aat agc caa aaa acc aaa aac ctt gta ttc aca aaa gaa Ile Ser Val Asn Ser Gln Lys Thr Lys Asn Leu Val Phe Thr Lys Glu 225 230 235 240			720
gac aca ata aca gta caa aaa tac gac tca gca ggc acc aat cta gaa Asp Thr Ile Thr Val Gln Lys Tyr Asp Ser Ala Gly Thr Asn Leu Glu 245 250 255			768
ggc aaa gca gtc gaa att aca aca ctt aaa gaa ctt aaa aac gct tta Gly Lys Ala Val Glu Ile Thr Thr Leu Lys Glu Leu Lys Asn Ala Leu 260 265 270			816
aaa taa Lys *			822

<210> 54

<211> 273

<212> PRT
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> Chlmyäres Protein

<400> 54

```

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

```

<210> 55
 <211> 1362
 <212> DNA
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> Chlmyäre Nucleinsäure

<221> CDS
 <222> (1) ... (1362)

<400> 55

```

atg gct tgt aat aat tca ggg aaa gat ggg aat aca tct gca aat tct   48
Met Ala Cys Asn Asn Ser Gly Lys Asp Gly Asn Thr Ser Ala Asn Ser
 1          5          10          15

```

gct gat gag tct gtt aaa ggg cct aat ctt aca gaa ata aat aaa aaa	96
Ala Asp Glu Ser Val Lys Gly Pro Asn Leu Thr Glu Ile Asn Lys Lys	
20 25 30	
att acg gat tct aat gcg gtt tta ctt gct gtg aaa gag gtt gaa gcg	144
Ile Thr Asp Ser Asn Ala Val Leu Leu Ala Val Lys Glu Val Glu Ala	
35 40 45	
ttg ctg tca tct ata gat gaa att gct gct aaa gct att ggt aaa aaa	192
Leu Leu Ser Ser Ile Asp Glu Ile Ala Ala Lys Ala Ile Gly Lys Lys	
50 55 60	
ata cac caa aat aat ggt ttg gat acc gaa aat aat cac aat gga tca	240
Ile His Gln Asn Asn Gly Leu Asp Thr Glu Asn Asn His Asn Gly Ser	
65 70 75 80	
ttg tta gcg gga gct tat gca ata tca acc cta ata aaa caa aaa tta	288
Leu Leu Ala Gly Ala Tyr Ala Ile Ser Thr Leu Ile Lys Gln Lys Leu	
85 90 95	
gat gga ttg aaa aat gaa gga tta aag gaa aaa att gat gcg gct aag	336
Asp Gly Leu Lys Asn Glu Gly Leu Lys Glu Lys Ile Asp Ala Ala Lys	
100 105 110	
aaa tgt tct gaa aca ttt act aat aaa tta aaa gaa aaa cac aca gat	384
Lys Cys Ser Glu Thr Phe Thr Asn Lys Leu Lys Glu Lys His Thr Asp	
115 120 125	
ctt ggt aaa gaa ggt gtt act gat gct gat gca aaa gaa gcc att tta	432
Leu Gly Lys Glu Gly Val Thr Asp Ala Asp Ala Lys Glu Ala Ile Leu	
130 135 140	
aaa gca aat ggt act aaa act aaa ggt gct gaa gaa ctt gga aaa tta	480
Lys Ala Asn Gly Thr Lys Thr Lys Gly Ala Glu Glu Leu Gly Lys Leu	
145 150 155 160	
ttt gaa tca gta gag gtc ttg tca aaa gca gct aaa gag atg ctt gct	528
Phe Glu Ser Val Glu Val Leu Ser Lys Ala Ala Lys Glu Met Leu Ala	
165 170 175	
aat tca gtt aaa gag ctt aca agc cct gtt gtg gca gaa agt cca aaa	576
Asn Ser Val Lys Glu Leu Thr Ser Pro Val Val Ala Glu Ser Pro Lys	
180 185 190	
aaa cct tcc atg gcc aag caa aat gtt agc agc ctt gac gag aaa aac	624
Lys Pro Ser Met Ala Lys Gln Asn Val Ser Ser Leu Asp Glu Lys Asn	
195 200 205	
agc gtt tca gta gat ttg cct ggt gaa atg aaa gtt ctt gta agc aaa	672
Ser Val Ser Val Asp Leu Pro Gly Glu Met Lys Val Leu Val Ser Lys	
210 215 220	
gaa aaa aac aaa gac ggc aag tac gat cta att gca aca gta gac aag	720
Glu Lys Asn Lys Asp Gly Lys Tyr Asp Leu Ile Ala Thr Val Asp Lys	
225 230 235 240	
ctt gag ctt aaa gga act tct gat aaa aac aat gga tct gga gta ctt	768
Leu Glu Leu Lys Gly Thr Ser Asp Lys Asn Asn Gly Ser Gly Val Leu	
245 250 255	
gaa ggc gta aaa gct gac aaa agt aaa gta aaa tta aca att tct gac	816

Glu Gly Val Lys Ala Asp Lys Ser Lys Val Lys Leu Thr Ile Ser Asp	260	265	270	
gat cta ggt caa acc aca ctt gaa gtt ttc aaa gaa gat ggc aaa aca				864
Asp Leu Gly Gln Thr Thr Leu Glu Val Phe Lys Glu Asp Gly Lys Thr	275	280	285	
cta gta tca aaa aaa gta act tcc aaa gac aag tca tca aca gaa gaa				912
Leu Val Ser Lys Lys Val Thr Ser Lys Asp Lys Ser Ser Thr Glu Glu	290	295	300	
aaa ttc aat gaa aaa ggt gaa gta tct gaa aaa ata ata aca aga gca				960
Lys Phe Asn Glu Lys Gly Glu Val Ser Glu Lys Ile Ile Thr Arg Ala	305	310	315	320
gac gga acc aga ctt gaa tac aca gga att aaa agc gat gga tct gga				1008
Asp Gly Thr Arg Leu Glu Tyr Thr Gly Ile Lys Ser Asp Gly Ser Gly	325	330	335	
aaa gct aaa gag gtt tta aaa ggc tat gtt ctt gaa gga act cta act				1056
Lys Ala Lys Glu Val Leu Lys Gly Tyr Val Leu Glu Gly Thr Leu Thr	340	345	350	
gct gaa aaa aca aca ttg gtg gtt aaa gaa gga act gtt act tta agc				1104
Ala Glu Lys Thr Thr Leu Val Val Lys Glu Gly Thr Val Thr Leu Ser	355	360	365	
aaa aat att tca aaa tct ggg gaa gtt tca gtt gaa ctt aat gac act				1152
Lys Asn Ile Ser Lys Ser Gly Glu Val Ser Val Glu Leu Asn Asp Thr	370	375	380	
gac agt agt gct gct act aaa aaa act gca gct tgg aat tca ggc act				1200
Asp Ser Ser Ala Ala Thr Lys Lys Thr Ala Ala Trp Asn Ser Gly Thr	385	390	395	400
tca act tta aca att act gta aac agt aaa aaa act aaa gac ctt gtg				1248
Ser Thr Leu Thr Ile Thr Val Asn Ser Lys Lys Thr Lys Asp Leu Val	405	410	415	
ttt aca aaa gaa aac aca att aca gta caa caa tac gac tca aat ggc				1296
Phe Thr Lys Glu Asn Thr Ile Thr Val Gln Gln Tyr Asp Ser Asn Gly	420	425	430	
acc aaa tta gag ggg tca gca gtt gaa att aca aaa ctt gat gaa att				1344
Thr Lys Leu Glu Gly Ser Ala Val Glu Ile Thr Lys Leu Asp Glu Ile	435	440	445	
aaa aac gct tta aaa taa				1362
Lys Asn Ala Leu Lys *	450			

<210> 56

<211> 453

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Chimäres Protein

<400> 56

Met Ala Cys Asn Asn Ser Gly Lys Asp Gly Asn Thr Ser Ala Asn Ser
 1 5 10 15
 Ala Asp Glu Ser Val Lys Gly Pro Asn Leu Thr Glu Ile Asn Lys Lys
 20 25 30
 Ile Thr Asp Ser Asn Ala Val Leu Ala Val Lys Glu Val Glu Ala
 35 40 45
 Leu Leu Ser Ser Ile Asp Glu Ile Ala Ala Lys Ala Ile Gly Lys Lys
 50 55 60
 Ile His Gln Asn Asn Gly Leu Asp Thr Glu Asn Asn His Asn Gly Ser
 65 70 75 80
 Leu Leu Ala Gly Ala Tyr Ala Ile Ser Thr Leu Ile Lys Gln Lys Leu
 85 90 95
 Asp Gly Leu Lys Asn Glu Gly Leu Lys Glu Lys Ile Asp Ala Ala Lys
 100 105 110
 Lys Cys Ser Glu Thr Phe Thr Asn Lys Leu Lys Glu Lys His Thr Asp
 115 120 125
 Leu Gly Lys Glu Gly Val Thr Asp Ala Asp Ala Lys Glu Ala Ile Leu
 130 135 140
 Lys Ala Asn Gly Thr Lys Thr Lys Gly Ala Glu Glu Leu Gly Lys Leu
 145 150 155 160
 Phe Glu Ser Val Glu Val Leu Ser Lys Ala Ala Lys Glu Met Leu Ala
 165 170 175
 Asn Ser Val Lys Glu Leu Thr Ser Pro Val Val Ala Glu Ser Pro Lys
 180 185 190
 Lys Pro Ser Met Ala Lys Gln Asn Val Ser Ser Leu Asp Glu Lys Asn
 195 200 205
 Ser Val Ser Val Asp Leu Pro Gly Glu Met Lys Val Leu Val Ser Lys
 210 215 220
 Glu Lys Asn Lys Asp Gly Lys Tyr Asp Leu Ile Ala Thr Val Asp Lys
 225 230 235 240
 Leu Glu Leu Lys Gly Thr Ser Asp Lys Asn Asn Gly Ser Gly Val Leu
 245 250 255
 Glu Gly Val Lys Ala Asp Lys Ser Lys Val Lys Leu Thr Ile Ser Asp
 260 265 270
 Asp Leu Gly Gln Thr Thr Leu Glu Val Phe Lys Glu Asp Gly Lys Thr
 275 280 285
 Leu Val Ser Lys Lys Val Thr Ser Lys Asp Lys Ser Ser Thr Glu Glu
 290 295 300
 Lys Phe Asn Glu Lys Gly Glu Val Ser Glu Lys Ile Ile Thr Arg Ala
 305 310 315 320
 Asp Gly Thr Arg Leu Glu Tyr Thr Gly Ile Lys Ser Asp Gly Ser Gly
 325 330 335
 Lys Ala Lys Glu Val Leu Lys Gly Tyr Val Leu Glu Gly Thr Leu Thr
 340 345 350
 Ala Glu Lys Thr Thr Leu Val Val Lys Glu Gly Thr Val Thr Leu Ser
 355 360 365
 Lys Asn Ile Ser Lys Ser Gly Glu Val Ser Val Glu Leu Asn Asp Thr
 370 375 380
 Asp Ser Ser Ala Ala Thr Lys Lys Thr Ala Ala Trp Asn Ser Gly Thr
 385 390 395 400
 Ser Thr Leu Thr Ile Thr Val Asn Ser Lys Lys Thr Lys Asp Leu Val
 405 410 415
 Phe Thr Lys Glu Asn Thr Ile Thr Val Gln Gln Tyr Asp Ser Asn Gly
 420 425 430
 Thr Lys Leu Glu Gly Ser Ala Val Glu Ile Thr Lys Leu Asp Glu Ile
 435 440 445
 Lys Asn Ala Leu Lys
 450

<210> 57

<211> 1353
 <212> DNA
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> Chimäre Nucleinsäure

<221> CDS
 <222> (1)...(1353)

<400> 57

```

atg gct tgt aat aat tca ggg aaa gat ggg aat aca tct gca aat tct 48
Met Ala Cys Asn Asn Ser Gly Lys Asp Gly Asn Thr Ser Ala Asn Ser
  1             5             10             15

gct gat gag tct gtt aaa ggg cct aat ctt aca gaa ata aat aaa aaa 96
Ala Asp Glu Ser Val Lys Gly Pro Asn Leu Thr Glu Ile Asn Lys Lys
             20             25             30

att acg gat tct aat gcg gtt tta ctt gct gtg aaa gag gtt gaa gcg 144
Ile Thr Asp Ser Asn Ala Val Leu Leu Ala Val Lys Glu Val Glu Ala
             35             40             45

ttg ctg tca tct ata gat gaa att gct gct aaa gct att ggt aaa aaa 192
Leu Leu Ser Ser Ile Asp Glu Ile Ala Ala Lys Ala Ile Gly Lys Lys
             50             55             60

ata cac caa aat aat ggt ttg gat acc gaa aat aat cac aat gga tca 240
Ile His Gln Asn Asn Gly Leu Asp Thr Glu Asn Asn His Asn Gly Ser
             65             70             75             80

ttg tta gcg gga gct tat gca ata tca acc cta ata aaa caa aaa tta 288
Leu Leu Ala Gly Ala Tyr Ala Ile Ser Thr Leu Ile Lys Gln Lys Leu
             85             90             95

gat gga ttg aaa aat gaa gga tta aag gaa aaa att gat gcg gct aag 336
Asp Gly Leu Lys Asn Glu Gly Leu Lys Glu Lys Ile Asp Ala Ala Lys
             100            105            110

aaa tgt tct gaa aca ttt act aat aaa tta aaa gaa aaa cac aca gat 384
Lys Cys Ser Glu Thr Phe Thr Asn Lys Leu Lys Glu Lys His Thr Asp
             115            120            125

ctt ggt aaa gaa ggt gtt act gat gct gat gca aaa gaa gcc att tta 432
Leu Gly Lys Glu Gly Val Thr Asp Ala Asp Ala Lys Glu Ala Ile Leu
             130            135            140

aaa gca aat ggt act aaa act aaa ggt gct gaa gaa ctt gga aaa tta 480
Lys Ala Asn Gly Thr Lys Thr Lys Gly Ala Glu Glu Leu Gly Lys Leu
             145            150            155            160

ttt gaa tca gta gag gtc ttg tca aaa gca gct aaa gag atg ctt gct 528
Phe Glu Ser Val Glu Val Leu Ser Lys Ala Ala Lys Glu Met Leu Ala
             165            170            175

aat tca gtt aaa gag ctt aca agc cct gtt gtg gca gaa agt cca gcc 576
Asn Ser Val Lys Glu Leu Thr Ser Pro Val Val Ala Glu Ser Pro Ala
             180            185            190

atg gcc aag caa aat gtt agc agc ctt gac gag aaa aac agc gtt tca 624
Met Ala Lys Gln Asn Val Ser Ser Leu Asp Glu Lys Asn Ser Val Ser
  
```

195	200	205	
gta gat ttg cct ggt gaa atg aaa gtt ctt gta agc aaa gaa aaa aac Val Asp Leu Pro Gly Glu Met Lys Val Leu Val Ser Lys Glu Lys Asn 210 215 220			672
aaa gac ggc aag tac gat cta att gca aca gta gac aag ctt gag ctt Lys Asp Gly Lys Tyr Asp Leu Ile Ala Thr Val Asp Lys Leu Glu Leu 225 230 235 240			720
aaa gga act tct gat aaa aac aat gga tct gga gta ctt gaa ggc gta Lys Gly Thr Ser Asp Lys Asn Asn Gly Ser Gly Val Leu Glu Gly Val 245 250 255			768
aaa gct gac aaa agt aaa gta aaa tta aca att tct gac gat cta ggt Lys Ala Asp Lys Ser Lys Val Lys Leu Thr Ile Ser Asp Asp Leu Gly 260 265 270			816
caa acc aca ctt gaa gtt ttc aaa gaa gat ggc aaa aca cta gta tca Gln Thr Thr Leu Glu Val Phe Lys Glu Asp Gly Lys Thr Leu Val Ser 275 280 285			864
aaa aaa gta act tcc aaa gac aag tca tca aca gaa gaa aaa ttc aat Lys Lys Val Thr Ser Lys Asp Lys Ser Ser Thr Glu Glu Lys Phe Asn 290 295 300			912
gaa aaa ggt gaa gta tct gaa aaa ata ata aca aga gca gac gga acc Glu Lys Gly Glu Val Ser Glu Lys Ile Ile Thr Arg Ala Asp Gly Thr 305 310 315 320			960
aga ctt gaa tac aca gga att aaa agc gat gga tct gga aaa gct aaa Arg Leu Glu Tyr Thr Gly Ile Lys Ser Asp Gly Ser Gly Lys Ala Lys 325 330 335			1008
gag gtt tta aaa ggc tat gtt ctt gaa gga act cta act gct gaa aaa Glu Val Leu Lys Gly Tyr Val Leu Glu Gly Thr Leu Thr Ala Glu Lys 340 345 350			1056
aca aca ttg gtg gtt aaa gaa gga act gtt act tta agc aaa aat att Thr Thr Leu Val Val Lys Glu Gly Thr Val Thr Leu Ser Lys Asn Ile 355 360 365			1104
tca aaa tct ggg gaa gtt tca gtt gaa ctt aat gac act gac agt agt Ser Lys Ser Gly Glu Val Ser Val Glu Leu Asn Asp Thr Asp Ser Ser 370 375 380			1152
gct gct act aaa aaa act gca gct tgg aat tca ggc act tca act tta Ala Ala Thr Lys Lys Thr Ala Ala Trp Asn Ser Gly Thr Ser Thr Leu 385 390 395 400			1200
aca att act gta aac agt aaa aaa act aaa gac ctt gtg ttt aca aaa Thr Ile Thr Val Asn Ser Lys Lys Thr Lys Asp Leu Val Phe Thr Lys 405 410 415			1248
gaa aac aca att aca gta caa caa tac gac tca aat ggc acc aaa tta Glu Asn Thr Ile Thr Val Gln Gln Tyr Asp Ser Asn Gly Thr Lys Leu 420 425 430			1296
gag ggg tca gca gtt gaa att aca aaa ctt gat gaa att aaa aac gct Glu Gly Ser Ala Val Glu Ile Thr Lys Leu Asp Glu Ile Lys Asn Ala 435 440 445			1344

tta aaa taa
 Leu Lys *
 450

1353

<210> 58
 <211> 450
 <212> PRT
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> Chitinares Protein

<400> 58
 Met Ala Cys Asn Asn Ser Gly Lys Asp Gly Asn Thr Ser Ala Asn Ser
 1 5 10 15
 Ala Asp Glu Ser Val Lys Gly Pro Asn Leu Thr Glu Ile Asn Lys Lys
 20 25 30
 Ile Thr Asp Ser Asn Ala Val Leu Leu Ala Val Lys Glu Val Glu Ala
 35 40 45
 Leu Leu Ser Ser Ile Asp Glu Ile Ala Ala Lys Ala Ile Gly Lys Lys
 50 55 60
 Ile His Gln Asn Asn Gly Leu Asp Thr Glu Asn Asn His Asn Gly Ser
 65 70 75 80
 Leu Leu Ala Gly Ala Tyr Ala Ile Ser Thr Leu Ile Lys Gln Lys Leu
 85 90 95
 Asp Gly Leu Lys Asn Glu Gly Leu Lys Glu Lys Ile Asp Ala Ala Lys
 100 105 110
 Lys Cys Ser Glu Thr Phe Thr Asn Lys Leu Lys Glu Lys His Thr Asp
 115 120 125
 Leu Gly Lys Glu Gly Val Thr Asp Ala Asp Ala Lys Glu Ala Ile Leu
 130 135 140
 Lys Ala Asn Gly Thr Lys Thr Lys Gly Ala Glu Glu Leu Gly Lys Leu
 145 150 155 160
 Phe Glu Ser Val Glu Val Leu Ser Lys Ala Ala Lys Glu Met Leu Ala
 165 170 175
 Asn Ser Val Lys Glu Leu Thr Ser Pro Val Val Ala Glu Ser Pro Ala
 180 185 190
 Met Ala Lys Gln Asn Val Ser Ser Leu Asp Glu Lys Asn Ser Val Ser
 195 200 205
 Val Asp Leu Pro Gly Glu Met Lys Val Leu Val Ser Lys Glu Lys Asn
 210 215 220
 Lys Asp Gly Lys Tyr Asp Leu Ile Ala Thr Val Asp Lys Leu Glu Leu
 225 230 235 240
 Lys Gly Thr Ser Asp Lys Asn Asn Gly Ser Gly Val Leu Glu Gly Val
 245 250 255
 Lys Ala Asp Lys Ser Lys Val Lys Leu Thr Ile Ser Asp Asp Leu Gly
 260 265 270
 Gln Thr Thr Leu Glu Val Phe Lys Glu Asp Gly Lys Thr Leu Val Ser
 275 280 285
 Lys Lys Val Thr Ser Lys Asp Lys Ser Ser Thr Glu Glu Lys Phe Asn
 290 295 300
 Glu Lys Gly Glu Val Ser Glu Lys Ile Ile Thr Arg Ala Asp Gly Thr
 305 310 315 320
 Arg Leu Glu Tyr Thr Gly Ile Lys Ser Asp Gly Ser Gly Lys Ala Lys
 325 330 335
 Glu Val Leu Lys Gly Tyr Val Leu Glu Gly Thr Leu Thr Ala Glu Lys
 340 345 350
 Thr Thr Leu Val Val Lys Glu Gly Thr Val Thr Leu Ser Lys Asn Ile
 355 360 365

Ser Lys Ser Gly Glu Val Ser Val Glu Leu Asn Asp Thr Asp Ser Ser
 370 375 380
 Ala Ala Thr Lys Lys Thr Ala Ala Trp Asn Ser Gly Thr Ser Thr Leu
 385 390 395 400
 Thr Ile Thr Val Asn Ser Lys Lys Thr Lys Asp Leu Val Phe Thr Lys
 405 410 415
 Glu Asn Thr Ile Thr Val Gln Gln Tyr Asp Ser Asn Gly Thr Lys Leu
 420 425 430
 Glu Gly Ser Ala Val Glu Ile Thr Lys Leu Asp Glu Ile Lys Asn Ala
 435 440 445
 Leu Lys
 450

<210> 59
 <211> 1341
 <212> DNA
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> Chimiäre Nucleinsäure

<221> CDS
 <222> (1)...(1341)

<400> 59
 atg gct tgt aat aat tca ggg aaa gat ggg aat aca tct gca aat tct 48
 Met Ala Cys Asn Asn Ser Gly Lys Asp Gly Asn Thr Ser Ala Asn Ser
 1 5 10 15
 gct gat gag tct gtt aaa ggg cct aat ctt aca gaa ata agt aaa aaa 96
 Ala Asp Glu Ser Val Lys Gly Pro Asn Leu Thr Glu Ile Ser Lys Lys
 20 25 30
 att acg gat tct aat gcg gtt tta ctt gct gtg aaa gag gtt gaa gcg 144
 Ile Thr Asp Ser Asn Ala Val Leu Leu Ala Val Lys Glu Val Glu Ala
 35 40 45
 ttg ctg tca tct ata gat gag ctt gct aaa gct att ggt aaa aaa ata 192
 Leu Leu Ser Ser Ile Asp Glu Leu Ala Lys Ala Ile Gly Lys Lys Ile
 50 55 60
 aaa aac gat ggt agt tta gat aat gaa gca aat cgc aac gag tca ttg 240
 Lys Asn Asp Gly Ser Leu Asp Asn Glu Ala Asn Arg Asn Glu Ser Leu
 65 70 75 80
 tta gca gga gct tat aca ata tca acc tta ata aca caa aaa tta agt 288
 Leu Ala Gly Ala Tyr Thr Ile Ser Thr Leu Ile Thr Gln Lys Leu Ser
 85 90 95
 aaa tta aac gga tca gaa ggt tta aag gaa aag att gcc gca gct aag 336
 Lys Leu Asn Gly Ser Glu Gly Leu Lys Glu Lys Ile Ala Ala Ala Lys
 100 105 110
 aaa tgc tct gaa gag ttt agt act aaa cta aaa gat aat cat gca cag 384
 Lys Cys Ser Glu Glu Phe Ser Thr Lys Leu Lys Asp Asn His Ala Gln
 115 120 125
 ctt ggt ata cag ggc gtt act gat gaa aat gca aaa aaa gct att tta 432
 Leu Gly Ile Gln Gly Val Thr Asp Glu Asn Ala Lys Lys Ala Ile Leu
 130 135 140

aaa gca aat gca gcg ggt aaa gat aag ggc gtt gaa gaa ctt gaa aag	480
Lys Ala Asn Ala Ala Gly Lys Asp Lys Gly Val Glu Glu Leu Glu Lys	
145 150 155 160	
ttg tcc gga tca tta gaa agc tta tca aaa gca gct aaa gag atg ctt	528
Leu Ser Gly Ser Leu Glu Ser Leu Ser Lys Ala Ala Lys Glu Met Leu	
165 170 175	
gct aat tca gtt aaa gag ctt aca agc cct gtt gtc cat ggc aag caa	576
Ala Asn Ser Val Lys Glu Leu Thr Ser Pro Val Val His Gly Lys Gln	
180 185 190	
aat gtt agc agc ctt gac gag aaa aac agc gtt tca gta gat ttg cct	624
Asn Val Ser Ser Leu Asp Glu Lys Asn Ser Val Ser Val Asp Leu Pro	
195 200 205	
ggt gaa atg aaa gtt ctt gta agc aaa gaa aaa aac aaa gac ggc aag	672
Gly Glu Met Lys Val Leu Val Ser Lys Glu Lys Asn Lys Asp Gly Lys	
210 215 220	
tac gat cta att gca aca gta gac aag ctt gag ctt aaa gga act tct	720
Tyr Asp Leu Ile Ala Thr Val Asp Lys Leu Glu Leu Lys Gly Thr Ser	
225 230 235 240	
gat aaa aac aat gga tct gga gta ctt gaa ggc gta aaa gct gac aaa	768
Asp Lys Asn Asn Gly Ser Gly Val Leu Glu Gly Val Lys Ala Asp Lys	
245 250 255	
agt aaa gta aaa tta aca att tct gac gat cta ggt caa acc aca ctt	816
Ser Lys Val Lys Leu Thr Ile Ser Asp Asp Leu Gly Gln Thr Thr Leu	
260 265 270	
gaa gtt ttc aaa gaa gat ggc aaa aca cta gta tca aaa aaa gta act	864
Glu Val Phe Lys Glu Asp Gly Lys Thr Leu Val Ser Lys Lys Val Thr	
275 280 285	
tcc aaa gac aag tca tca aca gaa gaa aaa ttc aat gaa aaa ggt gaa	912
Ser Lys Asp Lys Ser Ser Thr Glu Glu Lys Phe Asn Glu Lys Gly Glu	
290 295 300	
gta tct gaa aaa ata ata aca aga gca gac gga acc aga ctt gaa tac	960
Val Ser Glu Lys Ile Ile Thr Arg Ala Asp Gly Thr Arg Leu Glu Tyr	
305 310 315 320	
aca gga att aaa agc gat gga tct gga aaa gct aaa gag gtt tta aaa	1008
Thr Gly Ile Lys Ser Asp Gly Ser Gly Lys Ala Lys Glu Val Leu Lys	
325 330 335	
ggc tat gtt ctt gaa gga act cta act gct gaa aaa aca aca ttg gtg	1056
Gly Tyr Val Leu Glu Gly Thr Leu Thr Ala Glu Lys Thr Thr Leu Val	
340 345 350	
gtt aaa gaa gga act gtt act tta agc aaa aat att tca aaa tct ggg	1104
Val Lys Glu Gly Thr Val Thr Leu Ser Lys Asn Ile Ser Lys Ser Gly	
355 360 365	
gaa gtt tca gtt gaa ctt aat gac act gac agt agt gct gct act aaa	1152
Glu Val Ser Val Glu Leu Asn Asp Thr Asp Ser Ser Ala Ala Thr Lys	
370 375 380	

aaa act gca gct tgg aat tca ggc act tca act tta aca att act gta 1200
 Lys Thr Ala Ala Trp Asn Ser Gly Thr Ser Thr Leu Thr Ile Thr Val
 385 390 395 400

aac agt aaa aaa act aaa gac ctt gtg ttt aca aaa gaa aac aca att 1248
 Asn Ser Lys Lys Thr Lys Asp Leu Val Phe Thr Lys Glu Asn Thr Ile
 405 410 415

aca gta caa caa tac gac tca aat ggc acc aaa tta gag ggg tca gca 1296
 Thr Val Gln Gln Tyr Asp Ser Asn Gly Thr Lys Leu Glu Gly Ser Ala
 420 425 430

gtt gaa att aca aaa ctt gat gaa att aaa aac gct tta aaa taa 1341
 Val Glu Ile Thr Lys Leu Asp Glu Ile Lys Asn Ala Leu Lys *
 435 440 445

<210> 60

<211> 446

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Chimères Protein

<400> 60

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

Glu Val Phe Lys Glu Asp Gly Lys Thr Leu Val Ser Lys Lys Val Thr
 275 280 285
 Ser Lys Asp Lys Ser Ser Thr Glu Glu Lys Phe Asn Glu Lys Gly Glu
 290 295 300
 Val Ser Glu Lys Ile Ile Thr Arg Ala Asp Gly Thr Arg Leu Glu Tyr
 305 310 315 320
 Thr Gly Ile Lys Ser Asp Gly Ser Gly Lys Ala Lys Glu Val Leu Lys
 325 330 335
 Gly Tyr Val Leu Glu Gly Thr Leu Thr Ala Glu Lys Thr Thr Leu Val
 340 345 350
 Val Lys Glu Gly Thr Val Thr Leu Ser Lys Asn Ile Ser Lys Ser Gly
 355 360 365
 Glu Val Ser Val Glu Leu Asn Asp Thr Asp Ser Ser Ala Ala Thr Lys
 370 375 380
 Lys Thr Ala Ala Trp Asn Ser Gly Thr Ser Thr Leu Thr Ile Thr Val
 385 390 395 400
 Asn Ser Lys Lys Thr Lys Asp Leu Val Phe Thr Lys Glu Asn Thr Ile
 405 410 415
 Thr Val Gln Gln Tyr Asp Ser Asn Gly Thr Lys Leu Glu Gly Ser Ala
 420 425 430
 Val Glu Ile Thr Lys Leu Asp Glu Ile Lys Asn Ala Leu Lys
 435 440 445

<210> 61
 <211> 1362
 <212> DNA
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> Chlmläre Nucleinsilure

<221> CDS
 <222> (1)...(1362)

<400> 61
 atg gct tgt aat aat tca ggg aaa gat ggg aat aca tct gca aat tct 48
 Met Ala Cys Asn Asn Ser Gly Lys Asp Gly Asn Thr Ser Ala Asn Ser
 1 5 10 15
 gct gat gag tct gtt aaa ggg cct aat ctt aca gaa ata aat aaa aaa 96
 Ala Asp Glu Ser Val Lys Gly Pro Asn Leu Thr Glu Ile Asn Lys Lys
 20 25 30
 att acg gat tct aat gcg gtt tta ctt gct gtg aaa gag gtt gaa gcg 144
 Ile Thr Asp Ser Asn Ala Val Leu Leu Ala Val Lys Glu Val Glu Ala
 35 40 45
 ttg ctg tca tct ata gat gaa att gct gct aaa gct att ggt aaa aaa 192
 Leu Leu Ser Ser Ile Asp Glu Ile Ala Ala Lys Ala Ile Gly Lys Lys
 50 55 60
 ata cac caa aat aat ggt ttg gat acc gaa aat aat cac aat gga tca 240
 Ile His Gln Asn Asn Gly Leu Asp Thr Glu Asn Asn His Asn Gly Ser
 65 70 75 80
 ttg tta gcg gga gct tat gca ata tca acc cta ata aaa caa aaa tta 288
 Leu Leu Ala Gly Ala Tyr Ala Ile Ser Thr Leu Ile Lys Gln Lys Leu
 85 90 95
 gat gga ttg aaa aat gaa gga tta aag gaa aaa att gat gcg gct aag 336

Asp Gly Leu Lys Asn Glu Gly Leu Lys Glu Lys Ile Asp Ala Ala Lys	
100	110
aaa tgt tct gaa aca ttt act aat aaa tta aaa gaa aaa cac aca gat	384
Lys Cys Ser Glu Thr Phe Thr Asn Lys Leu Lys Glu Lys His Thr Asp	
115	120
125	
ctt ggt aaa gaa ggt gtt act gat gct gat gca aaa gaa gcc att tta	432
Leu Gly Lys Glu Gly Val Thr Asp Ala Asp Ala Lys Glu Ala Ile Leu	
130	135
140	
aaa gca aat ggt act aaa act aaa ggt gct gaa gaa ctt gga aaa tta	480
Lys Ala Asn Gly Thr Lys Thr Lys Gly Ala Glu Glu Leu Gly Lys Leu	
145	150
155	160
ttt gaa tca gta gag gtc ttg tca aaa gca gct aaa gag atg ctt gct	528
Phe Glu Ser Val Glu Val Leu Ser Lys Ala Ala Lys Glu Met Leu Ala	
165	170
175	
aat tca gtt aaa gag ctt aca agc cct gtt gtg gca gaa agt cca aaa	576
Asn Ser Val Lys Glu Leu Thr Ser Pro Val Ala Glu Ser Pro Lys	
180	185
190	
aaa cct tcc atg gcc aag caa aat gtt agc agc ctt gac gag aaa aac	624
Lys Pro Ser Met Ala Lys Gln Asn Val Ser Ser Leu Asp Glu Lys Asn	
195	200
205	
agc gtt tca gta gat ttg cct ggt gaa atg aaa gtt ctt gta agc aaa	672
Ser Val Ser Val Asp Leu Pro Gly Glu Met Lys Val Leu Val Ser Lys	
210	215
220	
gaa aaa aac aaa gac ggc aag tac gat cta att gca aca gta gac aag	720
Glu Lys Asn Lys Asp Gly Lys Tyr Asp Leu Ile Ala Thr Val Asp Lys	
225	230
235	240
ctt gag ctt aaa gga act tct gat aaa aac aat gga tct gga gta ctt	768
Leu Glu Leu Lys Gly Thr Ser Asp Lys Asn Asn Gly Ser Gly Val Leu	
245	250
255	
gaa ggc gta aaa gct gac aaa agt aaa gta aaa tta aca att tct gac	816
Glu Gly Val Lys Ala Asp Lys Ser Lys Val Lys Leu Thr Ile Ser Asp	
260	265
270	
gat cta ggt caa acc aca ctt gaa gtt ttc aaa gaa gat ggc aaa aca	864
Asp Leu Gly Gln Thr Thr Leu Glu Val Phe Lys Glu Asp Gly Lys Thr	
275	280
285	
cta gta tca aaa aaa gta act tcc aaa gac aag tca tca aca gaa gaa	912
Leu Val Ser Lys Lys Val Thr Ser Lys Asp Lys Ser Ser Thr Glu Glu	
290	295
300	
aaa ttc aat gaa aaa ggt gaa gta tct gaa aaa ata ata aca aga gca	960
Lys Phe Asn Glu Lys Gly Glu Val Ser Glu Lys Ile Ile Thr Arg Ala	
305	310
315	320
gac gga acc aga ctt gaa tac aca gga att aaa agc gat gga tct gga	1008
Asp Gly Thr Arg Leu Glu Tyr Thr Gly Ile Lys Ser Asp Gly Ser Gly	
325	330
335	
aaa gct aaa gag gtt tta aaa ggc tat gtt ctt gaa gga act cta act	1056
Lys Ala Lys Glu Val Leu Lys Gly Tyr Val Leu Glu Gly Thr Leu Thr	

340	345	350	
gct gaa aaa aca aca ttg gtg gtt aaa gaa gga act gtt act tta agc			1104
Ala Glu Lys Thr Thr Leu Val Val Lys Glu Gly Thr Val Thr Leu Ser			
355	360	365	
aaa aat att tca aaa tct ggg gaa gtt tca gtt gaa ctt aat gac act			1152
Lys Asn Ile Ser Lys Ser Gly Glu Val Ser Val Glu Leu Asn Asp Thr			
370	375	380	
gac agt agt gct gct act aaa aaa act gca gct tgg aat tca aaa act			1200
Asp Ser Ser Ala Ala Thr Lys Lys Thr Ala Ala Trp Asn Ser Lys Thr			
385	390	395	400
tcc act tta aca att agt gtg aat agc caa aaa acc aaa aac ctt gta			1248
Ser Thr Leu Thr Ile Ser Val Asn Ser Gln Lys Thr Lys Asn Leu Val			
405	410	415	
ttc aca aaa gaa gac aca ata aca gta caa aaa tac gac tca gca ggc			1296
Phe Thr Lys Glu Asp Thr Ile Thr Val Gln Lys Tyr Asp Ser Ala Gly			
420	425	430	
acc aat cta gaa ggc aaa gca gtc gaa att aca aca ctt aaa gaa ctt			1344
Thr Asn Leu Glu Gly Lys Ala Val Glu Ile Thr Thr Leu Lys Glu Leu			
435	440	445	
aaa aac gct tta aaa taa			1362
Lys Asn Ala Leu Lys *			
450			

<210> 62

<211> 453

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Chimäres Protein

<400> 62

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

```

                165                170                175
Asn Ser Val Lys Glu Leu Thr Ser Pro Val Val Ala Glu Ser Pro Lys
    180                185                190
Lys Pro Ser Met Ala Lys Gln Asn Val Ser Ser Leu Asp Glu Lys Asn
    195                200                205
Ser Val Ser Val Asp Leu Pro Gly Glu Met Lys Val Leu Val Ser Lys
    210                215                220
Glu Lys Asn Lys Asp Gly Lys Tyr Asp Leu Ile Ala Thr Val Asp Lys
    225                230                235                240
Leu Glu Leu Lys Gly Thr Ser Asp Lys Asn Asn Gly Ser Gly Val Leu
    245                250                255
Glu Gly Val Lys Ala Asp Lys Ser Lys Val Lys Leu Thr Ile Ser Asp
    260                265                270
Asp Leu Gly Gln Thr Thr Leu Glu Val Phe Lys Glu Asp Gly Lys Thr
    275                280                285
Leu Val Ser Lys Lys Val Thr Ser Lys Asp Lys Ser Ser Thr Glu Glu
    290                295                300
Lys Phe Asn Glu Lys Gly Glu Val Ser Glu Lys Ile Ile Thr Arg Ala
    305                310                315                320
Asp Gly Thr Arg Leu Glu Tyr Thr Gly Ile Lys Ser Asp Gly Ser Gly
    325                330                335
Lys Ala Lys Glu Val Leu Lys Gly Tyr Val Leu Glu Gly Thr Leu Thr
    340                345                350
Ala Glu Lys Thr Thr Leu Val Val Lys Glu Gly Thr Val Thr Leu Ser
    355                360                365
Lys Asn Ile Ser Lys Ser Gly Glu Val Ser Val Glu Leu Asn Asp Thr
    370                375                380
Asp Ser Ser Ala Ala Thr Lys Lys Thr Ala Ala Trp Asn Ser Lys Thr
    385                390                395                400
Ser Thr Leu Thr Ile Ser Val Asn Ser Gln Lys Thr Lys Asn Leu Val
    405                410                415
Phe Thr Lys Glu Asp Thr Ile Thr Val Gln Lys Tyr Asp Ser Ala Gly
    420                425                430
Thr Asn Leu Glu Gly Lys Ala Val Glu Ile Thr Thr Leu Lys Glu Leu
    435                440                445
Lys Asn Ala Leu Lys
    450

```

<210> 63
 <211> 1341
 <212> DNA
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> Chimäre Nucleinsäure

<221> CDS
 <222> (1)...(1341)

```

<400> 63
atg gct tgt aat aat tca ggg aaa gat ggg aat aca tct gca aat tct   48
Met Ala Cys Asn Asn Ser Gly Lys Asp Gly Asn Thr Ser Ala Asn Ser
  1                5                10                15

gct gat gag tct gtt aaa ggg cct aat ctt aca gaa ata agt aaa aaa   96
Ala Asp Glu Ser Val Lys Gly Pro Asn Leu Thr Glu Ile Ser Lys Lys
    20                25                30

att acg gat tct aat gcg gtt tta ctt gct gtg aaa gag gtt gaa gcg   144
Ile Thr Asp Ser Asn Ala Val Leu Leu Ala Val Lys Glu Val Glu Ala

```

35	40	45	
ttg ctg tca tct ata gat gag ctt gct aaa gct att ggt aaa aaa ata Leu Leu Ser Ser Ile Asp Glu Leu Ala Lys Ala Ile Gly Lys Lys Ile 50 55 60			192
aaa aac gat ggt agt tta gat aat gaa gca aat cgc aac gag tca ttg Lys Asn Asp Gly Ser Leu Asp Asn Glu Ala Asn Arg Asn Glu Ser Leu 65 70 75 80			240
tta gca gga gct tat aca ata tca acc tta ata aca caa aaa tta agt Leu Ala Gly Ala Tyr Thr Ile Ser Thr Leu Ile Thr Gln Lys Leu Ser 85 90 95			288
aaa tta aac gga tca gaa ggt tta aag gaa aag att gcc gca gct aag Lys Leu Asn Gly Ser Glu Gly Leu Lys Glu Lys Ile Ala Ala Ala Lys 100 105 110			336
aaa tgc tct gaa gag ttt agt act aaa cta aaa gat aat cat gca cag Lys Cys Ser Glu Glu Phe Ser Thr Lys Leu Lys Asp Asn His Ala Gln 115 120 125			384
ctt ggt ata cag ggc gtt act gat gaa aat gca aaa aaa gct att tta Leu Gly Ile Gln Gly Val Thr Asp Glu Asn Ala Lys Lys Ala Ile Leu 130 135 140			432
aaa gca aat gca gcg ggt aaa gat aag ggc gtt gaa gaa ctt gaa aag Lys Ala Asn Ala Ala Gly Lys Asp Lys Gly Val Glu Glu Leu Glu Lys 145 150 155 160			480
ttg tcc gga tca tta gaa agc tta tca aaa gca gct aaa gag atg ctt Leu Ser Gly Ser Leu Glu Ser Leu Ser Lys Ala Ala Lys Glu Met Leu 165 170 175			528
gct aat tca gtt aaa gag ctt aca agc cct gtt gtc cat ggc aag caa Ala Asn Ser Val Lys Glu Leu Thr Ser Pro Val Val His Gly Lys Gln 180 185 190			576
aat gtt agc agc ctt gac gag aaa aac agc gtt tca gta gat ttg cct Asn Val Ser Ser Leu Asp Glu Lys Asn Ser Val Ser Val Asp Leu Pro 195 200 205			624
ggt gaa atg aaa gtt ctt gta agc aaa gaa aaa aac aaa gac ggc aag Gly Glu Met Lys Val Leu Val Ser Lys Glu Lys Asn Lys Asp Gly Lys 210 215 220			672
tac gat cta att gca aca gta gac aag ctt gag ctt aaa gga act tct Tyr Asp Leu Ile Ala Thr Val Asp Lys Leu Glu Leu Lys Gly Thr Ser 225 230 235 240			720
gat aaa aac aat gga tct gga gta ctt gaa ggc gta aaa gct gac aaa Asp Lys Asn Asn Gly Ser Gly Val Leu Glu Gly Val Lys Ala Asp Lys 245 250 255			768
agt aaa gta aaa tta aca att tct gac gat cta ggt caa acc aca ctt Ser Lys Val Lys Leu Thr Ile Ser Asp Asp Leu Gly Gln Thr Thr Leu 260 265 270			816
gaa gtt ttc aaa gaa gat ggc aaa aca cta gta tca aaa aaa gta act Glu Val Phe Lys Glu Asp Gly Lys Thr Leu Val Ser Lys Lys Val Thr 275 280 285			864

tcc aaa gac aag tca tca aca gaa gaa aaa ttc aat gaa aaa ggt gaa 912
 Ser Lys Asp Lys Ser Ser Thr Glu Glu Lys Phe Asn Glu Lys Gly Glu
 290 295 300

gta tct gaa aaa ata ata aca aga gca gac gga acc aga ctt gaa tac 960
 Val Ser Glu Lys Ile Ile Thr Arg Ala Asp Gly Thr Arg Leu Glu Tyr
 305 310 315 320

aca gga att aaa agc gat gga tct gga aaa gct aaa gag gtt tta aaa 1008
 Thr Gly Ile Lys Ser Asp Gly Ser Gly Lys Ala Lys Glu Val Leu Lys
 325 330 335

ggc tat gtt ctt gaa gga act cta act gct gaa saa aca aca ttg gtg 1056
 Gly Tyr Val Leu Glu Gly Thr Leu Thr Ala Glu Lys Thr Thr Leu Val
 340 345 350

ggt aaa gaa gga act gtt act tta agc aaa aat att tca aaa tct ggg 1104
 Val Lys Glu Gly Thr Val Thr Leu Ser Lys Asn Ile Ser Lys Ser Gly
 355 360 365

gaa gtt tca gtt gaa ctt aat gac act gac agt agt gct gct act aaa 1152
 Glu Val Ser Val Glu Leu Asn Asp Thr Asp Ser Ser Ala Ala Thr Lys
 370 375 380

aaa act gca gct tgg aat tca aaa act tcc act tta aca att agt gtg 1200
 Lys Thr Ala Ala Trp Asn Ser Lys Thr Ser Thr Leu Thr Ile Ser Val
 385 390 395 400

aat agc caa aaa acc aaa aac ctt gta ttc aca aaa gaa gac aca ata 1248
 Asn Ser Gln Lys Thr Lys Asn Leu Val Phe Thr Lys Glu Asp Thr Ile
 405 410 415

aca gta caa aaa tac gac tca gca ggc acc aat cta gaa ggc aaa gca 1296
 Thr Val Gln Lys Tyr Asp Ser Ala Gly Thr Asn Leu Glu Gly Lys Ala
 420 425 430

gtc gaa att aca aca ctt aaa gaa ctt aaa aac gct tta aaa taa 1341
 Val Glu Ile Thr Thr Leu Lys Glu Leu Lys Asn Ala Leu Lys *
 435 440 445

<210> 64
 <211> 446
 <212> PRT
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> Chlmyres Protein

<400> 64
 Met Ala Cys Asn Asn Ser Gly Lys Asp Gly Asn Thr Ser Ala Asn Ser
 1 5 10 15
 Ala Asp Glu Ser Val Lys Gly Pro Asn Leu Thr Glu Ile Ser Lys Lys
 20 25 30
 Ile Thr Asp Ser Asn Ala Val Leu Leu Ala Val Lys Glu Val Glu Ala
 35 40 45
 Leu Leu Ser Ser Ile Asp Glu Leu Ala Lys Ala Ile Gly Lys Lys Ile
 50 55 60
 Lys Asn Asp Gly Ser Leu Asp Asn Glu Ala Asn Arg Asn Glu Ser Leu

```

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

```

<210> 65

<211> 1362

<212> DNA

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Chimäre Nucleinsäure

<221> CDS

<222> (1)...(1362)

<400> 65
atg gct tgt aat aat tca ggg aaa gat ggg aat aca tct gca aat tct 48
Met Ala Cys Asn Asn Ser Gly Lys Asp Gly Asn Thr Ser Ala Asn Ser
1 5 10 15

gct gat gag tct gtt aaa ggg cct aat ctt aca gaa ata aat aaa aaa 96
Ala Asp Glu Ser Val Lys Gly Pro Asn Leu Thr Glu Ile Asn Lys Lys
20 25 30

att acg tca tct aat gcg gtt tta ctt gct gtg aaa gag gtt gaa gcg 144
Ile Thr Ser Ser Asn Ala Val Leu Leu Ala Val Lys Glu Val Glu Ala
35 40 45

ttg ctg gat tct ata gat gaa att gct gct aaa gct att ggt aaa aaa 192
Leu Leu Asp Ser Ile Asp Glu Ile Ala Ala Lys Ala Ile Gly Lys Lys
50 55 60

ata cac caa aat aat ggt ttg gat acc gaa aat aat cac aat gga tca 240
Ile His Gln Asn Asn Gly Leu Asp Thr Glu Asn Asn His Asn Gly Ser
65 70 75 80

ttg tta gcg gga gct tat gca ata tca acc cta ata aaa caa aaa tta 288
Leu Leu Ala Gly Ala Tyr Ala Ile Ser Thr Leu Ile Lys Gln Lys Leu
85 90 95

gat gga ttg aaa aat gaa gga tta aag gaa aaa att gat gcg gct aag 336
Asp Gly Leu Lys Asn Glu Gly Leu Lys Glu Lys Ile Asp Ala Ala Lys
100 105 110

aaa tgt tct gaa aca ttt act aat aaa tta aaa gaa aaa cac aca gat 384
Lys Cys Ser Glu Thr Phe Thr Asn Lys Leu Lys Glu Lys His Thr Asp
115 120 125

ctt ggt aaa gaa ggt gtt act gat gct gat gca aaa gaa gcc att tta 432
Leu Gly Lys Glu Gly Val Thr Asp Ala Asp Ala Lys Glu Ala Ile Leu
130 135 140

aaa gca aat ggt act aaa act aaa ggt gct gaa gaa ctt gga aaa tta 480
Lys Ala Asn Gly Thr Lys Thr Lys Gly Ala Glu Glu Leu Gly Lys Leu
145 150 155 160

ttt gaa tca gta gag gtc ttg tca aaa gca gct aaa gag atg ctt gct 528
Phe Glu Ser Val Glu Val Leu Ser Lys Ala Ala Lys Glu Met Leu Ala
165 170 175

aat tca gtt aaa gag ctt aca agc cct gtt gtg gca gaa agt cca aaa 576
Asn Ser Val Lys Glu Leu Thr Ser Pro Val Val Ala Glu Ser Pro Lys
180 185 190

aaa cct tcc atg gcc aag caa aat gtt agc agc ctt gac gag aaa aac 624
Lys Pro Ser Met Ala Lys Gln Asn Val Ser Ser Leu Asp Glu Lys Asn
195 200 205

agc gtt tca gta gat ttg cct ggt gaa atg aaa gtt ctt gta agc aaa 672
Ser Val Ser Val Asp Leu Pro Gly Glu Met Lys Val Leu Val Ser Lys
210 215 220

gaa aaa aac aaa gac ggc aag tac gat cta att gca aca gta gac aag 720
Glu Lys Asn Lys Asp Gly Lys Tyr Asp Leu Ile Ala Thr Val Asp Lys
225 230 235 240

ctt gag ctt aaa gga act tct gat aaa aac aat gga tct gga gta ctt 768
 Leu Glu Leu Lys Gly Thr Ser Asp Lys Asn Asn Gly Ser Gly Val Leu
 245 250 255

gaa ggc gta aaa gct gac aaa agt aaa gta aaa tta aca att tct gac 816
 Glu Gly Val Lys Ala Asp Lys Ser Lys Val Lys Leu Thr Ile Ser Asp
 260 265 270

gat cta ggt caa acc aca ctt gaa gtt ttc aaa gaa gat ggc aaa aca 864
 Asp Leu Gly Gln Thr Thr Leu Glu Val Phe Lys Glu Asp Gly Lys Thr
 275 280 285

cta gta tca aaa aaa gta act tcc aaa gac aag tca tca aca gaa gaa 912
 Leu Val Ser Lys Lys Val Thr Ser Lys Asp Lys Ser Ser Thr Glu Glu
 290 295 300

aaa ttc aat gaa aaa ggt gaa gta tct gaa aaa ata ata aca aga gca 960
 Lys Phe Asn Glu Lys Gly Glu Val Ser Glu Lys Ile Ile Thr Arg Ala
 305 310 315 320

gac gga acc aga ctt gaa tac aca gga att aaa agc gat gga tct gga 1008
 Asp Gly Thr Arg Leu Glu Tyr Thr Gly Ile Lys Ser Asp Gly Ser Gly
 325 330 335

aaa gct aaa gag gtt tta aaa ggc tat gtt ctt gaa gga act cta act 1056
 Lys Ala Lys Glu Val Leu Lys Gly Tyr Val Leu Glu Gly Thr Leu Thr
 340 345 350

gct gaa aaa aca aca ttg gtg gtt aaa gaa gga act gtt act tta agc 1104
 Ala Glu Lys Thr Thr Leu Val Val Lys Glu Gly Thr Val Thr Leu Ser
 355 360 365

aaa aat att tca aaa tct ggg gaa gtt tca gtt gaa ctt aat gac act 1152
 Lys Asn Ile Ser Lys Ser Gly Glu Val Ser Val Glu Leu Asn Asp Thr
 370 375 380

gac agt agt gct gct act aaa aaa act gca gct tgg aat tca aaa act 1200
 Asp Ser Ser Ala Ala Thr Lys Lys Thr Ala Ala Trp Asn Ser Lys Thr
 385 390 395 400

tct act tta aca att agt gtt aac agc aaa aaa act aca caa ctt gtg 1248
 Ser Thr Leu Thr Ile Ser Val Asn Ser Lys Lys Thr Thr Gln Leu Val
 405 410 415

ttt act aaa caa gac aca ata act gta caa aaa tac gac tcc gca ggt 1296
 Phe Thr Lys Gln Asp Thr Ile Thr Val Gln Lys Tyr Asp Ser Ala Gly
 420 425 430

acc aat tta gaa ggc aca gca gtc gaa att aaa aca ctt gat gaa ctt 1344
 Thr Asn Leu Glu Gly Thr Ala Val Glu Ile Lys Thr Leu Asp Glu Leu
 435 440 445

aaa aac gct tta aaa taa 1362
 Lys Asn Ala Leu Lys *
 450

<210> 66

<211> 453

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Chimäres Protein

<400> 66

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

Lys Asn Ala Leu Lys
450

<210> 67
<211> 1341
<212> DNA
<213> Künstliche Sequenz

<220>
<223> Chlornäre Nucleinsäure

<221> CDS
<222> (1)...(1341)

<400> 67

```

atg gct tgt aat aat tca ggg aaa gat ggg aat aca tct gca aat tct   48
Met Ala Cys Asn Asn Ser Gly Lys Asp Gly Asn Thr Ser Ala Asn Ser
  1             5             10             15

gct gat gag tct gtt aaa ggg cct aat ctt aca gaa ata agt aaa aaa   96
Ala Asp Glu Ser Val Lys Gly Pro Asn Leu Thr Glu Ile Ser Lys Lys
             20             25             30

att acg gat tct aat gcg gtt tta ctt gct gtg aaa gag gtt gaa gcg   144
Ile Thr Asp Ser Asn Ala Val Leu Leu Ala Val Lys Glu Val Glu Ala
             35             40             45

ttg ctg tca tct ata gat gag ctt gct aaa gct att ggt aaa aaa ata   192
Leu Leu Ser Ser Ile Asp Glu Leu Ala Lys Ala Ile Gly Lys Lys Ile
             50             55             60

aaa aac gat ggt agt tta gat aat gaa gca aat cgc aac gag tca ttg   240
Lys Asn Asp Gly Ser Leu Asp Asn Glu Ala Asn Arg Asn Glu Ser Leu
             65             70             75             80

tta gca gga gct tat aca ata tca acc tta ata aca caa aaa tta agt   288
Leu Ala Gly Ala Tyr Thr Ile Ser Thr Leu Ile Thr Gln Lys Leu Ser
             85             90             95

aaa tta aac gga tca gaa ggt tta aag gaa aag att gcc gca gct aag   336
Lys Leu Asn Gly Ser Glu Gly Leu Lys Glu Lys Ile Ala Ala Ala Lys
             100            105            110

aaa tgc tct gaa gag ttt agt act aaa cta aaa gat aat cat gca cag   384
Lys Cys Ser Glu Glu Phe Ser Thr Lys Leu Lys Asp Asn His Ala Gln
             115            120            125

ctt ggt ata cag ggc gtt act gat gaa aat gca aaa aaa gct att tta   432
Leu Gly Ile Gln Gly Val Thr Asp Glu Asn Ala Lys Lys Ala Ile Leu
             130            135            140

aaa gca aat gca gcg ggt aaa gat aag ggc gtt gaa gaa ctt gaa aag   480
Lys Ala Asn Ala Ala Gly Lys Asp Lys Gly Val Glu Glu Leu Glu Lys
             145            150            155            160

ttg tcc gga tca tta gaa agc tta tca aaa gca gct aaa gag atg ctt   528
Leu Ser Gly Ser Leu Glu Ser Leu Ser Lys Ala Ala Lys Glu Met Leu
             165            170            175

gct aat tca gtt aaa gag ctt aca agc cct gtt gtc cat ggc aag caa   576

```

Ala	Asn	Ser	Val	Lys	Glu	Leu	Thr	Ser	Pro	Val	Val	His	Gly	Lys	Gln	
			180					185					190			
aat	ggt	agc	agc	ctt	gac	gag	aaa	aac	agc	ggt	tca	gta	gat	ttg	cct	624
Asn	Val	Ser	Ser	Leu	Asp	Glu	Lys	Asn	Ser	Val	Ser	Val	Asp	Leu	Pro	
		195					200					205				
ggt	gaa	atg	aaa	ggt	ctt	gta	agc	aaa	gaa	aaa	aac	aaa	gac	ggc	aag	672
Gly	Glu	Met	Lys	Val	Leu	Val	Ser	Lys	Glu	Lys	Asn	Lys	Asp	Gly	Lys	
	210					215					220					
tac	gat	cta	att	gca	aca	gta	gac	aag	ctt	gag	ctt	aaa	gga	act	tct	720
Tyr	Asp	Leu	Ile	Ala	Thr	Val	Asp	Lys	Leu	Glu	Leu	Lys	Gly	Thr	Ser	
	225				230					235					240	
gat	aaa	aac	aat	gga	tct	gga	gta	ctt	gaa	ggc	gta	aaa	gct	gac	aaa	768
Asp	Lys	Asn	Asn	Gly	Ser	Gly	Val	Leu	Glu	Gly	Val	Lys	Ala	Asp	Lys	
				245					250					255		
agt	aaa	gta	aaa	tta	aca	att	tct	gac	gat	cta	ggt	caa	acc	aca	ctt	816
Ser	Lys	Val	Lys	Leu	Thr	Ile	Ser	Asp	Asp	Leu	Gly	Gln	Thr	Thr	Leu	
			260					265					270			
gaa	ggt	ttc	aaa	gaa	gat	ggc	aaa	aca	cta	gta	tca	aaa	aaa	gta	act	864
Glu	Val	Phe	Lys	Glu	Asp	Gly	Lys	Thr	Leu	Val	Ser	Lys	Lys	Val	Thr	
		275					280					285				
tcc	aaa	gac	aag	tca	tca	aca	gaa	gaa	aaa	ttc	aat	gaa	aaa	ggt	gaa	912
Ser	Lys	Asp	Lys	Ser	Ser	Thr	Glu	Glu	Lys	Phe	Asn	Glu	Lys	Gly	Glu	
	290					295					300					
gta	tct	gaa	aaa	ata	ata	aca	aga	gca	gac	gga	acc	aga	ctt	gaa	tac	960
Val	Ser	Glu	Lys	Ile	Ile	Thr	Arg	Ala	Asp	Gly	Thr	Arg	Leu	Glu	Tyr	
	305				310					315					320	
aca	gga	att	aaa	agc	gat	gga	tct	gga	aaa	gct	aaa	gag	ggt	tta	aaa	1008
Thr	Gly	Ile	Lys	Ser	Asp	Gly	Ser	Gly	Lys	Ala	Lys	Glu	Val	Leu	Lys	
				325					330					335		
ggc	tat	ggt	ctt	gaa	gga	act	cta	act	gct	gaa	aaa	aca	aca	ttg	gtg	1056
Gly	Tyr	Val	Leu	Glu	Gly	Thr	Leu	Thr	Ala	Glu	Lys	Thr	Thr	Leu	Val	
			340					345					350			
ggt	aaa	gaa	gga	act	ggt	act	tta	agc	aaa	aat	att	tca	aaa	tct	ggg	1104
Val	Lys	Glu	Gly	Thr	Val	Thr	Leu	Ser	Lys	Asn	Ile	Ser	Lys	Ser	Gly	
		355					360					365				
gaa	ggt	tca	ggt	gaa	ctt	aat	gac	act	gac	agt	agt	gct	gct	act	aaa	1152
Glu	Val	Ser	Val	Glu	Leu	Asn	Asp	Thr	Asp	Ser	Ser	Ala	Ala	Thr	Lys	
		370				375					380					
aaa	act	gca	gct	tgg	aat	tca	aaa	act	tct	act	tta	aca	att	agt	ggt	1200
Lys	Thr	Ala	Ala	Trp	Asn	Ser	Lys	Thr	Ser	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Val	
				385		390				395					400	
aac	agc	aaa	aaa	act	aca	caa	ctt	gtg	ttt	act	aaa	caa	tac	aca	ata	1248
Asn	Ser	Lys	Lys	Thr	Thr	Gln	Leu	Val	Phe	Thr	Lys	Gln	Tyr	Thr	Ile	
				405					410					415		
act	gta	aaa	caa	tac	gac	tcc	gca	ggt	acc	aat	tta	gaa	ggc	aca	gca	1296
Thr	Val	Lys	Gln	Tyr	Asp	Ser	Ala	Gly	Thr	Asn	Leu	Glu	Gly	Thr	Ala	

420

425

430

gtc gaa att aaa aca ctt gat gaa ctt aaa aac gct tta aaa taa
 Val Glu Ile Lys Thr Leu Asp Glu Leu Lys Asn Ala Leu Lys *

1341

435

440

445

<210> 68

<211> 446

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Chimmäres Protein

<400> 68

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

Val Lys Glu Gly Thr Val Thr Leu Ser Lys Asn Ile Ser Lys Ser Gly
 355 360 365
 Glu Val Ser Val Glu Leu Asn Asp Thr Asp Ser Ser Ala Ala Thr Lys
 370 375 380
 Lys Thr Ala Ala Trp Asn Ser Lys Thr Ser Thr Leu Thr Ile Ser Val
 385 390 395 400
 Asn Ser Lys Lys Thr Thr Gln Leu Val Phe Thr Lys Gln Tyr Thr Ile
 405 410 415
 Thr Val Lys Gln Tyr Asp Ser Ala Gly Thr Asn Leu Glu Gly Thr Ala
 420 425 430
 Val Glu Ile Lys Thr Leu Asp Glu Leu Lys Asn Ala Leu Lys
 435 440 445

<210> 69
 <211> 1365
 <212> DNA
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> Chimäre Nucleinsäure

<221> CDS
 <222> (1)...(1365)

<400> 69
 atg gct tgt aat aat tca ggg aaa gat ggg aat aca tct gca aat tct 48
 Met Ala Cys Asn Asn Ser Gly Lys Asp Gly Asn Thr Ser Ala Asn Ser
 1 5 10 15
 gct gat gag tct gtt aaa ggg cct aat ctt aca gaa ata agt aaa aaa 96
 Ala Asp Glu Ser Val Lys Gly Pro Asn Leu Thr Glu Ile Ser Lys Lys
 20 25 30
 att acg gat tct aat gcg gtt tta ctt gct gtg aaa gag gtt gaa gcg 144
 Ile Thr Asp Ser Asn Ala Val Leu Leu Ala Val Lys Glu Val Glu Ala
 35 40 45
 ttg ctg tca tct ata gat gaa att gct gct aaa gct att ggt aaa aaa 192
 Leu Leu Ser Ser Ile Asp Glu Ile Ala Ala Lys Ala Ile Gly Lys Lys
 50 55 60
 ata cac caa aat aat ggt ttg gat acc gaa tat aat cac aat gga tca 240
 Ile His Gln Asn Asn Gly Leu Asp Thr Glu Tyr Asn His Asn Gly Ser
 65 70 75 80
 ttg tta gcg gga gct tat gca ata tca acc cta ata aaa caa aaa tta 288
 Leu Leu Ala Gly Ala Tyr Ala Ile Ser Thr Leu Ile Lys Gln Lys Leu
 85 90 95
 gat gga ttg aaa aat gaa gga tta aag gaa aaa att gat gcg gct aag 336
 Asp Gly Leu Lys Asn Glu Gly Leu Lys Glu Lys Ile Asp Ala Ala Lys
 100 105 110
 aaa tgt tct gaa aca ttt act aat aaa tta aaa gaa aaa cac aca gat 384
 Lys Cys Ser Glu Thr Phe Thr Asn Lys Leu Lys Glu Lys His Thr Asp
 115 120 125
 ctt ggt aaa gaa ggt gtt act gat gct gat gca aaa gaa gcc att tta 432
 Leu Gly Lys Glu Gly Val Thr Asp Ala Asp Ala Lys Glu Ala Ile Leu
 130 135 140

aaa aca aat ggt act aaa act aaa ggt gct gaa gaa ctt gga aaa tta	480
Lys Thr Asn Gly Thr Lys Thr Lys Gly Ala Glu Glu Leu Gly Lys Leu	
145 150 155 160	
ttt gaa tca gta gag gtc ttg tca aaa gca gct aaa gag atg ctt gct	528
Phe Glu Ser Val Glu Val Leu Ser Lys Ala Ala Lys Glu Met Leu Ala	
165 170 175	
aat tca gtt aaa gag ctt aca agc cct gtt gtg gca gaa agt cca aaa	576
Asn Ser Val Lys Glu Leu Thr Ser Pro Val Val Ala Glu Ser Pro Lys	
180 185 190	
aaa cct tcc atg gcc aag caa aat gtt agc agc ctt gat gaa aaa aat	624
Lys Pro Ser Met Ala Lys Gln Asn Val Ser Ser Leu Asp Glu Lys Asn	
195 200 205	
agc gtt tca gta gat tta cct ggt gga atg aca gtt ctt gta agt aaa	672
Ser Val Ser Val Asp Leu Pro Gly Gly Met Thr Val Leu Val Ser Lys	
210 215 220	
gaa aaa gac aaa gac ggt aaa tac agt cta gag gca aca gta gac aag	720
Glu Lys Asp Lys Asp Gly Lys Tyr Ser Leu Glu Ala Thr Val Asp Lys	
225 230 235 240	
ctt gag ctt aaa gga act tct gat aaa aac aac ggt tct gga aca ctt	768
Leu Glu Leu Lys Gly Thr Ser Asp Lys Asn Asn Gly Ser Gly Thr Leu	
245 250 255	
gaa ggt gaa aaa act gac aaa agt aaa gta aaa tta aca att gct gat	816
Glu Gly Glu Lys Thr Asp Lys Ser Lys Val Lys Leu Thr Ile Ala Asp	
260 265 270	
gac cta agt caa act aaa ttt gaa att ttc aaa gaa gat gcc aaa aca	864
Asp Leu Ser Gln Thr Lys Phe Glu Ile Phe Lys Glu Asp Ala Lys Thr	
275 280 285	
tta gta tca aaa aaa gta acc ctt aaa gac aag tca tca aca gaa gaa	912
Leu Val Ser Lys Lys Val Thr Leu Lys Asp Lys Ser Ser Thr Glu Glu	
290 295 300	
aaa ttc aac gaa aag ggt gaa aca tct gaa aaa aca ata gta aga gca	960
Lys Phe Asn Glu Lys Gly Glu Thr Ser Glu Lys Thr Ile Val Arg Ala	
305 310 315 320	
aat gga acc aga ctt gaa tac aca gac ata aaa agc gat gga tcc gga	1008
Asn Gly Thr Arg Leu Glu Tyr Thr Asp Ile Lys Ser Asp Gly Ser Gly	
325 330 335	
aaa gct aaa gaa gtt tta aaa gac ttt act ctt gaa gga act cta gct	1056
Lys Ala Lys Glu Val Leu Lys Asp Phe Thr Leu Glu Gly Thr Leu Ala	
340 345 350	
gct gac ggc aaa aca aca ttg aaa gtt aca gaa ggc act gtt gtt tta	1104
Ala Asp Gly Lys Thr Thr Leu Lys Val Thr Glu Gly Thr Val Val Leu	
355 360 365	
agc aag aac att tta aaa tcc gga gaa ata aca gtt gca ctt gat gac	1152
Ser Lys Asn Ile Leu Lys Ser Gly Glu Ile Thr Val Ala Leu Asp Asp	
370 375 380	

tct gac act act cag gct act aaa aaa act gga aaa tgg gat tca aat 1200
 Ser Asp Thr Thr Gln Ala Thr Lys Lys Thr Gly Lys Trp Asp Ser Asn
 385 390 395 400

act tcc act tta aca att agt gtg aat agc aaa aaa act aaa aac att 1248
 Thr Ser Thr Leu Thr Ile Ser Val Asn Ser Lys Lys Thr Lys Asn Ile
 405 410 415

gta ttt aca aaa gaa gac aca ata aca gta caa aaa tac gac tca gca 1296
 Val Phe Thr Lys Glu Asp Thr Ile Thr Val Gln Lys Tyr Asp Ser Ala
 420 425 430

ggc acc aat cta gaa ggc aac gca gtc gaa att aaa aca ctt gat gaa 1344
 Gly Thr Asn Leu Glu Gly Asn Ala Val Glu Ile Lys Thr Leu Asp Glu
 435 440 445

ctt aaa aac gct tta aaa tag 1365
 Leu Lys Asn Ala Leu Lys *
 450

<210> 70

<211> 454

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Chimäres Protein

<400> 70

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

				245						250					255
Glu	Gly	Glu	Lys	Thr	Asp	Lys	Ser	Lys	Val	Lys	Leu	Thr	Ile	Ala	Asp
			260						265				270		
Asp	Leu	Ser	Gln	Thr	Lys	Phe	Glu	Ile	Phe	Lys	Glu	Asp	Ala	Lys	Thr
		275					280					285			
Leu	Val	Ser	Lys	Lys	Val	Thr	Leu	Lys	Asp	Lys	Ser	Ser	Thr	Glu	Glu
	290					295					300				
Lys	Phe	Asn	Glu	Lys	Gly	Glu	Thr	Ser	Glu	Lys	Thr	Ile	Val	Arg	Ala
305					310						315				320
Asn	Gly	Thr	Arg	Leu	Glu	Tyr	Thr	Asp	Ile	Lys	Ser	Asp	Gly	Ser	Gly
			325						330					335	
Lys	Ala	Lys	Glu	Val	Leu	Lys	Asp	Phe	Thr	Leu	Glu	Gly	Thr	Leu	Ala
			340					345					350		
Ala	Asp	Gly	Lys	Thr	Thr	Leu	Lys	Val	Thr	Glu	Gly	Thr	Val	Val	Leu
		355					360					365			
Ser	Lys	Asn	Ile	Leu	Lys	Ser	Gly	Glu	Ile	Thr	Val	Ala	Leu	Asp	Asp
	370					375					380				
Ser	Asp	Thr	Thr	Gln	Ala	Thr	Lys	Lys	Thr	Gly	Lys	Trp	Asp	Ser	Asn
385				390						395					400
Thr	Ser	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Val	Asn	Ser	Lys	Lys	Thr	Lys	Asn	Ile
				405					410					415	
Val	Phe	Thr	Lys	Glu	Asp	Thr	Ile	Thr	Val	Gln	Lys	Tyr	Asp	Ser	Ala
			420					425					430		
Gly	Thr	Asn	Leu	Glu	Gly	Asn	Ala	Val	Glu	Ile	Lys	Thr	Leu	Asp	Glu
		435				440						445			
Leu	Lys	Asn	Ala	Leu	Lys										
	450														

<210> 71

<211> 1344

<212> DNA

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Chimäre Nucleinsäure

<221> CDS

<222> (1)...(1344)

<400> 71

atg	gct	tgt	aat	aat	tca	ggg	aaa	gat	ggg	aat	aca	tct	gca	aat	tct	48
Met	Ala	Cys	Asn	Asn	Ser	Gly	Lys	Asp	Gly	Asn	Thr	Ser	Ala	Asn	Ser	
1				5					10					15		
gct	gat	gag	tct	ggt	aaa	ggg	cct	aat	ctt	aca	gaa	ata	agt	aaa	aaa	96
Ala	Asp	Glu	Ser	Val	Lys	Gly	Pro	Asn	Leu	Thr	Glu	Ile	Ser	Lys	Lys	
			20					25					30			
att	acg	gat	tct	aat	gcg	ggt	tta	ctt	gct	gtg	aaa	gag	ggt	gaa	gcg	144
Ile	Thr	Asp	Ser	Asn	Ala	Val	Leu	Leu	Ala	Val	Lys	Glu	Val	Glu	Ala	
		35					40						45			
ttg	ctg	tca	tct	ata	gat	gag	ctt	gct	aaa	gct	att	ggt	aaa	aaa	ata	192
Leu	Leu	Ser	Ser	Ile	Asp	Glu	Leu	Ala	Lys	Ala	Ile	Gly	Lys	Lys	Ile	
	50					55					60					
aaa	aac	gat	ggt	agt	tta	gat	aat	gaa	gca	aat	cgc	aac	gag	tca	ttg	240
Lys	Asn	Asp	Gly	Ser	Leu	Asp	Asn	Glu	Ala	Asn	Arg	Asn	Glu	Ser	Leu	
	65				70					75				80		

tta gca gga gct tat aca ata tca acc tta ata aca caa aaa tta agt	288
Leu Ala Gly Ala Tyr Thr Ile Ser Thr Leu Ile Thr Gln Lys Leu Ser	
85 90 95	
aaa tta aac gga tca gaa ggt tta aag gaa aag att gcc gca gct aag	336
Lys Leu Asn Gly Ser Glu Gly Leu Lys Glu Lys Ile Ala Ala Ala Lys	
100 105 110	
aaa tgc tct gaa gag ttt agt act aaa cta aaa gat aat cat gca cag	384
Lys Cys Ser Glu Glu Phe Ser Thr Lys Leu Lys Asp Asn His Ala Gln	
115 120 125	
ctt ggt ata cag ggc gtt act gat gaa aat gca aaa aaa gct att tta	432
Leu Gly Ile Gln Gly Val Thr Asp Glu Asn Ala Lys Lys Ala Ile Leu	
130 135 140	
aaa gca aat gca gcg ggt aaa gat aag ggc gtt gaa gaa ctt gaa aag	480
Lys Ala Asn Ala Ala Gly Lys Asp Lys Gly Val Glu Glu Leu Glu Lys	
145 150 155 160	
ttg tcc gga tca tta gaa agc tta tca aaa gca gct aaa gag atg ctt	528
Leu Ser Gly Ser Leu Glu Ser Leu Ser Lys Ala Ala Lys Glu Met Leu	
165 170 175	
gct aat tca gtt aaa gag ctt aca agc cct gtt gtc cat ggc aag caa	576
Ala Asn Ser Val Lys Glu Leu Thr Ser Pro Val Val His Gly Lys Gln	
180 185 190	
aat gtt agc agc ctt gat gaa aaa aat agc gtt tca gta gat tta cct	624
Asn Val Ser Ser Leu Asp Glu Lys Asn Ser Val Ser Val Asp Leu Pro	
195 200 205	
ggt gga atg aca gtt ctt gta agt aaa gaa aaa gac aaa gac ggt aaa	672
Gly Gly Met Thr Val Leu Val Ser Lys Glu Lys Asp Lys Asp Gly Lys	
210 215 220	
tac agt cta gag gca aca gta gac aag ctt gag ctt aaa gga act tct	720
Tyr Ser Leu Glu Ala Thr Val Asp Lys Leu Glu Leu Lys Gly Thr Ser	
225 230 235 240	
gat aaa aac aac ggt tct gga aca ctt gaa ggt gaa aaa act gac aaa	768
Asp Lys Asn Asn Gly Ser Gly Thr Leu Glu Gly Glu Lys Thr Asp Lys	
245 250 255	
agt aaa gta aaa tta aca att gct gat gac cta agt caa act aaa ttt	816
Ser Lys Val Lys Leu Thr Ile Ala Asp Asp Leu Ser Gln Thr Lys Phe	
260 265 270	
gaa att ttc aaa gaa gat gcc aaa aca tta gta tca aaa aaa gta acc	864
Glu Ile Phe Lys Glu Asp Ala Lys Thr Leu Val Ser Lys Lys Val Thr	
275 280 285	
ctt aaa gac aag tca tca aca gaa gaa aaa ttc aac gaa aag ggt gaa	912
Leu Lys Asp Lys Ser Ser Thr Glu Glu Lys Phe Asn Glu Lys Gly Glu	
290 295 300	
aca tct gaa aaa aca ata gta aga gca aat gga acc aga ctt gaa tac	960
Thr Ser Glu Lys Thr Ile Val Arg Ala Asn Gly Thr Arg Leu Glu Tyr	
305 310 315 320	
aca gac ata aaa agc gat gga tcc gga aaa gct aaa gaa gtt tta aaa	1008

Thr Asp Ile Lys Ser Asp Gly Ser Gly Lys Ala Lys Glu Val Leu Lys
 325 330 335

gac ttt act ctt gaa gga act cta gct gct gac ggc aaa aca aca ttg 1056
 Asp Phe Thr Leu Glu Gly Thr Leu Ala Ala Asp Gly Lys Thr Thr Leu
 340 345 350

aaa gtt aca gaa ggc act gtt gtt tta agc aag aac att tta aaa tcc 1104
 Lys Val Thr Glu Gly Thr Val Val Leu Ser Lys Asn Ile Leu Lys Ser
 355 360 365

gga gaa ata aca gtt gca ctt gat gac tct gac act act cag gct act 1152
 Gly Glu Ile Thr Val Ala Leu Asp Asp Ser Asp Thr Thr Gln Ala Thr
 370 375 380

aaa aaa act gga aaa tgg gat tca aat act tcc act tta aca att agt 1200
 Lys Lys Thr Gly Lys Trp Asp Ser Asn Thr Ser Thr Leu Thr Ile Ser
 385 390 395 400

gtg aat agc aaa aaa act aaa aac att gta ttt aca aaa gaa gac aca 1248
 Val Asn Ser Lys Lys Thr Lys Asn Ile Val Phe Thr Lys Glu Asp Thr
 405 410 415

ata aca gta caa aaa tac gac tca gca ggc acc aat cta gaa ggc aac 1296
 Ile Thr Val Gln Lys Tyr Asp Ser Ala Gly Thr Asn Leu Glu Gly Asn
 420 425 430

gca gtc gaa att aaa aca ctt gat gaa ctt aaa aac gct tta aaa tag 1344
 Ala Val Glu Ile Lys Thr Leu Asp Glu Leu Lys Asn Ala Leu Lys *
 435 440 445

<210> 72
 <211> 447
 <212> PRT
 <213> Klfinstliche Sequenz

<220>
 <223> Chimifres Protein

<400> 72
 Met Ala Cys Asn Asn Ser Gly Lys Asp Gly Asn Thr Ser Ala Asn Ser
 1 5 10 15
 Ala Asp Glu Ser Val Lys Gly Pro Asn Leu Thr Glu Ile Ser Lys Lys
 20 25 30
 Ile Thr Asp Ser Asn Ala Val Leu Ala Val Lys Glu Val Glu Ala
 35 40 45
 Leu Leu Ser Ser Ile Asp Glu Leu Ala Lys Ala Ile Gly Lys Lys Ile
 50 55 60
 Lys Asn Asp Gly Ser Leu Asp Asn Glu Ala Asn Arg Asn Glu Ser Leu
 65 70 75 80
 Leu Ala Gly Ala Tyr Thr Ile Ser Thr Leu Ile Thr Gln Lys Leu Ser
 85 90 95
 Lys Leu Asn Gly Ser Glu Gly Leu Lys Glu Lys Ile Ala Ala Ala Lys
 100 105 110
 Lys Cys Ser Glu Glu Phe Ser Thr Lys Leu Lys Asp Asn His Ala Gln
 115 120 125
 Leu Gly Ile Gln Gly Val Thr Asp Glu Asn Ala Lys Lys Ala Ile Leu
 130 135 140
 Lys Ala Asn Ala Ala Gly Lys Asp Lys Gly Val Glu Glu Leu Glu Lys

145					150					155				160	
Leu	Ser	Gly	Ser	Leu	Glu	Ser	Leu	Ser	Lys	Ala	Ala	Lys	Glu	Met	Leu
				165					170					175	
Ala	Asn	Ser	Val	Lys	Glu	Leu	Thr	Ser	Pro	Val	Val	His	Gly	Lys	Gln
			180					185					190		
Asn	Val	Ser	Ser	Leu	Asp	Glu	Lys	Asn	Ser	Val	Ser	Val	Asp	Leu	Pro
		195					200					205			
Gly	Gly	Met	Thr	Val	Leu	Val	Ser	Lys	Glu	Lys	Asp	Lys	Asp	Gly	Lys
	210					215					220				
Tyr	Ser	Leu	Glu	Ala	Thr	Val	Asp	Lys	Leu	Glu	Leu	Lys	Gly	Thr	Ser
225					230					235					240
Asp	Lys	Asn	Asn	Gly	Ser	Gly	Thr	Leu	Glu	Gly	Glu	Lys	Thr	Asp	Lys
				245					250					255	
Ser	Lys	Val	Lys	Leu	Thr	Ile	Ala	Asp	Asp	Leu	Ser	Gln	Thr	Lys	Phe
			260					265					270		
Glu	Ile	Phe	Lys	Glu	Asp	Ala	Lys	Thr	Leu	Val	Ser	Lys	Lys	Val	Thr
	275						280					285			
Leu	Lys	Asp	Lys	Ser	Ser	Thr	Glu	Glu	Lys	Phe	Asn	Glu	Lys	Gly	Glu
	290					295					300				
Thr	Ser	Glu	Lys	Thr	Ile	Val	Arg	Ala	Asn	Gly	Thr	Arg	Leu	Glu	Tyr
305					310					315					320
Thr	Asp	Ile	Lys	Ser	Asp	Gly	Ser	Gly	Lys	Ala	Lys	Glu	Val	Leu	Lys
				325					330					335	
Asp	Phe	Thr	Leu	Glu	Gly	Thr	Leu	Ala	Ala	Asp	Gly	Lys	Thr	Thr	Leu
			340					345					350		
Lys	Val	Thr	Glu	Gly	Thr	Val	Val	Leu	Ser	Lys	Asn	Ile	Leu	Lys	Ser
	355						360					365			
Gly	Glu	Ile	Thr	Val	Ala	Leu	Asp	Asp	Ser	Asp	Thr	Thr	Gln	Ala	Thr
	370					375					380				
Lys	Lys	Thr	Gly	Lys	Trp	Asp	Ser	Asn	Thr	Ser	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser
385					390					395					400
Val	Asn	Ser	Lys	Lys	Thr	Lys	Asn	Ile	Val	Phe	Thr	Lys	Glu	Asp	Thr
			405					410						415	
Ile	Thr	Val	Gln	Lys	Tyr	Asp	Ser	Ala	Gly	Thr	Asn	Leu	Glu	Gly	Asn
			420					425					430		
Ala	Val	Glu	Ile	Lys	Thr	Leu	Asp	Glu	Leu	Lys	Asn	Ala	Leu	Lys	
	435						440					445			

<210> 73
 <211> 1305
 <212> DNA
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> Chemische Nucleinsäure

<221> CDS
 <222> (1)...(1305)

<400> 73	
atg gct tgt aat aat tca gga aaa gat ggg aat aca tct gca aat tct	48
Met Ala Cys Asn Asn Ser Gly Lys Asp Gly Asn Thr Ser Ala Asn Ser	
1 5 10 15	
gct gat gag tct gtt aaa ggg cct aat ctt aca gaa ata agt aaa aaa	96
Ala Asp Glu Ser Val Lys Gly Pro Asn Leu Thr Glu Ile Ser Lys Lys	
20 25 30	
att aca gaa tct aac gca gtt gtt ctg gct gtg aaa gaa att gaa act	144
Ile Thr Glu Ser Asn Ala Val Val Leu Ala Val Lys Glu Ile Glu Thr	

35	40	45	
ttg ctt gca tct ata gat gaa ctt gct act aaa gct att ggt aaa aaa Leu Leu Ala Ser Ile Asp Glu Leu Ala Thr Lys Ala Ile Gly Lys Lys 50 55 60			192
ata caa caa aat ggt ggt tta gct gtc gaa gcg ggg cat aat gga aca Ile Gln Gln Asn Gly Gly Leu Ala Val Glu Ala Gly His Asn Gly Thr 65 70 75 80			240
ttg tta gca ggt gct tat aca ata tca aaa cta ata aca caa aaa tta Leu Leu Ala Gly Ala Tyr Thr Ile Ser Lys Leu Ile Thr Gln Lys Leu 85 90 95			288
gat gga ttg aaa aat tca gaa aaa tta aag gaa aaa att gaa aat gct Asp Gly Leu Lys Asn Ser Glu Lys Leu Lys Glu Lys Ile Glu Asn Ala 100 105 110			336
aag aaa tgt tct gaa gat ttt act aaa aaa cta gaa gga gaa cat gcg Lys Lys Cys Ser Glu Asp Phe Thr Lys Lys Leu Glu Gly Glu His Ala 115 120 125			384
caa ctt gga att gaa aat gtt act gat gag aat gca aaa aaa gct att Gln Leu Gly Ile Glu Asn Val Thr Asp Glu Asn Ala Lys Lys Ala Ile 130 135 140			432
tta ata aca gat gca gct aaa gat aag ggc gct gca gag ctt gaa aag Leu Ile Thr Asp Ala Ala Lys Asp Lys Gly Ala Ala Glu Leu Glu Lys 145 150 155 160			480
cta ttt aaa gca gta gaa aac ttg gca aaa gca gct aaa gag atg ctt Leu Phe Lys Ala Val Glu Asn Leu Ala Lys Ala Ala Lys Glu Met Leu 165 170 175			528
gct aat tca gtt aaa gag ctt aca agt cct att gtg cat ggc gtt tca Ala Asn Ser Val Lys Glu Leu Thr Ser Pro Ile Val His Gly Val Ser 180 185 190			576
gta gat ttg cct ggt gaa atg aaa gtt ctt gta agc aaa gaa aaa aac Val Asp Leu Pro Gly Glu Met Lys Val Leu Val Ser Lys Glu Lys Asn 195 200 205			624
aaa gac ggc aag tac gat cta att gca aca gta gac aag ctt gag ctt Lys Asp Gly Lys Tyr Asp Leu Ile Ala Thr Val Asp Lys Leu Glu Leu 210 215 220			672
aaa gga act tct gat aaa aac aat gga tct gga gta ctt gaa ggc gta Lys Gly Thr Ser Asp Lys Asn Asn Gly Ser Gly Val Leu Glu Gly Val 225 230 235 240			720
aaa gct gac aaa agt aaa gta aaa tta aca att tct gac gat cta ggt Lys Ala Asp Lys Ser Lys Val Lys Leu Thr Ile Ser Asp Asp Leu Gly 245 250 255			768
caa acc aca ctt gaa gtt ttc aaa gaa gat ggc aaa aca cta gta tca Gln Thr Thr Leu Glu Val Phe Lys Glu Asp Gly Lys Thr Leu Val Ser 260 265 270			816
aaa aaa gta act tcc aaa gac aag tca tca aca gaa gaa aaa ttc aat Lys Lys Val Thr Ser Lys Asp Lys Ser Ser Thr Glu Glu Lys Phe Asn 275 280 285			864

gaa aaa ggt gaa gta tct gaa aaa ata ata aca aga gca gac gga acc 912
 Glu Lys Gly Glu Val Ser Glu Lys Ile Ile Thr Arg Ala Asp Gly Thr
 290 295 300

aga ctt gaa tac aca gga att aaa agc gat gga tct gga aaa gct aaa 960
 Arg Leu Glu Tyr Thr Gly Ile Lys Ser Asp Gly Ser Gly Lys Ala Lys
 305 310 315 320

gag gtt tta aaa aaa ttt act ctt gaa gga aaa gta gct aat gat aaa 1008
 Glu Val Leu Lys Lys Phe Thr Leu Glu Gly Lys Val Ala Asn Asp Lys
 325 330 335

gta aca ttg gaa gta aaa gaa gga acc gtt act tta agt aag aac att 1056
 Val Thr Leu Glu Val Lys Glu Gly Thr Val Thr Leu Ser Lys Asn Ile
 340 345 350

tca aaa tct ggg gaa gtt tca gtt gaa ctt aat gac act gac agt agt 1104
 Ser Lys Ser Gly Glu Val Ser Val Glu Leu Asn Asp Thr Asp Ser Ser
 355 360 365

gct gct act aaa aaa act gca gct tgg aat tca ggc act tca act tta 1152
 Ala Ala Thr Lys Lys Thr Ala Ala Trp Asn Ser Gly Thr Ser Thr Leu
 370 375 380

aca att act gta aac agt aaa aaa act aaa gac ctt gtg ttt aca aaa 1200
 Thr Ile Thr Val Asn Ser Lys Lys Thr Lys Asp Leu Val Phe Thr Lys
 385 390 395 400

gaa aac aca att aca gta caa caa tac gac tca aat ggc acc aaa tta 1248
 Glu Asn Thr Ile Thr Val Gln Gln Tyr Asp Ser Asn Gly Thr Lys Leu
 405 410 415

gag ggg tca gca gtt gaa att aca aaa ctt gat gaa att aaa aac gct 1296
 Glu Gly Ser Ala Val Glu Ile Thr Lys Leu Asp Glu Ile Lys Asn Ala
 420 425 430

tta aaa taa 1305
 Leu Lys *

<210> 74
 <211> 434
 <212> PRT
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> Chimäres Protein

<400> 74
 Met Ala Cys Asn Asn Ser Gly Lys Asp Gly Asn Thr Ser Ala Asn Ser
 1 5 10 15
 Ala Asp Glu Ser Val Lys Gly Pro Asn Leu Thr Glu Ile Ser Lys Lys
 20 25 30
 Ile Thr Glu Ser Asn Ala Val Val Leu Ala Val Lys Glu Ile Glu Thr
 35 40 45
 Leu Leu Ala Ser Ile Asp Glu Leu Ala Thr Lys Ala Ile Gly Lys Lys
 50 55 60
 Ile Gln Gln Asn Gly Gly Leu Ala Val Glu Ala Gly His Asn Gly Thr
 65 70 75 80

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

<210> 75

<211> 1332

<212> DNA

<213> Künstliche Sequenz

<220> Chimäre Nucleinsäure

<223>

<221> CDS

<222> (1)...(1332)

<400> 75

atg gct tgt agt aat tca ggg aaa ggt ggg gat tct gca tct act aat 48

Met	Ala	Cys	Ser	Asn	Ser	Gly	Lys	Gly	Gly	Asp	Ser	Ala	Ser	Thr	Asn	
1				5					10					15		
cct	gct	gac	gag	tct	gcg	aaa	ggg	cct	aat	ctt	aca	gaa	ata	agc	aaa	96
Pro	Ala	Asp	Glu	Ser	Ala	Lys	Gly	Pro	Asn	Leu	Thr	Glu	Ile	Ser	Lys	
			20					25					30			
aaa	att	aca	gat	tct	aat	gca	ttt	gta	ctt	gct	ggt	aaa	gaa	gtt	gag	144
Lys	Ile	Thr	Asp	Ser	Asn	Ala	Phe	Val	Leu	Ala	Val	Lys	Glu	Val	Glu	
		35					40					45				
act	ttg	ggt	tta	tct	ata	gat	gaa	ctt	gct	aag	aaa	gct	att	ggt	caa	192
Thr	Leu	Val	Leu	Ser	Ile	Asp	Glu	Leu	Ala	Lys	Lys	Ala	Ile	Gly	Gln	
	50					55				60						
aaa	ata	gac	aat	aat	aat	ggt	tta	gct	gct	tta	aat	aat	cag	aat	gga	240
Lys	Ile	Asp	Asn	Asn	Asn	Gly	Leu	Ala	Ala	Leu	Asn	Asn	Gln	Asn	Gly	
65				70						75					80	
tcg	ttg	tta	gca	gga	gcc	tat	gca	ata	tca	acc	cta	ata	aca	gaa	aaa	288
Ser	Leu	Leu	Ala	Gly	Ala	Tyr	Ala	Ile	Ser	Thr	Leu	Ile	Thr	Glu	Lys	
			85					90						95		
ttg	agt	aaa	ttg	aaa	aat	tta	gaa	gaa	tta	aag	aca	gaa	att	gca	aag	336
Leu	Ser	Lys	Leu	Lys	Asn	Leu	Glu	Glu	Leu	Lys	Thr	Glu	Ile	Ala	Lys	
			100				105						110			
gct	aag	aaa	tgt	tcc	gaa	gaa	ttt	act	aat	aaa	cta	aaa	agt	ggt	cat	384
Ala	Lys	Lys	Cys	Ser	Glu	Glu	Phe	Thr	Asn	Lys	Leu	Lys	Ser	Gly	His	
		115					120					125				
gca	gat	ctt	ggc	aaa	cag	gat	gct	acc	gat	gat	cat	gca	aaa	gca	gct	432
Ala	Asp	Leu	Gly	Lys	Gln	Asp	Ala	Thr	Asp	Asp	His	Ala	Lys	Ala	Ala	
	130					135					140					
att	tta	aaa	aca	cat	gca	act	acc	gat	aaa	ggt	gct	aaa	gaa	ttt	aaa	480
Ile	Leu	Lys	Thr	His	Ala	Thr	Thr	Asp	Lys	Gly	Ala	Lys	Glu	Phe	Lys	
145				150						155					160	
gat	tta	ttt	gaa	tca	gta	gaa	ggt	ttg	tta	aaa	gca	gct	caa	gta	gca	528
Asp	Leu	Phe	Glu	Ser	Val	Glu	Gly	Leu	Leu	Lys	Ala	Ala	Gln	Val	Ala	
			165					170						175		
cta	act	aat	tca	ggt	aaa	gaa	ctt	aca	agt	cct	ggt	gta	gca	gaa	agt	576
Leu	Thr	Asn	Ser	Val	Lys	Glu	Leu	Thr	Ser	Pro	Val	Val	Ala	Glu	Ser	
			180					185					190			
cca	aaa	aaa	cct	tcc	atg	gcc	ggt	tca	gta	gat	ttg	cct	ggt	gaa	atg	624
Pro	Lys	Lys	Pro	Ser	Met	Ala	Val	Ser	Val	Asp	Leu	Pro	Gly	Glu	Met	
		195					200					205				
aaa	ggt	ctt	gta	agc	aaa	gaa	aaa	aac	aaa	gac	ggc	aag	tac	gat	cta	672
Lys	Val	Leu	Val	Ser	Lys	Glu	Lys	Asn	Lys	Asp	Gly	Lys	Tyr	Asp	Leu	
	210					215					220					
att	gca	aca	gta	gac	aag	ctt	gag	ctt	aaa	gga	act	tct	gat	aaa	aac	720
Ile	Ala	Thr	Val	Asp	Lys	Leu	Glu	Leu	Lys	Gly	Thr	Ser	Asp	Lys	Asn	
225				230						235					240	
aat	gga	tct	gga	gta	ctt	gaa	ggc	gta	aaa	gct	gac	aaa	agt	aaa	gta	768
Asn	Gly	Ser	Gly	Val	Leu	Glu	Gly	Val	Lys	Ala	Asp	Lys	Ser	Lys	Val	

245					250					255					
aaa tta aca att tct gac gat cta ggt caa acc aca ctt gaa gtt ttc	816														
Lys Leu Thr Ile Ser Asp Asp Leu Gly Gln Thr Thr Leu Glu Val Phe															
260	265	270													
aaa gaa gat ggc aaa aca cta gta tca aaa aaa gta act tcc aaa gac	864														
Lys Glu Asp Gly Lys Thr Leu Val Ser Lys Lys Val Thr Ser Lys Asp															
275	280	285													
aag tca tca aca gaa gaa aaa ttc aat gaa aaa ggt gaa gta tct gaa	912														
Lys Ser Ser Thr Glu Glu Lys Phe Asn Glu Lys Gly Glu Val Ser Glu															
290	295	300													
aaa ata ata aca aga gca gac gga acc aga ctt gaa tac aca gga att	960														
Lys Ile Ile Thr Arg Ala Asp Gly Thr Arg Leu Glu Tyr Thr Gly Ile															
305	310	315	320												
aaa agc gat gga tct gga aaa gct aaa gag gtt tta aaa aaa ttt act	1008														
Lys Ser Asp Gly Ser Gly Lys Ala Lys Glu Val Leu Lys Lys Phe Thr															
325	330	335													
ctt gaa gga aaa gta gct aat gat aaa gta aca ttg gaa gta aaa gaa	1056														
Leu Glu Gly Lys Val Ala Asn Asp Lys Val Thr Leu Glu Val Lys Glu															
340	345	350													
gga acc gtt act tta agt aag aat att tca aaa tct ggg gaa gtt tca	1104														
Gly Thr Val Thr Leu Ser Lys Asn Ile Ser Lys Ser Gly Glu Val Ser															
355	360	365													
gtt gaa ctt aat gac act gac agt agt gct gct act aaa aaa act gca	1152														
Val Glu Leu Asn Asp Thr Asp Ser Ser Ala Ala Thr Lys Lys Thr Ala															
370	375	380													
gct tgg aat tca aaa act tcc act tta aca att agt gtg aat agc caa	1200														
Ala Trp Asn Ser Lys Thr Ser Thr Leu Thr Ile Ser Val Asn Ser Gln															
385	390	395	400												
aaa acc aaa aac ctt gta ttc aca aaa gaa gac aca ata aca gta caa	1248														
Lys Thr Lys Asn Leu Val Phe Thr Lys Glu Asp Thr Ile Thr Val Gln															
405	410	415													
aaa tac gac tca gca ggc acc aat cta gaa ggc aaa gca gtc gaa att	1296														
Lys Tyr Asp Ser Ala Gly Thr Asn Leu Glu Gly Lys Ala Val Glu Ile															
420	425	430													
aca aca ctt aaa gaa ctt aaa aac gct tta aaa taa	1332														
Thr Thr Leu Lys Glu Leu Lys Asn Ala Leu Lys *															
435	440														

<210> 76

<211> 443

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Chimäres Protein

<400> 76

Met Ala Cys Ser Asn Ser Gly Lys Gly Gly Asp Ser Ala Ser Thr Asn

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

<210> 77

<211> 1317

<212> DNA

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Chímäre Nucleinsäure

<221> CDS

<222> (1)...(1317)

<400> 77

atg gct tgt aat aat tca ggt ggg gat tct gca tct act aat cct gat	48
Met Ala Cys Asn Asn Ser Gly Gly Asp Ser Ala Ser Thr Asn Pro Asp	
1 5 10 15	
gag tct gca aaa gga cct aat ctt acc gta ata agc aaa aaa att aca	96
Glu Ser Ala Lys Gly Pro Asn Leu Thr Val Ile Ser Lys Lys Ile Thr	
20 25 30	
gat tct aat gca ttt tta ctg gct gtg aaa gaa gtt gag gct ttg ctt	144
Asp Ser Asn Ala Phe Leu Leu Ala Val Lys Glu Val Glu Ala Leu Leu	
35 40 45	
tca tct ata gat gaa ctt tct aaa gct att ggt aaa aaa ata aaa aat	192
Ser Ser Ile Asp Glu Leu Ser Lys Ala Ile Gly Lys Lys Ile Lys Asn	
50 55 60	
gat ggt act tta gat aac gaa gca aat cga aac gaa tca ttg ata gca	240
Asp Gly Thr Leu Asp Asn Glu Ala Asn Arg Asn Glu Ser Leu Ile Ala	
65 70 75 80	
gga gct tat gaa ata tca aaa cta ata aca caa aaa tta agt gta ttg	288
Gly Ala Tyr Glu Ile Ser Lys Leu Ile Thr Gln Lys Leu Ser Val Leu	
85 90 95	
aat tca gaa gaa tta aag gaa aaa att aaa gag gct aag gat tgt tcc	336
Asn Ser Glu Glu Leu Lys Glu Lys Ile Lys Glu Ala Lys Asp Cys Ser	
100 105 110	
gaa aaa ttt act act aag cta aaa gat agt cat gca gag ctt ggt ata	384
Glu Lys Phe Thr Thr Lys Leu Lys Asp Ser His Ala Glu Leu Gly Ile	
115 120 125	
caa agc gtt cag gat gat aat gca aaa aaa gct att tta aaa aca cat	432
Gln Ser Val Gln Asp Asp Asn Ala Lys Lys Ala Ile Leu Lys Thr His	
130 135 140	
gga act aaa gac aag ggt gct aaa gaa ctt gaa gag tta ttt aaa tca	480
Gly Thr Lys Asp Lys Gly Ala Lys Glu Leu Glu Glu Leu Phe Lys Ser	
145 150 155 160	
cta gaa agc ttg tca aaa gca gcg caa gca gca tta act aat tca gtt	528
Leu Glu Ser Leu Ser Lys Ala Ala Gln Ala Ala Leu Thr Asn Ser Val	
165 170 175	
aaa gag ctt aca aat cct gtt gtg gca gaa agt cca aaa aaa cct tcc	576
Lys Glu Leu Thr Asn Pro Val Val Ala Glu Ser Pro Lys Lys Pro Ser	
180 185 190	
atg gcc gtt tca gta gat ttg cct ggt gaa atg aaa gtt ctt gta agc	624
Met Ala Val Ser Val Asp Leu Pro Gly Glu Met Lys Val Leu Val Ser	
195 200 205	
aaa gaa aaa aac aaa gac ggc aag tac gat cta att gca aca gta gac	672

Lys 210	Glu	Lys	Asn	Lys	Asp	Gly 215	Lys	Tyr	Asp	Leu	Ile 220	Ala	Thr	Val	Asp	
aag	ctt	gag	ctt	aaa	gga	act	tct	gat	aaa	aac	aat	gga	tct	gga	gta	720
Lys 225	Leu	Glu	Leu	Lys	Gly 230	Thr	Ser	Asp	Lys	Asn 235	Asn	Gly	Ser	Gly	Val 240	
ctt	gaa	ggc	gta	aaa	gct	gac	aaa	agt	aaa	gta	aaa	tta	aca	att	tct	768
Leu	Glu	Gly	Val	Lys 245	Ala	Asp	Lys	Ser	Lys 250	Val	Lys	Leu	Thr	Ile	Ser 255	
gac	gat	cta	ggt	caa	acc	aca	ctt	gaa	ggt	ttc	aaa	gaa	gat	ggc	aaa	816
Asp	Asp	Leu	Gly 260	Gln	Thr	Thr	Leu	Glu	Val 265	Phe	Lys	Glu	Asp	Gly	Lys 270	
aca	cta	gta	tca	aaa	aaa	gta	act	tcc	aaa	gac	aag	tca	tca	aca	gaa	864
Thr	Leu	Val	Ser	Lys 275	Lys	Val	Thr 280	Ser	Lys	Asp	Lys	Ser	Ser	Thr	Glu 285	
gaa	aaa	ttc	aat	gaa	aaa	ggt	gaa	gta	tct	gaa	aaa	ata	ata	aca	aga	912
Glu 290	Lys	Phe	Asn	Glu	Lys 295	Gly	Glu	Val	Ser	Glu 300	Lys	Ile	Ile	Thr	Arg	
gca	gac	gga	acc	aga	ctt	gaa	tac	aca	gga	att	aaa	agc	gat	gga	tct	960
Ala 305	Asp	Gly	Thr	Arg 310	Leu	Glu	Tyr	Thr	Gly	Ile 315	Lys	Ser	Asp	Gly	Ser 320	
gga	aaa	gct	aaa	gag	ggt	tta	aaa	aaa	ttt	act	ctt	gaa	gga	aaa	gta	1008
Gly	Lys	Ala	Lys 325	Glu	Val	Leu	Lys	Lys	Phe 330	Thr	Leu	Glu	Gly	Lys	Val 335	
gct	aat	gat	aaa	gta	aca	ttg	gaa	gta	aaa	gaa	gga	acc	ggt	act	tta	1056
Ala	Asn	Asp	Lys 340	Val	Thr	Leu	Glu	Val 345	Lys	Glu	Gly	Thr	Val	Thr	Leu 350	
agt	aag	aac	att	tca	aaa	tct	ggg	gaa	ggt	tca	ggt	gaa	ctt	aat	gac	1104
Ser	Lys	Asn 355	Ile	Ser	Lys	Ser	Gly 360	Glu	Val	Ser	Val	Glu	Leu	Asn	Asp 365	
act	gac	agt	agt	gct	gct	act	aaa	aaa	act	gca	gct	tgg	aat	tca	aaa	1152
Thr	Asp	Ser	Ser	Ala	Ala	Thr 375	Lys	Lys	Thr	Ala 380	Ala	Trp	Asn	Ser	Lys	
act	tct	act	tta	aca	att	agt	ggt	aac	agc	aaa	aaa	act	aca	caa	ctt	1200
Thr 385	Ser	Thr	Leu	Thr 390	Ile	Ser	Val	Asn	Ser	Lys 395	Lys	Thr	Thr	Gln	Leu 400	
gtg	ttt	act	aaa	caa	gac	aca	ata	act	gta	caa	aaa	tac	gac	tcc	gca	1248
Val	Phe	Thr	Lys 405	Gln	Asp	Thr	Ile	Thr	Val 410	Gln	Lys	Tyr	Asp	Ser	Ala 415	
ggt	acc	aat	tta	gaa	ggc	aca	gca	gtc	gaa	att	aaa	aca	ctt	gat	gaa	1296
Gly	Thr	Asn	Leu 420	Glu	Gly	Thr	Ala	Val 425	Glu	Ile	Lys	Thr	Leu	Asp	Glu 430	
ctt	aaa	aac	gct	tta	aaa	taa										1317
Leu	Lys	Asn	Ala	Leu	Lys	*										

<210> 78

<211> 438
 <212> PRT
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> Chímáres Protein

<400> 78

```

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

```

420
Leu Lys Asn Ala Leu Lys
435

425

430

<210> 79
<211> 1029
<212> DNA
<213> Künstliche Sequenz

<220>
<223> Chimäre Nucleinsäure

<221> CDS
<222> (1)...(1029)

<400> 79

atg gct tgt aat aat tca ggg aaa gat ggg aat aca tct gca aat tct	48
Met Ala Cys Asn Asn Ser Gly Lys Asp Gly Asn Thr Ser Ala Asn Ser	
1 5 10 15	
gct gat gag tct gtt aaa ggg cct aat ctt aca gaa ata aat aaa aaa	96
Ala Asp Glu Ser Val Lys Gly Pro Asn Leu Thr Glu Ile Asn Lys Lys	
20 25 30	
att acg gat tct aat gcg gtt tta ctt gct gtg aaa gag gtt gaa gcg	144
Ile Thr Asp Ser Asn Ala Val Leu Leu Ala Val Lys Glu Val Glu Ala	
35 40 45	
ttg ctg tca tct ata gat gaa att gct gct aaa gct att ggt aaa aaa	192
Leu Leu Ser Ser Ile Asp Glu Ile Ala Ala Lys Ala Ile Gly Lys Lys	
50 55 60	
ata cac caa aat aat ggt ttg gat acc gaa aat aat cac aat gga tca	240
Ile His Gln Asn Asn Gly Leu Asp Thr Glu Asn Asn His Asn Gly Ser	
65 70 75 80	
ttg tta gcg gga gct tat gca ata tca acc cta ata aaa caa aaa tta	288
Leu Leu Ala Gly Ala Tyr Ala Ile Ser Thr Leu Ile Lys Gln Lys Leu	
85 90 95	
gat gga ttg aaa aat gaa gga tta aag gaa aaa att gat gcg gct aag	336
Asp Gly Leu Lys Asn Glu Gly Leu Lys Glu Lys Ile Asp Ala Ala Lys	
100 105 110	
aaa tgt tct gaa aca ttt act aat aaa tta aaa gaa aaa cac aca gat	384
Lys Cys Ser Glu Thr Phe Thr Asn Lys Leu Lys Glu Lys His Thr Asp	
115 120 125	
ctt ggt aaa gaa ggt gtt act gat gct gat gca aaa gaa gcc att tta	432
Leu Gly Lys Glu Gly Val Thr Asp Ala Asp Ala Lys Glu Ala Ile Leu	
130 135 140	
aaa gca aat ggt act aaa act aaa ggt gct gaa gaa ctt gga aaa tta	480
Lys Ala Asn Gly Thr Lys Thr Lys Gly Ala Glu Glu Leu Gly Lys Leu	
145 150 155 160	
ttt gaa tca gta gag gtc ttg tca aaa gca gct aaa gag atg ctt gct	528
Phe Glu Ser Val Glu Val Leu Ser Lys Ala Ala Lys Glu Met Leu Ala	
165 170 175	

aat tca gtt aaa gag ctt aca agc cct gtt gtg gca gaa agt cca aaa 576
 Asn Ser Val Lys Glu Leu Thr Ser Pro Val Val Ala Glu Ser Pro Lys
 180 185 190

aaa cct tcc atg gcc aag caa aat gtt tct gaa aaa ata ata aca aga 624
 Lys Pro Ser Met Ala Lys Gln Asn Val Ser Glu Lys Ile Ile Thr Arg
 195 200 205

gca gac gga acc aga ctt gaa tac aca gga att aaa agc gat gga tct 672
 Ala Asp Gly Thr Arg Leu Glu Tyr Thr Gly Ile Lys Ser Asp Gly Ser
 210 215 220

gga aaa gct aaa gag gtt tta aaa ggc tat gtt ctt gaa gga act cta 720
 Gly Lys Ala Lys Glu Val Leu Lys Gly Tyr Val Leu Glu Gly Thr Leu
 225 230 235 240

act gct gaa aaa aca aca ttg gtg gtt aaa gaa gga act gtt act tta 768
 Thr Ala Glu Lys Thr Thr Leu Val Val Lys Glu Gly Thr Val Thr Leu
 245 250 255

agc aaa aat att tca aaa tct ggg gaa gtt tca gtt gaa ctt aat gac 816
 Ser Lys Asn Ile Ser Lys Ser Gly Glu Val Ser Val Glu Leu Asn Asp
 260 265 270

act gac agt agt gct gct act aaa aaa act gca gct tgg aat tca ggc 864
 Thr Asp Ser Ser Ala Ala Thr Lys Lys Thr Ala Ala Trp Asn Ser Gly
 275 280 285

act tca act tta aca att act gta aac agt aaa aaa act aaa gac ctt 912
 Thr Ser Thr Leu Thr Ile Thr Val Asn Ser Lys Lys Thr Lys Asp Leu
 290 295 300

gtg ttt aca aaa gaa aac aca att aca gta caa caa tac gac tca aat 960
 Val Phe Thr Lys Glu Asn Thr Ile Thr Val Gln Gln Tyr Asp Ser Asn
 305 310 315 320

ggc acc aaa tta gag ggg tca gca gtt gaa att aca aaa ctt gac gaa 1008
 Gly Thr Lys Leu Glu Gly Ser Ala Val Glu Ile Thr Lys Leu Asp Glu
 325 330 335

att aaa aac gct tta aaa taa 1029
 Ile Lys Asn Ala Leu Lys *
 340

<210> 80
 <211> 342
 <212> PRT
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> Chimäres Protein

<400> 80
 Met Ala Cys Asn Asn Ser Gly Lys Asp Gly Asn Thr Ser Ala Asn Ser
 1 5 10 15
 Ala Asp Glu Ser Val Lys Gly Pro Asn Leu Thr Glu Ile Asn Lys Lys
 20 25 30
 Ile Thr Asp Ser Asn Ala Val Leu Leu Ala Val Lys Glu Val Glu Ala
 35 40 45
 Leu Leu Ser Ser Ile Asp Glu Ile Ala Ala Lys Ala Ile Gly Lys Lys

35	40	45	
ttg ctg tca tct ata gat gaa att gct gct aaa gct att ggt aaa aaa			192
Leu Leu Ser Ser Ile Asp Glu Ile Ala Ala Lys Ala Ile Gly Lys Lys			
50	55	60	
ata cac caa aat aat ggt ttg gat acc gaa aat aat cac aat gga tca			240
Ile His Gln Asn Asn Gly Leu Asp Thr Glu Asn Asn His Asn Gly Ser			
65	70	75	80
ttg tta gcg gga gct tat gca ata tca acc cta ata aaa caa aaa tta			288
Leu Leu Ala Gly Ala Tyr Ala Ile Ser Thr Leu Ile Lys Gln Lys Leu			
85	90	95	
gat gga ttg aaa aat gaa gga tta aag gaa aaa att gat gcg gct aag			336
Asp Gly Leu Lys Asn Glu Gly Leu Lys Glu Lys Ile Asp Ala Ala Lys			
100	105	110	
aaa tgt tct gaa aca ttt act aat aaa tta aaa gaa aaa cac aca gat			384
Lys Cys Ser Glu Thr Phe Thr Asn Lys Leu Lys Glu Lys His Thr Asp			
115	120	125	
ctt ggt aaa gaa ggt gtt act gat gct gat gca aaa gaa gcc att tta			432
Leu Gly Lys Glu Gly Val Thr Asp Ala Asp Ala Lys Glu Ala Ile Leu			
130	135	140	
aaa gca aat ggt act aaa act aaa ggt gct gaa gaa ctt gga aaa tta			480
Lys Ala Asn Gly Thr Lys Thr Lys Gly Ala Glu Glu Leu Gly Lys Leu			
145	150	155	160
ttt gaa tca gta gag gtc ttg tca aaa gca gct aaa gag atg ctt gct			528
Phe Glu Ser Val Glu Val Leu Ser Lys Ala Ala Lys Glu Met Leu Ala			
165	170	175	
aat tca gtt aaa gag ctt aca agc cct gtt gtg gca gaa agt cca aaa			576
Asn Ser Val Lys Glu Leu Thr Ser Pro Val Val Ala Glu Ser Pro Lys			
180	185	190	
aaa cct tcc atg gcc aag caa aat gtt tct gaa aaa ata ata aca aga			624
Lys Pro Ser Met Ala Lys Gln Asn Val Ser Glu Lys Ile Ile Thr Arg			
195	200	205	
gca gac gga acc aga ctt gaa tac aca gga att aaa agc gat gga tct			672
Ala Asp Gly Thr Arg Leu Glu Tyr Thr Gly Ile Lys Ser Asp Gly Ser			
210	215	220	
gga aaa gct aaa gag gtt tta aaa ggc tat gtt ctt gaa gga act cta			720
Gly Lys Ala Lys Glu Val Leu Lys Gly Tyr Val Leu Glu Gly Thr Leu			
225	230	235	240
act gct gaa aaa aca aca ttg gtg gtt aaa gaa gga act gtt act tta			768
Thr Ala Glu Lys Thr Thr Leu Val Val Lys Glu Gly Thr Val Thr Leu			
245	250	255	
agc aaa aat att tca aaa tct ggg gaa gtt tca gtt gaa ctt aat gac			816
Ser Lys Asn Ile Ser Lys Ser Gly Glu Val Ser Val Glu Leu Asn Asp			
260	265	270	
act gac agt agt gct gct act aaa aaa act gca gct tgg aat tca aaa			864
Thr Asp Ser Ser Ala Ala Thr Lys Lys Thr Ala Ala Trp Asn Ser Lys			
275	280	285	

```

act tcc act tta aca att agt gtg aat agc caa aaa acc aaa aac ctt 912
Thr Ser Thr Leu Thr Ile Ser Val Asn Ser Gln Lys Thr Lys Asn Leu
      290                295                300

gta ttc aca aaa gaa gac aca ata aca gta caa aaa tac gac tca gca 960
Val Phe Thr Lys Glu Asp Thr Ile Thr Val Gln Lys Tyr Asp Ser Ala
305                310                315                320

ggc acc aat cta gaa ggc aaa gca gtc gaa att aca aca ctt aaa gaa 1008
Gly Thr Asn Leu Glu Gly Lys Ala Val Glu Ile Thr Thr Leu Lys Glu
      325                330                335

ctt aaa aac gct tta aaa taa 1029
Leu Lys Asn Ala Leu Lys *
      340

```

<210> 82
 <211> 342
 <212> PRT
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> Chimäres Protein

```

<400> 82
Met Ala Cys Asn Asn Ser Gly Lys Asp Gly Asn Thr Ser Ala Asn Ser
 1                5                10                15
Ala Asp Glu Ser Val Lys Gly Pro Asn Leu Thr Glu Ile Asn Lys Lys
      20                25                30
Ile Thr Asp Ser Asn Ala Val Leu Leu Ala Val Lys Glu Val Glu Ala
      35                40                45
Leu Leu Ser Ser Ile Asp Glu Ile Ala Ala Lys Ala Ile Gly Lys Lys
      50                55                60
Ile His Gln Asn Asn Gly Leu Asp Thr Glu Asn Asn His Asn Gly Ser
      65                70                75                80
Leu Leu Ala Gly Ala Tyr Ala Ile Ser Thr Leu Ile Lys Gln Lys Leu
      85                90                95
Asp Gly Leu Lys Asn Glu Gly Leu Lys Glu Lys Ile Asp Ala Ala Lys
      100                105                110
Lys Cys Ser Glu Thr Phe Thr Asn Lys Leu Lys Glu Lys His Thr Asp
      115                120                125
Leu Gly Lys Glu Gly Val Thr Asp Ala Asp Ala Lys Glu Ala Ile Leu
      130                135                140
Lys Ala Asn Gly Thr Lys Thr Lys Gly Ala Glu Glu Leu Gly Lys Leu
      145                150                155                160
Phe Glu Ser Val Glu Val Leu Ser Lys Ala Ala Lys Glu Met Leu Ala
      165                170                175
Asn Ser Val Lys Glu Leu Thr Ser Pro Val Val Ala Glu Ser Pro Lys
      180                185                190
Lys Pro Ser Met Ala Lys Gln Asn Val Ser Glu Lys Ile Ile Thr Arg
      195                200                205
Ala Asp Gly Thr Arg Leu Glu Tyr Thr Gly Ile Lys Ser Asp Gly Ser
      210                215                220
Gly Lys Ala Lys Glu Val Leu Lys Gly Tyr Val Leu Glu Gly Thr Leu
      225                230                235                240
Thr Ala Glu Lys Thr Thr Leu Val Val Lys Glu Gly Thr Val Thr Leu
      245                250                255
Ser Lys Asn Ile Ser Lys Ser Gly Glu Val Ser Val Glu Leu Asn Asp
      260                265                270

```

Thr Asp Ser Ser Ala Ala Thr Lys Lys Thr Ala Ala Trp Asn Ser Lys
 275 280 285
 Thr Ser Thr Leu Thr Ile Ser Val Asn Ser Gln Lys Thr Lys Asn Leu
 290 295 300
 Val Phe Thr Lys Glu Asp Thr Ile Thr Val Gln Lys Tyr Asp Ser Ala
 305 310 315 320
 Gly Thr Asn Leu Glu Gly Lys Ala Val Glu Ile Thr Thr Leu Lys Glu
 325 330 335
 Leu Lys Asn Ala Leu Lys
 340

<210> 83
 <211> 1029
 <212> DNA
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> Chemische Nucleinsäure

<221> CDS
 <222> (1)...(1029)

<400> 83
 atg gct tgt aat aat tca ggg aaa gat ggg aat aca tct gca aat tct 48
 Met Ala Cys Asn Asn Ser Gly Lys Asp Gly Asn Thr Ser Ala Asn Ser
 1 5 10 15
 gct gat gag tct gtt aaa ggg cct aat ctt aca gaa ata aat aaa aaa 96
 Ala Asp Glu Ser Val Lys Gly Pro Asn Leu Thr Glu Ile Asn Lys Lys
 20 25 30
 att acg gat tct aat gcg gtt tta ctt gct gtg aaa gag gtt gaa gcg 144
 Ile Thr Asp Ser Asn Ala Val Leu Leu Ala Val Lys Glu Val Glu Ala
 35 40 45
 ttg ctg tca tct ata gat gaa att gct gct aaa gct att ggt aaa aaa 192
 Leu Leu Ser Ser Ile Asp Glu Ile Ala Ala Lys Ala Ile Gly Lys Lys
 50 55 60
 ata cac caa aat aat ggt ttg gat acc gaa aat aat cac aat gga tca 240
 Ile His Gln Asn Asn Gly Leu Asp Thr Glu Asn Asn His Asn Gly Ser
 65 70 75 80
 ttg tta gcg gga gct tat gca ata tca acc cta ata aaa caa aaa tta 288
 Leu Leu Ala Gly Ala Tyr Ala Ile Ser Thr Leu Ile Lys Gln Lys Leu
 85 90 95
 gat gga ttg aaa aat gaa gga tta aag gaa aaa att gat gcg gct aag 336
 Asp Gly Leu Lys Asn Glu Gly Leu Lys Glu Lys Ile Asp Ala Ala Lys
 100 105 110
 aaa tgt tct gaa aca ttt act aat aaa tta aaa gaa aaa cac aca gat 384
 Lys Cys Ser Glu Thr Phe Thr Asn Lys Leu Lys Glu Lys His Thr Asp
 115 120 125
 ctt ggt aaa gaa ggt gtt act gat gct gat gca aaa gaa gcc att tta 432
 Leu Gly Lys Glu Gly Val Thr Asp Ala Asp Ala Lys Glu Ala Ile Leu
 130 135 140
 aaa gca aat ggt act aaa act aaa ggt gct gaa gaa ctt gga aaa tta 480

Lys	Ala	Asn	Gly	Thr	Lys	Thr	Lys	Gly	Ala	Glu	Glu	Leu	Gly	Lys	Leu	
145					150					155					160	
ttt	gaa	tca	gta	gag	gtc	ttg	tca	aaa	gca	gct	aaa	gag	atg	ctt	gct	528
Phe	Glu	Ser	Val	Glu	Val	Leu	Ser	Lys	Ala	Ala	Lys	Glu	Met	Leu	Ala	
			165						170					175		
aat	tca	ggt	aaa	gag	ctt	aca	agc	cct	ggt	gtg	gca	gaa	agt	cca	aaa	576
Asn	Ser	Val	Lys	Glu	Leu	Thr	Ser	Pro	Val	Val	Ala	Glu	Ser	Pro	Lys	
			180					185					190			
aaa	cct	tcc	atg	gcc	aag	caa	aat	ggt	tct	gaa	aaa	ata	ata	aca	aga	624
Lys	Pro	Ser	Met	Ala	Lys	Gln	Asn	Val	Ser	Glu	Lys	Ile	Ile	Thr	Arg	
		195					200					205				
gca	gac	gga	acc	aga	ctt	gaa	tac	aca	gga	att	aaa	agc	gat	gga	tct	672
Ala	Asp	Gly	Thr	Arg	Leu	Glu	Tyr	Thr	Gly	Ile	Lys	Ser	Asp	Gly	Ser	
	210					215					220					
gga	aaa	gct	aaa	gag	ggt	tta	aaa	ggc	tat	ggt	ctt	gaa	gga	act	cta	720
Gly	Lys	Ala	Lys	Glu	Val	Leu	Lys	Gly	Tyr	Val	Leu	Glu	Gly	Thr	Leu	
	225				230					235					240	
act	gct	gaa	aaa	aca	aca	ttg	gtg	ggt	aaa	gaa	gga	act	ggt	act	tta	768
Thr	Ala	Glu	Lys	Thr	Thr	Leu	Val	Val	Lys	Glu	Gly	Thr	Val	Thr	Leu	
				245					250					255		
agc	aaa	aat	att	tca	aaa	tct	ggg	gaa	ggt	tca	ggt	gaa	ctt	aat	gac	816
Ser	Lys	Asn	Ile	Ser	Lys	Ser	Gly	Glu	Val	Ser	Val	Glu	Leu	Asn	Asp	
			260					265					270			
act	gac	agt	agt	gct	gct	act	aaa	aaa	act	gca	gct	tgg	aat	tca	aaa	864
Thr	Asp	Ser	Ser	Ala	Ala	Thr	Lys	Lys	Thr	Ala	Ala	Trp	Asn	Ser	Lys	
		275					280					285				
act	tct	act	tta	aca	att	agt	ggt	aac	agc	aaa	aaa	act	aca	caa	ctt	912
Thr	Ser	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Val	Asn	Ser	Lys	Lys	Thr	Thr	Gln	Leu	
	290					295					300					
gtg	ttt	act	aaa	caa	gac	aca	ata	act	gta	caa	aaa	tac	gac	tcc	gca	960
Val	Phe	Thr	Lys	Gln	Asp	Thr	Ile	Thr	Val	Gln	Lys	Tyr	Asp	Ser	Ala	
	305				310					315					320	
ggt	acc	aat	tta	gaa	ggc	aca	gca	gtc	gaa	att	aaa	aca	ctt	gat	gaa	1008
Gly	Thr	Asn	Leu	Glu	Gly	Thr	Ala	Val	Glu	Ile	Lys	Thr	Leu	Asp	Glu	
				325					330					335		
ctt	aaa	aac	gct	tta	aaa	taa										1029
Leu	Lys	Asn	Ala	Leu	Lys	*										
			340													

<210> 84
 <211> 342
 <212> PRT
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> Chimäres Protein

<400> 84

```

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

```

<210> 85

<211> 1035

<212> DNA

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Chimmäre Nucleinsäure

<221> CDS

<222> (1) ... (1035)

<400> 85

```

atg gct tgt aat aat tca ggg aaa gat ggg aat aca tct gca aat tct 48
Met Ala Cys Asn Asn Ser Gly Lys Asp Gly Asn Thr Ser Ala Asn Ser
 1      5      10      15

```

gct gat gag tct gtt aaa ggg cct aat ctt aca gaa ata agt aaa aaa	96
Ala Asp Glu Ser Val Lys Gly Pro Asn Leu Thr Glu Ile Ser Lys Lys	
20 25 30	
att acg gat tct aat gcg gtt tta ctt gct gtg aaa gag gtt gaa gcg	144
Ile Thr Asp Ser Asn Ala Val Leu Leu Ala Val Lys Glu Val Glu Ala	
35 40 45	
ttg ctg tca tct ata gat gaa att gct gct aaa gct att ggt aaa aaa	192
Leu Leu Ser Ser Ile Asp Glu Ile Ala Ala Lys Ala Ile Gly Lys Lys	
50 55 60	
ata cac caa aat aat ggt ttg gat acc gaa tat aat cac aat gga tca	240
Ile His Gln Asn Asn Gly Leu Asp Thr Glu Tyr Asn His Asn Gly Ser	
65 70 75 80	
ttg tta gcg gga gct tat gca ata tca acc cta ata aaa caa aaa tta	288
Leu Leu Ala Gly Ala Tyr Ala Ile Ser Thr Leu Ile Lys Gln Lys Leu	
85 90 95	
gat gga ttg aaa aat gaa gga tta aag gaa aaa att gat gcg gct aag	336
Asp Gly Leu Lys Asn Glu Gly Leu Lys Glu Lys Ile Asp Ala Ala Lys	
100 105 110	
aaa tgt tct gaa aca ttt act aat aaa tta aaa gaa aaa cac aca gat	384
Lys Cys Ser Glu Thr Phe Thr Asn Lys Leu Lys Glu Lys His Thr Asp	
115 120 125	
ctt ggt aaa gaa ggt gtt act gat gct gat gca aaa gaa gcc att tta	432
Leu Gly Lys Glu Gly Val Thr Asp Ala Asp Ala Lys Glu Ala Ile Leu	
130 135 140	
aaa aca aat ggt act aaa act aaa ggt gct gaa gaa ctt gga aaa tta	480
Lys Thr Asn Gly Thr Lys Thr Lys Gly Ala Glu Glu Leu Gly Lys Leu	
145 150 155 160	
ttt gaa tca gta gag gtc ttg tca aaa gca gct aaa gag atg ctt gct	528
Phe Glu Ser Val Glu Val Leu Ser Lys Ala Ala Lys Glu Met Leu Ala	
165 170 175	
aat tca gtt aaa gag ctt aca agc cct gtt gtg gca gaa agt cca aaa	576
Asn Ser Val Lys Glu Leu Thr Ser Pro Val Val Ala Glu Ser Pro Lys	
180 185 190	
aaa cct tcc atg gcc aag caa aat gtt aca tct gaa aaa aca ata gta	624
Lys Pro Ser Met Ala Lys Gln Asn Val Thr Ser Glu Lys Thr Ile Val	
195 200 205	
aga gca aat gga acc aga ctt gaa tac aca gac ata aaa agc gat gga	672
Arg Ala Asn Gly Thr Arg Leu Glu Tyr Thr Asp Ile Lys Ser Asp Gly	
210 215 220	
tcc gga aaa gct aaa gaa gtt tta aaa gac ttt act ctt gaa gga act	720
Ser Gly Lys Ala Lys Glu Val Leu Lys Asp Phe Thr Leu Glu Gly Thr	
225 230 235 240	
cta gct gct gac ggc aaa aca aca ttg aaa gtt aca gaa ggc act gtt	768
Leu Ala Ala Asp Gly Lys Thr Thr Leu Lys Val Thr Glu Gly Thr Val	
245 250 255	

```

gtt tta agc aag aac att tta aaa tcc gga gaa ata aca gtt gca ctt 816
Val Leu Ser Lys Asn Ile Leu Lys Ser Gly Glu Ile Thr Val Ala Leu
                260                      265                          270

gat gac tct gac act act cag gct act aaa aaa act gga aaa tgg gat 864
Asp Asp Ser Asp Thr Thr Gln Ala Thr Lys Lys Thr Gly Lys Trp Asp
                275                      280                          285

tca aat act tcc act tta aca att agt gtg aat agc aaa aaa act aaa 912
Ser Asn Thr Ser Thr Leu Thr Ile Ser Val Asn Ser Lys Lys Thr Lys
                290                      295                          300

aac att gta ttt aca aaa gaa gac aca ata aca gta caa aaa tac gac 960
Asn Ile Val Phe Thr Lys Glu Asp Thr Ile Thr Val Gln Lys Tyr Asp
305                      310                      315                          320

tca gca ggc acc aat cta gaa ggc aac gca gtc gaa att aaa aca ctt 1008
Ser Ala Gly Thr Asn Leu Glu Gly Asn Ala Val Glu Ile Lys Thr Leu
                325                      330                          335

gat gaa ctt aaa aac gct tta aaa tag 1035
Asp Glu Leu Lys Asn Ala Leu Lys *
                340

```

<210> 86
 <211> 344
 <212> PRT
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> Chimäres Protein

```

<400> 86
Met Ala Cys Asn Asn Ser Gly Lys Asp Gly Asn Thr Ser Ala Asn Ser
 1                    5                      10                      15
Ala Asp Glu Ser Val Lys Gly Pro Asn Leu Thr Glu Ile Ser Lys Lys
                20                      25                      30
Ile Thr Asp Ser Asn Ala Val Leu Leu Ala Val Lys Glu Val Glu Ala
 35                      40                      45
Leu Leu Ser Ser Ile Asp Glu Ile Ala Ala Lys Ala Ile Gly Lys Lys
 50                      55                      60
Ile His Gln Asn Asn Gly Leu Asp Thr Glu Tyr Asn His Asn Gly Ser
 65                      70                      75                      80
Leu Leu Ala Gly Ala Tyr Ala Ile Ser Thr Leu Ile Lys Gln Lys Leu
                85                      90                      95
Asp Gly Leu Lys Asn Glu Gly Leu Lys Glu Lys Ile Asp Ala Ala Lys
 100                      105                      110
Lys Cys Ser Glu Thr Phe Thr Asn Lys Leu Lys Glu Lys His Thr Asp
 115                      120                      125
Leu Gly Lys Glu Gly Val Thr Asp Ala Asp Ala Lys Glu Ala Ile Leu
 130                      135                      140
Lys Thr Asn Gly Thr Lys Thr Lys Gly Ala Glu Glu Leu Gly Lys Leu
 145                      150                      155                      160
Phe Glu Ser Val Glu Val Leu Ser Lys Ala Ala Lys Glu Met Leu Ala
                165                      170                      175
Asn Ser Val Lys Glu Leu Thr Ser Pro Val Val Ala Glu Ser Pro Lys
 180                      185                      190
Lys Pro Ser Met Ala Lys Gln Asn Val Thr Ser Glu Lys Thr Ile Val
 195                      200                      205
Arg Ala Asn Gly Thr Arg Leu Glu Tyr Thr Asp Ile Lys Ser Asp Gly

```

210	215	220
Ser Gly Lys Ala Lys Glu Val Leu Lys Asp Phe Thr Leu Glu Gly Thr		
225	230	235
Leu Ala Ala Asp Gly Lys Thr Thr Leu Lys Val Thr Glu Gly Thr Val		240
	245	250
Val Leu Ser Lys Asn Ile Leu Lys Ser Gly Glu Ile Thr Val Ala Leu		255
	260	265
Asp Asp Ser Asp Thr Thr Gln Ala Thr Lys Lys Thr Gly Lys Trp Asp		270
	275	280
Ser Asn Thr Ser Thr Leu Thr Ile Ser Val Asn Ser Lys Lys Thr Lys		285
	290	295
Asn Ile Val Phe Thr Lys Glu Asp Thr Ile Thr Val Gln Lys Tyr Asp		300
305	310	315
Ser Ala Gly Thr Asn Leu Glu Gly Asn Ala Val Glu Ile Lys Thr Leu		320
	325	330
Asp Glu Leu Lys Asn Ala Leu Lys		335
340		

<210> 87
 <211> 1323
 <212> DNA
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> Chimäre Nucleinsäure

<221> CDS
 <222> (1)...(1323)

<400> 87	
atg gct tgt aat aat tca ggg aaa gat ggg aat aca tct gca aat tct	48
Met Ala Cys Asn Asn Ser Gly Lys Asp Gly Asn Thr Ser Ala Asn Ser	
1 5 10 15	
gct gat gag tct gtt aaa ggg cct aat ctt aca gaa ata aat aaa aaa	96
Ala Asp Glu Ser Val Lys Gly Pro Asn Leu Thr Glu Ile Asn Lys Lys	
20 25 30	
att acg gat tct aat gcg gtt tta ctt gct gtg aaa gag gtt gaa gcg	144
Ile Thr Asp Ser Asn Ala Val Leu Ala Val Lys Glu Val Glu Ala	
35 40 45	
ttg ctg tca tct ata gat gaa att gct gct aaa gct att ggt aaa aaa	192
Leu Leu Ser Ser Ile Asp Glu Ile Ala Ala Lys Ala Ile Gly Lys Lys	
50 55 60	
ata cac caa aat aat ggt ttg gat acc gaa aat aat cac aat gga tca	240
Ile His Gln Asn Asn Gly Leu Asp Thr Glu Asn Asn His Asn Gly Ser	
65 70 75 80	
ttg tta gcg gga gct tat gca ata tca acc cta ata aaa caa aaa tta	288
Leu Leu Ala Gly Ala Tyr Ala Ile Ser Thr Leu Ile Lys Gln Lys Leu	
85 90 95	
gat gga ttg aaa aat gaa gga tta aag gaa aaa att gat gcg gct aag	336
Asp Gly Leu Lys Asn Glu Gly Leu Lys Glu Lys Ile Asp Ala Ala Lys	
100 105 110	
aaa tgt tct gaa aca ttt act aat aaa tta aaa gaa aaa cac aca gat	384
Lys Cys Ser Glu Thr Phe Thr Asn Lys Leu Lys Glu Lys His Thr Asp	

115	120	125	
ctt ggt aaa gaa ggt gtt act gat gct gat gca aaa gaa gcc att tta Leu Gly Lys Glu Gly Val Thr Asp Ala Asp Ala Lys Glu Ala Ile Leu 130 135 140			432
aaa gca aat ggt act aaa act aaa ggt gct gaa gaa ctt gga aaa tta Lys Ala Asn Gly Thr Lys Thr Lys Gly Ala Glu Glu Leu Gly Lys Leu 145 150 155 160			480
ttt gaa tca gta gag gtc ttg tca aaa gca gct aaa gag atg ctt gct Phe Glu Ser Val Glu Val Leu Ser Lys Ala Ala Lys Glu Met Leu Ala 165 170 175			528
aat tca gtt aaa gag ctt aca agc cct gtt gtg gca gaa agt cca aaa Asn Ser Val Lys Glu Leu Thr Ser Pro Val Val Ala Glu Ser Pro Lys 180 185 190			576
aaa cct tcc atg gcc gtt tca gta gat ttg cct ggt gaa atg aaa gtt Lys Pro Ser Met Ala Val Ser Val Asp Leu Pro Gly Glu Met Lys Val 195 200 205			624
ctt gta agc aaa gaa aaa aac aaa gac ggc aag tac gat cta att gca Leu Val Ser Lys Glu Lys Asn Lys Asp Gly Lys Tyr Asp Leu Ile Ala 210 215 220			672
aca gta gac aag ctt gag ctt aaa gga act tct gat aaa aac aat gga Thr Val Asp Lys Leu Glu Leu Lys Gly Thr Ser Asp Lys Asn Asn Gly 225 230 235 240			720
tct gga gta ctt gaa ggc gta aaa gct gac aaa agt aaa gta aaa tta Ser Gly Val Leu Glu Gly Val Lys Ala Asp Lys Ser Lys Val Lys Leu 245 250 255			768
aca att tct gac gat cta ggt caa acc aca ctt gaa gtt ttc aaa gaa Thr Ile Ser Asp Asp Leu Gly Gln Thr Thr Leu Glu Val Phe Lys Glu 260 265 270			816
gat ggc aaa aca cta gta tca aaa aaa gta act tcc aaa gac aag tca Asp Gly Lys Thr Leu Val Ser Lys Lys Val Thr Ser Lys Asp Lys Ser 275 280 285			864
tca aca gaa gaa aaa ttc aat gaa aaa ggt gaa gta tct gaa aaa ata Ser Thr Glu Glu Lys Phe Asn Glu Lys Gly Glu Val Ser Glu Lys Ile 290 295 300			912
ata aca aga gca gac gga acc aga ctt gaa tac aca gga att aaa agc Ile Thr Arg Ala Asp Gly Thr Arg Leu Glu Tyr Thr Gly Ile Lys Ser 305 310 315 320			960
gat gga tct gga aaa gct aaa gag gtt tta aaa ggc ttt act ctt gaa Asp Gly Ser Gly Lys Ala Lys Glu Val Leu Lys Gly Phe Thr Leu Glu 325 330 335			1008
gga aaa gta gct aat gat aaa gta aca ttg gaa gta aaa gaa gga acc Gly Lys Val Ala Asn Asp Lys Val Thr Leu Glu Val Lys Glu Gly Thr 340 345 350			1056
gtt act tta agt aag att tca aaa tct ggg gaa gtt tca gtt gaa ctt Val Thr Leu Ser Lys Ile Ser Lys Ser Gly Glu Val Ser Val Glu Leu 355 360 365			1104

aat gac act gac agt agt gct gct act aaa aaa act gca gct tgg aat 1152
 Asn Asp Thr Asp Ser Ser Ala Ala Thr Lys Lys Thr Ala Ala Trp Asn
 370 375 380

tca aaa act tct act tta aca att agt gtt aac agc aaa aaa act aca 1200
 Ser Lys Thr Ser Thr Leu Thr Ile Ser Val Asn Ser Lys Lys Thr Thr
 385 390 395 400

caa ctt gtg ttt act aaa caa gac aca ata act gta caa aaa tac gac 1248
 Gln Leu Val Phe Thr Lys Gln Asp Thr Ile Thr Val Gln Lys Tyr Asp
 405 410 415

tcc gca ggt acc aat tta gaa ggc aca gca gtc gaa att aaa aca ctt 1296
 Ser Ala Gly Thr Asn Leu Glu Gly Thr Ala Val Glu Ile Lys Thr Leu
 420 425 430

gat gaa ctt aaa aac gct tta aaa taa 1323
 Asp Glu Leu Lys Asn Ala Leu Lys *

<210> 88

<211> 440

<212> PRT

<213> Kifinstliche Sequenz

<220>

<223> Chimäres Protein

<400> 88

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

Ser Gly Val Leu Glu Gly Val Lys Ala Asp Lys Ser Lys Val Lys Leu
 245 250 255
 Thr Ile Ser Asp Asp Leu Gly Gln Thr Thr Leu Glu Val Phe Lys Glu
 260 265 270
 Asp Gly Lys Thr Leu Val Ser Lys Lys Val Thr Ser Lys Asp Lys Ser
 275 280 285
 Ser Thr Glu Glu Lys Phe Asn Glu Lys Gly Glu Val Ser Glu Lys Ile
 290 295 300
 Ile Thr Arg Ala Asp Gly Thr Arg Leu Glu Tyr Thr Gly Ile Lys Ser
 305 310 315 320
 Asp Gly Ser Gly Lys Ala Lys Glu Val Leu Lys Gly Phe Thr Leu Glu
 325 330 335
 Gly Lys Val Ala Asn Asp Lys Val Thr Leu Glu Val Lys Glu Gly Thr
 340 345 350
 Val Thr Leu Ser Lys Ile Ser Lys Ser Gly Glu Val Ser Val Glu Leu
 355 360 365
 Asn Asp Thr Asp Ser Ser Ala Ala Thr Lys Lys Thr Ala Ala Trp Asn
 370 375 380
 Ser Lys Thr Ser Thr Leu Thr Ile Ser Val Asn Ser Lys Lys Thr Thr
 385 390 395 400
 Gln Leu Val Phe Thr Lys Gln Asp Thr Ile Thr Val Gln Lys Tyr Asp
 405 410 415
 Ser Ala Gly Thr Asn Leu Glu Gly Thr Ala Val Glu Ile Lys Thr Leu
 420 425 430
 Asp Glu Leu Lys Asn Ala Leu Lys
 435 440

<210> 89
 <211> 1302
 <212> DNA
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> Chimäre Nucleinsäure

<221> CDS
 <222> (1)... (1302)

<400> 89
 atg gct tgt aat aat tca ggg aaa gat ggg aat aca tct gca aat tct 48
 Met Ala Cys Asn Asn Ser Gly Lys Asp Gly Asn Thr Ser Ala Asn Ser
 1 5 10 15
 gct gat gag tct gtt aaa ggg cct aat ctt aca gaa ata agt aaa aaa 96
 Ala Asp Glu Ser Val Lys Gly Pro Asn Leu Thr Glu Ile Ser Lys Lys
 20 25 30
 att acg gat tct aat gcg gtt tta ctt gct gtg aaa gag gtt gaa gcg 144
 Ile Thr Asp Ser Asn Ala Val Leu Leu Ala Val Lys Glu Val Glu Ala
 35 40 45
 ttg ctg tca tct ata gat gag ctt gct aaa gct att ggt aaa aaa ata 192
 Leu Leu Ser Ser Ile Asp Glu Leu Ala Lys Ala Ile Gly Lys Lys Ile
 50 55 60
 aaa aac gat ggt agt tta gat aat gaa gca aat cgc aac gag tca ttg 240
 Lys Asn Asp Gly Ser Leu Asp Asn Glu Ala Asn Arg Asn Glu Ser Leu
 65 70 75 80
 tta gca gga gct tat aca ata tca acc tta ata aca caa aaa tta agt 288

Leu Ala Gly Ala Tyr Thr Ile Ser Thr Leu Ile Thr Gln Lys Leu Ser	
85	90
95	
aaa tta aac gga tca gaa ggt tta aag gaa aag att gcc gca gct aag	336
Lys Leu Asn Gly Ser Glu Gly Leu Lys Glu Lys Ile Ala Ala Ala Lys	
100	105
110	
aaa tgc tct gaa gag ttt agt act aaa cta aaa gat aat cat gca cag	384
Lys Cys Ser Glu Glu Phe Ser Thr Lys Leu Lys Asp Asn His Ala Gln	
115	120
125	
ctt ggt ata cag ggc gtt act gat gaa aat gca aaa aaa gct att tta	432
Leu Gly Ile Gln Gly Val Thr Asp Glu Asn Ala Lys Lys Ala Ile Leu	
130	135
140	
aaa gca aat gca gcg ggt aaa gat aag ggc gtt gaa gaa ctt gaa aag	480
Lys Ala Asn Ala Ala Gly Lys Asp Lys Gly Val Glu Glu Leu Glu Lys	
145	150
155	160
ttg tcc gga tca tta gaa agc tta tca aaa gca gct aaa gag atg ctt	528
Leu Ser Gly Ser Leu Glu Ser Leu Ser Lys Ala Ala Lys Glu Met Leu	
165	170
175	
gct aat tca gtt aaa gag ctt aca agc cct gtt gtc cat ggc gtt tca	576
Ala Asn Ser Val Lys Glu Leu Thr Ser Pro Val Val His Gly Val Ser	
180	185
190	
gta gat ttg cct ggt gaa atg aaa gtt ctt gta agc aaa gaa aaa aac	624
Val Asp Leu Pro Gly Glu Met Lys Val Leu Val Ser Lys Glu Lys Asn	
195	200
205	
aaa gac ggc aag tac gat cta att gca aca gta gac aag ctt gag ctt	672
Lys Asp Gly Lys Tyr Asp Leu Ile Ala Thr Val Asp Lys Leu Glu Leu	
210	215
220	
aaa gga act tct gat aaa aac aat gga tct gga gta ctt gaa ggc gta	720
Lys Gly Thr Ser Asp Lys Asn Asn Gly Ser Gly Val Leu Glu Gly Val	
225	230
235	240
aaa gct gac aaa agt aaa gta aaa tta aca att tct gac gat cta ggt	768
Lys Ala Asp Lys Ser Lys Val Lys Leu Thr Ile Ser Asp Asp Leu Gly	
245	250
255	
caa acc aca ctt gaa gtt ttc aaa gaa gat ggc aaa aca cta gta tca	816
Gln Thr Thr Leu Glu Val Phe Lys Glu Asp Gly Lys Thr Leu Val Ser	
260	265
270	
aaa aaa gta act tcc aaa gac aag tca tca aca gaa gaa aaa ttc aat	864
Lys Lys Val Thr Ser Lys Asp Lys Ser Ser Thr Glu Glu Lys Phe Asn	
275	280
285	
gaa aaa ggt gaa gta tct gaa aaa ata ata aca aga gca gac gga acc	912
Glu Lys Gly Glu Val Ser Glu Lys Ile Ile Thr Arg Ala Asp Gly Thr	
290	295
300	
aga ctt gaa tac aca gga att aaa agc gat gga tct gga aaa gct aaa	960
Arg Leu Glu Tyr Thr Gly Ile Lys Ser Asp Gly Ser Gly Lys Ala Lys	
305	310
315	320
gag gtt tta aaa ggc ttt act ctt gaa gga aaa gta gct aat gat aaa	1008
Glu Val Leu Lys Gly Phe Thr Leu Glu Gly Lys Val Ala Asn Asp Lys	

	325		330		335	
gta aca ttg gaa gta aaa gaa gga acc gtt act tta agt aag att tca						1056
Val Thr Leu Glu Val Lys Glu Gly Thr Val Thr Leu Ser Lys Ile Ser						
	340		345		350	
aaa tct ggg gaa gtt tca gtt gaa ctt aat gac act gac agt agt gct						1104
Lys Ser Gly Glu Val Ser Val Glu Leu Asn Asp Thr Asp Ser Ser Ala						
	355		360		365	
gct act aaa aaa act gca gct tgg aat tca aaa act tct act tta aca						1152
Ala Thr Lys Lys Thr Ala Ala Trp Asn Ser Lys Thr Ser Thr Leu Thr						
	370		375		380	
att agt gtt aac agc aaa aaa act aca caa ctt gtg ttt act aaa caa						1200
Ile Ser Val Asn Ser Lys Lys Thr Thr Gln Leu Val Phe Thr Lys Gln						
	385		390		400	
gac aca ata act gta caa aaa tac gac tcc gca ggt acc aat tta gaa						1248
Asp Thr Ile Thr Val Gln Lys Tyr Asp Ser Ala Gly Thr Asn Leu Glu						
	405		410		415	
ggc aca gca gtc gaa att aaa aca ctt gat gaa ctt aaa aac gct tta						1296
Gly Thr Ala Val Glu Ile Lys Thr Leu Asp Glu Leu Lys Asn Ala Leu						
	420		425		430	
aaa taa						1302
Lys *						

<210> 90

<211> 433

<212> PRT

<213> K nsstliche Sequenz

<220>

<223> Chim res Protein

<400> 90

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

				165					170				175		
Ala	Asn	Ser	Val	Lys	Glu	Leu	Thr	Ser	Pro	Val	Val	His	Gly	Val	Ser
			180					185					190		
Val	Asp	Leu	Pro	Gly	Glu	Met	Lys	Val	Leu	Val	Ser	Lys	Glu	Lys	Asn
			195				200					205			
Lys	Asp	Gly	Lys	Tyr	Asp	Leu	Ile	Ala	Thr	Val	Asp	Lys	Leu	Glu	Leu
			210			215					220				
Lys	Gly	Thr	Ser	Asp	Lys	Asn	Asn	Gly	Ser	Gly	Val	Leu	Glu	Gly	Val
225					230					235					240
Lys	Ala	Asp	Lys	Ser	Lys	Val	Lys	Leu	Thr	Ile	Ser	Asp	Asp	Leu	Gly
			245						250					255	
Gln	Thr	Thr	Leu	Glu	Val	Phe	Lys	Glu	Asp	Gly	Lys	Thr	Leu	Val	Ser
			260					265					270		
Lys	Lys	Val	Thr	Ser	Lys	Asp	Lys	Ser	Ser	Thr	Glu	Glu	Lys	Phe	Asn
		275					280					285			
Glu	Lys	Gly	Glu	Val	Ser	Glu	Lys	Ile	Ile	Thr	Arg	Ala	Asp	Gly	Thr
		290				295					300				
Arg	Leu	Glu	Tyr	Thr	Gly	Ile	Lys	Ser	Asp	Gly	Ser	Gly	Lys	Ala	Lys
305					310					315					320
Glu	Val	Leu	Lys	Gly	Phe	Thr	Leu	Glu	Gly	Lys	Val	Ala	Asn	Asp	Lys
				325					330					335	
Val	Thr	Leu	Glu	Val	Lys	Glu	Gly	Thr	Val	Thr	Leu	Ser	Lys	Ile	Ser
			340					345					350		
Lys	Ser	Gly	Glu	Val	Ser	Val	Glu	Leu	Asn	Asp	Thr	Asp	Ser	Ser	Ala
		355					360					365			
Ala	Thr	Lys	Lys	Thr	Ala	Ala	Trp	Asn	Ser	Lys	Thr	Ser	Thr	Leu	Thr
		370				375					380				
Ile	Ser	Val	Asn	Ser	Lys	Lys	Thr	Thr	Gln	Leu	Val	Phe	Thr	Lys	Gln
385					390					395					400
Asp	Thr	Ile	Thr	Val	Gln	Lys	Tyr	Asp	Ser	Ala	Gly	Thr	Asn	Leu	Glu
				405					410					415	
Gly	Thr	Ala	Val	Glu	Ile	Lys	Thr	Leu	Asp	Glu	Leu	Lys	Asn	Ala	Leu
			420					425					430		

Lys

<210> 91
 <211> 31
 <212> DNA
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> Oligonucleotid-Primer

<400> 91
 gtcatatggc ttgtaataat tcagggaaag a

31

<210> 92
 <211> 30
 <212> DNA
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> Oligonucleotid-Primer

<400> 92
 tttccatgga aggttttttt ggactttctg

30

<210> 93
 <211> 30

<212> DNA
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> Oligonucleotid-Primer

<400> 93
 tttccatggc caagcaaaat gttagcagcc 30

<210> 94
 <211> 27
 <212> DNA
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> Oligonucleotid-Primer

<400> 94
 taaggatcct tattttaag cgttttt 27

<210> 95
 <211> 822
 <212> DNA
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> Veränderte OspA-Nucleinsäure

<221> CDS
 <222> (1)...(822)

<400> 95
 atg aaa aaa tat tta ttg gga ata ggt cta ata tta gcc tta ata gca 48
 Met Lys Lys Tyr Leu Leu Gly Ile Gly Leu Ile Leu Ala Leu Ile Ala
 1 5 10 15

tgt aag caa aat gtt agc agc ctt gac gag aaa aac agc gtt tca gta 96
 Cys Lys Gln Asn Val Ser Ser Leu Asp Glu Lys Asn Ser Val Ser Val
 20 25 30

gat ttg cct ggt gaa atg aaa gtt ctt gta agc aaa gaa aaa aac aaa 144
 Asp Leu Pro Gly Glu Met Lys Val Leu Val Ser Lys Glu Lys Asn Lys
 35 40 45

gac ggc aag tac gat cta att gca aca gta gac aag ctt gag ctt aaa 192
 Asp Gly Lys Tyr Asp Leu Ile Ala Thr Val Asp Lys Leu Glu Leu Lys
 50 55 60

gga act tct gat aaa aac aat gga tct gga gta ctt gaa ggc gta aaa 240
 Gly Thr Ser Asp Lys Asn Asn Gly Ser Gly Val Leu Glu Gly Val Lys
 65 70 75 80

gct gac aaa agt aaa gta aaa tta aca att tct gac gat cta ggt caa 288
 Ala Asp Lys Ser Lys Val Lys Leu Thr Ile Ser Asp Asp Leu Gly Gln
 85 90 95

acc aca ctt gaa gtt ttc aaa gaa gat ggc aaa aca cta gta tca aaa 336
 Thr Thr Leu Glu Val Phe Lys Glu Asp Gly Lys Thr Leu Val Ser Lys
 100 105 110

aaa gta act tcc aaa gac aag tca tca aca gaa gaa aaa ttc aat gaa 384

```

Lys Val Thr Ser Lys Asp Lys Ser Ser Thr Glu Glu Lys Phe Asn Glu
    115                                120                                125

aaa ggt gaa gta tct gaa aaa ata ata aca atg gca gac gga acc aga 432
Lys Gly Glu Val Ser Glu Lys Ile Ile Thr Met Ala Asp Gly Thr Arg
    130                                135                                140

ctt gaa tac aca gga att aaa agc gat gga tct gga aaa gct aaa gag 480
Leu Glu Tyr Thr Gly Ile Lys Ser Asp Gly Ser Gly Lys Ala Lys Glu
    145                                150                                155                                160

ggt tta aaa ggc tat gtt ctt gaa gga act cta act gct gaa aaa aca 528
Val Leu Lys Gly Tyr Val Leu Glu Gly Thr Leu Thr Ala Glu Lys Thr
    165                                170                                175

aca ttg gtg gtt aaa gaa gga act gtt act tta agc aaa aat att tca 576
Thr Leu Val Val Lys Glu Gly Thr Val Thr Leu Ser Lys Asn Ile Ser
    180                                185                                190

aaa tct ggg gaa gtt tca gtt gaa ctt aat gac act gac agt agt gct 624
Lys Ser Gly Glu Val Ser Val Glu Leu Asn Asp Thr Asp Ser Ser Ala
    195                                200                                205

gct act aaa aaa act gca gct tgg aat tca ggc act tca act tta aca 672
Ala Thr Lys Lys Thr Ala Ala Trp Asn Ser Gly Thr Ser Thr Leu Thr
    210                                215                                220

att act gta aac agt aaa aaa act aaa gac ctt gtg ttt aca aaa gaa 720
Ile Thr Val Asn Ser Lys Lys Thr Lys Asp Leu Val Phe Thr Lys Glu
    225                                230                                235                                240

aac aca att aca gta caa caa tac gac tca aat ggc acc aaa tta gag 768
Asn Thr Ile Thr Val Gln Gln Tyr Asp Ser Asn Gly Thr Lys Leu Glu
    245                                250                                255

ggg tca gca gtt gaa att aca aaa ctt gat gaa att aaa aac gct tta 816
Gly Ser Ala Val Glu Ile Thr Lys Leu Asp Glu Ile Lys Asn Ala Leu
    260                                265                                270

aaa taa
Lys * 822

```

<210> 96

<211> 273

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Verändertes OspA-Protein

<400> 96

```

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

```

Gly Thr Ser Asp Lys Asn Asn Gly Ser Gly Val Leu Glu Gly Val Lys
65 70 75 80
Ala Asp Lys Ser Lys Val Lys Leu Thr Ile Ser Asp Asp Leu Gly Gln
85 90 95
Thr Thr Leu Glu Val Phe Lys Glu Asp Gly Lys Thr Leu Val Ser Lys
100 105 110
Lys Val Thr Ser Lys Asp Lys Ser Ser Thr Glu Glu Lys Phe Asn Glu
115 120 125
Lys Gly Glu Val Ser Glu Lys Ile Ile Thr Met Ala Asp Gly Thr Arg
130 135 140
Leu Glu Tyr Thr Gly Ile Lys Ser Asp Gly Ser Gly Lys Ala Lys Glu
145 150 155 160
Val Leu Lys Gly Tyr Val Leu Glu Gly Thr Leu Thr Ala Glu Lys Thr
165 170 175
Thr Leu Val Val Lys Glu Gly Thr Val Thr Leu Ser Lys Asn Ile Ser
180 185 190
Lys Ser Gly Glu Val Ser Val Glu Leu Asn Asp Thr Asp Ser Ser Ala
195 200 205
Ala Thr Lys Lys Thr Ala Ala Trp Asn Ser Gly Thr Ser Thr Leu Thr
210 215 220
Ile Thr Val Asn Ser Lys Lys Thr Lys Asp Leu Val Phe Thr Lys Glu
225 230 235 240
Asn Thr Ile Thr Val Gln Gln Tyr Asp Ser Asn Gly Thr Lys Leu Glu
245 250 255
Gly Ser Ala Val Glu Ile Thr Lys Leu Asp Glu Ile Lys Asn Ala Leu
260 265 270
Lys

<210> 97
<211> 822
<212> DNA
<213> Künstliche Sequenz

<220>
<223> Veränderte OspA-Nucleinsäure

<221> CDS
<222> (1)...(822)

<400> 97
atg aaa aaa tat tta ttg gga ata ggt cta ata tta gcc tta ata gca 48
Met Lys Lys Tyr Leu Leu Gly Ile Gly Leu Ile Leu Ala Leu Ile Ala
1 5 10 15
tgt aag caa aat gtt agc agc ctt gac gag aaa aac agc gtt tca gta 96
Cys Lys Gln Asn Val Ser Ser Leu Asp Glu Lys Asn Ser Val Ser Val
20 25 30
gat ttg cct ggt gaa atg aaa gtt ctt gta agc aaa gaa aaa aac aaa 144
Asp Leu Pro Gly Glu Met Lys Val Leu Val Ser Lys Glu Lys Asn Lys
35 40 45
gac ggc aag tac gat cta att gca aca gta gac aag ctt gag ctt aaa 192
Asp Gly Lys Tyr Asp Leu Ile Ala Thr Val Asp Lys Leu Glu Leu Lys
50 55 60
gga act tct gat aaa aac aat gga tct gga gta ctt gaa ggc gta aaa 240
Gly Thr Ser Asp Lys Asn Asn Gly Ser Gly Val Leu Glu Gly Val Lys

65	70	75	80	
gct gac aaa agt aaa gta aaa tta aca att tct gac gat cta ggt caa				288
Ala Asp Lys Ser Lys Val Lys Leu Thr Ile Ser Asp Asp Leu Gly Gln				
	85	90	95	
acc aca ctt gaa gtt ttc aaa gaa gat ggc aaa aca cta gta tca aaa				336
Thr Thr Leu Glu Val Phe Lys Glu Asp Gly Lys Thr Leu Val Ser Lys				
	100	105	110	
aaa gta act tcc aaa gac aag tca tca aca gaa gaa aaa ttc aat gaa				384
Lys Val Thr Ser Lys Asp Lys Ser Ser Thr Glu Glu Lys Phe Asn Glu				
	115	120	125	
aaa ggt gaa gta tct gaa aaa ata ata aca aga gca gac gga acc aga				432
Lys Gly Glu Val Ser Glu Lys Ile Ile Thr Arg Ala Asp Gly Thr Arg				
	130	135	140	
ctt gaa tac aca gga att aaa agc gat gga tct gga aaa gct aaa tat				480
Leu Glu Tyr Thr Gly Ile Lys Ser Asp Gly Ser Gly Lys Ala Lys Tyr				
	145	150	155	160
ggt tta aaa ggc tat gtt ctt gaa gga act cta act gct gaa aaa aca				528
Val Leu Lys Gly Tyr Val Leu Glu Gly Thr Leu Thr Ala Glu Lys Thr				
	165	170	175	
aca ttg gtg gtt aaa gaa gga act gtt act tta agc aaa aat att tca				576
Thr Leu Val Val Lys Glu Gly Thr Val Thr Leu Ser Lys Asn Ile Ser				
	180	185	190	
aaa tct ggg gaa gtt tca gtt gaa ctt aat gac act gac agt agt gct				624
Lys Ser Gly Glu Val Ser Val Glu Leu Asn Asp Thr Asp Ser Ser Ala				
	195	200	205	
gct act aaa aaa act gca gct tgg aat tca ggc act tca act tta aca				672
Ala Thr Lys Lys Thr Ala Ala Trp Asn Ser Gly Thr Ser Thr Leu Thr				
	210	215	220	
att act gta aac agt aaa aaa act aaa gac ctt gtg ttt aca aaa gaa				720
Ile Thr Val Asn Ser Lys Lys Thr Lys Asp Leu Val Phe Thr Lys Glu				
	225	230	235	240
aac aca att aca gta caa caa tac gac tca aat ggc acc aaa tta gag				768
Asn Thr Ile Thr Val Gln Gln Tyr Asp Ser Asn Gly Thr Lys Leu Glu				
	245	250	255	
ggg tca gca gtt gaa att aca aaa ctt gat gaa att aaa aac gct tta				816
Gly Ser Ala Val Glu Ile Thr Lys Leu Asp Glu Ile Lys Asn Ala Leu				
	260	265	270	
aaa taa				822
Lys *				

<210> 98

<211> 273

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Verändertes OspA-Protein

<400> 98

```

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

```

<210> 99

<211> 822

<212> DNA

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Veränderte OspA-Nucleinsäure

<221> CDS

<222> (1)...(822)

<400> 99

```

atg aaa aea tat tta ttg gga ata ggt cta ata tta gcc tta ata gca   48
Met Lys Lys Tyr Leu Leu Gly Ile Gly Leu Ile Leu Ala Leu Ile Ala
 1           5           10           15

tgt aag caa aat gtt agc agc ctt gac gag aaa aac agc gtt tca gta   96
Cys Lys Gln Asn Val Ser Ser Leu Asp Glu Lys Asn Ser Val Ser Val
 20           25           30

```

gat ttg cct ggt gaa atg aaa gtt ctt gta agc aaa gaa aaa aac aaa	144
Asp Leu Pro Gly Glu Met Lys Val Leu Val Ser Lys Glu Lys Asn Lys	
35 40 45	
gac ggc aag tac gat cta att gca aca gta gac aag ctt gag ctt aaa	192
Asp Gly Lys Tyr Asp Leu Ile Ala Thr Val Asp Lys Leu Glu Leu Lys	
50 55 60	
gga act tct gat aaa aac aat gga tct gga gta ctt gaa ggc gta aaa	240
Gly Thr Ser Asp Lys Asn Asn Gly Ser Gly Val Leu Glu Gly Val Lys	
65 70 75 80	
gct gac aaa agt aaa gta aaa tta aca att tct gac gat cta ggt caa	288
Ala Asp Lys Ser Lys Val Lys Leu Thr Ile Ser Asp Asp Leu Gly Gln	
85 90 95	
acc aca ctt gaa gtt ttc aaa gaa gat ggc aaa aca cta gta tca aaa	336
Thr Thr Leu Glu Val Phe Lys Glu Asp Gly Lys Thr Leu Val Ser Lys	
100 105 110	
aaa gta act tcc aaa gac aag tca tca aca gaa gaa aaa ttc aat gaa	384
Lys Val Thr Ser Lys Asp Lys Ser Ser Thr Glu Glu Lys Phe Asn Glu	
115 120 125	
aaa ggt gaa gta tct gaa aaa ata ata aca atg gca gac gga acc aga	432
Lys Gly Glu Val Ser Glu Lys Ile Ile Thr Met Ala Asp Gly Thr Arg	
130 135 140	
ctt gaa tac aca gga att aaa agc gat gga tct gga aaa gct aaa tat	480
Leu Glu Tyr Thr Gly Ile Lys Ser Asp Gly Ser Gly Lys Ala Lys Tyr	
145 150 155 160	
gtt tta aaa ggc tat gtt ctt gaa gga act cta act gct gaa aaa aca	528
Val Leu Lys Gly Tyr Val Leu Glu Gly Thr Leu Thr Ala Glu Lys Thr	
165 170 175	
aca ttg gtg gtt. aaa gaa gga act gtt act tta agc aaa aat att tca	576
Thr Leu Val Val Lys Glu Gly Thr Val Thr Leu Ser Lys Asn Ile Ser	
180 185 190	
aaa tct ggg gaa gtt tca gtt gaa ctt aat gac act gac agt agt gct	624
Lys Ser Gly Glu Val Ser Val Glu Leu Asn Asp Thr Asp Ser Ser Ala	
195 200 205	
gct act aaa aaa act gca gct tgg aat tca ggc act tca act tta aca	672
Ala Thr Lys Lys Thr Ala Ala Trp Asn Ser Gly Thr Ser Thr Leu Thr	
210 215 220	
att act gta aac agt aaa aaa act aaa gac ctt gtg ttt aca aaa gaa	720
Ile Thr Val Asn Ser Lys Lys Thr Lys Asp Leu Val Phe Thr Lys Glu	
225 230 235 240	
aac aca att aca gta caa caa tac gac tca aat ggc acc aaa tta gag	768
Asn Thr Ile Thr Val Gln Gln Tyr Asp Ser Asn Gly Thr Lys Leu Glu	
245 250 255	
ggg tca gca gtt gaa att aca aaa ctt gat gaa att aaa aac gct tta	816
Gly Ser Ala Val Glu Ile Thr Lys Leu Asp Glu Ile Lys Asn Ala Leu	
260 265 270	
aaa taa	822

Lys *

<210> 100
 <211> 273
 <212> PRT
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> Verändertes OspA-Protein

<400> 100
 Met Lys Lys Tyr Leu Leu Gly Ile Gly Leu Ile Leu Ala Leu Ile Ala
 1 5 10 15
 Cys Lys Gln Asn Val Ser Ser Leu Asp Glu Lys Asn Ser Val Ser Val
 20 25 30
 Asp Leu Pro Gly Glu Met Lys Val Leu Val Ser Lys Glu Lys Asn Lys
 35 40 45
 Asp Gly Lys Tyr Asp Leu Ile Ala Thr Val Asp Lys Leu Glu Leu Lys
 50 55 60
 Gly Thr Ser Asp Lys Asn Asn Gly Ser Gly Val Leu Glu Gly Val Lys
 65 70 75 80
 Ala Asp Lys Ser Lys Val Lys Leu Thr Ile Ser Asp Asp Leu Gly Gln
 85 90 95
 Thr Thr Leu Glu Val Phe Lys Glu Asp Gly Lys Thr Leu Val Ser Lys
 100 105 110
 Lys Val Thr Ser Lys Asp Lys Ser Ser Thr Glu Glu Lys Phe Asn Glu
 115 120 125
 Lys Gly Glu Val Ser Glu Lys Ile Ile Thr Met Ala Asp Gly Thr Arg
 130 135 140
 Leu Glu Tyr Thr Gly Ile Lys Ser Asp Gly Ser Gly Lys Ala Lys Tyr
 145 150 155 160
 Val Leu Lys Gly Tyr Val Leu Glu Gly Thr Leu Thr Ala Glu Lys Thr
 165 170 175
 Thr Leu Val Val Lys Glu Gly Thr Val Thr Leu Ser Lys Asn Ile Ser
 180 185 190
 Lys Ser Gly Glu Val Ser Val Glu Leu Asn Asp Thr Asp Ser Ser Ala
 195 200 205
 Ala Thr Lys Lys Thr Ala Ala Trp Asn Ser Gly Thr Ser Thr Leu Thr
 210 215 220
 Ile Thr Val Asn Ser Lys Lys Thr Lys Asp Leu Val Phe Thr Lys Glu
 225 230 235 240
 Asn Thr Ile Thr Val Gln Gln Tyr Asp Ser Asn Gly Thr Lys Leu Glu
 245 250 255
 Gly Ser Ala Val Glu Ile Thr Lys Leu Asp Glu Ile Lys Asn Ala Leu
 260 265 270
 Lys

<210> 101
 <211> 822
 <212> DNA
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> Veränderte OspA-Nucleinsäure

<221> CDS
 <222> (1) ... (822)

<400> 101
atg aaa aaa tat tta ttg gga ata ggt cta ata tta gcc tta ata gca 48
Met Lys Lys Tyr Leu Leu Gly Ile Gly Leu Ile Leu Ala Leu Ile Ala
1 5 10 15

tgt aag caa aat gtt agc agc ctt gac gag aaa aac agc gtt tca gta 96
Cys Lys Gln Asn Val Ser Ser Leu Asp Glu Lys Asn Ser Val Ser Val
20 25 30

gat ttg cct ggt gaa atg aaa gtt ctt gta agc aaa gaa aaa aac aaa 144
Asp Leu Pro Gly Glu Met Lys Val Leu Val Ser Lys Glu Lys Asn Lys
35 40 45

gac ggc aag tac gat cta att gca aca gta gac aag ctt gag ctt aaa 192
Asp Gly Lys Tyr Asp Leu Ile Ala Thr Val Asp Lys Leu Glu Leu Lys
50 55 60

gga act tct gat aaa aac aat gga tct gga gta ctt gaa ggc gta aaa 240
Gly Thr Ser Asp Lys Asn Asn Gly Ser Gly Val Leu Glu Gly Val Lys
65 70 75 80

gct gac aaa agt aaa gta aaa tta aca att tct gac gat cta ggt caa 288
Ala Asp Lys Ser Lys Val Lys Leu Thr Ile Ser Asp Asp Leu Gly Gln
85 90 95

acc aca ctt gaa gtt ttc aaa gaa gat ggc aaa aca cta gta tca aaa 336
Thr Thr Leu Glu Val Phe Lys Glu Asp Gly Lys Thr Leu Val Ser Lys
100 105 110

aaa gta act tcc aaa gac aag tca tca aca gaa gaa aaa ttc aat gaa 384
Lys Val Thr Ser Lys Asp Lys Ser Ser Thr Glu Glu Lys Phe Asn Glu
115 120 125

aaa ggt gaa gta tct gaa aaa ata ata aca aga gca gac gga acc aga 432
Lys Gly Glu Val Ser Glu Lys Ile Ile Thr Arg Ala Asp Gly Thr Arg
130 135 140

ctt gaa tac aca gga att aaa agc gat gga tct gga aaa gct aaa tat 480
Leu Glu Tyr Thr Gly Ile Lys Ser Asp Gly Ser Gly Lys Ala Lys Tyr
145 150 155 160

gtt tta aaa ggc tat gtt ctt gaa gga act cta act gct gaa aaa aca 528
Val Leu Lys Gly Tyr Val Leu Glu Gly Thr Leu Thr Ala Glu Lys Thr
165 170 175

aca ttg gtg gtt aaa gaa gga act gtt act tta agc aaa aat att tca 576
Thr Leu Val Val Lys Glu Gly Thr Val Thr Leu Ser Lys Asn Ile Ser
180 185 190

aaa tct ggg gaa gtt tca gtt gaa ctt aat gac act gac agt agt gct 624
Lys Ser Gly Glu Val Ser Val Glu Leu Asn Asp Thr Asp Ser Ser Ala
195 200 205

gct act aaa aaa act gca gct tgg aat tca ggc act tca act tta aca 672
Ala Thr Lys Lys Thr Ala Ala Trp Asn Ser Gly Thr Ser Thr Leu Thr
210 215 220

att act gta aac agt aaa aaa act aaa gac ctt gtg ttt aca aaa gaa 720
Ile Thr Val Asn Ser Lys Lys Thr Lys Asp Leu Val Phe Thr Lys Glu
225 230 235 240

aac aca att aca gta caa caa tac gac tca aat ggc acc aaa tta gag 768
 Asn Thr Ile Thr Val Gln Gln Tyr Asp Ser Asn Gly Thr Lys Leu Glu
 245 250 255

ggg tca gca gtt gaa att aca aaa ctt gat gaa att aaa aac gct tta 816
 Gly Ser Ala Val Glu Ile Thr Lys Leu Asp Glu Ile Lys Asn Ala Leu
 260 265 270

aaa taa 822
 Lys *

<210> 102
 <211> 273
 <212> PRT
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> Verändertes OspA-Protein

<400> 102
 Met Lys Lys Tyr Leu Leu Gly Ile Gly Leu Ile Leu Ala Leu Ile Ala
 1 5 10 15
 Cys Lys Gln Asn Val Ser Ser Leu Asp Glu Lys Asn Ser Val Ser Val
 20 25 30
 Asp Leu Pro Gly Glu Met Lys Val Leu Val Ser Lys Glu Lys Asn Lys
 35 40 45
 Asp Gly Lys Tyr Asp Leu Ile Ala Thr Val Asp Lys Leu Glu Leu Lys
 50 55 60
 Gly Thr Ser Asp Lys Asn Asn Gly Ser Gly Val Leu Glu Gly Val Lys
 65 70 75 80
 Ala Asp Lys Ser Lys Val Lys Leu Thr Ile Ser Asp Asp Leu Gly Gln
 85 90 95
 Thr Thr Leu Glu Val Phe Lys Glu Asp Gly Lys Thr Leu Val Ser Lys
 100 105 110
 Lys Val Thr Ser Lys Asp Lys Ser Ser Thr Glu Glu Lys Phe Asn Glu
 115 120 125
 Lys Gly Glu Val Ser Glu Lys Ile Ile Thr Arg Ala Asp Gly Thr Arg
 130 135 140
 Leu Glu Tyr Thr Gly Ile Lys Ser Asp Gly Ser Gly Lys Ala Lys Tyr
 145 150 155 160
 Val Leu Lys Gly Tyr Val Leu Glu Gly Thr Leu Thr Ala Glu Lys Thr
 165 170 175
 Thr Leu Val Val Lys Glu Gly Thr Val Thr Leu Ser Lys Asn Ile Ser
 180 185 190
 Lys Ser Gly Glu Val Ser Val Glu Leu Asn Asp Thr Asp Ser Ser Ala
 195 200 205
 Ala Thr Lys Lys Thr Ala Ala Trp Asn Ser Gly Thr Ser Thr Leu Thr
 210 215 220
 Ile Thr Val Asn Ser Lys Lys Thr Lys Asp Leu Val Phe Thr Lys Glu
 225 230 235 240
 Asn Thr Ile Thr Val Gln Gln Tyr Asp Ser Asn Gly Thr Lys Leu Glu
 245 250 255
 Gly Ser Ala Val Glu Ile Thr Lys Leu Asp Glu Ile Lys Asn Ala Leu
 260 265 270
 Lys

<210> 103
 <211> 822
 <212> DNA
 <213> Künstliche Sequenz

<220> Veränderte OspA-Nucleinsäure
 <223>

<221> CDS
 <222> (1)...(822)

<400> 103
 atg aaa aaa tat tta ttg gga ata ggt cta ata tta gcc tta ata gca 48
 Met Lys Lys Tyr Leu Leu Gly Ile Gly Leu Ile Leu Ala Leu Ile Ala
 1 5 10 15

tgt aag caa aat gtt agc agc ctt gac gag aaa aac agc gtt tca gta 96
 Cys Lys Gln Asn Val Ser Ser Leu Asp Glu Lys Asn Ser Val Ser Val
 20 25 30

gat ttg cct ggt gaa atg aaa gtt ctt gta agc aaa gaa aaa aac aaa 144
 Asp Leu Pro Gly Glu Met Lys Val Leu Val Ser Lys Glu Lys Asn Lys
 35 40 45

gac ggc aag tac gat cta att gca aca gta gac aag ctt gag ctt aaa 192
 Asp Gly Lys Tyr Asp Leu Ile Ala Thr Val Asp Lys Leu Glu Leu Lys
 50 55 60

gga act tct gat aaa aac aat gga tct gga gta ctt gaa ggc gta aaa 240
 Gly Thr Ser Asp Lys Asn Asn Gly Ser Gly Val Leu Glu Gly Val Lys
 65 70 75 80

gct gac aaa agt aaa gta aaa tta aca att tct gac gat cta ggt caa 288
 Ala Asp Lys Ser Lys Val Lys Leu Thr Ile Ser Asp Asp Leu Gly Gln
 85 90 95

acc aca ctt gaa gtt ttc aaa gaa gat ggc aaa aca cta gta tca aca 336
 Thr Thr Leu Glu Val Phe Lys Glu Asp Gly Lys Thr Leu Val Ser Lys
 100 105 110

aaa gta act tcc aaa gac aag tca tca aca gaa gaa aaa ttc aat gaa 384
 Lys Val Thr Ser Lys Asp Lys Ser Ser Thr Glu Glu Lys Phe Asn Glu
 115 120 125

aaa ggt gaa gta tct gaa aaa ata ata aca atg gca gac gga acc aga 432
 Lys Gly Glu Val Ser Glu Lys Ile Ile Thr Met Ala Asp Gly Thr Arg
 130 135 140

ctt gaa tac aca gga att aaa agc gat gga tct gga aaa gct aaa tat 480
 Leu Glu Tyr Thr Gly Ile Lys Ser Asp Gly Ser Gly Lys Ala Lys Tyr
 145 150 155 160

gtt tta aaa ggc tat gtt ctt gaa gga act cta act gct gaa aaa aca 528
 Val Leu Lys Gly Tyr Val Leu Glu Gly Thr Leu Thr Ala Glu Lys Thr
 165 170 175

aca ttg gtg gtt aaa gaa gga act gtt act tta agc aug aat att tca 576
 Thr Leu Val Val Lys Glu Gly Thr Val Thr Leu Ser Met Asn Ile Ser
 180 185 190

aaa tct ggg gaa gtt tca gtt gaa ctt aat gac act gac agt agt gct 624

Lys Ser Gly Glu Val Ser Val Glu Leu Asn Asp Thr Asp Ser Ser Ala
 195 200 205

gct act aaa aaa act gca gct tgg aat tca ggc act tca act tta aca 672
 Ala Thr Lys Lys Thr Ala Ala Trp Asn Ser Gly Thr Ser Thr Leu Thr
 210 215 220

att act gta aac agt aaa aaa act aaa gac ctt gtg ttt aca aaa gaa 720
 Ile Thr Val Asn Ser Lys Lys Thr Lys Asp Leu Val Phe Thr Lys Glu
 225 230 235 240

aac aca att aca gta caa caa tac gac tca aat ggc acc aaa tta gag 768
 Asn Thr Ile Thr Val Gln Gln Tyr Asp Ser Asn Gly Thr Lys Leu Glu
 245 250 255

ggg tca gca gtt gaa att aca aaa ctt gat gaa att aaa aac gct tta 816
 Gly Ser Ala Val Glu Ile Thr Lys Leu Asp Glu Ile Lys Asn Ala Leu
 260 265 270

aaa taa 822
 Lys *

<210> 104
 <211> 273
 <212> PRT
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> Verändertes OspA-Protein

<400> 104
 Met Lys Lys Tyr Leu Leu Gly Ile Gly Leu Ile Leu Ala Leu Ile Ala
 1 5 10 15
 Cys Lys Gln Asn Val Ser Ser Leu Asp Glu Lys Asn Ser Val Ser Val
 20 25 30
 Asp Leu Pro Gly Glu Met Lys Val Leu Val Ser Lys Glu Lys Asn Lys
 35 40 45
 Asp Gly Lys Tyr Asp Leu Ile Ala Thr Val Asp Lys Leu Glu Leu Lys
 50 55 60
 Gly Thr Ser Asp Lys Asn Asn Gly Ser Gly Val Leu Glu Gly Val Lys
 65 70 75 80
 Ala Asp Lys Ser Lys Val Lys Leu Thr Ile Ser Asp Asp Leu Gly Gln
 85 90 95
 Thr Thr Leu Glu Val Phe Lys Glu Asp Gly Lys Thr Leu Val Ser Lys
 100 105 110
 Lys Val Thr Ser Lys Asp Lys Ser Ser Thr Glu Glu Lys Phe Asn Glu
 115 120 125
 Lys Gly Glu Val Ser Glu Lys Ile Ile Thr Met Ala Asp Gly Thr Arg
 130 135 140
 Leu Glu Tyr Thr Gly Ile Lys Ser Asp Gly Ser Gly Lys Ala Lys Tyr
 145 150 155 160
 Val Leu Lys Gly Tyr Val Leu Glu Gly Thr Leu Thr Ala Glu Lys Thr
 165 170 175
 Thr Leu Val Val Lys Glu Gly Thr Val Thr Leu Ser Met Asn Ile Ser
 180 185 190
 Lys Ser Gly Glu Val Ser Val Glu Leu Asn Asp Thr Asp Ser Ser Ala
 195 200 205
 Ala Thr Lys Lys Thr Ala Ala Trp Asn Ser Gly Thr Ser Thr Leu Thr
 210 215 220

Ile Thr Val Asn Ser Lys Lys Thr Lys Asp Leu Val Phe Thr Lys Glu
 225 230 235 240
 Asn Thr Ile Thr Val Gln Gln Tyr Asp Ser Asn Gly Thr Lys Leu Glu
 245 250 255
 Gly Ser Ala Val Glu Ile Thr Lys Leu Asp Glu Ile Lys Asn Ala Leu
 260 265 270
 Lys

<210> 105
 <211> 822
 <212> DNA
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> Veränderte OspA-Nucleinsäure

<221> CDS
 <222> (1)...(822)

<400> 105
 atg aaa aaa tat tta ttg gga ata ggt cta ata tta gcc tta ata gca 48
 Met Lys Lys Tyr Leu Leu Gly Ile Gly Leu Ile Leu Ala Leu Ile Ala
 1 5 10 15
 tgt aag caa aat gtt agc agc ctt gac gag aaa aac agc gtt tca gta 96
 Cys Lys Gln Asn Val Ser Ser Leu Asp Glu Lys Asn Ser Val Ser Val
 20 25 30
 gat ttg cct ggt gaa atg aaa gtt ctt gta agc aaa gaa aaa aac aaa 144
 Asp Leu Pro Gly Glu Met Lys Val Leu Val Ser Lys Glu Lys Asn Lys
 35 40 45
 gac ggc aag tac gat cta att gca aca gta gac aag ctt gag ctt aaa 192
 Asp Gly Lys Tyr Asp Leu Ile Ala Thr Val Asp Lys Leu Glu Leu Lys
 50 55 60
 gga act tct gat aaa aac aat gga tct gga gta ctt gaa ggc gta aaa 240
 Gly Thr Ser Asp Lys Asn Asn Gly Ser Gly Val Leu Glu Gly Val Lys
 65 70 75 80
 gct gac aaa agt aaa gta aaa tta aca att tct gac gat cta ggt caa 288
 Ala Asp Lys Ser Lys Val Lys Leu Thr Ile Ser Asp Asp Leu Gly Gln
 85 90 95
 acc aca ctt gaa gtt ttc aaa gaa gat ggc aaa aca cta gta tca aaa 336
 Thr Thr Leu Glu Val Phe Lys Glu Asp Gly Lys Thr Leu Val Ser Lys
 100 105 110
 aaa gta act tcc aaa gac aag tca tca aca gaa gaa aaa ttc aat gaa 384
 Lys Val Thr Ser Lys Asp Lys Ser Ser Thr Glu Glu Lys Phe Asn Glu
 115 120 125
 aaa ggt gaa gta tct gaa aaa ata ata aca aga gca gac gga acc aga 432
 Lys Gly Glu Val Ser Glu Lys Ile Ile Thr Arg Ala Asp Gly Thr Arg
 130 135 140
 ctt gaa tac aca gga att aaa agc gat gga tct gga aaa gct aaa gag 480
 Leu Glu Tyr Thr Gly Ile Lys Ser Asp Gly Ser Gly Lys Ala Lys Glu
 145 150 155 160

gtt tta aaa ggc ttt gtt ctt gaa gga act cta act gct gaa aaa aca 528
 Val Leu Lys Gly Phe Val Leu Glu Gly Thr Leu Thr Ala Glu Lys Thr
 165 170 175

aca ttg gtg gtt aaa gaa gga act gtt act tta agc aaa aat att tca 576
 Thr Leu Val Val Lys Glu Gly Thr Val Thr Leu Ser Lys Asn Ile Ser
 180 185 190

aaa tct ggg gaa gtt tca gtt gaa ctt aat gac act gac agt agt gct 624
 Lys Ser Gly Glu Val Ser Val Glu Leu Asn Asp Thr Asp Ser Ser Ala
 195 200 205

gct act aaa aaa act gca gct tgg aat tca ggc act tca act tta aca 672
 Ala Thr Lys Lys Thr Ala Ala Trp Asn Ser Gly Thr Ser Thr Leu Thr
 210 215 220

att act gta aac agt aaa aaa act aaa gac ctt gtg ttt aca aaa gaa 720
 Ile Thr Val Asn Ser Lys Lys Thr Lys Asp Leu Val Phe Thr Lys Glu
 225 230 235 240

aac aca att aca gta caa caa tac gac tca aat ggc acc aaa tta gag 768
 Asn Thr Ile Thr Val Gln Gln Tyr Asp Ser Asn Gly Thr Lys Leu Glu
 245 250 255

ggg tca gca gtt gaa att aca aaa ctt gat gaa att aaa aac gct tta 816
 Gly Ser Ala Val Glu Ile Thr Lys Leu Asp Glu Ile Lys Asn Ala Leu
 260 265 270

aaa taa 822
 Lys *

<210> 106
 <211> 273
 <212> FRT
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> Verändertes OspA-Protein

<400> 106
 Met Lys Lys Tyr Leu Leu Gly Ile Gly Leu Ile Leu Ala Leu Ile Ala
 1 5 10 15
 Cys Lys Gln Asn Val Ser Ser Leu Asp Glu Lys Asn Ser Val Ser Val
 20 25 30
 Asp Leu Pro Gly Glu Met Lys Val Leu Val Ser Lys Glu Lys Asn Lys
 35 40 45
 Asp Gly Lys Tyr Asp Leu Ile Ala Thr Val Asp Lys Leu Glu Leu Lys
 50 55 60
 Gly Thr Ser Asp Lys Asn Asn Gly Ser Gly Val Leu Glu Gly Val Lys
 65 70 75 80
 Ala Asp Lys Ser Lys Val Lys Leu Thr Ile Ser Asp Asp Leu Gly Gln
 85 90 95
 Thr Thr Leu Glu Val Phe Lys Glu Asp Gly Lys Thr Leu Val Ser Lys
 100 105 110
 Lys Val Thr Ser Lys Asp Lys Ser Ser Thr Glu Glu Lys Phe Asn Glu
 115 120 125
 Lys Gly Glu Val Ser Glu Lys Ile Ile Thr Arg Ala Asp Gly Thr Arg
 130 135 140

Leu Glu Tyr Thr Gly Ile Lys Ser Asp Gly Ser Gly Lys Ala Lys Glu
 145 150 155 160
 Val Leu Lys Gly Phe Val Leu Glu Gly Thr Leu Thr Ala Glu Lys Thr
 165 170 175
 Thr Leu Val Val Lys Glu Gly Thr Val Thr Leu Ser Lys Asn Ile Ser
 180 185 190
 Lys Ser Gly Glu Val Ser Val Glu Leu Asn Asp Thr Asp Ser Ser Ala
 195 200 205
 Ala Thr Lys Lys Thr Ala Ala Trp Asn Ser Gly Thr Ser Thr Leu Thr
 210 215 220
 Ile Thr Val Asn Ser Lys Lys Thr Lys Asp Leu Val Phe Thr Lys Glu
 225 230 235 240
 Asn Thr Ile Thr Val Gln Gln Tyr Asp Ser Asn Gly Thr Lys Leu Glu
 245 250 255
 Gly Ser Ala Val Glu Ile Thr Lys Leu Asp Glu Ile Lys Asn Ala Leu
 260 265 270
 Lys

<210> 107
 <211> 822
 <212> DNA
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> Veränderte OspA-Nucleinsäure

<221> CDS
 <222> (1)...(822)

<400> 107
 atg aaa aaa tat tta ttg gga ata ggt cta ata tta gcc tta ata gca 48
 Met Lys Lys Tyr Leu Leu Gly Ile Gly Leu Ile Leu Ala Leu Ile Ala
 1 5 10 15
 tgt aag caa aat gtt agc agc ctt gac gag aaa aac aqc gtt tca gta 96
 Cys Lys Gln Asn Val Ser Ser Leu Asp Glu Lys Asn Ser Val Ser Val
 20 25 30
 gat ttg cct ggt gaa atg aaa gtt ctt gta agc aaa gaa aaa aac aaa 144
 Asp Leu Pro Gly Glu Met Lys Val Leu Val Ser Lys Glu Lys Asn Lys
 35 40 45
 gac ggc aag tac gat cta att gca aca gta gac aag ctt gag ctt aaa 192
 Asp Gly Lys Tyr Asp Leu Ile Ala Thr Val Asp Lys Leu Glu Leu Lys
 50 55 60
 gga act tct gat aaa aac aat gga tct gga gta ctt gaa ggc gta aaa 240
 Gly Thr Ser Asp Lys Asn Asn Gly Ser Gly Val Leu Glu Gly Val Lys
 65 70 75 80
 gct gac aaa agt aaa gta aaa tta aca att tct gac gat cta ggt caa 288
 Ala Asp Lys Ser Lys Val Lys Leu Thr Ile Ser Asp Asp Leu Gly Gln
 85 90 95
 acc aca ctt gaa gtt ttc aaa gaa gat ggc aaa aca cta gta tca aaa 336
 Thr Thr Leu Glu Val Phe Lys Glu Asp Gly Lys Thr Leu Val Ser Lys
 100 105 110
 aaa gta act tcc aaa gac aag tca tca aca gaa gaa aaa ttc aat gaa 384

Lys Val Thr Ser Lys Asp Lys Ser Ser Thr Glu Glu Lys Phe Asn Glu
 115 120 125
 aaa ggt gaa gta tct gaa aaa ata ata aca aga gca gac gga acc aga 432
 Lys Gly Glu Val Ser Glu Lys Ile Ile Thr Arg Ala Asp Gly Thr Arg
 130 135 140
 ctt gaa tac aca gga att aaa agc gat gga tct gga aaa gct aaa gag 480
 Leu Glu Tyr Thr Gly Ile Lys Ser Asp Gly Ser Gly Lys Ala Lys Glu
 145 150 155 160
 gtt tta aaa ggc ttt act ctt gaa gga act cta act gct gaa aaa aca 528
 Val Leu Lys Gly Phe Thr Leu Glu Gly Thr Leu Thr Ala Glu Lys Thr
 165 170 175
 aca ttg gtg gtt aaa gaa gga act gtt act tta agc aaa aat att tca 576
 Thr Leu Val Val Lys Glu Gly Thr Val Thr Leu Ser Lys Asn Ile Ser
 180 185 190
 aaa tct ggg gaa gtt tca gtt gaa ctt aat gac act gac agt agt gct 624
 Lys Ser Gly Glu Val Ser Val Glu Leu Asn Asp Thr Asp Ser Ser Ala
 195 200 205
 gct act aaa aaa act gca gct tgg aat tca ggc act tca act tta aca 672
 Ala Thr Lys Lys Thr Ala Ala Trp Asn Ser Gly Thr Ser Thr Leu Thr
 210 215 220
 att act gta aac agt aaa aaa act aaa gac ctt gtg ttt aca aaa gaa 720
 Ile Thr Val Asn Ser Lys Lys Thr Lys Asp Leu Val Phe Thr Lys Glu
 225 230 235 240
 aac aca att aca gta caa caa tac gac tca aat ggc acc aaa tta gag 768
 Asn Thr Ile Thr Val Gln Gln Tyr Asp Ser Asn Gly Thr Lys Leu Glu
 245 250 255
 ggg tca gca gtt gaa att aca aaa ctt gat gaa att aaa aac gct tta 816
 Gly Ser Ala Val Glu Ile Thr Lys Leu Asp Glu Ile Lys Asn Ala Leu
 260 265 270
 aaa taa 822
 Lys *

<210> 108

<211> 273

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Verändertes OspA-Protein

<400> 108

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

Gly Thr Ser Asp Lys Asn Asn Gly Ser Gly Val Leu Glu Gly Val Lys
 65 70 75 80
 Ala Asp Lys Ser Lys Val Lys Leu Thr Ile Ser Asp Asp Leu Gly Gln
 85 90 95
 Thr Thr Leu Glu Val Phe Lys Glu Asp Gly Lys Thr Leu Val Ser Lys
 100 105 110
 Lys Val Thr Ser Lys Asp Lys Ser Ser Thr Glu Glu Lys Phe Asn Glu
 115 120 125
 Lys Gly Glu Val Ser Glu Lys Ile Ile Thr Arg Ala Asp Gly Thr Arg
 130 135 140
 Leu Glu Tyr Thr Gly Ile Lys Ser Asp Gly Ser Gly Lys Ala Lys Glu
 145 150 155 160
 Val Leu Lys Gly Phe Thr Leu Glu Gly Thr Leu Thr Ala Glu Lys Thr
 165 170 175
 Thr Leu Val Val Lys Glu Gly Thr Val Thr Leu Ser Lys Asn Ile Ser
 180 185 190
 Lys Ser Gly Glu Val Ser Val Glu Leu Asn Asp Thr Asp Ser Ser Ala
 195 200 205
 Ala Thr Lys Lys Thr Ala Ala Trp Asn Ser Gly Thr Ser Thr Leu Thr
 210 215 220
 Ile Thr Val Asn Ser Lys Lys Thr Lys Asp Leu Val Phe Thr Lys Glu
 225 230 235 240
 Asn Thr Ile Thr Val Gln Gln Tyr Asp Ser Asn Gly Thr Lys Leu Glu
 245 250 255
 Gly Ser Ala Val Glu Ile Thr Lys Leu Asp Glu Ile Lys Asn Ala Leu
 260 265 270
 Lys

<210> 109
 <211> 822
 <212> DNA
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> Veränderte OspA-Nucleinsäure

<221> CDS
 <222> (1)...(822)

<400> 109
 atg aaa aaa tat tta ttg gga ata ggt cta ata tta gcc tta ata gca 48
 Met Lys Lys Tyr Leu Leu Gly Ile Gly Leu Ile Leu Ala Leu Ile Ala
 1 5 10 15
 tgt aag caa aat gtt agc agc ctt gac gag aaa aac agc gtt tca gta 96
 Cys Lys Gln Asn Val Ser Ser Leu Asp Glu Lys Asn Ser Val Ser Val
 20 25 30
 gat ttg cct ggt gaa atg aaa gtt ctt gta agc aaa gaa aaa aac aaa 144
 Asp Leu Pro Gly Glu Met Lys Val Leu Val Ser Lys Glu Lys Asn Lys
 35 40 45
 gac ggc aag tac gat cta att gca aca gta gac aag ctt gag ctt aaa 192
 Asp Gly Lys Tyr Asp Leu Ile Ala Thr Val Asp Lys Leu Glu Leu Lys
 50 55 60
 gga act tct gat aaa aac aat gga tct gga gta ctt gaa ggc gta aaa 240
 Gly Thr Ser Asp Lys Asn Asn Gly Ser Gly Val Leu Glu Gly Val Lys
 65 70 75 80

gct gac aaa agt aaa gta aaa tta aca att tct gac gat cta ggt caa 288
 Ala Asp Lys Ser Lys Val Lys Leu Thr Ile Ser Asp Asp Leu Gly Gln
 85 90 95

acc aca ctt gaa gtt ttc aaa gaa gat ggc aaa aca cta gta tca aaa 336
 Thr Thr Leu Glu Val Phe Lys Glu Asp Gly Lys Thr Leu Val Ser Lys
 100 105 110

aaa gta act tcc aaa gac aag tca tca aca gaa gaa aaa ttc aat gaa 384
 Lys Val Thr Ser Lys Asp Lys Ser Ser Thr Glu Glu Lys Phe Asn Glu
 115 120 125

aaa ggt gaa gta tct gaa aaa ata ata aca aga gca gac gga acc aga 432
 Lys Gly Glu Val Ser Glu Lys Ile Ile Thr Arg Ala Asp Gly Thr Arg
 130 135 140

ctt gaa tac aca gga att aaa agc gat gga tct gga aaa gct aaa gag 480
 Leu Glu Tyr Thr Gly Ile Lys Ser Asp Gly Ser Gly Lys Ala Lys Glu
 145 150 155 160

gtt tta aaa ggc tat act ctt gaa gga act cta act gct gaa aaa aca 528
 Val Leu Lys Gly Tyr Thr Leu Glu Gly Thr Leu Thr Ala Glu Lys Thr
 165 170 175

aca ttg gtg gtt aaa gaa gga act gtt act tta agc aaa aat att tca 576
 Thr Leu Val Val Lys Glu Gly Thr Val Thr Leu Ser Lys Asn Ile Ser
 180 185 190

aaa tct ggg gaa gtt tca gtt gaa ctt aat gac act gac agt agt gct 624
 Lys Ser Gly Glu Val Ser Val Glu Leu Asn Asp Thr Asp Ser Ser Ala
 195 200 205

gct act aaa aaa act gca gct tgg aat tca ggc act tca act tta aca 672
 Ala Thr Lys Lys Thr Ala Ala Trp Asn Ser Gly Thr Ser Thr Leu Thr
 210 215 220

att act gta aac agt aaa aaa act aaa gac ctt gtg ttt aca aaa gaa 720
 Ile Thr Val Asn Ser Lys Lys Thr Lys Asp Leu Val Phe Thr Lys Glu
 225 230 235 240

aac aca att aca gta caa caa tac gac tca aat ggc acc aaa tta gag 768
 Asn Thr Ile Thr Val Gln Gln Tyr Asp Ser Asn Gly Thr Lys Leu Glu
 245 250 255

ggg tca gca gtt gaa att aca aaa ctt gat gaa att aaa aac gct tta 816
 Gly Ser Ala Val Glu Ile Thr Lys Leu Asp Glu Ile Lys Asn Ala Leu
 260 265 270

aaa taa 822
 Lys *

<210> 110

<211> 273

<212> PRT

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Verändertes OspA-Protein

<400> 110

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

<210> 111

<211> 822

<212> DNA

<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Veränderte OspA-Nucleinsäure

<221> CDS

<222> (1)...(822)

<400> 111

atg aaa aaa tat tta ttg gga ata ggt cta ata tta gcc tta ata gca 48
 Met Lys Lys Tyr Leu Leu Gly Ile Gly Leu Ile Leu Ala Leu Ile Ala
 1 5 10 15
 tgt aag caa aat gtt agc agc ctt gac gag aaa aac agc gtt tca gta 96
 Cys Lys Gln Asn Val Ser Ser Leu Asp Glu Lys Asn Ser Val Ser Val
 20 25 30
 gat ttg cct ggt gaa atg aaa gtt ctt gta agc aaa gaa aaa aac aaa 144

Asp	Leu	Pro	Gly	Glu	Met	Lys	Val	Leu	Val	Ser	Lys	Glu	Lys	Asn	Lys	
		35					40					45				
gac	ggc	aag	tac	gat	cta	att	gca	aca	gta	gac	aag	ctt	gag	ctt	aaa	192
Asp	Gly	Lys	Tyr	Asp	Leu	Ile	Ala	Thr	Val	Asp	Lys	Leu	Glu	Leu	Lys	
	50					55				60						
gga	act	tct	gat	aaa	aac	aat	gga	tct	gga	gta	ctt	gaa	ggc	gta	aaa	240
Gly	Thr	Ser	Asp	Lys	Asn	Asn	Gly	Ser	Gly	Val	Leu	Glu	Gly	Val	Lys	
	65				70				75						80	
gct	gac	aaa	agt	aaa	gta	aaa	tta	aca	att	tct	gac	gat	cta	ggt	caa	288
Ala	Asp	Lys	Ser	Lys	Val	Lys	Leu	Thr	Ile	Ser	Asp	Asp	Leu	Gly	Gln	
				85					90					95		
acc	aca	ctt	gaa	ggt	ttc	aaa	gaa	gat	ggc	aaa	aca	cta	gta	tca	aaa	336
Thr	Thr	Leu	Glu	Val	Phe	Lys	Glu	Asp	Gly	Lys	Thr	Leu	Val	Ser	Lys	
			100					105					110			
aaa	gta	act	tcc	aaa	gac	aag	tca	tca	aca	gaa	gaa	aaa	ttc	aat	gaa	384
Lys	Val	Thr	Ser	Lys	Asp	Lys	Ser	Ser	Thr	Glu	Glu	Lys	Phe	Asn	Glu	
		115					120					125				
aaa	ggt	gaa	gta	tct	gaa	aaa	ata	ata	aca	aga	gca	gac	gga	acc	aga	432
Lys	Gly	Glu	Val	Ser	Glu	Lys	Ile	Ile	Thr	Arg	Ala	Asp	Gly	Thr	Arg	
	130					135					140					
ctt	gaa	tac	aca	gga	att	aaa	agc	gat	gga	tct	gga	aaa	gct	aaa	gag	480
Leu	Glu	Tyr	Thr	Gly	Ile	Lys	Ser	Asp	Gly	Ser	Gly	Lys	Ala	Lys	Glu	
	145				150					155					160	
ggt	tta	aaa	ggc	tat	act	ctt	gaa	gga	aag	cta	act	gct	gaa	aaa	aca	528
Val	Leu	Lys	Gly	Tyr	Thr	Leu	Glu	Gly	Lys	Leu	Thr	Ala	Glu	Lys	Thr	
				165					170					175		
aca	ttg	gtg	ggt	aaa	gaa	gga	act	ggt	act	tta	agc	aaa	aat	att	tca	576
Thr	Leu	Val	Val	Lys	Glu	Gly	Thr	Val	Thr	Leu	Ser	Lys	Asn	Ile	Ser	
			180					185						190		
aaa	tct	ggg	gaa	ggt	tca	ggt	gaa	ctt	aat	gac	act	gac	agt	agt	gct	624
Lys	Ser	Gly	Glu	Val	Ser	Val	Glu	Leu	Asn	Asp	Thr	Asp	Ser	Ser	Ala	
		195					200					205				
gct	act	aaa	aaa	act	gca	gct	tgg	aat	tca	ggc	act	tca	act	tta	aca	672
Ala	Thr	Lys	Lys	Thr	Ala	Ala	Trp	Asn	Ser	Gly	Thr	Ser	Thr	Leu	Thr	
		210				215					220					
att	act	gta	aac	agt	aaa	aaa	act	aaa	gac	ctt	gtg	ttt	aca	aaa	gaa	720
Ile	Thr	Val	Asn	Ser	Lys	Lys	Thr	Lys	Asp	Leu	Val	Phe	Thr	Lys	Glu	
	225				230					235					240	
aac	aca	att	aca	gta	caa	caa	tac	gac	tca	aat	ggc	acc	aaa	tta	gag	768
Asn	Thr	Ile	Thr	Val	Gln	Gln	Tyr	Asp	Ser	Asn	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	
				245					250					255		
ggg	tca	gca	ggt	gaa	att	aca	aaa	ctt	gat	gaa	att	aaa	aac	gct	tta	816
Gly	Ser	Ala	Val	Glu	Ile	Thr	Lys	Leu	Asp	Glu	Ile	Lys	Asn	Ala	Leu	
			260					265					270			
aaa	taa															822
Lys	*															

<210> 112
 <211> 273
 <212> PRT
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> Verändertes OspA-Protein

<400> 112

```

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

```

<210> 113
 <211> 822
 <212> DNA
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> Veränderte OspA-Nucleinsäure

<221> CDS
 <222> (1)...(822)

<400> 113

atg	aaa	aaa	tat	tta	ttg	gga	ata	ggt	cta	ata	tta	gcc	tta	ata	gca	48
Met	Lys	Lys	Tyr	Leu	Leu	Gly	Ile	Gly	Leu	Ile	Leu	Ala	Leu	Ile	Ala	
1				5				10					15			
tgt	aag	caa	aat	gtt	agc	agc	ctt	gac	gag	aaa	aac	agc	gtt	tca	gta	96
Cys	Lys	Gln	Asn	Val	Ser	Ser	Leu	Asp	Glu	Lys	Asn	Ser	Val	Ser	Val	
		20						25					30			
gat	ttg	cct	ggt	gaa	atg	aaa	gtt	ctt	gta	agc	aaa	gaa	aaa	aac	aaa	144
Asp	Leu	Pro	Gly	Glu	Met	Lys	Val	Leu	Val	Ser	Lys	Glu	Lys	Asn	Lys	
		35					40					45				
gac	ggc	aag	tac	gat	cta	att	gca	aca	gta	gac	aag	ctt	gag	ctt	aaa	192
Asp	Gly	Lys	Tyr	Asp	Leu	Ile	Ala	Thr	Val	Asp	Lys	Leu	Glu	Leu	Lys	
	50					55					60					
gga	act	tct	gat	aaa	aac	aat	gga	tct	gga	gta	ctt	gaa	ggc	gta	aaa	240
Gly	Thr	Ser	Asp	Lys	Asn	Asn	Gly	Ser	Gly	Val	Leu	Glu	Gly	Val	Lys	
	65				70				75						80	
gct	gac	aaa	agt	aaa	gta	aaa	tta	aca	att	tct	gac	gat	cta	ggt	caa	288
Ala	Asp	Lys	Ser	Lys	Val	Lys	Leu	Thr	Ile	Ser	Asp	Asp	Leu	Gly	Gln	
				85					90					95		
acc	aca	ctt	gaa	gtt	ttc	aaa	gaa	gat	ggc	aaa	aca	cta	gta	tca	aaa	336
Thr	Thr	Leu	Glu	Val	Phe	Lys	Glu	Asp	Gly	Lys	Thr	Leu	Val	Ser	Lys	
		100						105					110			
aaa	gta	act	tcc	aaa	gac	aag	tca	tca	aca	gaa	gaa	aaa	ttc	aat	gaa	384
Lys	Val	Thr	Ser	Lys	Asp	Lys	Ser	Ser	Thr	Glu	Glu	Lys	Phe	Asn	Glu	
		115					120					125				
aaa	ggt	gaa	gta	tct	gaa	aaa	ata	ata	aca	aga	gca	gac	gga	acc	aga	432
Lys	Gly	Glu	Val	Ser	Glu	Lys	Ile	Ile	Thr	Arg	Ala	Asp	Gly	Thr	Arg	
	130					135					140					
ctt	gaa	tac	aca	gga	att	aaa	agc	gat	gga	tct	gga	aaa	gct	aaa	gag	480
Leu	Glu	Tyr	Thr	Gly	Ile	Lys	Ser	Asp	Gly	Ser	Gly	Lys	Ala	Lys	Glu	
	145				150				155						160	
gtt	tta	aaa	ggc	ttt	act	ctt	gaa	gga	aag	cta	act	gct	gaa	aaa	aca	528
Val	Leu	Lys	Gly	Phe	Thr	Leu	Glu	Gly	Lys	Leu	Thr	Ala	Glu	Lys	Thr	
				165					170					175		
aca	ttg	gtg	gtt	aaa	gaa	gga	act	gtt	act	tta	agc	aaa	aat	att	tca	576
Thr	Leu	Val	Val	Lys	Glu	Gly	Thr	Val	Thr	Leu	Ser	Lys	Asn	Ile	Ser	
		180						185					190			
aaa	tct	ggg	gaa	gtt	tca	gtt	gaa	ctt	aat	gac	act	gac	agt	agt	gct	624
Lys	Ser	Gly	Glu	Val	Ser	Val	Glu	Leu	Asn	Asp	Thr	Asp	Ser	Ser	Ala	
	195						200					205				
gct	act	aaa	aaa	act	gca	gct	tgg	aat	tca	ggc	act	tca	act	tta	aca	672
Ala	Thr	Lys	Lys	Thr	Ala	Ala	Trp	Asn	Ser	Gly	Thr	Ser	Thr	Leu	Thr	
	210					215					220					
att	act	gta	aac	agt	aaa	aaa	act	aaa	gac	ctt	gtg	ttt	aca	aaa	gaa	720
Ile	Thr	Val	Asn	Ser	Lys	Lys	Thr	Lys	Asp	Leu	Val	Phe	Thr	Lys	Glu	
	225				230				235						240	

```

aac aca att aca gta caa caa tac gac tca aat ggc acc aaa tta gag 768
Asn Thr Ile Thr Val Gln Gln Tyr Asp Ser Asn Gly Thr Lys Leu Glu
                245                      250                      255

ggg tca gca gtt gaa att aca aaa ctt gat gaa att aaa aac gct tta 816
Gly Ser Ala Val Glu Ile Thr Lys Leu Asp Glu Ile Lys Asn Ala Leu
                260                      265                      270

aaa taa 822
Lys *
```

```

<210> 114
<211> 273
<212> PRT
<213> Künstliche Sequenz
```

```

<220>
<223> Verändertes OspA-Protein
```

```

<400> 114
Met Lys Lys Tyr Leu Leu Gly Ile Gly Leu Ile Leu Ala Leu Ile Ala
 1          5          10          15
Cys Lys Gln Asn Val Ser Ser Leu Asp Glu Lys Asn Ser Val Ser Val
          20          25          30
Asp Leu Pro Gly Glu Met Lys Val Leu Val Ser Lys Glu Lys Asn Lys
          35          40          45
Asp Gly Lys Tyr Asp Leu Ile Ala Thr Val Asp Lys Leu Glu Leu Lys
          50          55          60
Gly Thr Ser Asp Lys Asn Asn Gly Ser Gly Val Leu Glu Gly Val Lys
          65          70          75          80
Ala Asp Lys Ser Lys Val Lys Leu Thr Ile Ser Asp Asp Leu Gly Gln
          85          90          95
Thr Thr Leu Glu Val Phe Lys Glu Asp Gly Lys Thr Leu Val Ser Lys
          100         105         110
Lys Val Thr Ser Lys Asp Lys Ser Ser Thr Glu Glu Lys Phe Asn Glu
          115         120         125
Lys Gly Glu Val Ser Glu Lys Ile Ile Thr Arg Ala Asp Gly Thr Arg
          130         135         140
Leu Glu Tyr Thr Gly Ile Lys Ser Asp Gly Ser Gly Lys Ala Lys Glu
          145         150         155         160
Val Leu Lys Gly Phe Thr Leu Glu Gly Lys Leu Thr Ala Glu Lys Thr
          165         170         175
Thr Leu Val Val Lys Glu Gly Thr Val Thr Leu Ser Lys Asn Ile Ser
          180         185         190
Lys Ser Gly Glu Val Ser Val Glu Leu Asn Asp Thr Asp Ser Ser Ala
          195         200         205
Ala Thr Lys Lys Thr Ala Ala Trp Asn Ser Gly Thr Ser Thr Leu Thr
          210         215         220
Ile Thr Val Asn Ser Lys Lys Thr Lys Asp Leu Val Phe Thr Lys Glu
          225         230         235         240
Asn Thr Ile Thr Val Gln Gln Tyr Asp Ser Asn Gly Thr Lys Leu Glu
          245         250         255
Gly Ser Ala Val Glu Ile Thr Lys Leu Asp Glu Ile Lys Asn Ala Leu
          260         265         270
Lys
```

```

<210> 115
```

<211> 822
 <212> DNA
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> Veränderte OspA-Nucleinsäure

<221> CDS
 <222> (1)...(822)

<400> 115
 atg aaa aaa tat tta ttg gga ata ggt cta ata tta gcc tta ata gca 48
 Met Lys Lys Tyr Leu Leu Gly Ile Gly Leu Ile Leu Ala Leu Ile Ala
 1 5 10 15

tgt aag caa aat gtt agc agc ctt gac gag aaa aac agc gtt tca gta 96
 Cys Lys Gln Asn Val Ser Ser Leu Asp Glu Lys Asn Ser Val Ser Val
 20 25 30

gat ttg cct ggt gaa atg aaa gtt ctt gta agc aaa gaa aaa aac aaa 144
 Asp Leu Pro Gly Glu Met Lys Val Leu Val Ser Lys Glu Lys Asn Lys
 35 40 45

gac ggc aag tac gat cta att gca aca gta gac aag ctt gag ctt aaa 192
 Asp Gly Lys Tyr Asp Leu Ile Ala Thr Val Asp Lys Leu Glu Leu Lys
 50 55 60

gga act tct gat aaa aac aat gga tct gga gta ctt gaa ggc gta aaa 240
 Gly Thr Ser Asp Lys Asn Asn Gly Ser Gly Val Leu Glu Gly Val Lys
 65 70 75 80

gct gac aaa agt aaa gta aaa tta aca att tct gac gat cta ggt caa 288
 Ala Asp Lys Ser Lys Val Lys Leu Thr Ile Ser Asp Asp Leu Gly Gln
 85 90 95

acc aca ctt gaa gtt ttc aaa gaa gat ggc aaa aca cta gta tca aaa 336
 Thr Thr Leu Glu Val Phe Lys Glu Asp Gly Lys Thr Leu Val Ser Lys
 100 105 110

aaa gta act tcc aaa gac aag tca tca aca gaa gaa aaa ttc aat gaa 384
 Lys Val Thr Ser Lys Asp Lys Ser Ser Thr Glu Glu Lys Phe Asn Glu
 115 120 125

aaa ggt gaa gta tct gaa aaa ata ata aca atg gca gac gga acc aga 432
 Lys Gly Glu Val Ser Glu Lys Ile Ile Thr Met Ala Asp Gly Thr Arg
 130 135 140

ctt gaa tac aca gga att aaa agc gat gga tct gga aaa gct aaa tat 480
 Leu Glu Tyr Thr Gly Ile Lys Ser Asp Gly Ser Gly Lys Ala Lys Tyr
 145 150 155 160

ggt tta aaa ggc ttt act ctt gaa gga aag cta act gct gaa aaa aca 528
 Val Leu Lys Gly Phe Thr Leu Glu Gly Lys Leu Thr Ala Glu Lys Thr
 165 170 175

aca ttg gtg gtt aaa gaa gga act gtt act tta agc atg aat att tca 576
 Thr Leu Val Val Lys Glu Gly Thr Val Thr Leu Ser Met Asn Ile Ser
 180 185 190

aaa tct ggg gaa gtt tca gtt gaa ctt aat gac act gac agt agt gct 624
 Lys Ser Gly Glu Val Ser Val Glu Leu Asn Asp Thr Asp Ser Ser Ala

195	200	205	
gct act aaa aaa act gca gct tgg aat tca ggc act tca act tta aca			672
Ala Thr Lys Lys Thr Ala Ala Trp Asn Ser Gly Thr Ser Thr Leu Thr			
210	215	220	
att act gta aac agt aaa aaa act aaa gac ctt gtg ttt aca aaa gaa			720
Ile Thr Val Asn Ser Lys Lys Thr Lys Asp Leu Val Phe Thr Lys Glu			
225	230	235	240
aac aca att aca gta caa caa tac gac tca aat ggc acc aaa tta gag			768
Asn Thr Ile Thr Val Gln Gln Tyr Asp Ser Asn Gly Thr Lys Leu Glu			
245	250	255	
ggg tca gca gtt gaa att aca aaa ctt gat gaa att aaa aac gct tta			816
Gly Ser Ala Val Glu Ile Thr Lys Leu Asp Glu Ile Lys Asn Ala Leu			
260	265	270	
aaa taa			822
Lys *			

<210> 116
 <211> 273
 <212> PRT
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> Verändertes OspA-Protein

<400> 116

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

225		230		235		240
Asn Thr Ile Thr Val Gln Gln Tyr Asp Ser Asn Gly Thr Lys Leu Glu						
		245		250		255
Gly Ser Ala Val Glu Ile Thr Lys Leu Asp Glu Ile Lys Asn Ala Leu						
		260		265		270
Lys						

<210> 117
 <211> 30
 <212> DNA
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> Oligonucleotid-Primer

<400> 117
 gaaaaaataa taacaatggc agacggaacc 30

<210> 118
 <211> 30
 <212> DNA
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> Oligonucleotid-Primer

<400> 118
 ggttccgtct gccattgta ttattttttc 30

<210> 119
 <211> 27
 <212> DNA
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> Oligonucleotid-Primer

<400> 119
 ggaaaagcta aatatgtttt aaaaggc 27

<210> 120
 <211> 27
 <212> DNA
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> Oligonucleotid-Primer

<400> 120
 gccttttaaa acatatttag cttttcc 27

<210> 121
 <211> 29
 <212> DNA
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> Oligonucleotid-Primer

<400> 121
 gttactttaa gcatgaatat ttcaaaatc 29

<210> 122
 <211> 29
 <212> DNA
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> Oligonucleotid-Primer

<400> 122
 gattttgaaa tattcatgct taaagtaac 29

<210> 123
 <211> 34
 <212> DNA
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> Oligonucleotid-Primer

<400> 123
 gaggttttaa aaggctttac tcttgaagga actc 34

<210> 124
 <211> 34
 <212> DNA
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> Oligonucleotid-Primer

<400> 124
 gagttccttc aagagtaaag ccttttaaaa cctg 34

<210> 125
 <211> 23
 <212> DNA
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> Oligonucleotid-Primer

<400> 125
 tcttgaagga aagctaactg ctg 23

<210> 126
 <211> 23
 <212> DNA
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> Oligonucleotid-Primer

<400> 126
 cagcagttag ctttccttca aga 23

<210> 127
 <211> 819
 <212> DNA

<213> Borrelia burgdorferi

<220>

<221> CDS

<222> (1)...(819)

<400> 127

atg	aaa	aaa	tat	tta	ttg	gga	ata	ggt	cta	ata	tta	gcc	tta	ata	gca	48
Met	Lys	Lys	Tyr	Leu	Leu	Gly	Ile	Gly	Leu	Ile	Leu	Ala	Leu	Ile	Ala	
1				5					10					15		
tgt	aag	caa	aat	gtt	agc	agc	ctt	gac	gag	aaa	aac	agc	gtt	tca	gta	96
Cys	Lys	Gln	Asn	Val	Ser	Ser	Leu	Asp	Glu	Lys	Asn	Ser	Val	Ser	Val	
			20					25					30			
gat	ttg	cct	ggt	gaa	atg	aaa	gtt	ctt	gta	agc	aaa	gaa	aaa	aac	aaa	144
Asp	Leu	Pro	Gly	Glu	Met	Lys	Val	Leu	Val	Ser	Lys	Glu	Lys	Asn	Lys	
		35					40					45				
gac	ggc	aag	tac	gat	cta	att	gca	aca	gta	gac	aag	ctt	gag	ctt	aaa	192
Asp	Gly	Lys	Tyr	Asp	Leu	Ile	Ala	Thr	Val	Asp	Lys	Leu	Glu	Leu	Lys	
	50					55					60					
gga	act	tct	gat	aaa	aac	aat	gga	tct	gga	gta	ctt	gaa	ggc	gta	aaa	240
Gly	Thr	Ser	Asp	Lys	Asn	Asn	Gly	Ser	Gly	Val	Leu	Glu	Gly	Val	Lys	
65					70					75					80	
gct	gac	aaa	agt	aaa	gta	aaa	tta	aca	att	tct	gac	gat	cta	ggt	caa	288
Ala	Asp	Lys	Ser	Lys	Val	Lys	Leu	Thr	Ile	Ser	Asp	Asp	Leu	Gly	Gln	
				85					90					95		
acc	aca	ctt	gaa	gtt	ttc	aaa	gaa	gat	ggc	aaa	aca	cta	gta	tca	aaa	336
Thr	Thr	Leu	Glu	Val	Phe	Lys	Glu	Asp	Gly	Lys	Thr	Leu	Val	Ser	Lys	
			100					105					110			
aaa	gta	act	tcc	aaa	gac	aag	tca	tca	aca	gaa	gaa	aaa	ttc	aat	gaa	384
Lys	Val	Thr	Ser	Lys	Asp	Lys	Ser	Ser	Thr	Glu	Glu	Lys	Phe	Asn	Glu	
		115					120					125				
aaa	ggt	gaa	gta	tct	gaa	aaa	ata	ata	aca	aga	gca	gac	gga	acc	aga	432
Lys	Gly	Glu	Val	Ser	Glu	Lys	Ile	Ile	Thr	Arg	Ala	Asp	Gly	Thr	Arg	
	130					135					140					
ctt	gaa	tac	aca	gga	att	aaa	agc	gat	gga	tct	gga	aaa	gct	aaa	gag	480
Leu	Glu	Tyr	Thr	Gly	Ile	Lys	Ser	Asp	Gly	Ser	Gly	Lys	Ala	Lys	Glu	
145					150					155					160	
gtt	tta	aaa	ggc	tat	gtt	ctt	gaa	gga	act	cta	act	gct	gaa	aaa	aca	528
Val	Leu	Lys	Gly	Tyr	Val	Leu	Glu	Gly	Thr	Leu	Thr	Ala	Glu	Lys	Thr	
				165					170					175		
aca	ttg	gtg	ggt	aaa	gaa	gga	act	gtt	act	tta	agc	aaa	aat	att	tca	576
Thr	Leu	Val	Val	Lys	Glu	Gly	Thr	Val	Thr	Leu	Ser	Lys	Asn	Ile	Ser	
			180					185					190			
aaa	tct	ggg	gaa	ggt	tca	ggt	gaa	ctt	aat	gac	act	gac	agt	agt	gct	624
Lys	Ser	Gly	Glu	Val	Ser	Val	Glu	Leu	Asn	Asp	Thr	Asp	Ser	Ser	Ala	
		195					200					205				
gct	act	aaa	aaa	act	gca	gct	tgg	aat	gca	ggc	act	tca	act	tta	aca	672
Ala	Thr	Lys	Lys	Thr	Ala	Ala	Trp	Asn	Ala	Gly	Thr	Ser	Thr	Leu	Thr	

210	215	220	
att act gta aac aac aaa aaa act aaa gcc ctt gta ttt aca aaa caa			720
Ile Thr Val Asn Asn Lys Lys Thr Lys Ala Leu Val Phe Thr Lys Gln			
225	230	235	240
gac aca att aca tca caa aaa tac gac tca gca gga acc aac ttg gaa			768
Asp Thr Ile Thr Ser Gln Lys Tyr Asp Ser Ala Gly Thr Asn Leu Glu			
	245	250	255
ggc aca gca gtc gaa att aaa aca ctt gat gaa ctt aaa aac gct tta			816
Gly Thr Ala Val Glu Ile Lys Thr Leu Asp Glu Leu Lys Asn Ala Leu			
	260	265	270
aga			819
Arg			

<210> 128

<211> 273

<212> PRT

<213> Borrelia burgdorferi

<400> 128

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

<210> 129
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> Reste 165 - 173 von B31-OspA

<400> 129
 Tyr Val Leu Glu Gly Thr Leu Thr Ala
 1 5

<210> 130
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Künstliche Sequenz

<220>
 <223> Reste 332 - 340 von hLFA-1

<400> 130
 Tyr Val Ile Glu Gly Thr Ser Lys Gln
 1 5

Patentansprüche

1. Polypeptid, welches eine Aminosäuresequenz des OspA-Proteins aus *Borrelia burgdorferi* ab dem Rest 139 bis zu dem Rest 273 des OspA-Proteins von *Borrelia burgdorferi* umfasst, wobei die Sequenz alle die Abänderungen enthält, welche darin bestehen, dass der Rest 139 Methionin, der Rest 160 Tyrosin und der Rest 189 Methionin sind, wobei die Nummerierung der Nummerierung von SEQ ID NO: 7 entspricht.

2. Polypeptid nach Anspruch 1, wobei (a) das Polypeptid im Vergleich mit dem entsprechenden unveränderten OspA-Polypeptid über eine höhere Konformations-Stabilität verfügt; (b) das Polypeptid die Reste 131 bis 273 des OspA-Proteins von *Borrelia burgdorferi* umfasst; (c) das Polypeptid die Reste 17 bis 273 des OspA-Proteins von *Borrelia burgdorferi* umfasst oder (d) das Polypeptid von einem OspA-Protein eines sensu stricto-Stammes von *Borrelia burgdorferi* stammt.

3. Polynucleotid, welches eine Aminosäuresequenz des OspA-Proteins aus *Borrelia burgdorferi* ab dem Rest 139 bis zu dem Rest 273 codiert, wobei die Sequenz alle die Abänderungen codiert, welche darin bestehen, dass der Rest 139 Methionin, der Rest 160 Tyrosin und der Rest 189 Methionin sind, wobei die Nummerierung der Nummerierung von SEQ ID NO: 7 entspricht.

4. Polynucleotid nach Anspruch 3, wobei (a) das codierte Polypeptid die Reste 131 bis 273 des OspA-Proteins von *Borrelia burgdorferi* umfasst; (b) das codierte Polypeptid die Reste 17 bis 273 des OspA-Proteins von *Borrelia burgdorferi* umfasst oder (c) das codierte Polypeptid dem OspA-Protein eines sensu stricto-Stammes von *Borrelia burgdorferi* entspricht.

5. Polynucleotid, welches ausgewählt ist aus der Gruppe SEQ ID NO: 103 und SEQ ID NO: 115.

6. Verfahren zur Erzeugung eines abgeänderten OspA-Polypeptids von *Borrelia burgdorferi* mit einer im Vergleich zu dem entsprechenden unveränderten *Borrelia burgdorferi*-OspA-Polypeptid erhöhten Konformations-Stabilität in den Schritten:

- Auswahl eines Polynucleotids, welches ein *Borrelia burgdorferi*-OspA-Polypeptid codiert, das die Reste 139, 160 und 189 enthält, wobei die Nummerierung der Nummerierung von SEQ ID NO: 7 entspricht;
- Abänderung des Polynucleotids derart, dass der Rest 139 Methionin, der Rest 160 Tyrosin und der Rest 189 Methionin sind und
- Expression des abgeänderten Polynucleotids, wodurch ein abgeändertes *Borrelia burgdorferi*-OspA-Polypeptid mit einer im Vergleich zu dem entsprechenden unveränderten *Borrelia burgdorferi*-OspA-Polypeptid erhöhten Konformations-Stabilität erzeugt wird.

7. Verwendung eines abgeänderten OspA-Polypeptids für die Herstellung eines Medikaments zur Immu-

nisierung eines Säugers wie z. B. eines Menschen gegen die Lyme-Krankheit, wobei das abgeänderte OspA-Polypeptid

– eine Aminosäuresequenz des OspA-Proteins aus *Borrelia burgdorferi* ab dem Rest 139 bis zu dem Rest 273 des OspA-Proteins von *Borrelia burgdorferi* umfasst, wobei die Sequenz alle die Abänderungen enthält, welche darin bestehen, dass der Rest 139 Methionin, der Rest 160 Tyrosin, der Rest 189 Methionin und Kombinationen derselben sind, wobei das Polypeptid im Vergleich zu dem entsprechenden OspA-Polypeptid des Wildtyps über eine erhöhte Konformations-Stabilität verfügt und die Nummerierung der Nummerierung von SEQ ID NO: 7 entspricht.

8. Chimäres Polypeptid mit

a) einer Aminosäuresequenz eines ersten OspA-Polypeptids ab dem Rest 1 bis zu dem Rest 164 aus einem ersten *Borrelia burgdorferi*-Stamm;

b) einer Aminosäuresequenz eines zweiten OspA-Polypeptids ab dem Rest 165 bis zu dem Rest 179 aus einem zweiten *Borrelia burgdorferi*-Stamm, wobei der zweite Stamm ein vom ersten Stamm verschiedener Stamm ist;

c) einer Aminosäuresequenz eines dritten OspA-Polypeptids ab dem Rest 180 bis zu dem Rest 216 aus einem dritten *Borrelia burgdorferi*-Stamm, wobei der dritte Stamm ein vom zweiten Stamm verschiedener Stamm ist;

d) einer Aminosäuresequenz eines vierten OspA-Polypeptids ab dem Rest 217 bis zu dem Rest 273 aus einem vierten *Borrelia burgdorferi*-Stamm, wobei der vierte Stamm ein vom dritten Stamm verschiedener Stamm ist; wobei die Sequenz alle die Abänderungen enthält, welche darin bestehen, dass der Rest 139 Methionin, der Rest 160 Tyrosin, der Rest 189 Methionin und Kombinationen derselben sind, wobei die Nummerierung der Nummerierung von SEQ ID NO: 7 entspricht.

9. Polypeptid, das ausgewählt ist aus der Gruppe SEQ ID NO: 104 oder SEQ ID NO: 116.

Es folgen 135 Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

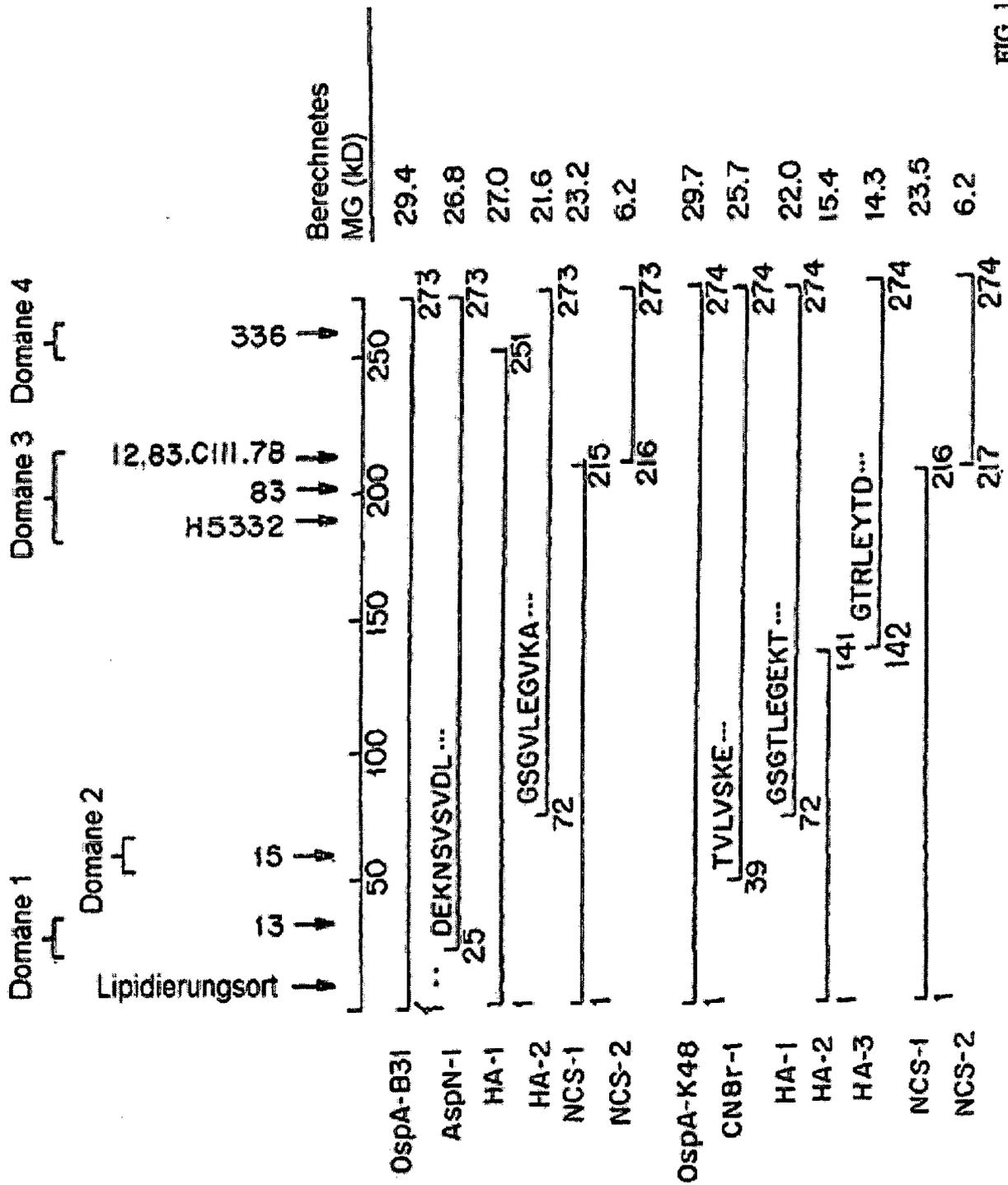


FIG. 1

Domäne 1										Domäne 2										
A-B31	34	35	36	37	38	39	40	41		65	66	67	68	69	70	71	72	73	74	75
	L	P	G	E	M	K	V	L		G	T	S	D	K	N	N	G	S	G	V
A-TRO	L	P	G	E	M	K	V	L		G	T	S	D	K	S	N	G	S	G	T
A-K48	L	P	G	G	M	T	V	L		G	T	S	D	K	N	N	G	S	G	T
A-DK29	L	P	G	G	M	T	V	L		G	T	S	D	K	N	N	G	S	G	T
A-P/Gau	L	P	G	E	M	K	V	L		G	T	S	D	K	D	N	G	S	G	T
A-PKO	L	P	G	E	M	K	V	L		G	T	S	D	K	D	N	G	S	G	T
A-IP3	L	P	G	E	I	K	V	L		G	T	S	D	K	D	N	G	S	G	V
A-IP90	L	P	G	G	M	G	V	L		G	T	S	D	K	N	N	G	S	G	T
A-25015	L	P	G	E	M	K	V	L		G	T	S	D	K	N	N	G	S	G	V

Domäne 3										Domäne 4																																										
A-B31	190	200	210	220		250	260	270		250	260	270		250	260	270		250	260	270																																
	N	I	S	K	S	G	E	V	T	S	S	A	A	T	K	K	T	A	A	F	N	S	G	T	K	L	E	G	S	A	V	E	I	T	T	K	L	D	E	I	K	N										
A-TRO	H	I	P	N	S	G	E	I	T	V	E	L	N	D	S	N	S	T	Q	A	T	K	K	T	G	K	N	D	S	N	T	H	I	P	N	S	G	E	I	T	T	K	L	D	E	L	K	N				
A-K48	N	I	L	K	S	G	E	I	T	V	A	L	D	D	S	D	T	T	Q	A	T	K	K	T	G	K	N	D	S	K	T	S	A	G	T	N	L	E	G	K	A	V	E	I	T	T	K	L	E	L	K	N
A-DK29	N	I	L	K	S	G	E	I	T	A	A	L	D	D	S	D	T	T	Q	A	T	K	K	T	G	K	N	D	S	K	T	S	A	G	T	N	L	E	G	K	A	V	E	I	T	T	K	L	E	L	K	N
A-P/Gau	E	I	A	K	S	G	E	V	T	V	A	L	N	D	I	N	T	T	Q	A	T	K	K	T	G	A	N	D	S	K	T	S	A	G	T	N	L	E	G	T	A	V	E	I	K	L	D	E	L	K	N	
A-PKO	E	I	A	K	S	G	E	V	T	V	A	L	N	D	I	N	T	T	Q	A	T	K	K	T	G	A	N	D	S	K	T	S	A	G	T	N	L	E	G	T	A	V	E	I	K	L	D	E	L	K	N	
A-IP3	E	I	A	K	S	G	E	V	T	V	A	L	N	D	I	N	T	T	Q	A	T	K	K	T	G	A	N	D	S	K	T	S	A	G	T	N	L	E	G	T	A	V	E	I	K	L	D	E	L	K	N	
A-IP90	H	I	S	N	S	G	E	I	T	V	E	L	N	D	S	D	T	T	Q	A	T	K	K	T	G	N	D	S	K	T	S	A	G	T	N	L	E	G	K	A	V	E	I	T	T	K	L	E	L	K	N	
A-25015	H	I	S	K	S	G	E	V	T	A	E	L	N	D	T	D	S	T	Q	A	T	K	K	T	G	N	D	A	G	T	S	A	G	T	N	L	E	G	T	A	V	E	I	K	L	D	E	I	K	N		

FIG. 2

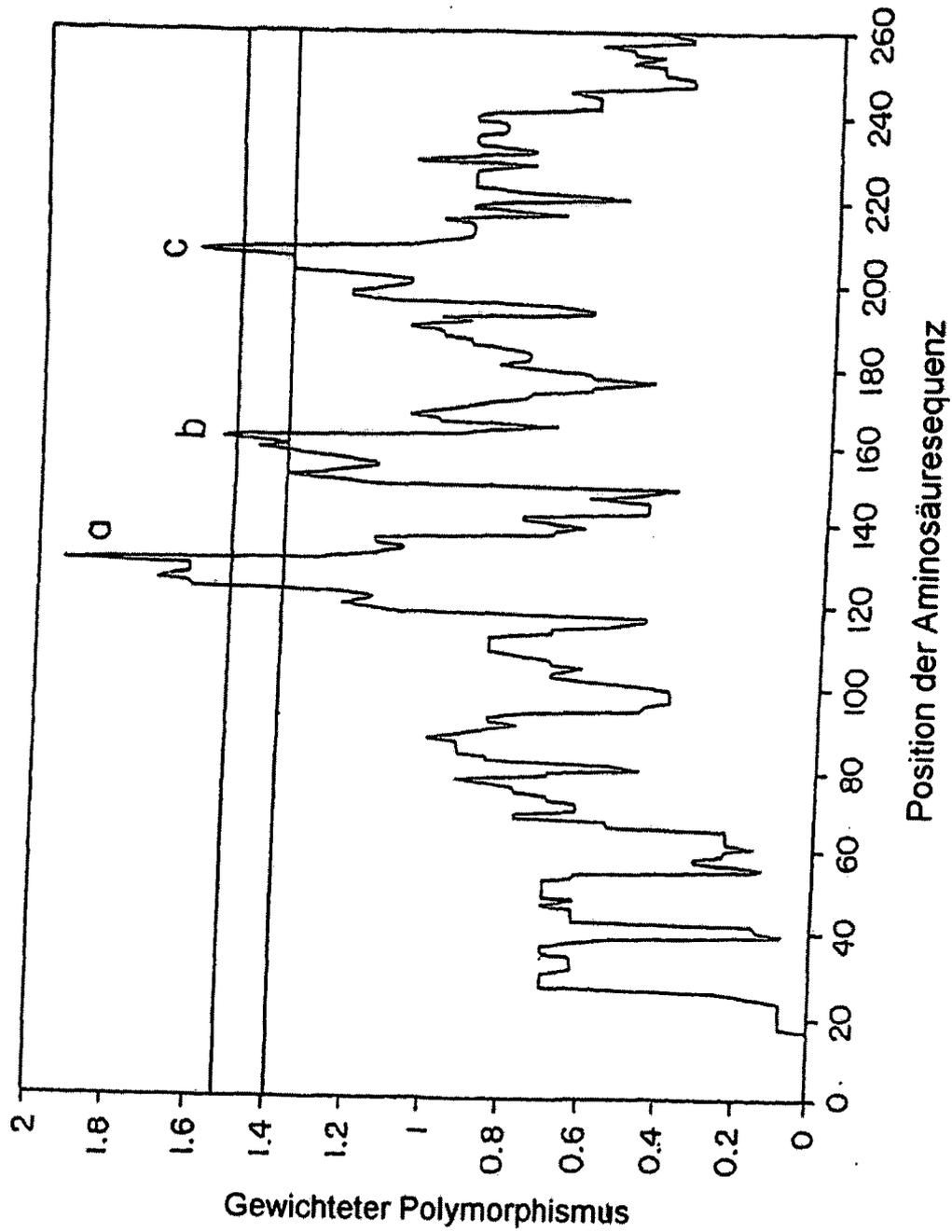


FIG. 3

Proteinsequenz der OspAs aus B31, K48 und ortsgerichtete Mutanten
aus den Aminosäuren 200 - 220

↓

B31: ELNDTDSSAATKKTAAWNSGT
K48: ALDDSDTTQATKKTGKWNSKT

613: ELNDSDISAATKKTAAWNSGT
625: ELNDTSSAATKKTGKWNSGT
640: ELNDTSSAATKKTAAWDSKT
613/625: ELNDSDISAATKKTGKWNSGT
613/640: ELNDSDISAATKKTAAWDSKT

FIG. 4

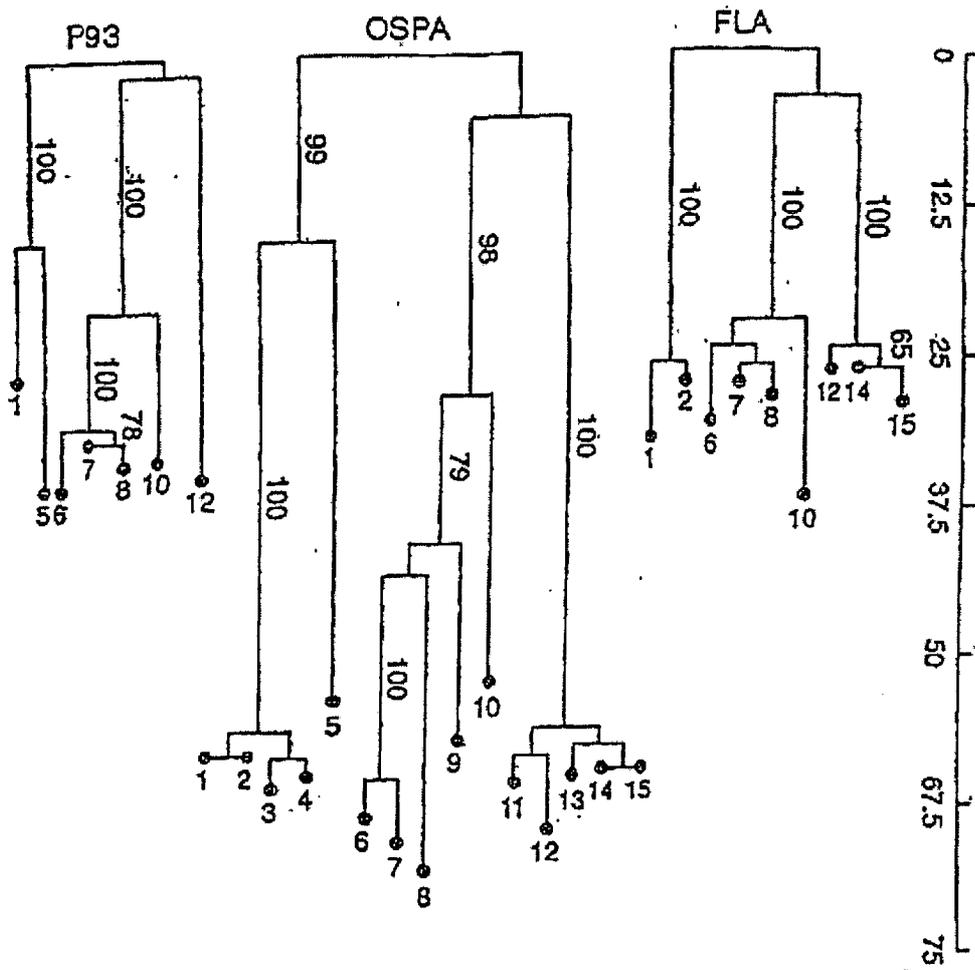


FIG. 5

```

      10      20      30      40
      *      *      *      *
ATG AAA AAA TAT TTA TTG GGA ATA GGT CTA ATA TTA GCC TTA ATA GCA
TAC TTT TTT ATA AAT AAC CCT TAT CCA GAT TAT AAT CGG AAT TAT CGT
Met Lys Lys Tyr Leu Leu Gly Ile Gly Leu Ile Leu Ala Leu Ile Ala>

      50      60      70      80      90
      *      *      *      *      *
TGT AAG CAA AAT GTT AGC AGC CTT GAC GAG AAA AAC AGC GTT TCA GTA
ACA TTC GTT TTA CAA TCG TCG GAA CTG CTC TTT TTG TCG CAA AGT CAT
Cys Lys Gln Asn Val Ser Ser Leu Asp Glu Lys Asn Ser Val Ser Val>

     100     110     120     130     140
      *      *      *      *      *
GAT TTG CCT GGT GAA ATG AAA GTT CTT GTA AGC AAA GAA AAA AAC AAA
CTA AAC GGA CCA CTT TAC TTT CAA GAA CAT TCG TTT CTT TTT TTG TTT
Asp Leu Pro Gly Glu Met Lys Val Leu Val Ser Lys Glu Lys Asn Lys>

     150     160     170     180     190
      *      *      *      *      *
GAC GGC AAG TAC GAT CTA ATT GCA ACA GTA GAC AAG CTT GAG CTT AAA
CTG CCG TTC ATG CTA GAT TAA CGT TGT CAT CTG TTC GAA CTC GAA TTT
Asp Gly Lys Tyr Asp Leu Ile Ala Thr Val Asp Lys Leu Glu Leu Lys>

     200     210     220     230     240
      *      *      *      *      *
GGA ACT TCT GAT AAA AAC AAT GGA TCT GGA GTA CTT GAA GGC GTA AAA
CCT TGA AGA CTA TTT TTG TTA CCT AGA CCT CAT GAA CTT CCG CAT TTT
Gly Thr Ser Asp Lys Asn Asn Gly Ser Gly Val Leu Glu Gly Val Lys>

     250     260     270     280
      *      *      *      *      *
GCT GAC AAA AGT AAA GTA AAA TTA ACA ATT TCT GAC GAT CTA GGT CAA
CGA CTG TTT TCA TTT CAT TTT AAT TGT TAA AGA CTG CTA GAT CCA GTT
Ala Asp Lys Ser Lys Val Lys Leu Thr Ile Ser Asp Asp Leu Gly Gln>

    290     300     310     320     330
      *      *      *      *      *
ACC ACA CTT GAA GTT TTC AAA GAA GAT GGC AAA ACA CTA GTA TCA AAA
TGG TGT GAA CTT CAA AAG TTT CTT CTA CCG TTT TGT GAT CAT AGT TTT
Thr Thr Leu Glu Val Phe Lys Glu Asp Gly Lys Thr Leu Val Ser Lys>

     340     350     360     370     380
      *      *      *      *      *
AAA GTA ACT TCC AAA GAC AAG TCA TCA ACA GAA GAA AAA TTC AAT GAA
TTT CAT TGA AGG TTT CTG TTC AGT AGT TGT CTT CTT TTT AAG TTA CTT
Lys Val Thr Ser Lys Asp Lys Ser Ser Thr Glu Glu Lys Phe Asn Glu>

```

FIG. 6A

```

      390          400          410          420          430
      *          *          *          *          *
AAA GGT GAA GTA TCT GAA AAA ATA ATA ACA AGA GCA GAC GGA ACC AGA
TTT CCA CTT CAT AGA CTT TTT TAT TAT TGT TCT COT CTG CCT TGG TCT
Lys Gly Glu Val Ser Glu Lys Ile Ile Thr Arg Ala Asp Gly Thr Arg>

      440          450          460          470          480
      *          *          *          *          *
CTT GAA TAC ACA GGA ATT AAA AGC GAT GGA TCT GGA AAA GCT AAA GAG
GAA CTT ATG TGT CCT TAA TTT TCG CTA CCT AGA CCT TTT CGA TTT CTC
Leu Glu Tyr Thr Gly Ile Lys Ser Asp Gly Ser Gly Lys Ala Lys Glu>

      490          500          510          520
      *          *          *          *          *
GTT TTA AAA GGC TAT GTT CTT GAA GGA ACT CTA ACT GCT GAA AAA ACA
CAA AAT TTT CCG ATA CAA GAA CTT CCT TGA GAT TGA CGA CTT TTT TGT
Val Leu Lys Gly Tyr Val Leu Glu Gly Thr Leu Thr Ala Glu Lys Thr>

530          540          550          560          570
      *          *          *          *          *
ACA TTG GTG GTT AAA GAA GGA ACT GTT ACT TTA AGC AAA AAT ATT TCA
TGT AAC CAC CAA TTT CTT CCT TGA CAA TGA AAT TCG TTT TTA TAA AGT
Thr Leu Val Val Lys Glu Gly Thr Val Thr Leu Ser Lys Asn Ile Ser>

      580          590          600          610          620
      *          *          *          *          *
AAA TCT GGG GAA GTT TCA GTT GAA CTT AAT GAC ACT GAC AGT AGT GCT
TTT AGA CCC CTT CAA AGT CAA CTT GAA TTA CTG TGA CTG TCA TCA CGA
Lys Ser Gly Glu Val Ser Val Glu Leu Asn Asp Thr Asp Ser Ser Ala>

      630          640          650          660          670
      *          *          *          *          *
GCT ACT AAA AAA ACT GCA GCT TGG AAT TCA GGC ACT TCA ACT TTA ACA
CGA TGA TTT TTT TGA CGT CGA ACC TTA AGT CCG TGA AGT TGA AAT TGT
Ala Thr Lys Lys Thr Ala Ala Trp Asn Ser Gly Thr Ser Thr Leu Thr>

      680          690          700          710          720
      *          *          *          *          *
ATT ACT GTA AAC AGT AAA AAA ACT AAA GAC CTT GTG TTT ACA AAA GAA
TAA TGA CAT TTG TCA TTT TTT TGA TTT CTG GAA CAC AAA TGT TTT CTT
Ile Thr Val Asn Ser Lys Lys Thr Lys Asp Leu Val Phe Thr Lys Glu>

      730          740          750          760
      *          *          *          *          *
AAC ACA ATT ACA GTA CAA CAA TAC GAC TCA AAT GGC ACC AAA TTA GAG
TTG TGT TAA TGT CAT GTT GTT ATG CTG AGT TTA CCG TGG TTT AAT CTC
Asn Thr Ile Thr Val Gln Gln Tyr Asp Ser Asn Gly Thr Lys Leu Glu>

770          780          790          800          810
      *          *          *          *          *
GGG TCA GCA GTT GAA ATT ACA AAA CTT GAT GAA ATT AAA AAC GCT TTA
CCC AGT CGT CAA CTT TAA TGT TTT GAA CTA CTT TAA TTT TTG CGA AAT
Gly Ser Ala Val Glu Ile Thr Lys Leu Asp Glu Ile Lys Asn Ala Leu>

820
*
AAA TAA
TTT ATT
Lys ***>

```

FIG. 6B

* * * * *

ATG AAA AAA TAT TTA TTG GGA ATA GGT CTA ATA TTA GCC TTA ATA GCA
TAC TTT TTT ATA AAT AAC CCT TAT CCA GAT TAT AAT CGG AAT TAT CGT
Met Lys Lys Tyr Leu Leu Gly Ile Gly Leu Ile Leu Ala Leu Ile Ala>

50 60 70 80 90
* * * * * * *

TGT AAG CAA AAT GTT AGC AGC CTT GAT GAA AAA AAT AGC GTT TCA GTA
ACA TTC GTT TTA CAA TCG TCG GAA CTA CTT TTT TTA TCG CAA AGT CAT
Cys Lys Gln Asn Val Ser Ser Leu Asp Glu Lys Asn Ser Val Ser Val>

100 110 120 130 140
* * * * * * *

GAT TTA CCT GGT GGA ATG ACA GTT CTT GTA AGT AAA GAA AAA GAC AAA
CTA AAT GGA CCA CCT TAC TGT CAA GAA CAT TCA TTT CTT TTT CTG TTT
Asp Leu Pro Gly Gly Met Thr Val Leu Val Ser Lys Glu Lys Asp Lys>

150 160 170 180 190
* * * * * * *

GAC GGT AAA TAC AGT CTA GAG GCA ACA GTA GAC AAG CTT GAG CTT AAA
CTG CCA TTT ATG TCA GAT CTC CGT TGT CAT CTG TTC GAA CTC GAA TTT
Asp Gly Lys Tyr Ser Leu Glu Ala Thr Val Asp Lys Leu Glu Leu Lys>

200 210 220 230 240
* * * * * * *

GGA ACT TCT GAT AAA AAC AAC GGT TCT GGA ACA CTT GAA GGT GAA AAA
CCT TGA AGA CTA TTT TTG TTG CCA AGA CCT TGT GAA CTT CCA CTT TTT
Gly Thr Ser Asp Lys Asn Asn Gly Ser Gly Thr Leu Glu Gly Glu Lys>

250 260 270 280
* * * * * * *

ACT GAC AAA AGT AAA GTA AAA TTA ACA ATT GCT GAT GAC CTA AGT CAA
TGA CTG TTT TCA TTT CAT TTT AAT TGT TAA CGA CTA CTG GAT TCA GTT
Thr Asp Lys Ser Lys Val Lys Leu Thr Ile Ala Asp Asp Leu Ser Gln>

290 300 310 320 330
* * * * * * *

ACT AAA TTT GAA ATT TTC AAA GAA GAT GCC AAA ACA TTA GTA TCA AAA
TGA TTT AAA CTT TAA AAG TTT CTT CTA CGG TTT TGT AAT CAT AGT TTT
Thr Lys Phe Glu Ile Phe Lys Glu Asp Ala Lys Thr Leu Val Ser Lys>

340 350 360 370 380
* * * * * * *

AAA GTA ACC CTT AAA GAC AAG TCA TCA ACA GAA GAA AAA TTC AAC GAA
TTT CAT TGG GAA TTT CTG TTC AGT AGT TGT CTT CTT TTT AAG TTG CTT
Lys Val Thr Leu Lys Asp Lys Ser Ser Thr Glu Glu Lys Phe Asn Glu>

FIG. 7A

```

      390          400          410          420          430
      *           *           *           *           *
AAG GGT GAA ACA TCT GAA AAA ACA ATA GTA AGA GCA AAT GGA ACC AGA
TTC CCA CTT TGT AGA CTT TTT TGT TAT CAT TCT CGT TTA CCT TGG TCT
Lys Gly Glu Thr Ser Glu Lys Thr Ile Val Arg Ala Asn Gly Thr Arg>

      440          450          460          470          480
      *           *           *           *           *
CTT GAA TAC ACA GAC ATA AAA AGC GAT GGA TCC GGA AAA GCT AAA GAA
GAA CTT ATG TGT CTG TAT TTT TGG CTA CCT AGG CCT TTT CGA TTT CTT
Leu Glu Tyr Thr Asp Ile Lys Ser Asp Gly Ser Gly Lys Ala Lys Glu>

      490          500          510          520
      *           *           *           *           *
GTT TTA AAA GAC TTT ACT CTT GAA GGA ACT CTA GCT GCT GAC GGC AAA
CAA AAT TTT CTG AAA TGA GAA CTT CCT TGA GAT CGA CGA CTG CCG TTT
Val Leu Lys Asp Phe Thr Leu Glu Gly Thr Leu Ala Ala Asp Gly Lys>

530          540          550          560          570
      *           *           *           *           *
ACA ACA TTG AAA GTT ACA GAA GGC ACT GTT GTT TTA AGC AAG AAC ATT
TGT TGT AAC TTT CAA TGT CTT CCG TGA CAA CAA AAT TCG TTC TTG TAA
Thr Thr Leu Lys Val Thr Glu Gly Thr Val Val Leu Ser Lys Asn Ile>

      580          590          600          610          620
      *           *           *           *           *
TTA AAA TCC GGA GAA ATA ACA GTT GCA CTT GAT GAC TCT GAC ACT ACT
AAT TTT AGG CCT CTT TAT TGT CAA CGT GAA CTA CTG AGA CTG TGA TGA
Leu Lys Ser Gly Glu Ile Thr Val Ala Leu Asp Asp Ser Asp Thr Thr>

      630          640          650          660          670
      *           *           *           *           *
CAG GCT ACT AAA AAA ACT GGA AAA TGG GAT TCA AAA ACT TCC ACT TTA
GTC CGA TGA TTT TTT TGA CCT TTT ACC CTA AGT TTT TGA AGG TGA AAT
Gln Ala Thr Lys Lys Thr Gly Lys Trp Asp Ser Lys Thr Ser Thr Leu>

      680          690          700          710          720
      *           *           *           *           *
ACA ATT AGT GTG AAT AGC CAA AAA ACC AAA AAC CTT GTA TTC ACA AAA
TGT TAA TCA CAC TTA TCG GTT TTT TGG TTT TTG GAA CAT AAG TGT TTT
Thr Ile Ser Val Asn Ser Gln Lys Thr Lys Asn Leu Val Phe Thr Lys>

      730          740          750          760
      *           *           *           *           *
GAA GAC ACA ATA ACA GTA CAA AAA TAC GAC TCA GCA GGC ACC AAT CTA
CTT CTG TGT TAT TGT CAT GTT TTT ATG CTG AGT CGT CCG TGG TTA GAT
Glu Asp Thr Ile Thr Val Gln Lys Tyr Asp Ser Ala Gly Thr Asn Leu>

```

FIG. 7B

```
770          780          790          800          810
*          *          *          *          *          *          *
GAA GGC AAA GCA GTC GAA ATT ACA ACA CTT AAA GAA CTT AAA AAC GCT
CTT CCG TTT CGT CAG CTT TAA TGT TGT GAA TTT CTT GAA TTT TTG CGA
Glu Gly Lys Ala Val Glu Ile Thr Thr Leu Lys Glu Leu Lys Asn Ala>
```

```
820
*          *
TTA AAA TAA
AAT TTT ATT
Leu Lys ***>
```

FIG. 7C

```

          10          20          30          40
* * * * *
ATG AAA AAA TAT TTA TTG GGA ATA GGT CTA ATA TTA GCC TTA ATA GCA
TAC TTT TTT ATA AAT AAC CCT TAT CCA GAT TAT AAT CGG AAT TAT CGT
Met Lys Lys Tyr Leu Leu Gly Ile Gly Leu Ile Leu Ala Leu Ile Ala>

          50          60          70          80          90
* * * * *
TGC AAG CAA AAT GTT AGC AGC CTT GAT GAA AAA AAC AGC GCT TCA GTA
ACG TTC GTT TTA CAA TCG TCG GAA CTA CTT TTT TTG TCG CGA AGT CAT
Cys Lys Gln Asn Val Ser Ser Leu Asp Glu Lys Asn Ser Ala Ser Val>

          100         110         120         130         140
* * * * *
GAT TTG CCT GGT GAG ATG AAA GTT CTT GTA AGT AAA GAA AAA GAC AAA
CTA AAC GGA CCA CTC TAC TTT CAA GAA CAT TCA TTT CTT TTT CTG TTT
Asp Leu Pro Gly Glu Met Lys Val Leu Val Ser Lys Glu Lys Asp Lys>

          150         160         170         180         190
* * * * *
GAC GGT AAG TAC AGT CTA AAG GCA ACA GTA GAC AAG ATT GAG CTA AAA
CTG CCA TTC ATG TCA GAT TTC CGT TGT CAT CTG TTC TAA CTC GAT TTT
Asp Gly Lys Tyr Ser Leu Lys Ala Thr Val Asp Lys Ile Glu Leu Lys>

          200         210         220         230         240
* * * * *
GGA ACT TCT GAT AAA GAC AAT GGT TCT GGA GTG CTT GAA GGT ACA AAA
CCT TGA AGA CTA TTT CTG TTA CCA AGA CCT CAC GAA CTT CCA TGT TTT
Gly Thr Ser Asp Lys Asp Asn Gly Ser Gly Val Leu Glu Gly Thr Lys>

          250         260         270         280
* * * * *
GAT GAC AAA AGT AAA GCA AAA TTA ACA ATT GCT GAC GAT CTA AGT AAA
CTA CTG TTT TCA TTT CGT TTT AAT TGT TAA CGA CTG CTA GAT TCA TTT
Asp Asp Lys Ser Lys Ala Lys Leu Thr Ile Ala Asp Asp Leu Ser Lys>

          290         300         310         320         330
* * * * *
ACC ACA TTC GAA CTT TTA AAA GAA GAT GGC AAA ACA TTA GTG TCA AGA
TGG TGT AAG CTT GAA AAT TTT CTT CTA CCG TTT TGT AAT CAC AGT TCT
Thr Thr Phe Glu Leu Leu Lys Glu Asp Gly Lys Thr Leu Val Ser Arg>

          340         350         360         370         380
* * * * *
AAA GTA AGT TCT AGA GAC AAA ACA TCA ACA GAT GAA ATG TTC AAT GAA
TTT CAT TCA AGA TCT CTG TTT TGT AGT TGT CTA CTT TAC AAG TTA CTT
Lys Val Ser Ser Arg Asp Lys Thr Ser Thr Asp Glu Met Phe Asn Glu>

```

FIG. 8A

```

      390          400          410          420          430
*      *      *      *      *      *      *      *      *      *
AAA GGT GAA TTG TCT GCA AAA ACC ATG ACA AGA GAA AAT GGA ACC AAA
TTT CCA CTT AAC AGA CGT TTT TGG TAC TGT TCT CTT TTA CCT TGG TTT
Lys Gly Glu Leu Ser Ala Lys Thr Met Thr Arg Glu Asn Gly Thr Lys>

      440          450          460          470          480
*      *      *      *      *      *      *      *      *      *
CTT GAA TAT ACA GAA ATG AAA AGC GAT GGA ACC GGA AAA GCT AAA GAA
GAA CTT ATA TGT CTT TAC TTT TCG CTA CCT TGG CCT TTT CGA TTT CTT
Leu Glu Tyr Thr Glu Met Lys Ser Asp Gly Thr Gly Lys Ala Lys Glu>

      490          500          510          520
*      *      *      *      *      *      *      *      *      *
GTT TTA AAA AAG TTT ACT CTT GAA GGA AAA GTA GCT AAT GAT AAA GTA
CAA AAT TTT TTC AAA TGA GAA CTT CCT TTT CAT CGA TTA CTA TTT CAT
Val Leu Lys Lys Phe Thr Leu Glu Gly Lys Val Ala Asn Asp Lys Val>

530          540          550          560          570
*      *      *      *      *      *      *      *      *      *
ACA TTG GAA GTA AAA GAA GGA ACC GTT ACT TTA AGT AAG GAA ATT GCA
TGT AAC CTT CAT TTT CTT CCT TGG CAA TGA AAT TCA TTC CTT TAA CGT
Thr Leu Glu Val Lys Glu Gly Thr Val Thr Leu Ser Lys Glu Ile Ala>

      580          590          600          610          620
*      *      *      *      *      *      *      *      *      *
AAA TCT GGA GAA GTA ACA GTT GCT CTT AAT GAC ACT AAC ACT ACT CAG
TTT AGA CCT CTT CAT TGT CAA CGA GAA TTA CTG TGA TTG TGA TGA GTC
Lys Ser Gly Glu Val Thr Val Ala Leu Asn Asp Thr Asn Thr Thr Gln>

      630          640          650          660          670
*      *      *      *      *      *      *      *      *      *
GCT ACT AAA AAA ACT GGC GCA TGG GAT TCA AAA ACT TCT ACT TTA ACA
CGA TGA TTT TTT TGA CCG CGT ACC CTA AGT TTT TGA AGA TGA AAT TGT
Ala Thr Lys Lys Thr Gly Ala Trp Asp Ser Lys Thr Ser Thr Leu Thr>

      680          690          700          710          720
*      *      *      *      *      *      *      *      *      *
ATT AGT GTT AAC AGC AAA AAA ACT ACA CAA CTT GTG TTT ACT AAA CAA
TAA TCA CAA TTG TCG TTT TTT TGA TGT GTT GAA CAC AAA TGA TTT GTT
Ile Ser Val Asn Ser Lys Lys Thr Thr Gln Leu Val Phe Thr Lys Gln>

      730          740          750          760
*      *      *      *      *      *      *      *      *      *
TAC ACA ATA ACT GTA AAA CAA TAC GAC TCC GCA GGT ACC AAT TTA GAA
ATG TGT TAT TGA CAT TTT GTT ATG CTG AGG CGT CCA TGG TTA AAT CTT
Tyr Thr Ile Thr Val Lys Gln Tyr Asp Ser Ala Gly Thr Asn Leu Glu>

```

FIG. 8B

```
770          780          790          800          810
  .          .          .          .          .          .
GGC ACA GCA GTC GAA ATT AAA ACA CTT GAT GAA CTT AAA AAC GCT TTA
CCG TGT CGT CAG CTT TAA TTT TGT GAA CTA CTT GAA TTT TTG CGA AAT
Gly Thr Ala Val Glu Ile Lys Thr Leu Asp Glu Leu Lys Asn Ala Leu>
```

```
820
  .
AAA TAA
TTT ATT
Lys ***>
```

FIG. 8C

```

      10      20      30      40
* * * * *
ATG AAA AAA TAT TTA TTG GGA ATA GGT CTA ATA TTA GCC TTA ATA GCA
TAC TTT TTT ATA AAT AAC CCT TAT CCA GAT TAT AAT CCG AAT TAT CGT
Met Lys Lys Tyr Leu Leu Gly Ile Gly Leu Ile Leu Ala Leu Ile Ala>

      50      60      70      80      90
* * * * *
TGT AAG CAA AAT GTT AGC AGC CTT GAC GAG AAA AAC AGC GTT TCA GTA
ACA TTC GTT TTA CAA TCG TCG GAA CTG CTC TTT TTG TCG CAA AGT CAT
Cys Lys Gln Asn Val Ser Ser Leu Asp Glu Lys Asn Ser Val Ser Val>

     100     110     120     130     140
* * * * *
GAT TTG CCT GGT GAA ATG AAA GTT CTT GTA AGC AAA GAA AAA AAC AAA
CTA AAC GGA CCA CTT TAC TTT CAA GAA CAT TCG TTT CTT TTT TTG TTT
Asp Leu Pro Gly Glu Met Lys Val Leu Val Ser Lys Glu Lys Asn Lys>

     150     160     170     180     190
* * * * *
GAC GGC AAG TAC GAT CTA ATT GCA ACA GTA GAC AAG CTT GAG CTT AAA
CTG CCG TTC ATG CTA GAT TAA CGT TGT CAT CTG TTC GAA CTC GAA TTT
Asp Gly Lys Tyr Asp Leu Ile Ala Thr Val Asp Lys Leu Glu Leu Lys>

     200     210     220     230     240
* * * * *
GGA ACT TCT GAT AAA AAC AAT GGA TCT GGA GTA CTT GAA GGC GTA AAA
CCT TGA AGA CTA TTT TTG TTA CCT AGA CCT CAT GAA CTT CCG CAT TTT
Gly Thr Ser Asp Lys Asn Asn Gly Ser Gly Val Leu Glu Gly Val Lys>

     250     260     270     280
* * * * *
GCT GAC AAA AGT AAA GTA AAA TTA ACA ATT TCT GAC GAT CTA GGT CAA
CGA CTG TTT TCA TTT CAT TTT AAT TGT TAA AGA CTG CTA GAT CCA GTT
Ala Asp Lys Ser Lys Val Lys Leu Thr Ile Ser Asp Asp Leu Gly Gln>

    290     300     310     320     330
* * * * *
ACC ACA CTT GAA GTT TTC AAA GAA GAT GGC AAA ACA CTA GTA TCA AAA
TGG TGT GAA CTT CAA AAG TTT CTT CTA CCG TTT TGT GAT CAT AGT TTT
Thr Thr Leu Glu Val Phe Lys Glu Asp Gly Lys Thr Leu Val Ser Lys>

     340     350     360     370     380
* * * * *
AAA GTA ACT TCC AAA GAC AAG TCA TCA ACA GAA GAA AAA TTC AAT GAA
TTT CAT TGA AGG TTT CTG TTC AGT AGT TGT CTT CTT TTT AAG TTA CTT
Lys Val Thr Ser Lys Asp Lys Ser Ser Thr Glu Glu Lys Phe Asn Glu>

```

FIG. 9A

```

      390          400          410          420          430
      *          *          *          *          *
AAA GGT GAA GTA TCT GAA AAA ATA ATA ACA AGA GCA GAC GGA ACC AGA
TTT CCA CTT CAT AGA CTT TTT TAT TAT TGT TCT CGT CTG CCT TGG TCT
Lys Gly Glu Val Ser Glu Lys Ile Ile Thr Arg Ala Asp Gly Thr Arg>

      440          450          460          470          480
      *          *          *          *          *
CTT GAA TAC ACA GGA ATT AAA AGC GAT GGA TCT GGA AAA GCT AAA GAG
GAA CTT ATG TGT CCT TAA TTT TCG CTA CCT AGA CCT TTT CGA TTT CTC
Leu Glu Tyr Thr Gly Ile Lys Ser Asp Gly Ser Gly Lys Ala Lys Glu>

      490          500          510          520
      *          *          *          *
GTT TTA AAA GGC TAT GTT CTT GAA GGA ACT CTA ACT GCT GAA AAA ACA
CAA AAT TTT CCG ATA CAA GAA CTT CCT TGA GAT TGA CGA CTT TTT TGT
Val Leu Lys Gly Tyr Val Leu Glu Gly Thr Leu Thr Ala Glu Lys Thr>

530          540          550          560          570
      *          *          *          *          *
ACA TTG GTG GTT AAA GAA GGA ACT GTT ACT TTA AGC AAA AAT ATT TCA
TGT AAC CAC CAA TTT CTT CCT TGA CAA TGA AAT TCG TTT TTA TAA AGT
Thr Leu Val Val Lys Glu Gly Thr Val Thr Leu Ser Lys Asn Ile Ser>

      580          590          600          610          620
      *          *          *          *          *
AAA TCT GGG GAA GTT TCA GTT GAA CTT AAT GAC ACT GAC AGT AGT GCT
TTT AGA CCC CTT CAA AGT CAA CTT GAA TTA CTG TGA CTG TCA TCA CGA
Lys Ser Gly Glu Val Ser Val Glu Leu Asn Asp Thr Asp Ser Ser Ala>

      630          640          650          660          670
      *          *          *          *          *
GCT ACT AAA AAA ACT GCA GCT TGG AAT GCA GGC ACT TCA ACT TTA ACA
CGA TGA TTT TTT TGA CGT CGA ACC TTA CGT CCG TGA AGT TGA AAT TGT
Ala Thr Lys Lys Thr Ala Ala Trp Asn Ala Gly Thr Ser Thr Leu Thr>

      680          690          700          710          720
      *          *          *          *          *
ATT ACT GTA AAC AAC AAA AAA ACT AAA GCC CTT GTA TTT ACA AAA CAA
TAA TGA CAT TTG TTG TTT TTT TGA TTT CGG GAA CAT AAA TGT TTT GTT
Ile Thr Val Asn Asn Lys Lys Thr Lys Ala Leu Val Phe Thr Lys Glu>

      730          740          750          760
      *          *          *          *
GAC ACA ATT ACA TCA CAA AAA TAC GAC TCA GCA GGA ACC AAC TTG GAA
CTG TGT TAA TGT AGT GTT TTT ATG CTG AGT CGT CCT TGG TTG AAC CTT
Asp Thr Ile Thr Ser Gln Lys Tyr Asp Ser Ala Gly Thr Asn Leu Glu>

OSPA 25015

770          780          790          800          810
      *          *          *          *          *
GGC ACA GCA GTC GAA ATT AAA ACA CTT GAT GAA CTT AAA AAC GCT TTA
CCG TGT CGT CAG CTT TAA TTT TGT GAA CTA CTT GAA TTT TTG CGA AAT
Gly Thr Ala Val Glu Ile Lys Thr Leu Asp Glu Leu Lys Asn Ala Leu>

AGA
TCT
Arg>

```

FIG. 9B

```

          10          20          30          40
      *   *   *   *   *   *   *   *   *   *   *   *   *
ATG AAA AAA TAT TTA TTG GGA ATA GGT CTA ATA TTA GCC TTA ATA GCA
TAC TTT TTT ATA AAT AAC CCT TAT CCA GAT TAT AAT CCG AAT TAT CGT
Met Lys Lys Tyr Leu Leu Gly Ile Gly Leu Ile Leu Ala Leu Ile Ala>

50          60          70          80          90
      *   *   *   *   *   *   *   *   *   *   *
TGT AAG CAA AAT GTT AGC AGC CTT GAT GAA AAA-AAT AGC GTT TCA GTA
ACA TTC GTT TTA CAA TCG TCG GAA CTA CTT TTT TTA TCG CAA AGT CAT
Cys Lys Gln Asn Val Ser Ser Leu Asp Glu Lys Asn Ser Val Ser Val>

100         110         120         130         140
      *   *   *   *   *   *   *   *   *   *   *
GAT TTA CCT GGT GGA ATG ACA GTT CTT GTA AGT AAA GAA AAA GAC AAA
CTA AAT GGA CCA CCT TAC TGT CAA GAA CAT TCA TTT CTT TTT CTG TTT
Asp Leu Pro Gly Gly Met Thr Val Leu Val Ser Lys Glu Lys Asp Lys>

150         160         170         180         190
      *   *   *   *   *   *   *   *   *   *   *
GAC GGT AAA TAC AGT CTA GAG GCA ACA GTA GAC AAG CTT GAG CTT AAA
CTG CCA TTT ATG TCA GAT CTC CGT TGT CAT CTG TTC GAA CTC GAA TTT
Asp Gly Lys Tyr Ser Leu Glu Ala Thr Val Asp Lys Leu Glu Leu Lys>

200         210         220         230         240
      *   *   *   *   *   *   *   *   *   *   *
GGA ACT TCT GAT AAA AAC AAC GGT TCT GGA ACA CTT GAA GGT GAA AAA
CCT TGA AGA CTA TTT TTG TTG CCA AGA CCT TGT GAA CTT CCA CTT TTT
Gly Thr Ser Asp Lys Asn Asn Gly Ser Gly Thr Leu Glu Gly Glu Lys>

250         260         270         280
      *   *   *   *   *   *   *   *   *   *   *
ACT GAC AAA AGT AAA GTA AAA TTA ACA ATT GCT GAT GAC CTA AGT CAA
TGA CTG TTT TCA TTT CAT TTT AAT TGT TAA CGA CTA CTG GAT TCA GTT
Thr Asp Lys Ser Lys Val Lys Leu Thr Ile Ala Asp Asp Leu Ser Gln>

290         300         310         320         330
      *   *   *   *   *   *   *   *   *   *   *
ACT AAA TTT GAA ATT TTC AAA GAA GAT GCC AAA ACA TTA GTA TCA AAA
TGA TTT AAA CTT TAA AAG TTT CTT CTA CGG TTT TGT AAT CAT AGT TTT
Thr Lys Phe Glu Ile Phe Lys Glu Asp Ala Lys Thr Leu Val Ser Lys>

340         350         360         370         380
      *   *   *   *   *   *   *   *   *   *   *
AAA GTA ACC CTT AAA GAC AAG TCA TCA ACA GAA GAA AAA TTC AAC GAA
TTT CAT TGG GAA TTT CTG TTC AGT AGT TGT CTT CTT TTT AAG TTG CTT
Lys Val Thr Leu Lys Asp Lys Ser Ser Thr Glu Glu Lys Phe Asn Glu>

```

FIG. 10A

```

      390          400          410          420          430
      *          *          *          *          *
AAG GGT GAA ACA TCT GAA AAA ACA ATA GTA AGA GCA AAT GGA ACC AGA
TTC CCA CTT TGT AGA CTT TTT TGT TAT CAT TCT CGT TTA CCT TGG TCT
Lys Gly Glu Thr Ser Glu Lys Thr Ile Val Arg Ala Asn Gly Thr Arg>

      440          450          460          470          480
      *          *          *          *          *
CTT GAA TAC ACA GAC ATA AAA AGC GAT GGA TCC GGA AAA GCT AAA GAA
GAA CTT ATG TGT CTG TAT TTT TCG CTA CCT AGG CCT TTT CGA TTT CTT
Leu Glu Tyr Thr Asp Ile Lys Ser Asp Gly Ser Gly Lys Ala Lys Glu>

      490          500          510          520
      *          *          *          *          *
GTT TTA AAA GAC TTT ACT CTT GAA GGA ACT CTA GCT GCT GAC GGC AAA
CAA AAT TTT CTG AAA TGA GAA CTT CCT TGA GAT CGA CGA CTG CCG TTT
Val Leu Lys Asp Phe Thr Leu Glu Gly Thr Leu Ala Ala Asp Gly Lys>

530          540          550          560          570
      *          *          *          *          *
ACA ACA TTG AAA GTT ACA GAA GGC ACT GTT GTT TTA AGC AAG AAC ATT
TGT TGT AAC TTT CAA TGT CTT CCG TGA CAA CAA AAT TCG TTC TTG TAA
Thr Thr Leu Lys Val Thr Glu Gly Thr Val Val Leu Ser Lys Asn Ile>

      580          590          600          610          620
      *          *          *          *          *
TTA AAA TCC GGA GAA ATA ACA GTT GCA CTT GAT GAC TCT GAC ACT ACT
AAT TTT AGG CCT CTT TAT TGT CAA CGT GAA CTA CTG AGA CTG TGA TGA
Leu Lys Ser Gly Glu Ile Thr Val Ala Leu Asp Asp Ser Asp Thr Thr>

      630          640          650          660          670
      *          *          *          *          *
CAG GCT ACT AAA AAA ACT GGA AAA TGG GAT TCA AAA ACT TCT ACT TTA
GTC CGA TGA TTT TTT TGA CCT TTT ACC CTA AGT TTT TGA AGA TGA AAT
Gln Ala Thr Lys Lys Thr Gly Lys Trp Asp Ser Lys Thr Ser Thr Leu>

      680          690          700          710          720
      *          *          *          *          *
ACA ATT AGT GTT AAC AGC AAA AAA ACT ACA CAA CTT GTG TTT ACT AAA
TGT TAA TCA CAA TTG TCG TTT TTT TGA TGT GTT GAA CAC AAA TGA TTT
Thr Ile Ser Val Asn Ser Lys Lys Thr Thr Gln Leu Val Phe Thr Lys>

      730          740          750          760
      *          *          *          *          *
CAA TAC ACA ATA ACT GTA AAA CAA TAC GAC TCC GCA GGT ACC AAT TTA
GTT ATG TGT TAT TGA CAT TTT GTT ATG CTG AGG CGT CCA TGG TTA AAT
Gln Tyr Thr Ile Thr Val Lys Gln Tyr Asp Ser Ala Gly Thr Asn Leu>

```

FIG. 10B

```

770          780          790          800          810
*          *          *          *          *          *
GAA GGC ACA GCA GTC GAA ATT AAA ACA CTT GAT GAA CTT AAA AAC GCT
CTT CCG TGT CGT CAG CTT TAA TTT TGT GAA CTA CTT GAA TTT TTG CGA
Glu Gly Thr Ala Val Glu Ile Lys Thr Leu Asp Glu Leu Lys Asp Ala>

```

```

820
*          *
TTA AAA TAA
AAT TTT ATT
Leu Lys ***>

```

FIG. 10C

```

      10          20          30          40
      *          *          *          *
ATG AAA AAA TAT TTA TTG GGA ATA GGT CTA ATA TTA GCC TTA ATA GCA
TAC TTT TTT ATA AAT AAC CCT TAT CCA GAT TAT AAT CGG AAT TAT CGT
Met Lys Lys Tyr Leu Leu Gly Ile Gly Leu Ile Leu Ala Leu Ile Ala>

      50          60          70          80          90
      *          *          *          *          *
TGC AAG CAA AAT GTT AGC AGC CTT GAT GAA AAA AAC AGC GCT TCA GTA
ACG TTC GTT TTA CAA TCG TCG GAA CTA CTT TTT TTG TCG CGA AGT CAT
Cys Lys Gln Asn Val Ser Ser Leu Asp Glu Lys Asn Ser Ala Ser Val>

     100          110          120          130          140
      *          *          *          *          *
GAT TTG CCT GGT GAG ATG AAA GTT CTT GTA AGT AAA GAA AAA GAC AAA
CTA AAC GGA CCA CTC TAC TTT CAA GAA CAT TCA TTT CTT TTT CTG TTT
Asp Leu Pro Gly Glu Met Lys Val Leu Val Ser Lys Glu Lys Asp Lys>

     150          160          170          180          190
      *          *          *          *          *
GAC GGT AAG TAC AGT CTA AAG GCA ACA GTA GAC AAG ATT GAG CTA AAA
CTG CCA TTC ATG TCA GAT TTC CGT TGT CAT CTG TTC TAA CTC GAT TTT
Asp Gly Lys Tyr Ser Leu Lys Ala Thr Val Asp Lys Ile Glu Leu Lys>

     200          210          220          230          240
      *          *          *          *          *
GGA ACT TCT GAT AAA GAC AAT GGT TCT GGA GTG CTT GAA GGT ACA AAA
CCT TGA AGA CTA TTT CTG TTA CCA AGA CCT CAC GAA CTT CCA TGT TTT
Gly Thr Ser Asp Lys Asp Asn Gly Ser Gly Val Leu Glu Gly Thr Lys>

     250          260          270          280
      *          *          *          *          *
GAT GAC AAA AGT AAA GCA AAA TTA ACA ATT GCT GAC GAT CTA AGT AAA
CTA CTG TTT TCA TTT CGT TTT AAT TGT TAA CGA CTG CTA GAT TCA TTT
Asp Asp Lys Ser Lys Ala Lys Leu Thr Ile Ala Asp Asp Leu Ser Lys>

    290          300          310          320          330
      *          *          *          *          *
ACC ACA TTC GAA CTT TTA AAA GAA GAT GGC AAA ACA TTA GTG TCA AGA
TGG TGT AAG CTT GAA AAT TTT CTT CTA CCG TTT TGT AAT CAC AGT TCT
Thr Thr Phe Glu Leu Leu Lys Glu Asp Gly Lys Thr Leu Val Ser Arg>

     340          350          360          370          380
      *          *          *          *          *
AAA GTA AGT TCT AGA GAC AAA ACA TCA ACA GAT GAA ATG TTC AAT GAA
TTT CAT TCA AGA TCT CTG TTT TGT AGT TGT CTA CTT TAC AAG TTA CTT
Lys Val Ser Ser Arg Asp Lys Thr Ser Thr Asp Glu Met Phe Asn Glu>

```

FIG. 11A

```

      390          400          410          420          430
      *          *          *          *          *
AAA GGT GAA TTG TCT GCA AAA ACC ATG ACA AGA GAA AAT GGA ACC AAA
TTT CCA CTT AAC AGA CGT TTT TGG TAC TGT TCT CTT TTA CCT TGG TTT
Lys Gly Glu Leu Ser Ala Lys Thr Met Thr Arg Glu Asn Gly Thr Lys>

      440          450          460          470          480
      *          *          *          *          *
CTT GAA TAT ACA GAA ATG AAA AGC GAT GGA ACC GGA AAA GCT AAA GAA
GAA CTT ATA TGT CTT TAC TTT TCG CTA CCT TGG CCT TTT CGA TTT CTT
Leu Glu Tyr Thr Glu Met Lys Ser Asp Gly Thr Gly Lys Ala Lys Glu>

      490          500          510          520
      *          *          *          *          *
GTT TTA AAA AAG TTT ACT CTT GAA GGA AAA GTA GCT AAT GAT AAA GTA
CAA AAT TTT TTC AAA TGA GAA CTT CCT TTT CAT CGA TTA CTA TTT CAT
Val Leu Lys Lys Phe Thr Leu Glu Gly Lys Val Ala Asn Asp Lys Val>

530          540          550          560          570
      *          *          *          *          *
ACA TTG GAA GTA AAA GAA GGA ACC GTT ACT TTA AGT AAG GAA ATT GCA
TGT AAC CTT CAT TTT CTT CCT TGG CAA TGA AAT TCA TTC CTT TAA CGT
Thr Leu Glu Val Lys Glu Gly Thr Val Thr Leu Ser Lys Glu Ile Ala>

      580          590          600          610          620
      *          *          *          *          *
AAA TCT GGA GAA GTA ACA GTT GCT CTT AAT GAC ACT AAC ACT ACT CAG
TTT AGA CCT CTT CAT TGT CAA CGA GAA TTA CTG TGA TTG TGA TGA GTC
Lys Ser Gly Glu Val Thr Val Ala Leu Asn Asp Thr Asn Thr Thr Glu>

      630          640          650          660          670
      *          *          *          *          *
GCT ACT AAA AAA ACT GGC GCA TGG GAT TCA AAA ACT TCT ACT TTA ACA
CGA TGA TTT TTT TGA CCG CGT ACC CTA AGT TTT TGA AGA TGA AAT TGT
Ala Thr Lys Lys Thr Gly Ala Trp Asp Ser Lys Thr Ser Thr Leu Thr>

      680          690          700          710          720
      *          *          *          *          *
ATT AGT GTT AAC AGC AAA AAA ACT ACA CAA CTT GTG TTT ACT AAA CAA
TAA TCA CAA TTG TCG TTT TTT TGA TGT GTT GAA CAC AAA TGA TTT GTT
Ile Ser Val Asn Ser Lys Lys Thr Thr Gln Leu Val Phe Thr Lys Glu>

      730          740          750          760
      *          *          *          *          *
TAC ACA ATA ACT GTA AAA CAA TAC GAC TCC GCA GGT ACC AAT TTA GAA
ATG TGT TAT TGA CAT TTT GTT ATG CTG AGG CGT CCA TGG TTA AAT CTT
Tyr Thr Ile Thr Val Lys Gln Tyr Asp Ser Ala Gly Thr Asn Leu Glu>

```

FIG. 11B

```
770          780          790          800          810
*           *           *           *           *
GGC ACA GCA GTC GAA ATT AAA ACA CTT GAT GAA CTT AAA AAC GCT TTA
CCG TGT CGT CAG CTT TAA TTT TGT GAA CTA CTT GAA TTT TTG CGA AAT
Gly Thr Ala Val Glu Ile Lys Thr Leu Asp Glu Leu Lys Asn Ala Leu>
```

```
820
*
AAA TAA
TTT ATT
Lys ***>
```

FIG. 11C

```

      10      20      30      40
* * * * *
ATG AAA AAA TAT TTA TTG GGA ATA GGT CTA ATA TTA GCC TTA ATA GCA
TAC TTT TTT ATA AAT AAC CCT TAT CCA GAT TAT AAT CCG AAT TAT CGT
Met Lys Lys Tyr Leu Leu Gly Ile Gly Leu Ile Leu Ala Leu Ile Ala>

      50      60      70      80      90
* * * * *
TGT AAG CAA AAT GTT AGC AGC CTT GAC GAG AAA AAC AGC GTT TCA GTA
ACA TTC GTT TTA CAA TCG TCG GAA CTG CTC TTT TTG TCG CAA AGT CAT
Cys Lys Gln Asn Val Ser Ser Leu Asp Glu Lys Asn Ser Val Ser Val>

     100     110     120     130     140
* * * * *
GAT TTG CCT GGT GAA ATG AAA GTT CTT GTA AGC AAA GAA AAA AAC AAA
CTA AAC GGA CCA CTT TAC TTT CAA GAA CAT TCG TTT CTT TTT TTG TTT
Asp Leu Pro Gly Glu Met Lys Val Leu Val Ser Lys Glu Lys Asn Lys>

     150     160     170     180     190
* * * * *
GAC GGC AAG TAC GAT CTA ATT GCA ACA GTA GAC AAG CTT GAG CTT AAA
CTG CCG TTC ATG CTA GAT TAA CGT TGT CAT CTG TTC GAA CTC GAA TTT
Asp Gly Lys Tyr Asp Leu Ile Ala Thr Val Asp Lys Leu Glu Leu Lys>

     200     210     220     230     240
* * * * *
GGA ACT TCT GAT AAA AAC AAT GGA TCT GGA GTA CTT GAA GGC GTA AAA
CCT TGA AGA CTA TTT TTG TTA CCT AGA CCT CAT GAA CTT CCG CAT TTT
Gly Thr Ser Asp Lys Asn Asn Gly Ser Gly Val Leu Glu Gly Val Lys>

     250     260     270     280
* * * * *
GCT GAC AAA AGT AAA GTA AAA TTA ACA ATT TCT GAC GAT CTA GGT CAA
CGA CTG TTT TCA TTT CAT TTT AAT TGT TAA AGA CTG CTA GAT CCA GTT
Ala Asp Lys Ser Lys Val Lys Leu Thr Ile Ser Asp Asp Leu Gly Gln>

    290     300     310     320     330
* * * * *
ACC ACA CTT GAA GTT TTC AAA GAA GAT GGC AAA ACA CTA GTA TCA AAA
TGG TGT GAA CTT CAA AAG TTT CTT CTA CCG TTT TGT GAT CAT AGT TTT
Thr Thr Leu Glu Val Phe Lys Glu Asp Gly Lys Thr Leu Val Ser Lys>

     340     350     360     370     380
* * * * *
AAA GTA ACT TCC AAA GAC AAG TCA TCA ACA GAA GAA AAA TTC AAT GAA
TTT CAT TGA AGG TTT CTG TTC AGT AGT TGT CTT CTT TTT AAG TTA CTT
Lys Val Thr Ser Lys Asp Lys Ser Ser Thr Glu Glu Lys Phe Asn Glu>

     390     400     410     420     430
* * * * *
AAA GGT GAA GTA TCT GAA AAA ATA ATA ACA AGA GCA GAC GGA ACC AGA
TTT CCA CTT CAT AGA CTT TTT TAT TAT TGT TCT CGT CTG CCT TGG TCT
Lys Gly Glu Val Ser Glu Lys Ile Ile Thr Arg Ala Asp Gly Thr Arg>

```

FIG. 12A

```

      440          450          460          470          480
      *          *          *          *          *
CTT GAA TAC ACA GGA ATT AAA AGC GAT GGA TCT GGA AAA GCT AAA GAG
GAA CTT ATG TGT CCT TAA TTT TCG CTA CCT AGA CCT TTT CGA TTT CTC
Leu Glu Tyr Thr Gly Ile Lys Ser Asp Gly Ser Gly Lys Ala Lys Glu>

      490          500          510          520
      *          *          *          *          *
ATT TTA AAA GGC TAT GTT CTT GAA GGA ACT CTA ACT GCT GAA AAA ACA
CAA AAT TTT CCG ATA CAA GAA CTT CCT TGA GAT TGA CGA CTT TTT TGT
Val Leu Lys Gly Tyr Val Leu Glu Gly Thr Leu Thr Ala Glu Lys Thr>

530          540          550          560          570
      *          *          *          *          *
ACA TGG GTG GTT AAA GAA GGA ACT GTT ACT TTA AGC AAA AAT ATT TCA
TGT AAC CAC CAA TTT CTT CCT TGA CAA TGA AAT TCG TTT TTA TAA AGT
Thr Leu Val Val Lys Glu Gly Thr Val Thr Leu Ser Lys Asn Ile Ser>

      580          590          600          610          620
      *          *          *          *          *
AAA TCT GGG GAA GTT TCA GTT GAA CTT AAT GAC ACT GAC AGT AGT GCT
TTT AGA CCC CTT CAA AGT CAA CTT GAA TTA CTG TGA CTG TCA TCA CGA
Lys Ser Gly Glu Val Ser Val Glu Leu Asn Asp Thr Asp Ser Ser Ala>

      630          640          650          660          670
      *          *          *          *          *
GCT ACT AAA AAA ACT GCA GCT TGG AAT TCA AAA ACT TCC ACT TTA ACA
CGA TGA TTT TTT TGA CGT CGA ACC TTA AGT TTT TGA AGG TGA AAT TGT
Ala Thr Lys Lys Thr Ala Ala Trp Asn Ser Lys Thr Ser Thr Leu Thr>

      680          690          700          710          720
      *          *          *          *          *
ATT AGT GTG AAT AGC CAA AAA ACC AAA AAC CTT GTA TTC ACA AAA GAA
TAA TCA CAC TTA TCG GTT TTT TGG TTT TTG GAA CAT AAG TGT TTT CTT
Ile Ser Val Asn Ser Gln Lys Thr Lys Asn Leu Val Phe Thr Lys Glu>

      730          740          750          760
      *          *          *          *          *
GAC ACA ATA ACA GTA CAA AAA TAC GAC TCA GCA GGC ACC AAT CTA GAA
CTG TGT TAT TGT CAT GTT TTT ATG CTG AGT CGT CCG TGG TTA GAT CTT
Asp Thr Ile Thr Val Gln Lys Tyr Asp Ser Ala Gly Thr Asn Leu Glu>

770          780          790          800          810
      *          *          *          *          *
GGC AAA GCA GTC GAA ATT ACA ACA CTT AAA GAA CTT AAA AAC GCT TTA
CCG TTT CGT CAG CTT TAA TGT TGT GAA TTT CTT GAA TTT TTG CGA AAT
Gly Lys Ala Val Glu Ile Thr Thr Leu Lys Glu Leu Lys Asn Ala Leu>

      820
      *
AAA TAA
TTT ATT
Lys ***>

```

FIG. 12B

```

      10          20          30          40
      *          *          *          *
ATG AAA AAA TAT TTA TTG GGA ATA GGT CTA ATA TTA GCC TTA ATA GCA
TAC TTT TTT ATA AAT AAC CCT TAT CCA GAT TAT AAT CGG AAT TAT CGT
Met Lys Lys Tyr Leu Leu Gly Ile Gly Leu Ile Leu Ala Leu Ile Ala>

      50          60          70          80          90
      *          *          *          *          *
TGT AAG CAA AAT GTT AGC AGC CTT GAC GAG AAA AAC AGC GTT TCA GTA
ACA TTC GTT TTA CAA TCG TCG GAA CTG CTC TTT TTG TCG CAA AGT CAT
Cys Lys Gln Asn Val Ser Ser Leu Asp Gln Lys Asn Ser Val Ser Val>

     100          110          120          130          140
      *          *          *          *          *
GAT TTG CCT GGT GAA ATG AAA GTT CTT GTA AGC AAA GAA AAA AAC AAA
CTA AAC GGA CCA CTT TAC TTT CAA GAA CAT TCG TTT CTT TTT TTG TTT
Asp Leu Pro Gly Glu Met Lys Val Leu Val Ser Lys Glu Lys Asn Lys>

     150          160          170          180          190
      *          *          *          *          *
GAC GGC AAG TAC GAT CTA ATT GCA ACA GTA GAC AAG CTT GAG CTT AAA
CTG CCG TTC ATG CTA GAT TAA CGT TGT CAT CTG TTC GAA CTC GAA TTT
Asp Gly Lys Tyr Asp Leu Ile Ala Thr Val Asp Lys Leu Glu Leu Lys>

     200          210          220          230          240
      *          *          *          *          *
GGA ACT TCT GAT AAA AAC AAT GGA TCT GGA GTA CTT GAA GGC GTA AAA
CCT TGA AGA CTA TTT TTG TTA CCT AGA CCT CAT GAA CTT CCG CAT TTT
Gly Thr Ser Asp Lys Asn Asn Gly Ser Gly Val Leu Glu Gly Val Lys>

     250          260          270          280
      *          *          *          *          *
GCT GAC AAA AGT AAA GTA AAA TTA ACA ATT TCT GAC GAT CTA GGT CAA
CGA CTG TTT TCA TTT CAT TTT AAT TGT TAA AGA CTG CTA GAT CCA GTT
Ala Asp Lys Ser Lys Val Lys Leu Thr Ile Ser Asp Asp Leu Gly Gln>

    290          300          310          320          330
      *          *          *          *          *
ACC ACA CTT GAA GTT TTC AAA GAA GAT GGC AAA ACA CTA GTA TCA AAA
TGG TGT GAA CTT CAA AAG TTT CTT CTA CCG TTT TGT GAT CAT AGT TTT
Thr Thr Leu Glu Val Phe Lys Glu Asp Gly Lys Thr Leu Val Ser Lys>

     340          350          360          370          380
      *          *          *          *          *
AAA GTA ACT TCC AAA GAC AAG TCA TCA ACA GAA GAA AAA TTC AAT GAA
TTT CAT TGA AGG TTT CTG TTC AGT AGT TGT CTT CTT TTT AAG TTA CTT
Lys Val Thr Ser Lys Asp Lys Ser Ser Thr Glu Glu Lys Phe Asn Glu>

```

FIG. 13A

```

      390          400          410          420          430
      *          *          *          *          *
AAA GGT GAA GTA TCT GAA AAA ATA ATA ACA AGA GCA GAC GGA ACC AGA
TTT CCA CTT CAT AGA CTT TTT TAT TAT TGT TCT CGT CTG CCT TGG TCT
Lys Gly Glu Val Ser Glu Lys Ile Ile Thr Arg Ala Asp Gly Thr Arg>

      440          450          460          470          480
      *          *          *          *          *
CTT GAA TAC ACA GGA ATT AAA AGC GAT GGA TCT GGA AAA GCT AAA GAG
GAA CTT ATG TGT CCT TAA TTT TCG CTA CCT AGA CCT TTT CGA TTT CTC
Leu Glu Tyr Thr Gly Ile Lys Ser Asp Gly Ser Gly Lys Ala Lys Glu>

      490          500          510          520
      *          *          *          *          *
GTT TTA AAA GGC TAT GTT CTT GAA GGA ACT CTA ACT GCT GAA AAA ACA
CAA AAT TTT CCG ATA CAA GAA CTT CCT TGA GAT TGA CGA CTT TTT TGT
Val Leu Lys Gly Tyr Val Leu Glu Gly Thr Leu Thr Ala Glu Lys Thr>

530          540          550          560          570
      *          *          *          *          *
ACA TTG GTG GTT AAA GAA GGA ACT GTT ACT TTA AGC AAA AAT ATT TCA
TGT AAC CAC CAA TTT CTT CCT TGA CAA TGA AAT TCG TTT TTA TAA AGT
Thr Leu Val Val Lys Glu Gly Thr Val Thr Leu Ser Lys Asn Ile Ser>

      580          590          600          610          620
      *          *          *          *          *
AAA TCT GGG GAA GTT TCA GTT GAA CTT AAT GAC ACT GAC AGT AGT GCT
TTT AGA CCC CTT CAA AGT CAA CTT GAA TTA CTG TGA CTG TCA TCA CGA
Lys Ser Gly Glu Val Ser Val Glu Leu Asn Asp Thr Asp Ser Ser Ala>

      630          640          650          660          670
      *          *          *          *          *
GCT ACT AAA AAA ACT GCA GCT TGG AAT GCA GGC ACT TCA ACT TTA ACA
CGA TGA TTT TTT TGA CGT CGA ACC TTA CGT CCG TGA AGT TGA AAT TGT
Ala Thr Lys Lys Thr Ala Ala Trp Asn Ala Gly Thr Ser Thr Leu Thr>

      680          690          700          710          720
      *          *          *          *          *
ATT ACT GTA AAC AAC AAA AAA ACT AAA GCC CTT GTA TTT ACA AAA CAA
TAA TGA CAT TTG TTG TTT TTT TGA TTT CGG GAA CAT AAA TGT TTT GTT
Ile Thr Val Asn Asn Lys Lys Thr Lys Ala Leu Val Phe Thr Lys Gln>

      730          740          750          760
      *          *          *          *          *
GAC ACA ATT ACA TCA CAA AAA TAC GAC TCA GCA GGA ACC AAC TTG GAA
CTG TGT TAA TGT AGT GTT TTT ATG CTG AGT CGT CCT TGG TTG AAC CTT
Asp Thr Ile Thr Ser Gln Lys Tyr Asp Ser Ala Gly Thr Asn Leu Glu>

```

FIG. 13B

```
770          780          790          800          810
*          *          *          *          *
GGC ACA GCA GTC GAA ATT AAA ACA CTT GAT GAA CTT AAA AAC GCT TTA
CCG TGT GGT CAG CTT TAA TTT TGT GAA CTA CTT GAA TTT TTG CGA AAT
Gly Thr Ala Val Glu Ile Lys Thr Leu Asp Glu Leu Lys Asn Ala Leu>
```

```
AGA
TCT
Arg>
```

FIG. 13C

```

      10          20          30          40
      *          *          *          *
ATG AAA AAA TAT TTA TTG GGA ATA GGT CTA ATA TTA GCC TTA ATA GCA
TAC TTT TTT ATA AAT AAC CCT TAT CCA GAT TAT AAT CGG AAT TAT CGT
Met Lys Lys Tyr Leu Leu Gly Ile Gly Leu Ile Leu Ala Leu Ile Ala>

      50          60          70          80          90
      *          *          *          *          *
TGT AAG CAA AAT GTT AGC AGC CTT GAT GAA AAA AAT AGC GTT TCA GTA
ACA TTC GTT TTA CAA TCG TCG GAA CTA CTT TTA TTA TCG CAA AGT CAT
Cys Lys Gln Asn Val Ser Ser Leu Asp Glu Lys Asn Ser Val Ser Val>

     100          110          120          130          140
      *          *          *          *          *
GAT TTA CCT GGT GGA ATG ACA GTT CTT GTA AGT AAA GAA AAA GAC AAA
CTA AAT GGA CCA CCT TAC TGT CAA GAA CAT TCA TTT CTT TTT CTG TTT
Asp Leu Pro Gly Gly Met Thr Val Leu Val Ser Lys Glu Lys Asp Lys>

     150          160          170          180          190
      *          *          *          *          *
GAC GGT AAA TAC AGT CTA GAG GCA ACA GTA GAC AAG CTT GAG CTT AAA
CTG CCA TTT ATG TCA GAT CTC CGT TGT CAT CTG TTC GAA CTC GAA TTT
Asp Gly Lys Tyr Ser Leu Glu Ala Thr Val Asp Lys Leu Glu Leu Lys>

     200          210          220          230          240
      *          *          *          *          *
GGA ACT TCT GAT AAA AAC AAC GGT TCT GGA ACA CTT GAA GGT GAA AAA
CCT TGA AGA CTA TTT TTG TTG CCA AGA CCT TGT GAA CTT CCA CTT TTT
Gly Thr Ser Asp Lys Asn Asn Gly Ser Gly Thr Leu Glu Gly Glu Lys>

     250          260          270          280
      *          *          *          *          *
ACT GAC AAA AGT AAA GTA AAA TTA ACA ATT GCT GAT GAC CTA AGT CAA
TGA CTG TTT TCA TTT CAT TTT AAT TGT TAA CGA CTA CTG GAT TCA GTT
Thr Asp Lys Ser Lys Val Lys Leu Thr Ile Ala Asp Asp Leu Ser Gln>

    290          300          310          320          330
      *          *          *          *          *
ACT AAA TTT GAA ATT TTC AAA GAA GAT GCC AAA ACA TTA GTA TCA AAA
TGA TTT AAA CTT TAA AAG TTT CTT CTA CGG TTT TGT AAT CAT AGT TTT
Thr Lys Phe Glu Ile Phe Lys Glu Asp Ala Lys Thr Leu Val Ser Lys>

     340          350          360          370          380
      *          *          *          *          *
AAA GTA ACC CTT AAA GAC AAG TCA TCA ACA GAA GAA AAA TTC AAC GAA
TTT CAT TGG GAA TTT CTG TTC AGT AGT TGT CTT CTT TTT AAG TTG CTT
Lys Val Thr Leu Lys Asp Lys Ser Ser Thr Glu Glu Lys Phe Asn Glu>

```

FIG. 14A

```

      390          400          410          420          430
      *          *          *          *          *
AAG GGT GAA ACA TCT GAA AAA ACA ATA GTA AGA GCA AAT GGA ACC AGA
TTC CCA CTT TGT AGA CTT TTT TGT TAT CAT TCT CGT TTA CCT TGG TCT
Lys Gly Glu Thr Ser Glu Lys Thr Ile Val Arg Ala Asn Gly Thr Arg>

      440          450          460          470          480
      *          *          *          *          *
CTT GAA TAC ACA GAC ATA AAA AGC GAT GGA TCC GGA AAA GCT AAA GAA
GAA CTT ATG TGT CTG TAT TTT TCG CTA CGT AGG-CCT TTT CGA TTT CTT
Leu Glu Tyr Thr Asp Ile Lys Ser Asp Gly Ser Gly Lys Ala Lys Glu>

      490          500          510          520
      *          *          *          *          *
GTT TTA AAA GAC TTT ACT CTT GAA GGA ACT CTA GCT GCT GAC GGC AAA
CAA AAT TTT CTG AAA TGA GAA CTT CCT TGA GAT CGA CGA CTG CCG TTT
Val Leu Lys Asp Phe Thr Leu Glu Gly Thr Leu Ala Ala Asp Gly Lys>

530          540          550          560          570
      *          *          *          *          *
ACA ACA TTG AAA GTT ACA GAA GGC ACT GTT GTT TTA AGC AAG ATT TCA
TGT TGT AAC TTT CAA TGT CTT CCG TGA CAA CAA AAT TCG TTC TAA AGT
Thr Thr Leu Lys Val Thr Glu Gly Thr Val Val Leu Ser Lys Ile Ser>

      580          590          600          610          620
      *          *          *          *          *
AAA TCT GGG GAA GTT TCA GTT GAA CTT AAT GAC ACT GAC AGT AGT GCT
TTT AGA CCC CTT CAA AGT CAA CTT GAA TTA CTG TGA CTG TCA TCA CGA
Lys Ser Gly Glu Val Ser Val Glu Leu Asn Asp Thr Asp Ser Ser Ala>

      630          640          650          660          670
      *          *          *          *          *
GCT ACT AAA AAA ACT GCA GCT TGG AAT TCA AAA ACT TCC ACT TTA ACA
CGA TGA TTT TTT TGA CGT CGA ACC TTA AGT TTT TGA AGG TGA AAT TGT
Ala Thr Lys Lys Thr Ala Ala Trp Asn Ser Lys Thr Ser Thr Leu Thr>

      680          690          700          710          720
      *          *          *          *          *
ATT AGT GTG AAT AGC CAA AAA ACC AAA AAC CTT GTA TTC ACA AAA GAA
TAA TCA CAC TTA TCG GTT TTT TGG TTT TTG GAA CAT AAG TGT TTT CTT
Ile Ser Val Asn Ser Gln Lys Thr Lys Asn Leu Val Phe Thr Lys Glu>

      730          740          750          760
      *          *          *          *          *
GAC ACA ATA ACA GTA CAA AAA TAC GAC TCA GCA GGC ACC AAT CTA GAA
CTG TGT TAT TGT CAT GTT TTT ATG CTG AGT CGT CCG TGG TTA GAT CTT
Asp Thr Ile Thr Val Gln Lys Tyr Asp Ser Ala Gly Thr Asn Leu Glu>

```

FIG. 14B

```
770          780          790          800          810
  *          *          *          *          *          *
GGC AAA GCA GTC GAA ATT ACA ACA CTT AAA GAA CTT AAA AAC GCT TTA
CCG TTT CGT CAG CTT TAA TGT TGT GAA TTT CTT GAA TTT TTG CGA AAT
Gly Lys Ala Val Glu Ile Thr Thr Leu Lys Glu Leu Lys Asn Ala Leu>
```

```
820
  *
AAA TAA
TTT ATT
Lys ***>
```

FIG. 14C

```

      10          20          30          40
      *          *          *          *
ATG AAA AAA TAT TTA TTG GGA ATA GGT CTA ATA TTA GCC TTA ATA GCA
TAC TTT TTT ATA AAT AAC CCT TAT CCA GAT TAT AAT CGG AAT TAT CGT
Met Lys Lys Tyr Leu Leu Gly Ile Gly Leu Ile Leu Ala Leu Ile Ala>

      50          60          70          80          90
      *          *          *          *          *
TGT AAG CAA AAT GTT AGC AGC CTT GAT GAA AAA AAT AGC GTT TCA GTA
ACA TTC GTT TTA CAA TCG TCG GAA CTA GTT TTT TTA TCG CAA AGT CAT
Cys Lys Gln Asn Val Ser Ser Leu Asp Glu Lys Asn Ser Val Ser Val>

     100         110         120         130         140
     *          *          *          *          *
GAT TTA CCT GGT GGA ATG ACA GTT CTT GTA AGT AAA GAA AAA GAC AAA
CTA AAT GGA CCA CCT TAC TGT CAA GAA GAT TCA TTT CTT TTT CTG TTT
Asp Leu Pro Gly Gly Met Thr Val Leu Val Ser Lys Glu Lys Asp Lys>

     150         160         170         180         190
     *          *          *          *          *
GAC GGT AAA TAC AGT CTA GAG GCA ACA GTA GAC AAG CTT GAG CTT AAA
CTG CCA TTT ATG TCA GAT CTC CGT TGT CAT CTG TTC GAA CTC GAA TTT
Asp Gly Lys Tyr Ser Leu Glu Ala Thr Val Asp Lys Leu Glu Leu Lys>

     200         210         220         230         240
     *          *          *          *          *
GGA ACT TCT GAT AAA AAC AAC GGT TCT GGA ACA CTT GAA GGT GAA AAA
CCT TGA AGA CTA TTT TTG TTG CCA AGA CCT TGT GAA CTT CCA CTT TTT
Gly Thr Ser Asp Lys Asn Asn Gly Ser Gly Thr Leu Glu Gly Glu Lys>

     250         260         270         280
     *          *          *          *          *
ACT GAC AAA AGT AAA GTA AAA TTA ACA ATT GCT GAT GAC CTA AGT CAA
TGA CTG TTT TCA TTT CAT TTT AAT TGT TAA CGA CTA CTG GAT TCA GTT
Thr Asp Lys Ser Lys Val Lys Leu Thr Ile Ala Asp Asp Leu Ser Gln>

    290         300         310         320         330
     *          *          *          *          *
ACT AAA TTT GAA ATT TTC AAA GAA GAT GCC AAA ACA TTA GTA TCA AAA
TGA TTT AAA CTT TAA AAG TTT CTT CTA CGG TTT TGT AAT CAT AGT TTT
Thr Lys Phe Glu Ile Phe Lys Glu Asp Ala Lys Thr Leu Val Ser Lys>

     340         350         360         370         380
     *          *          *          *          *
AAA GTA ACC CTT AAA GAC AAG TCA TCA ACA GAA GAA AAA TTC AAC GAA
TTT CAT TGG GAA TTT CTG TTC AGT AGT TGT CTT CTT TTT AAG TTG CTT
Lys Val Thr Leu Lys Asp Lys Ser Ser Thr Glu Glu Lys Phe Asn Glu>

```

FIG. 15A

```

      390          400          410          420          430
      *           *           *           *           *
AAG GGT GAA ACA TCT GAA AAA ACA ATA GTA AGA GCA AAT GGA ACC AGA
TTC CCA CTT TGT AGA CTT TTT TGT TAT CAT TCT CGT TTA CCT TGG TCT
Lys Gly Glu Thr Ser Glu Lys Thr Ile Val Arg Ala Asn Gly Thr Arg>

      440          450          460          470          480
      *           *           *           *           *
CTT GAA TAC ACA GAC ATA AAA AGC GAT GGA TCC GGA AAA GCT AAA GAA
GAA CTT ATG TGT CTG TAT TTT TCG CTA CCT AGG CCT TTT CGA TTT CTT
Leu Glu Tyr Thr Asp Ile Lys Ser Asp Gly Ser Gly Lys Ala Lys Glu>

      490          500          510          520
      *           *           *           *           *
GTT TTA AAA GAC TTT ACT CTT GAA GGA ACT CTA GCT GCT GAC GGC AAA
CAA AAT TTT CTG AAA TGA GAA CTT CCT TGA GAT CGA CGA CTG CCG TTT
Val Leu Lys Asp Phe Thr Leu Glu Gly Thr Leu Ala Ala Asp Gly Lys>

530          540          550          560          570
      *           *           *           *           *
ACA ACA TTG AAA GTT ACA GAA GGC ACT GTT GTT TTA AGC AAG ATT TCA
TGT TGT AAC TTT CAA TGT CTT CCG TGA CAA CAA AAT TCG TTC TAA AGT
Thr Thr Leu Lys Val Thr Glu Gly Thr Val Val Leu Ser Lys Ile Ser>

      580          590          600          610          620
      *           *           *           *           *
AAA TCT GGG GAA GTT TCA GTT GAA CTT AAT GAC ACT GAC AGT AGT GCT
TTT AGA CCC CTT CAA AGT CAA CTT GAA TTA CTG TGA CTG TCA TCA CGA
Lys Ser Gly Glu Val Ser Val Glu Leu Asn Asp Thr Asp Ser Ser Ala>

      630          640          650          660          670
      *           *           *           *           *
GCT ACT AAA AAA ACT GCA GCT TGG AAT TCA AAA ACT TCC ACT TTA ACA
CGA TGA TTT TTT TGA CGT CGA ACC TTA AGT TTT TGA AGG TGA AAT TGT
Ala Thr Lys Lys Thr Ala Ala Trp Asn Ser Lys Thr Ser Thr Leu Thr>

      680          690          700          710          720
      *           *           *           *           *
ATT AGT GTG AAT AGC CAA AAA ACC AAA AAC CTT GTA TTC ACA AAA GAA
TAA TCA CAC TTA TCG GTT TTT TGG TTT TTG GAA CAT AAG TGT TTT CTT
Ile Ser Val Asn Ser Gln Lys Thr Lys Asn Leu Val Phe Thr Lys Glu>

      730          740          750          760
      *           *           *           *           *
GAC ACA ATA ACA GTA CAA AAA TAC GAC TCA GCA GGC ACC AAT CTA GAA
CTG TGT TAT TGT CAT GTT TTT ATG CTG AGT CGT CCG TGG TTA GAT CTT
Asp Thr Ile Thr Val Gln Lys Tyr Asp Ser Ala Gly Thr Asn Leu Glu>

```

FIG. 15B

```
770          780          790          800          810
  *          *          *          *          *          *
GGC AAA GCA GTC GAA ATT ACA ACA CTT AAA GAA CTT AAA AAC GCT TTA
CCG TTT CGT CAG CTT TAA TGT TGT GAA TTT CTT GAA TTT TTG CGA AAT
Gly Lys Ala Val Glu Ile Thr Thr Leu Lys Glu Leu Lys Asn Ala Leu>
```

```
820
  *
AAA TAA
TTT ATT
Lys ***>
```

FIG. 15C

```

      10          20          30          40
      *          *          *          *
ATG AAA AAA TAT TTA TTG GGA ATA GGT CTA ATA TTA GCC TTA ATA GCA
TAC TTT TTT ATA AAT AAC CCT TAT CCA GAT TAT AAT CGG AAT TAT CGT
Met Lys Lys Tyr Leu Leu Gly Ile Gly Leu Ile Leu Ala Leu Ile Ala>

      50          60          70          80          90
      *          *          *          *          *
TGT AAG CAA AAT GTT AGC AGC CTT GAC GAG AAA AAC AGC GTT TCA GTA
ACA TTC GTT TTA CAA TCG TCG GAA CTG CTC TTT TTG TCG CAA AGT CAT
Cys Lys Gln Asn Val Ser Ser Leu Asp Glu Lys Asn Ser Val Ser Val>

     100          110          120          130          140
      *          *          *          *          *
GAT TTG CCT GGT GAA ATG AAA GTT CTT GTA AGC AAA GAA AAA AAC AAA
CTA AAC GGA CCA CTT TAC TTT CAA GAA CAT TCG TTT CTT TTT TTG TTT
Asp Leu Pro Gly Glu Met Lys Val Leu Val Ser Lys Glu Lys Asn Lys>

     150          160          170          180          190
      *          *          *          *          *
GAC GGC AAG TAC GAT CTA ATT GCA ACA GTA GAC AAG CTT GAG CTT AAA
CTG CCG TTC ATG CTA GAT TAA CGT TGT CAT CTG TTC GAA CTC GAA TTT
Asp Gly Lys Tyr Asp Leu Ile Ala Thr Val Asp Lys Leu Glu Leu Lys>

     200          210          220          230          240
      *          *          *          *          *
GGA ACT TCT GAT AAA AAC AAT GGA TCT GGA GTA CTT GAA GGC GTA AAA
CCT TGA AGA CTA TTT TTG TTA CCT AGA CCT CAT GAA CTT CCG CAT TTT
Gly Thr Ser Asp Lys Asn Asn Gly Ser Gly Val Leu Glu Gly Val Lys>

     250          260          270          280
      *          *          *          *          *
GCT GAC AAA AGT AAA GTA AAA TTA ACA ATT TCT GAC GAT CTA GGT CAA
CGA CTG TTT TCA TTT CAT TTT AAT TGT TAA AGA CTG CTA GAT CCA GTT
Ala Asp Lys Ser Lys Val Lys Leu Thr Ile Ser Asp Asp Leu Gly Gln>

    290          300          310          320          330
      *          *          *          *          *
ACC ACA CTT GAA GTT TTC AAA GAA GAT GGC AAA ACA CTA GTA TCA AAA
TGG TGT GAA CTT CAA AAG TTT CTT CTA CCG TTT TGT GAT CAT AGT TTT
Thr Thr Leu Glu Val Phe Lys Glu Asp Gly Lys Thr Leu Val Ser Lys>

     340          350          360          370          380
      *          *          *          *          *
AAA GTA ACT TCC AAA GAC AAG TCA TCA ACA GAA GAA AAA TTC AAT GAA
TTT CAT TGA AGG TTT CTG TTC AGT AGT TGT CTT CTT TTT AAG TTA CTT
Lys Val Thr Ser Lys Asp Lys Ser Ser Thr Glu Glu Lys Phe Asn Glu>

```

FIG. 16A

```

      390          400          410          420          430
      *          *          *          *          *
AAA GGT GAA GTA TCT GAA AAA ATA ATA ACA AGA GCA GAC GGA ACC AGA
TTT CCA CTT CAT AGA CTT TTT TAT TAT TGT TCT CGT CTG CCT TGG TCT
Lys Gly Glu Val Ser Glu Lys Ile Ile Thr Arg Ala Asp Gly Thr Arg>

      440          450          460          470          480
      *          *          *          *          *
CTT GAA TAC ACA GGA ATT AAA AGC GAT GGA TCT GGA AAA GCT AAA GAG
GAA CTT ATG TGT CCT TAA TTT TCG CTA CCT AGA CCT TTT CGA TTT CTC
Leu Glu Tyr Thr Gly Ile Lys Ser Asp Gly Ser Gly Lys Ala Lys Glu>

      490          500          510          520
      *          *          *          *          *
GTT TTA AAA GGC TAT GTT CTT GAA GGA ACT CTA ACT GCT GAA AAA ACA
CAA AAT TTT CCG ATA CAA GAA CTT CCT TGA GAT TGA CGA CTT TTT TGT
Val Leu Lys Gly Tyr Val Leu Glu Gly Thr Leu Thr Ala Glu Lys Thr>

530          540          550          560          570
      *          *          *          *          *
ACA TTG GTG GTT AAA GAA GGA ACT GTT ACT TTA AGC AAA AAT ATT TCA
TGT AAC CAC CAA TTT CTT CCT TGA CAA TGA AAT TCG TTT TTA TAA AGT
Thr Leu Val Val Lys Glu Gly Thr Val Thr Leu Ser Lys Asn Ile Ser>

      580          590          600          610          620
      *          *          *          *          *
AAA TCT GGG GAA GTT TCA GTT GAA CTT AAT GAC ACT GAC AGT AGT GCT
TTT AGA CCC CTT CAA AGT CAA CTT GAA TTA CTG TGA CTG TCA TCA CGA
Lys Ser Gly Glu Val Ser Val Glu Leu Asn Asp Thr Asp Ser Ser Ala>

      630          640          650          660          670
      *          *          *          *          *
GCT ACC AAA AAA ACT GCA GCT TGG AAT GAC AGT ACT AGC ACT TTA ACA
CGA TGA TTT TTT TGA CGT CGA ACC TTA CTG TCA TGA TCG TGA AAT TGT
Ala Thr Lys Lys Thr Ala Ala Trp Asn Asp Ser Thr Ser Thr Leu Thr>

      680          690          700          710          720
      *          *          *          *          *
ATT AGT GCT GAC AGC AAA AAA ACT AAA GAT TTG GTG TTC TTA ACA GAT
TAA TCA CGA CTG TCG TTT TTT TGA TTT CTA AAC CAC AAG AAT TGT CTA
Ile Ser Ala Asp Ser Lys Lys Thr Lys Asp Leu Val Phe Leu Thr Asp>

      730          740          750          760
      *          *          *          *          *
GGT ACA ATT ACA GTA CAA CAA TAC AAC ACA GCT GGA ACC AGC CTA GAA
CCA TGT TAA TGT CAT GTT GTT ATG TTG TGT CGA CCT TGG TCG GAT CTT
Gly Thr Ile Thr Val Gln Gln Tyr Asn Thr Ala Gly Thr Ser Leu Glu>

```

FIG. 16B

```
770          780          790          800          810
  *          *          *          *          *
GGA TCA GCA AGT GAA ATT AAA AAT CTT TCA GAG CTT AAA AAC GCT TTA
CCT AGT CGT TCA CTT TAA TTT TTA GAA AGT CTC GAA TTT TTC CGA AAT
Gly Ser Ala Ser Glu Ile Lys Asn Leu Ser Glu Leu Lys Asn Ala Leu>

820
  *
AAA TAA
TTT ATT
Lys ***>
```

FIG. 16C

Sequenzbereich: I bis 822

		10		20		30		40								
Ospa-B31	ATG	AAA	AAA	TAT	TTA	TTG	GGA	ATA	GGT	CTA	ATA	TTA	GCC	TTA	ATA	GCA
	TAC	TTT	TTT	ATA	AAT	AAC	CCT	TAT	CCA	GAT	TAT	AAT	CGG	AAT	TAT	CGT
Ospa-B31 [3288-]		10		20		30		40	>						
Ospa-KA [3288]		10		20		30		40	>						
Ospa-N40 [3276]		10		20		30		40	>						
Ospa-2S7 [3264]		10		20		30		40	>						
Ospa-25015 [2802]		10		20		30		40	>						
Ospa-TRO [2648]		10		20		30		40	>						
Ospa-K48 [2584]		10		20		30		40	>						
Ospa-HE 11 [2580]		10		20		30		40	>						
Ospa-DK29 [2566]		10		20		30		40	>						
Ospa-IP90 [2562]		10		20		30		40	>						
Ospa-BO [2558]		10		20		30		40	>						
Ospa-IP3 [2558]		10		20		30		40	>						
Ospa-PKO [2558]		10		20		30		40	>						
Ospa-ACAI [2556]		10		20		30		40	>						
Ospa-P-GAU [2544]		10		20		30		40	>						
		50		60		70		80		90						
Ospa-B31	TGT	AAG	CAA	AAT	GTT	AGC	AGC	CTT	GAC	GAG	AAA	AAC	AGC	GTT	TCA	GTA
	ACA	TTC	GTT	TTA	CAA	TCG	TCG	GAA	CTG	CTC	TTT	TTG	TCG	CAA	AGT	CAT

FIG. 17A

Ospa-B31 [3288]	50	60	70	80	90	
	>
Ospa-KA [3288]	50	60	70	80	90	
	>
Ospa-N40 [3276]	50	60	70	80	90	
	>
Ospa-257 [3264]	50	60	70	80	90	
	>
Ospa-25015 [2802]	50	60	70	80	90	
	>
Ospa-TRD [2648]	50	60	70	80	90	
	>
Ospa-K48 [2584]	50	60	70	80	90	
	>
Ospa-HE 11 [2580]	50	60	70	80	90	
	>
Ospa-DK29 [2566]	50	60	70	80	90	
	>
Ospa-IP90 [2562]	50	60	70	80	90	
	>
Ospa-BO [2558]	50	60	70	80	90	
	..cc	>
Ospa-IP3 [2558]	50	60	70	80	90	
	..cc	>
Ospa-PKO [2558]	50	60	70	80	90	
	..cc	>
Ospa-ACAI [2556]	50	60	70	80	90	
	..cc	>
Ospa-P-GAU [2544]	50	60	70	80	90	
	..cc	>
	100	110	120	130	140	
Ospa-B31	GAT TTG CCT GGT GAA ATG AAA GTT CTT GTA AGC AAA GAA AAA AAC AAA CTA AAC GGA CCA CTT TAC TTT CAA GAA CAT TCG TTT CTT TTT TTG TTT					
Ospa-B31 [3288]	100	110	120	130	140	
	>
Ospa-KA [3288]	100	110	120	130	140	
	>
Ospa-N40	100	110	120	130	140	

FIG. 17B

[3276]c.....>
Ospa-257	100 110 120 130 140
[3264]c.....>
Ospa-25015	100 110 120 130 140
[2802]g.....>
Ospa-TRO	100 110 120 130 140
[2648]	...a.....g.....>
Ospa-K48	100 110 120 130 140
[2584]	...a...g...c...t...g...>
Ospa-HE 11	100 110 120 130 140
[2580]	...a...g...t...g...>
Ospa-DK29	100 110 120 130 140
[2566]	...a...g...c...t...g...>
Ospa-IP90	100 110 120 130 140
[2562]	...a...g...c...t...g...>
Ospa-BO	100 110 120 130 140
[2558]	...g...t...g...>
Ospa-IP3	100 110 120 130 140
[2558]	...g...t...t...g...>
Ospa-PKO	100 110 120 130 140
[2558]	...g...t...g...>
Ospa-ACAI	100 110 120 130 140
[2556]	...g...t...g...>
Ospa-P-GAD	100 110 120 130 140
[2544]	...g...t...g...>
	150 160 170 180 190
	* * * * *
Ospa-B31	GAC GGC AAG TAC GAT CTA ATT GCA ACA GTA GAC AAG CTT GAG CTT AAA
	CTG CCG TTC ATG CTA GAT TAA CGT TGT CAT CTG TTC GAA CTC GAA TTT
Ospa-B31	150 160 170 180 190
[3288]>
Ospa-KA	150 160 170 180 190
[3288]>
Ospa-N40	150 160 170 180 190
[3276]>
Ospa-257	150 160 170 180 190
[3264]>
Ospa-25015	150 160 170 180 190
[2802]	...ag...g.....>

FIG. 17C

Ospa-TRD [2648]	150	160	170	180	190	
	..t ..t ..a ... ag.g ay	
Ospa-K48 [2584]	150	160	170	180	190	
t ..a ... ag. ... gagy	
Ospa-HE 11 [2580]	150	160	170	180	190	
	..t ..t ..a ... ag.g ay	
Ospa-DK29 [2566]	150	160	170	180	190	
t ..a ... ag. ... gagy	
Ospa-IP90 [2562]	150	160	170	180	190	
	..t ..t ..a ... ag.gy	
Ospa-EO [2558]	150	160	170	180	190	
t ag. ... ag				a... ..B ...>	
Ospa-IP3 [2558]	150	160	170	180	190	
t ag. ... ag				a... ..a ...>	
Ospa-PKO [2558]	150	160	170	180	190	
t ag. ... ag				a... ..a ...>	
Ospa-ACAI [2556]	150	160	170	180	190	
t ag. ... ag				a... ..A ...>	
ospa-P-GAU [2544]	150	160	170	180	190	
t ag. ... ag				a... ..A ...>	
		200	210	220	230	240
Ospa-B31	GGA ACT TCT GAT AAA AAC AAT GGA TCT GCA GTA CTT GAA GGC GTA AAA CCT TGA AGA CTA TTT TTG TTA CCT AGA CCT CAT GAA CTT CCG CAT TTT					
Ospa-B31 [3288]	200	210	220	230	240	
>	
Ospa-XA [3288]	200	210	220	230	240	
>	
Ospa-N40 [3276]	200	210	220	230	240	
>	
Ospa-ZS7 [3264]	200	210	220	230	240	
>	
Ospa-25015 [2802]	200	210	220	230	240	
ag...g>	
Ospa-TRD [2648]	200	210	220	230	240	
g...c ..tac... ..E ..a... ..>	
Ospa-K48 [2584]	200	210	220	230	240	
c ..tac... ..t ..a... ..>	

FIG. 17D

Ospa-HE 11 [2580]	200	210	220	230	240
c...	...ac...	...t...	...a...>
Ospa-DK29 [2566]	200	210	220	230	240
c...	...ac...	...t...	...a...>
Ospa-IP90 [2562]	200	210	220	230	240
c...	...ac...	...t...	...a...>
Ospa-BQ [2558]	200	210	220	230	240
g...	...g...	...t...	...ac...>
OSPA-IP3 [2558]	200	210	220	230	240
g...	...g...	...t...	...ac...>
Ospa-FKO [2558]	200	210	220	230	240
g...	...g...	...t...	...ac...>
Ospa-ACAI [2556]	200	210	220	230	240
g...	...g...	...t...	...ac...>
ospa-P-GAU [2544]	200	210	220	230	240
g...	...g...	...t...	...ac...>
	250	260	270	280	
Ospa-B31	GCT GAC AAA AGT AAA GTA AAA TTA ACA ATT TCT GAC GAT CTA GGT CAA				
	CGA CTG TTT TCA TTT CAT TTT AAT TGT TAA AGA CTG CTA GAT CCA GTT				
Ospa-B31 [3288]	250	260	270	280	
Ospa-KA [3288]	250	260	270	280	
Ospa-N40 [3276]	250	260	270	280	
Ospa-Z57 [3264]	250	260	270	280	
Ospa-25015 [2802]	250	260	270	280	
	...c...	...g...	...a...	...c...	...ac...>
Ospa-TRO [2648]	250	260	270	280	
	t...	...c...	...a...	...a...	...a...>
Ospa-K48 [2584]	250	260	270	280	
	a...	...g...	...t...	...c...	...a...>
Ospa-HE 11 [2580]	250	260	270	280	
	a...	...g...	...g...	...a...	...a...>
Ospa-DK29 [2566]	250	260	270	280	
	a...	...c...	...g...	...t...	...c...
Ospa-IP90	250	260	270	280	

FIG. 17E

Ospa-PKO [2558]	290	300	310	320	330	
	...	t.c ... c..	t.. .gg.>	
Ospa-ACAI [2556]	290	300	310	320	330	
	...	t.c ... c..	t.. .gg.>	
Ospa-P-GAU [2544]	290	300	310	320	330	
	...	t.c ... c.. .a	t.. .gg.>	
		340	350	360	370	380
		*	*	*	*	*
Ospa-B31	AAA GTA ACT TCC AAA GAC AAG TCA TCA ACA GAA GAA AAA TTC AAT GAA					
	TTT CAT TGA AGG TTT CTG TTC AGT AGT TGT CTT CTT TTT AAG TTA CTT					
Ospa-B31 [3288]	340	350	360	370	380	

Ospa-KA [3288]	340	350	360	370	380	

Ospa-N40 [3276]	340	350	360	370	380	

Ospa-ZS7 [3264]	340	350	360	370	380	

Ospa-25015 [2802]	340	350	360	370	380	
	...	ag.ttg>	
Ospa-TRO [2648]	340	350	360	370	380	
a. .ttt.>	..c .c.>	
Ospa-K48 [2584]	340	350	360	370	380	
c cttc>	
Ospa-HE 11 [2580]	340	350	360	370	380	
c cttc>	
Ospa-DK29 [2566]	340	350	360	370	380	
c cttc .g.>	
Ospa-IP90 [2562]	340	350	360	370	380	
c cttc .c.>	
Ospa-BO [2558]	340	350	360	370	380	
g. .ta a..ttg>	..c>	
Ospa-IP3 [2558]	340	350	360	370	380	
g. .ta a..ttg>	..c>	
Ospa-PKO [2558]	340	350	360	370	380	
g. .ta a..ttg>	..c>	
Ospa-ACAI [2556]	340	350	360	370	380	
g. .ta a..ttg>	..c>	

FIG. 17G

```

Ospa-P-GAU      340      350      360      370      380
[ 2544 ]      ... ..g. .t .g. .... .a a. .... .t ... .tg ... ..>

Ospa-B31      *      *      *      *      *
AAA GGT GAA GTA TCT GAA AAA ATA ATA ACA AGA GCA GAC GGA ACC AGA
TTT CCA CTT CAT AGA CTT TTT TAT TAT TGT TCT CGT CTG CCT TGG TCT

Ospa-B31      390      400      410      420      430
[ 3288 ]      ... ..>

Ospa-KA      390      400      410      420      430
[ 3288 ]      ... ..>

Ospa-N40      390      400      410      420      430
[ 3276 ]      ... ..>

Ospa-2S7      390      400      410      420      430
[ 3264 ]      ... ..>

Ospa-25015     390      400      410      420      430
[ 2802 ]      ... .c ... t. gt. .... .g g. .... .a. .... .t.>

Ospa-TRO      390      400      410      420      430
[ 2648 ]      ... ..t. .... .c. .... ct. ... ..a. .... .g>

Ospa-K48      390      400      410      420      430
[ 2584 ]      .g ... ..ac. .... .c. .... gt. .... a.t ... ..>

Ospa-HE 12    390      400      410      420      430
[ 2580 ]      .g ... ..a. .... .c. .... gt. .... a.t ... ..>

Ospa-DK29     390      400      410      420      430
[ 2566 ]      .g ... ..ac. .... .c. .... gt. .... a.t ... ..>

Ospa-IP90     390      400      410      420      430
[ 2562 ]      .g ... ..c. .... .c. .... gt. .... a.t ... ..>

Ospa-BO      390      400      410      420      430
[ 2558 ]      ... ..t.g ... .c. .... .cc .g ... ..a. a.t ... ..a.>

Ospa-IP3      390      400      410      420      430
[ 2558 ]      ... ..t.g ... .c. .... .cc .g ... ..a. a.t ... ..a.>

Ospa-PKO      390      400      410      420      430
[ 2558 ]      ... ..t.g ... .c. .... .cc .g ... ..a. a.t ... ..a.>

Ospa-ACAI     390      400      410      420      430
[ 2556 ]      ... ..t.g ... .c. .... .cc .g ... ..a. a.t ... ..a.>

Ospa-P-GAU     390      400      410      420      430
[ 2544 ]      ... ..t.g ... .c. .... .cc .g ... ..a. a.t ... ..a.>

Ospa-B31      *      *      *      *      *
CTT GAA TAC ACA GGA ATT AAA AGC GAT GGA TCT GGA AAA GCT AAA GAG

```

FIG. 17H

	GAA	CTT	ATG	TGT	CCT	TAA	TTT	TGG	CTA	CCT	AGA	CCT	TTT	CGA	TTT	CTC
Ospa-B31 [3288]			440			450			460				470			480
Ospa-KA [3288]			440			450			460				470			480
Ospa-N40 [3276]			440			450			460				470			480
Ospa-ZS7 [3264]			440			450			460				470			480
Ospa-25015 [2802]			440			450			460				470			480
Ospa-TRD [2648]			440			450			460			a.c	470			480
Ospa-K48 [2584]			440			450			460				470			480
Ospa-HE 11 [2580]			440			450			460			aa. a.c	470			480
Ospa-DK29 [2566]			440			450			460				470			480
Ospa-IP90 [2562]			440			450			460			aa. a.c	470			480
Ospa-BO [2558]			440			450			460				470			480
Ospa-IP3 [2558]			440			450			460				470			480
Ospa-PKO [2558]			440			450			460				470			480
Ospa-ACAI [2556]			440			450			460				470			480
Ospa-P-GAU [2544]			440			450			460				470			480
			490			500			510				520			
Ospa-B31	GTT	TTA	AAA	GGC	TAT	GTT	CTT	GAA	GGA	ACT	CTA	ACT	GCT	GAA	AAA	ACA
	CAA	AAT	TTT	CCG	ATA	CAA	GAA	CTT	CCT	TGA	GAT	TGA	CGA	CTT	TTT	TGT
Ospa-B31 [3288]			490			500			510				520			
Ospa-KA [3288]			490			500			510				520			

FIG. 17I

Ospa-N40 [3276]	490	500	510	520	
	>
Ospa-ZS7 [3264]	490	500	510	520	
	...	a..	...	t..	>
Ospa-2501S [2802]	490	500	510	520	
	ac. ...	aa	g..>
Ospa-TRQ. [2648]	490	500	510	520	
	.c. ...	a. .t. .c.	g.. .c .c ...	>
				cgg	
Ospa-K48 [2584]	490	500	510	520	530
	...	a. .t. ac.	g..c ...	>
				cgg	
Ospa-HE 11 [2580]	490	500	510	520	530
	...	a. .t. ac.	g..c ...	>
				cgg	
Ospa-DK29 [2566]	490	500	510	520	530
	...	a. .t. ac.	g..c ...	>
				cgg	
Ospa-IP90 [2562]	490	500	510	520	530
	...	a. .t. .c.	g..c ...	>
Ospa-B0 [2558]	490	500	510	520	
	...	aa. .t. ac. ...	aa g.. g.. aa. .t	.. gt.>	
Ospa-IP3 [2558]	490	500	510	520	
	...	aa. .t. ac. ...	aa g.. g.. aa. .t	.. gt.>	
Ospa-PK0 [2558]	490	500	510	520	
	...	aa. .t. ac. ...	aa g.. g.. aa. .t	.. gt.>	
Ospa-ACAI [2556]	490	500	510	520	
	...	aa. .t. ac. ...	aa g.. g.. aa. .t	.. gt.>	
ospa-P-GAD [2544]	490	500	510	520	
	...	aa g. .t. ac. ...	aa g.. g.. aa. .t	.. gt.>	
	530	540	550	560	570
	*	*	*	*	*
Ospa-B31	ACA TTG GTG GTT AAA GAA GGA ACT GTT ACT TTA AGC AAA AAT A TT TCA				
	TGT AAC CAC CAA TTT CTT CCT TGA CAA TCA AAT TCG TTT TTA T AA AGT				
Ospa-B31 [3288]	530	540	550	560	570
	>
Ospa-KA	530	540	550	560	570

FIG. 17J

Ospa-K48 [2584]	630	640	650	660	670

Ospa-HE 11 [2580]	630	640	650	660	670

Ospa-DK29 [2566]	630	640	650	660	670

Ospa-IP90 [2562]	630	640	650	660	670

Ospa-B0 [2558]	630	640	650	660	670

Ospa-IP3 [2558]	630	640	650	660	670

Ospa-FK0 [2558]	630	640	650	660	670

Ospa-ACAI [2556]	630	640	650	660	670

Ospa-P-GAU [2544]	630	640	650	660	670

	680	690	700	710	720
	*	*	*	*	*
Ospa-B31	ATT ACT GTA AAC AGT AAA AAA ACT AAA GAC CTT GTG TTT ACA AAA GAA				
	TAA TGA CAT TTG TCA TTT TTT TGA TTT CTG GAA CAC AAA TGT TTT CTT				
Ospa-B31 [3288]	680	690	700	710	720

Ospa-KA [3288]	680	690	700	710	720

Ospa-N40 [3276]	680	690	700	710	720

Ospa-ZS7 [3264]	680	690	700	710	720

Ospa-25015 [2802]	680	690	700	710	720

Ospa-TRO [2648]	680	690	700	710	720

Ospa-K48 [2584]	680	690	700	710	720

Ospa-HE 11 [2580]	680	690	700	710	720

Ospa-DK29	680	690	700	710	720

FIG. 17M

```

[ 2566 ] . . . .g. .g .t .c c. . . .c . . . a. . . .a .c . . . . .>
OspA-IP90      680      690      700      710      720
[ 2562 ] . . . .g. .g .t .c cg. . . .c . . . a. . . .a .c . . . . .>
OspA-BO      680      690      700      710      720
[ 2558 ] . . . .g. .t . . .c . . . . .c. c.a . . . . .t . . . c.>
OSPA-IP3      680      690      700      710      720
[ 2558 ] . . . .g. .t . . . . . . . . .c. c.a . . . . .t . . . c.>
OspA-YKO      680      690      700      710      720
[ 2558 ] . . . .g. .t . . .c . . . . .c. c.a . . . . .t . . . c.>
OspA-ACAT     680      690      700      710      720
[ 2556 ] . . . .g. .t . . .c . . . . .c. c.a . . . . .t . . . c.>
ospA-P-GAU    680      690      700      710      720
[ 2544 ] . . . .g. .t . . .c . . . . .c. c.a . . . . .t . . . c.>

          730      740      750      760
OspA-B31 AAC ACA ATT ACA GTA CAA CAA TAC GAC TCA AAT GGC ACC AAA TTA GAG
          TTE TGT TAA TGT CAT GTT GTT ATG CTG AGT TTA CCG TGG TTT AAT CTC

OspA-B31      730      740      750      760
[ 3288 ] . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .>

OspA-KA      730      740      750      760
[ 3288 ] . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .>

OspA-N40      730      740      750      760
[ 3276 ] . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .>

OspA-ZS7      730      740      750      760
[ 3264 ] . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .>

OspA-25015    730      740      750      760
[ 2802 ] g. . . . . . . . tc. . . . a. . . . . . . . gca . . . .c . .g . .a>

OspA-TRO      730      740      750      760
[ 2648 ] g. . . . .a . . . . . . . . a. . . . . . . . gca . . . .t c. . .a>

OspA-K48      730      740      750      760      770
[ 2584 ] g. . . . .a . . . . . . . . a. . . . . . . . gca . . . .t c. . .a>

OspA-HE 11    730      740      750      760
[ 2580 ] g. . . . .a . . . . . . . . a.c . . . . . . gca . . . .t c. . .a>

OspA-DK29     730      740      750      760      770
[ 2566 ] g. . . . .a . . . . . . . . ag. . . . . . . . gca . . . .t c. . .a>

OspA-IP90     730      740      750      760      770
[ 2562 ] g. . . . .a . . . . . . . . a. . . . . . . . gca . . . .t c. . .a>

OspA-BO      730      740      750      760
[ 2558 ] g. . . . .a .t . . . . . . . . .c gca .t . . . .t . . . .a>
    
```

FIG. 17N


```

Ospa-ACAI 770      780      790      800      810
[ 2556 ]   ..c a.. ... ..c ... ..a. .c. ... ..c.. ... ..g

Ospa-P-GAU 770      780      790      800      810
[ 2544 ]   ..c a.. ... ..c ... ..a. .c. ... ..c.. ... ..y

      820
      *
Ospa-B31   AAA TAA
           TTT ATT

Ospa-B31   820
[ 3288 ]   ... ..>

Ospa-KA    820
[ 3288 ]   ... ..>

Ospa-N40   820
[ 3276 ]   ... ..>

Ospa-ZS7   820
[ 3264 ]   ... ..>

Ospa-25015
[ 2802 ]   .g.>

Ospa-TRO   820
[ 2648 ]   ... ..>

Ospa-K48   820
[ 2584 ]   ... ..>

Ospa-HE 11 820
[ 2580 ]   ... ..>

Ospa-DK29 820
[ 2566 ]   ... ..>

Ospa-IP90 820
[ 2562 ]   ... ..>

Ospa-BO    820
[ 2558 ]   ... ..>

Ospa-IP3   820
[ 2558 ]   ... ..>

Ospa-FKO   820
[ 2558 ]   ... ..>

Ospa-ACAI  820
[ 2556 ]   ... ..>

ospa-P-GAU 820
[ 2544 ]   ... ..>
    
```

FIG. 17P

```

      10      20      30      40
    *      *      *      *
ATG AAA AAA TAT TTA TTG GGA ATA GGT CTA ATA TTA GCC TTA ATA
TAC TTT TTT ATA AAT AAC CCT TAT CCA GAT TAT AAT CGG AAT TAT

      50      60      70      80      90
    *      *      *      *      *
GCA TGT AAG CAA AAT GTT AGC AGC CTT GAT GAA AAA AAT AGC GTT
CGT ACA TTC GTT TTA CAA TCG TCG GAA CTA CTT TTT TTA TCG CAA

      100     110     120     130
    *      *      *      *      *
TCA GTA GAT TTA CCT GGT GGA ATG ACA GTT CTT GTA AGT AAA GAA
AGT CAT CTA AAT GGA CCA CCT TAC TGT CAA GAA CAT TCA TTT CTT

      140     150     160     170     180
    *      *      *      *      *
AAA GAC AAA GAC GGT AAA TAC AGT CTA GAG CCA ACA GTA GAC AAG
TTT CTG TTT CTG CCA TTT ATG TCA GAT CTC CGT TGT CAT CTG TTC

      190     200     210     220
    *      *      *      *      *
CTT GAG CTT AAA GGA ACT TCT GAT AAA AAC AAC GGT TCT GCA ACA
GAA CTC GAA TTT CCT TGA AGA CTA TTT TTG TTG CCA AGA CCT TGT

      230     240     250     260     270
    *      *      *      *      *
CTT GAA GGT GAA AAA ACT GAC AAA AGT AAA GTA AAA TTA ACA ATT
GAA CTT CCA CTT TTT TGA CTG TTT TCA TTT CAT TTT AAT TGT TAA

      280     290     300     310
    *      *      *      *      *
GCT GAT GAC CTA AGT CAA ACT AAA TTT GAA ATT TTC AAA GAA GAT
CGA CTA CTG GAT TCA GTT TGA TTT AAA CTT TAA AAG TTT CTT CTA

      320     330     340     350     360
    *      *      *      *      *
GCC AAA ACA TTA GTA TCA AAA AAA GTA ACC CTT AAA GAC AAG TCA
CGG TTT TGT AAT CAT AGT TTT TTT CAT TGG GAA TTT CTG TTC AGT

      370     380     390     400
    *      *      *      *      *
TCA ACA GAA GAA AAA TTC AAC GAA AAG GGT GAA ACA TCT GAA AAA
AGT TGT CTT CTT TTT AAG TTG CTT TTC CCA CTT TGT AGA CTT TTT

      410     420     430     440     450
    *      *      *      *      *
ACA ATA GTA AGA GCA AAT GGA ACC AGA CTT GAA TAC ACA GAC ATA
TGT TAT CAT TCT CGT TTA CCT TGG TCT GAA CTT ATG TGT CTG TAT

      460     470     480     490
    *      *      *      *      *
AAA AGC GAT GGA TCC GGA AAA GCT AAA GAA GTT TTA AAA GAC TTT
TTT TCG CTA CCT AGG CCT TTT CGA TTT CTT CAA AAT TTT CTG AAA

      500     510     520     530     540
    *      *      *      *      *
ACT CTT GAA GGA ACT CTA GCT GCT GAC GGC AAA ACA ACA TTG AAA
TGA GAA CTT CCT TGA GAT CGA CGA CTG CCG TTT TGT TGT AAC TTT

      550     560     570     580
    *      *      *      *      *
GTT ACA GAA GGC ACT GTT GTT TTA AGC AAG AAC ATT TTA AAA TCC

```

FIG. 18A

CAA TGT CTT CCG TGA CAA CAA AAT TCG TTC TTG TAA AAT TTT AGG
 590 * 600 * 610 * 620 * 630 *
 GGA GAA ATA ACA GTT GCA CTT GAT GAC TCT GAC ACT ACT CAG CCT
 CCT CTT TAT TGT CAA CGT GAA CTA CTG AGA CTG TGA TGA GTC CGA
 640 * 650 * 660 * 670 *
 ACT AAA AAA ACT GGA AAA TGG GAT TCA AAT ACT TCC ACT TTA ACA
 TGA TTT TTT TGA CCT TTT ACC CTA AGT TTA TGA AGG TGA AAT TGT
 680 * 690 * 700 * 710 * 720 *
 ATT AGT GTG AAT AGC AAA AAA ACT AAA AAC ATT GTA TTT ACA AAA
 TAA TCA CAC TTA TCG TTT TTT TGA TTT TTG TAA CAT AAA TGT TTT
 730 * 740 * 750 * 760 *
 GAA GAC ACA ATA ACA GTA CAA AAA TAC GAC TCA GCA GGC ACC AAT
 CTT CTG TGT TAT TGT CAT GTT TTT ATG CTG AGT CGT CCG TGG TTA
 770 * 780 * 790 * 800 * 810 *
 CTA GAA GGC AAC GCA GTC GAA ATT AAA ACA CTT GAT GAA CTT AAA
 GAT CTT CCG TTG CGT CAG CTT TAA TTT TGT GAA CTA CTT GAA TTT
 820 * *
 AAC GCT TTA AAA TAG
 TTG CGA AAT TTT ATC

FIG. 18B

```

      *      10      *      20      *      30      *      40      *
ATG AAA AAA TAT TTA TTG GGA ATA GGT CTA ATA TTA GCC TTA ATA
TAC TTT TTT ATA AAT AAC CCT TAT CCA GAT TAT AAT CGG AAT TAT

      50      *      60      *      70      *      80      *      90      *
GCA TGC AAG CAA AAT GTT AGC AGC CTT GAT GAA AAA AAC AGC GCT
CGT ACG TTC GTT TTA CAA TCG TCG GAA CTA CTT TTT TTG TCG CGA

      *      100      *      110      *      120      *      130      *
TCA GTA GAT TTG CCT GGT GAG ATG AAA GTT CTT GTA AGT AAA GAA
AGT CAT CTA AAC GGA CCA CTC TAC TTT CAA GAA CAT TCA TTT CTT

      140      *      150      *      160      *      170      *      180      *
AAA GAC AAA GAC GGT AAG TAC AGT CTA AAG GCA ACA GTA GAC AAG
TTT CTG TTT CTG CCA TTC ATG TCA GAT TTC DGT TGT CAT CTG TTC

      *      190      *      200      *      210      *      220      *
ATT GAG CTA AAA GGA ACT TCT GAT AAA GAC AAT GGT TCT GGA GTG
TAA CTC GAT TTT CCT TGA AGA CTA TTT CTG TTA CCA AGA CCT CAC

      230      *      240      *      250      *      260      *      270      *
CTT GAA GGT ACA AAA GAT GAC AAA AGT AAA GCA AAA TTA ACA ATT
GAA CTT CCA TGT TTT CTA CTG TTT TCA TTT CGT TTT AAT TGT TAA

      *      280      *      290      *      300      *      310      *
GCT GAC GAT CTA AGT AAA ACC ACA TTC GAA CTT TTA AAA GAA GAT
CGA CTG CTA GAT TCA TTT TGG TGT AAG CTT GAA AAT TTT CTT CTA

      320      *      330      *      340      *      350      *      360      *
GGC AAA ACA TTA GTG TCA AGA AAA GTA AGT TCT AGA GAC AAA ACA
CCG TTT TGT AAT CAC AGT TCT TTT CAT TCA AGA TCT CTG TTT TGT

      *      370      *      380      *      390      *      400      *
TCA ACA GAT GAA ATG TTC AAT GAA AAA GGT GAA TTG TCT GCA AAA
AGT TGT CTA CTT TAC AAG TTA CTT TTT CCA CTT AAC AGA CGT TTT

      410      *      420      *      430      *      440      *      450      *
ACC ATG ACA AGA GAA AAT GGA ACC AAA CTT GAA TAT ACA GAA ATG
TGG TAC TGT TCT CTT TTA CCT TGG TTT GAA CTT ATA TGT CTT TAC

      *      450      *      470      *      480      *      490      *
AAA AGC GAT GGA ACC GGA AAA GCT AAA GAA GTT TTA AAA AAG TTT
TTT TCG CTA CCT TGG CCT TTT CGA TTT CTT CAA AAT TTT TTC AAA

      500      *      510      *      520      *      530      *      540      *
ACT CTT GAA GGA AAA GTA GCT AAT GAT AAA GTA ACA TTG GAA GTA
TGA GAA CTT CCT TTT CAT CGA TTA CTA TTT CAT TGT AAC CTT CAT

      *      550      *      560      *      570      *      580      *
AAA GAA GGA ACC GTT ACT TTA AGT AAG GAA ATT GCA AAA TCT GGA

```

FIG. 19A

```

TTT CTT CCT TGG CAA TGA AAT TCA TTC CTT TAA CGT TTT AGA CCT
      590          600          610          620          630
      *          *          *          *          *
GAA GTA ACA GTT GCT CTT AAT GAC ACT AAC ACT ACT CAG GCT ACT
CTT CAT TGT CAA CGA GAA TTA CTG TGA TTG TGA TGA GTC CGA TGA

      640          650          660          670
      *          *          *          *          *
AAA AAA ACT GGC GCA TGG GAT TCA AAA ACT TCT ACT TTA ACA ATT
TTT TTT TGA CCG CGT ACC CTA AGT TTT TGA AGA TGA AAT TGT TAA

      680          690          700          710          720
      *          *          *          *          *
AGT GTT AAC AGC AAA AAA ACT ACA CAA CTT GTG TTT ACT AAA CAA
TCA CAA TTG TCG TTT TTT TGA TGT GTT GAA CAC AAA TGA TTT GTT

      730          740          750          760
      *          *          *          *          *
GAC ACA ATA ACT GTA CAA AAA TAC GAC TCC GCA GGT ACC AAT TTA
CTG TGT TAT TGA CAT GTT TTT ATG CTG AGG CGT CCA TGG TTA AAT

      770          780          790          800          810
      *          *          *          *          *
GAA GGC ACA GCA GTC GAA ATT AAA ACA CTT GAT GAA CTT AAA AAC
CTT CCG TGT CGT CAG CTT TAA TTT TGT GAA CTA CTT GAA TTT TTG

      820
      *          *
GCT TTA AAA TAG
CGA AAT TTT ATC

```

FIG. 19B

```

      10      20      30      40
      *      *      *      *
ATG AAA AAA TAT TTA TTG GGA ATA GGT CTA ATA TTA GCC TTA ATA
TAC TTT TTT ATA AAT AAC CCT TAT CCA QAT TAT AAT CGG AAT TAT

      50      60      70      80      90
      *      *      *      *      *
GCA TGT AAG CAA AAT GTT AGC AGC CTT GAC GAG AAA AAC AGC GTT
CGT ACA TTC GTT TTA CAA TCG TCG GAA CTG CTC TTT TTG TCG CAA

      100     110     120     130
      *      *      *      *      *
TCA GTA GAT TTG CCT GGT GAA ATG AAA GTT CTT GTA AGC AAA GAA
AGT CAT CTA AAC GGA CCA CTT TAC TTT CAA GAA CRT TCG TTT CTT

      140     150     160     170     180
      *      *      *      *      *
AAA AAC AAA GAC GGC AAG TAC GAT CTA ATT GCA ACA GTA GAC AAG
TTT TTG TTT CTG CCG TTC ATG CTA GAT TAA CGT TGT CAT CTG TTC

      190     200     210     220
      *      *      *      *      *
CTT GAG CTT AAA GGA ACT TCT GAT AAA AAC AAT GGA TCT GGA GTA
GAA CTC GAA TTT CCT TGA AGA CTA TTT TTG TTA CCT AGA CCT CAT

      230     240     250     260     270
      *      *      *      *      *
CTT GAA GGC GTA AAA GCT GAC AAA AGT AAA GTA AAA TTA ACA ATT
GAA CTT CCG CAT TTT CGA CTG TTT TCA TTT CAT TTT AAT TGT TAA

      280     290     300     310
      *      *      *      *      *
TCT GAC GAT CTA GGT CAA ACC ACA CTT GAA GTT TTC AAA GAA GAT
AGA CTG CTA GAT CCA GTT TGG TGT GAA CTT CAA AAG TTT CTT CTA

      320     330     340     350     360
      *      *      *      *      *
GGC AAA ACA CTA GTA TCA AAA AAA GTA ACT TCC AAA GAC AAG TCA
CCG TTT TGT GAT CAT AGT TTT TTT CAT TGA AGG TTT CTG TTC AGT

      370     380     390     400
      *      *      *      *      *
TCA ACA GAA GAA AAA TTC AAT GAA AAA GGT GAA GTA TCT GAA AAA
AGT TGT CTT CTT TTT AAG TTA CTT TTT CCA CTT CAT AGA CTT TTT

      410     420     430     440     450
      *      *      *      *      *
ATA ATA ACA AGA GCA AAT GGA ACC AAA CTT GAA TAT ACA GAA ATG
TAT TAT TGT TCT CGT TTA CCT TGG TTT GAA CTT ATA TGT CTT TAC

      460     470     480     490
      *      *      *      *      *
AAA AGC GAT GGA ACC GGA AAA GCT AAA GAA GTT TTA AAA AAG TTT
TTT TCG CTA CCT TGG CCT TTT CGA TTT CTT CAA AAT TTT TTC AAA

      500     510     520     530     540
      *      *      *      *      *
ACT CTT GAA GGA AAA GTA GCT AAT GAT AAA GTA ACA TTG GAA GTA
TGA GAA CTT CCT TPT CAT CGA TTA CTA TTT CAT TGT AAC CTT CAT

      550     560     570     580
      *      *      *      *      *
AAA GAA GGA ACC GTT ACT TTA AGT AAG GAA ATT TCA AAA TCT GGG

```

FIG. 20A

```

TTT CTT CCT TGG CAA TGA AAT TCA TTC CTT TAA AGT TTT AGA CCC
      590          600          610          620          630
      *          *          *          *          *
GAA GTT TCA GTT GAA CTT AAT GAC ACT GAC AGT AGT GCT GCT ACT
CTT CAA AGT CAA CTT GAA TTA CTG TGA CTG TCA TCA CGA CGA TGA

      640          650          660          670
      *          *          *          *          *
AAA AAA ACT GCA GCT TGG AAT TCA AAA ACT TCC ACT TTA ACA ATT
TTT TTT TGA CGT CGA ACC TTA AGT TTT TGA AGG TGA AAT TGT TAA

      680          690          700          710          720
      *          *          *          *          *
AGT GTG AAT AGC CAA AAA ACC AAA AAC CTT GTA TTC ACA AAA GAA
TCA CAC TTA TGG GTT TTT TGG TTT TTT GAA CAT AAG TGT TTT CTT

      730          740          750          760
      *          *          *          *          *
GAC ACA ATA ACA GTA CAA AAA TAC GAC TCA GCA GGC ACC AAT CTA
CTG TGT TAT TGT CAT GTT TTT ATG CTG AGT CGT CCG TGG TTA GAT

      770          780          790          800          810
      *          *          *          *          *
GAA GGC AAA GCA GTC GAA ATT ACA ACA CTT AAA GAA CTT AAA AAC
CTT CCG TTT CGT CAG CTT TAA TGT TGT GAA TTT CTT GAA TTT TTG

      820
      *          *
GCT TTA AAA TAA
CGA AAT TTT ATT

```

FIG. 20B

```

      10      20      30      40
    *   *   *   *   *   *   *   *
ATG AAA AAA TAT TTA TTG GGA ATA GGT CTA ATA TTA GCC TTA ATA
TAC TTT TTT ATA AAT AAC CCT TAT CCA GAT TAT AAT CGG AAT TAT

      50      60      70      80      90
    *   *   *   *   *   *   *   *
GCA TGC AAG CAA AAT GTT AGC AGC CTT GAT GAA AAA AAC AGC GCT
CGT ACG TTC GTT TTA CAA TCG TCG GAA CTA CTT TTT TTG TCG CGA

      100     110     120     130
    *   *   *   *   *   *   *   *
TCA GTA GAT TTG CCT GGT GAG ATG AAA GTT CTT GTA AGT AAA GAA
AGT CAT CTA AAC GGA CCA CTC TAC TTT CAA GAA CAT TCA TTT CTT

      140     150     160     170     180
    *   *   *   *   *   *   *   *
AAA GAC AAA GAC GGT AAG TAC AGT CTA AAG GCA ACA GTA GAC AAG
TTT CTG TTT CTG CCA TTC ATG TCA GAT TTC CGT TGT CAT CTG TTC

      190     200     210     220
    *   *   *   *   *   *   *   *
ATT GAG CTA AAA GGA ACT TCT GAT AAA GAC AAT GGT TCT GGA GTG
TAA CTC GAT TTT CCT TGA AGA CTA TTT CTG TTA CCA AGA CCT CAC

      230     240     250     260     270
    *   *   *   *   *   *   *   *
CTT GAA GGT ACA AAA GAT GAC AAA AGT AAA GCA AAA TTA ACA ATT
GAA CTT CCA TGT TTT CTA CTG TTT TCA TTT CGT TTT AAT TGT TAA

      280     290     300     310
    *   *   *   *   *   *   *   *
OCT GAC GAT CTA AGT AAA ACC ACA TTC GAA CTT TTA AAA GAA GAT
CGA CTG CTA GAT TCA TTT TGG TGT AAG CTT GAA AAT TTT CTT CTA

      320     330     340     350     360
    *   *   *   *   *   *   *   *
GGC AAA ACA TTA GTG TCA AGA AAA GTA AGT TCT ACA GAC AAA ACA
CCG TTT TGT AAT CAC AGT TCT TTT CAT TCA AGA TCT CTG TTT TGT

      370     380     390     400
    *   *   *   *   *   *   *   *
TCA ACA GAT GAA ATG TTC AAT GAA AAA GGT GAA TTG TCT GCA AAA
AGT TGT CTA CTT TAC AAG TTA CTT TTT CCA CTT AAC AGA CGT TTT

      410     420     430     440     450
    *   *   *   *   *   *   *   *
ACC ATG ACA AGA GAA AAT GGA ACC AAA CTT GAA TAT ACA GAA ATG
TGG TAC TGT TCT CTT TTA CCT TGG TTT GAA CTT ATA TGT CTT TAC

      460     470     480     490
    *   *   *   *   *   *   *   *
AAA AGC GAT GGA ACC GGA AAA GCT AAA GAA GTT TTA AAA AAG TTT
TTT TCG CTA CCT TGG CCT TTT CGA TTT CTT CAA AAT TTT TTC AAA

      500     510     520     530     540
    *   *   *   *   *   *   *   *
ACT CTT GAA GGA AAR GTA GCT AAT GAT AAA GTA ACA TTG GAA GTA
TGA GAA CTT CCT TTT CAT CGA TTA CTA TTT CAT TGT AAC CTT CAT

      550     560     570     580
    *   *   *   *   *   *   *   *
AAA GAA GGA ACC GTT ACT TTA AGT AAG GAA AAT TCA AAA TCT GGG

```

FIG. 21A

TTT CTT CCT TGG CAA TGA AAT TCA TTC CTT TAA AGT TTT AGA CCC
 590 * * 600 * * 610 * * 620 * * 630 * *
 GAA GTT TCA GTT GAA CTT AAT GAC ACT GAC AGT AGT GCT GCT ACT
 CTT CAA AGT CAA CTT GAA TTA CTG TGA CTG TCA TCA CGA CGA TGA
 640 * * 650 * * 660 * * 670 * *
 AAA AAA ACT GCA GCT TGG AAT TCA AAA ACT TCC ACT TTA ACA ATT
 TTT TTT TGA CGT CGA ACC TTA AGT TTT TGA AGG TGA AAT TGT TAA
 680 * * 690 * * 700 * * 710 * * 720 * *
 AGT GTG AAT AGC CAA AAA ACC AAA AAC CTT GTA TTC ACA AAA GAA
 TCA CAC TTA TCG GTT TTT TCG TTT TTG GAA CAT AAG TGT TTT CTT
 730 * * 740 * * 750 * * 760 * *
 GAC ACA ATA ACA GTA CAA AAA TAC GAC TCA GCA GGC ACC AAT CTA
 CTG TGT TAT TGT CAT GTT TTT ATG CTG AGT CGT CCG TGG TTA GAT
 770 * * 780 * * 790 * * 800 * * 810 * *
 GAA GGC AAA GCA GTC GAA ATT ACA ACA CTT AAA GAA CTT AAA AAC
 CTT CCG TTT CGT CAG CTT TAA TGT TGT GAA TTT CTT GAA TTT TTG
 820 * *
 OCT TTA AAA TAA
 CGA AAT TTT ATT

FIG. 21B

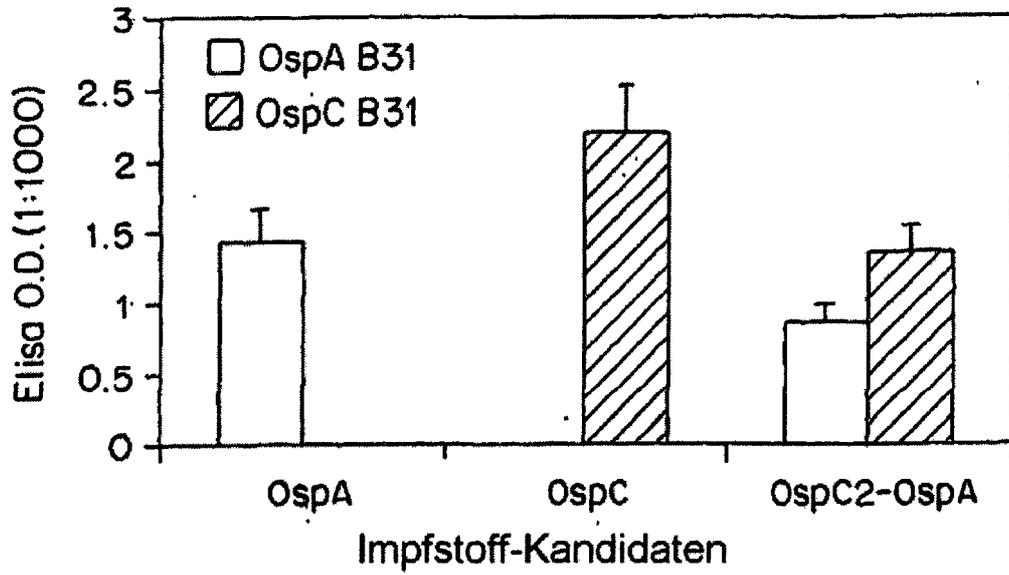


FIG. 22

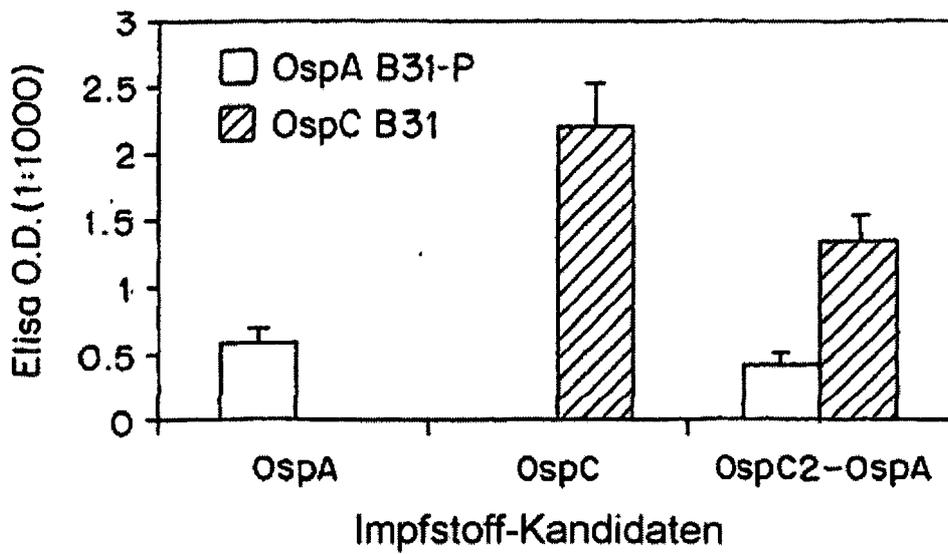


FIG. 23

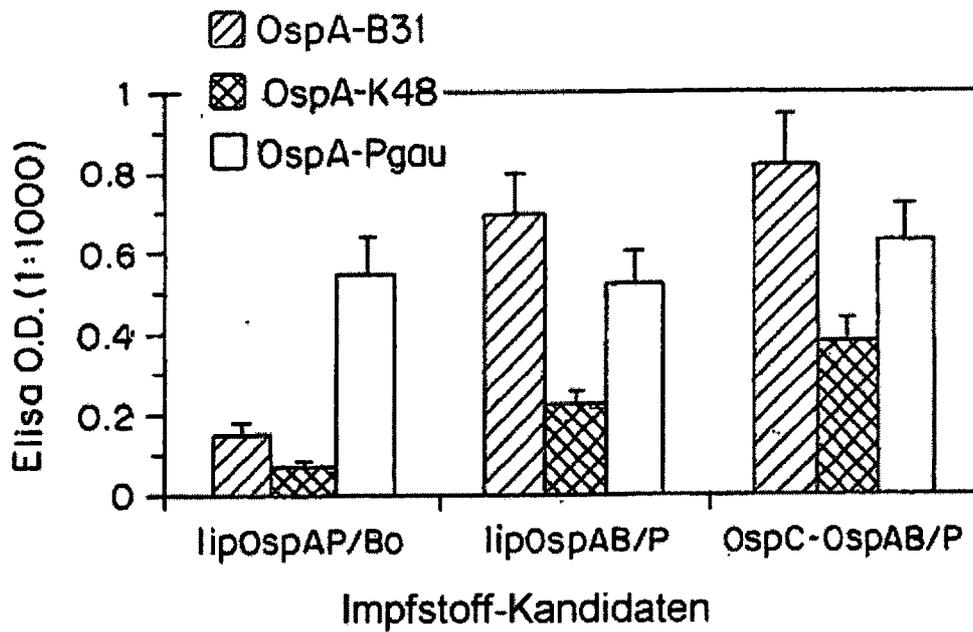


FIG. 24

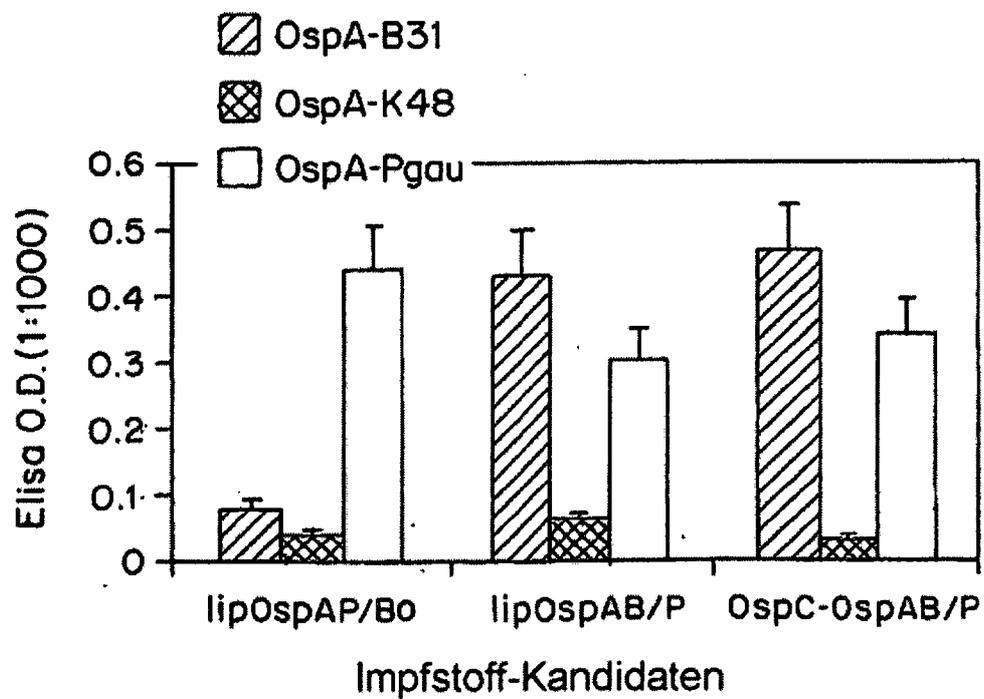


FIG. 25

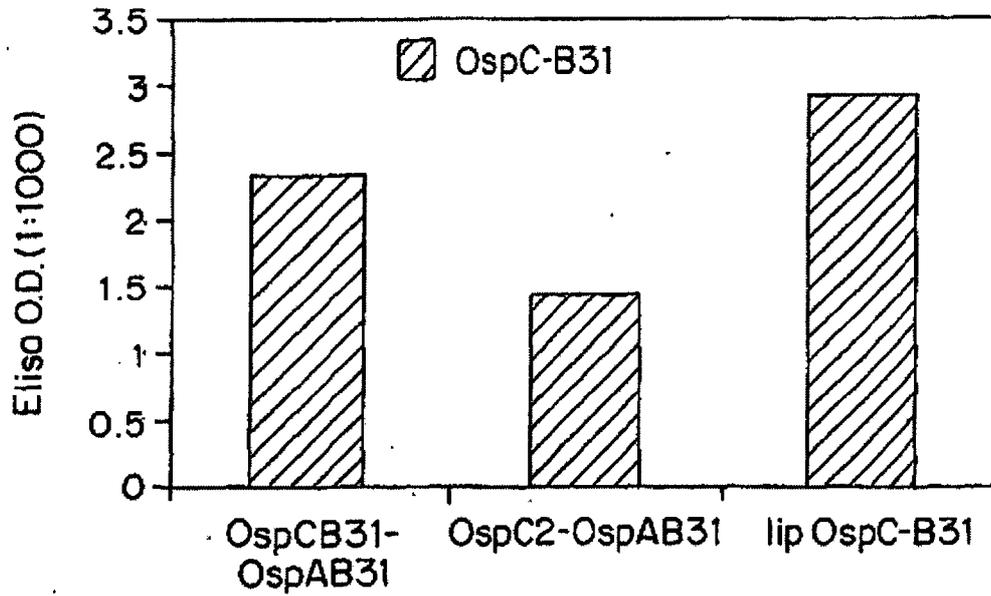


FIG. 26

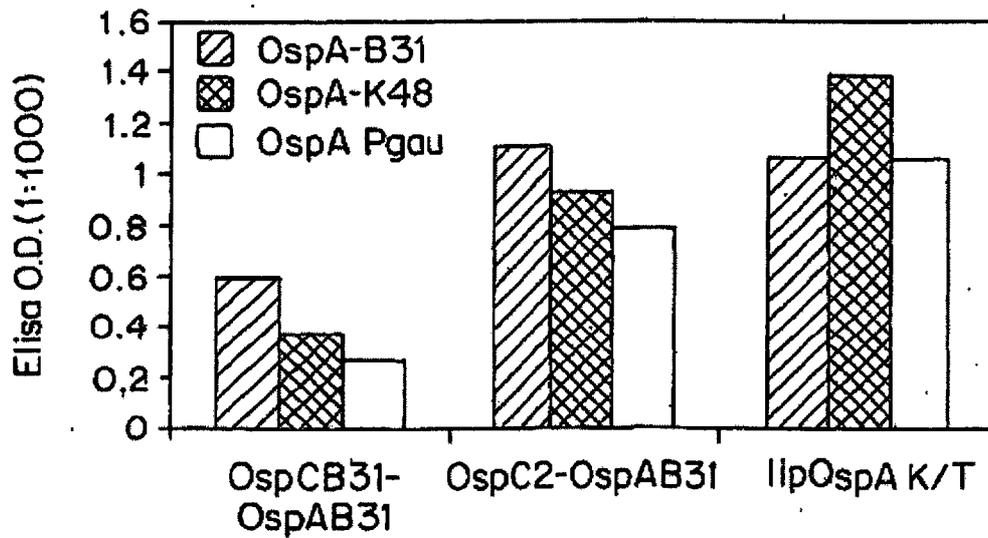


FIG. 27

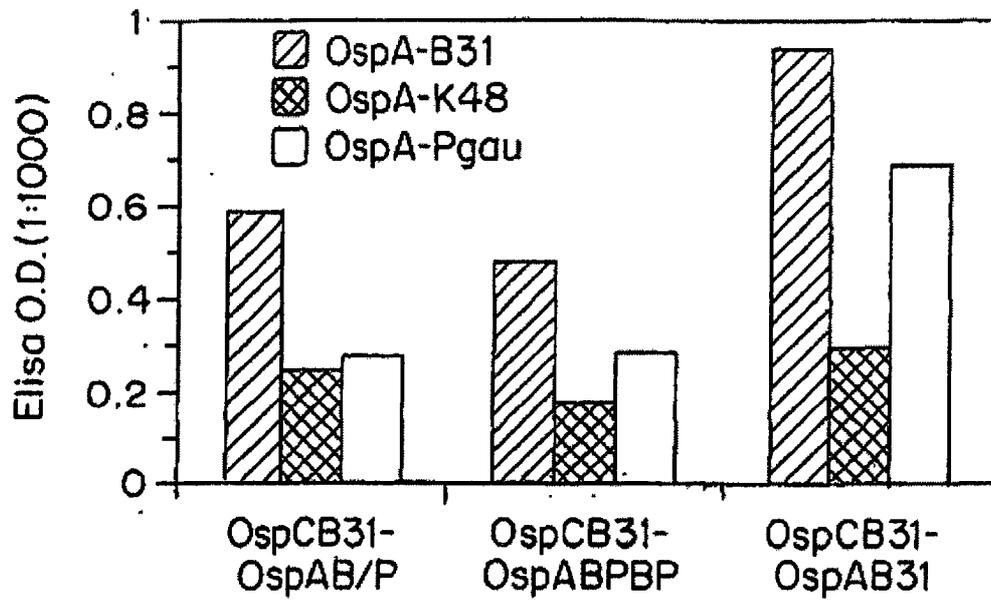


FIG. 28

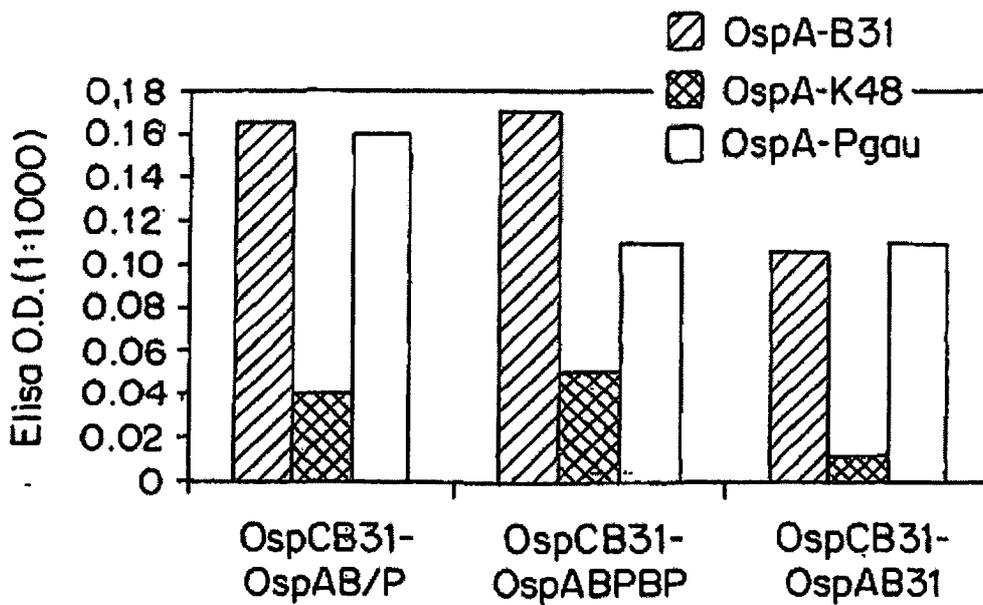


FIG. 29

```

      10      20      30      40
ATG GCT TGT AAT AAT TCA GGG AAA GAT GGG AAT ACA TCT GCA AAT TCT
TAC CGA ACA TTA TTA AGT CCC TTT CTA CCC TTA TGT AGA CGT TTA AGA
M A C N N S G K D G N T S A N S>

50      60      70      80      90
GCT GAT GAG TCT GTT AAA GGG CCT AAT CTT ACA GAA ATA AAT AAA AAA
CGA CTA CTC AGA GAA TTT CCC GGA TTA GAA TGT CTT TAT TTA TTT TTT
A D E S V K G P N L T E I N K K>

100     110     120     130     140
ATT ACG GAT TCT AAT GCG GTT TTA CTT GCT GTG AAA GAG GTT GAA GCG
TAA TGC CTA AGA TTA CGC CAA AAT GAA CGA CAC TTT CTC CAA CTT CGC
I T D S N A V L L A V K E V E A>

150     160     170     180     190
TTG CTG TCA TCT ATA GAT GAA ATT GCT GCT AAA GCT ATT GGT AAA AAA
AAC GAC AGT AGA TAT CTA CTT TAA CGA CGA TTT CGA TAA CCA TTT TTT
L L S S I D E I A A K A I G K K>

200     210     220     230     240
ATA CAC CAA AAT AAT GGT TTG GAT ACC GAA AAT AAT CAC AAT GGA TCA
TAT GTG GTT TTA TTA CCA AAC CTA TGG CTT TTA TTA GTG TTA CCT AGT
I H Q N N G L D T E N N H N G S>

250     260     270     280
TTG TTA GCG GGA GCT TAT GCA ATA TCA ACC CTA ATA AAA CAA AAA TTA
AAC AAT CGC CCT CGA ATA CGT TAT AGT TGG GAT TAT TTT GTT TTT AAT
L L A G A Y A I S T L I K Q K L>

290     300     310     320     330
GAT GGA TTG AAA AAT GAA GGA TTA AAG GAA AAA ATT GAT GCG GCT AAG
CTA CCT AAC TTT TTA CTT CCT AAT TTC CTT TTT TAA CTA CGC CGA TTC
D G L K N E G L K E K I D A A K>

340     350     360     370     380
AAA TGT TCT GAA ACA TTT ACT AAT AAA TTA AAA GAA AAA CAC ACA GAT
TTT ACA AGA CTT TGT AAA TGA TTA TTT AAT TTT CTT TTT GTG TGT CTA
K C S E T F T N K L K E K H T D>

390     400     410     420     430
CTT GGT AAA GAA GGT GTT ACT GAT GCT GAT GCA AAA GAA GCC ATT TTA
GAA CCA TTT CTT CCA CAA TGA CTA CGA CTA CGT TTT CTT CGG TAA AAT
L G K E G V T D A D A K E A I L>

440     450     460     470     480
AAA GCA AAT GGT ACT AAA ACT AAA GGT GCT GAA GAA CTT GGA AAA TTA
TTT CGT TTA CCA TGA TTT TGA TTT CCA CGA CTT CTT GAA CCT TTT AAT
K A N G T K T K G A E E L G K L>

490     500     510     520
TTT GAA TCA GTA GAG GTC TTG TCA AAA GCA GCT AAA GAG ATG CTT GCT
AAA CTT AGT CAT CTC CAG AAC AGT TTT CGT CGA TTT CTC TAC GAA CGA
F E S V E V L S K A A K E M L A>

```

FIG. 30A

```

530      540      550      560      570
AAT TCA GTT AAA GAG CTT ACA AGC CCT GTT GTG GCA GAA AGT CCA AAA
TTA AGT CAA TTT CTC GAA TGT TCG GGA CAA CAC CGT CTT TCA GGT TTT
N S V K E L T S P V V A E S P K>

580      590      600      610      620
AAA CCT TCC ATG GCC AAG CAA AAT GTT AGC AGC CTT GAC GAG AAA AAC
TTT GGA AGG TAC CGG TTC GTT TTA CAA TCG TCG GAA CTG CTC TTT TTG
K P S M A K Q N V S S L D E K N>

630      640      650      660      670
AGC GTT TCA GTA GAT TTG CCT GGT GAA ATG AAA GTT CTT GTA AGC AAA
TCG CAA AGT CAT CTA AAC GGA CCA CTT TAC TTT CAA GAA CAT TCG TTT
S V S Y D L P G E M K V L V S K>

680      690      700      710      720
GAA AAA AAC AAA GAC GGC AAG TAC GAT CTA ATT GCA ACA GTA GAC AAG
CTT TTT TTG TTT CTG CCG TTC ATG CTA GAT TAA CGT TGT CAT CTG TTC
E K N K D G K Y D L I A T V D K>

730      740      750      760
CTT GAG GTT AAA GGA ACT TCT GAT AAA AAC AAT GGA TCT GGA GTA CTT
GAA CTC GAA TTT CCT TGA AGA CTA TTT TTG TTA CCT AGA CCT CAT GAA
L E L K G T S D K N N G S G V L>

770      780      790      800      810
GAA GGC GTA AAA GCT GAC AAA AGT AAA GTA AAA TTA ACA ATT TCT GAC
CTT CCG CAT TTT CGA CTG TTT TCA TTT CAT TTT AAT TGT TAA AGA CTG
E G V K A D K S K V K L T I S D>

820      830      840      850      860
GAT CTA GGT CAA ACC ACA CTT GAA GTT TTC AAA GAA GAT GGC AAA ACA
CTA GAT CCA GTT TGG TGT GAA CTT CAA AAG TTT CTT CTA CCG TTT TGT
D L G Q T T L E V F K E D G K T>

870      880      890      900      910
CTA GTA TCA AAA AAA GTA ACT TCC AAA GAC AAG TCA TCA ACA GAA GAA
GAT CAT AGT TTT TTT CAT TGA AGG TTT CTG TTC AGT AGT TGT CTT CTT
L V S K K V T S K D K S S T E E>

920      930      940      950      960
AAA TTC AAT GAA AAA GGT GAA GTA TCT GAA AAA ATA ATA ACA AGA GCA
TTT AAG TTA CTT TTT CCA CTT CAT AGA CTT TTT TAT TAT TGT TCT CGT
K F N E K G E V S E K I I T R A>

970      980      990      1000
GAC GGA ACC AGA CTT GAA TAC ACA GGA ATT AAA AGC GAT GGA TCT GGA
CTG CCT TGG TCT GAA CTT ATG TGT CCT TAA TTT TCG CTA CCT AGA CCT
D G T R L E Y T G I K S D G S G>

1010      1020      1030      1040      1050
AAA GCT AAA GAG GTT TTA AAA GGC TAT GTT CTT GAA GGA ACT CTA ACT
TTT CGA TTT CTC CAA AAT TTT CCG ATA CAA GAA CTT CCT TGA GAT TGA
K A K E V L K G Y V L E G T L T>

1060      1070      1080      1090      1100
GCT GAA AAA ACA ACA TTG GTG GTT AAA GAA GGA ACT GTT ACT TTA AGC

```

FIG. 30B

```

CGA CTT TTT TGT TGT AAC CAC CAA TTT CTT CCT TGA CAA TGA AAT TCG
A E K T T L V V K E G T V T L S>

1110 1120 1130 1140 1150
AAA AAT ATT TCA AAA TCT GGG GAA GTT TCA GTT GAA CTT AAT GAC ACT
TTT TTA TAA AGT TTT AGA CCC CTT CAA AGT CAA CTT GAA TTA CTG TGA
K N I S K S G E V S V E L N D T>

1160 1170 1180 1190 1200
GAC AGT AGT GCT GCT ACT AAA AAA ACT GCA GCT TGG AAT TCA GGC ACT
CTG TCA TCA CGA CGA TGA TTT TTT TGA CGT CGA ACC TTA AGT CCG TGA
D S S A A T K K T A A W N S G T>

1210 1220 1230 1240
TCA ACT TTA ACA ATT ACT GTA AAC AGT AAA AAA ACT AAA GAC CTT GTG
AGT TGA AAT TGT TAA TGA CAT TTG TCA TTT TTT TGA TTT CTG GAA CAC
S T L T I T V N S K K T K D L V>

1250 1260 1270 1280 1290
TTT ACA AAA GAA AAC ACA ATT ACA GTA CAA CAA TAC GAC TCA AAT GGC
AAA TGT TTT CTT TTG TGT TAA TGT CAT GTT GTT ATG CTG AGT TTA CCG
F T K E N T I T V Q Q Y D S N G>

1300 1310 1320 1330 1340
ACC AAA TTA GAG GGG TCA GCA GTT GAA ATT ACA AAA CTT GAT GAA ATT
TGG TTT AAT CTC CCC AGT CGT CAA CTT TAA TGT TTT GAA CTA CTT TAA
T K L E G S A V E I T K L D E I>

1350 1360
AAA AAC GCT TTA AAA TAA
TTT TTG CGA AAT TTT ATT
K N A L K >

```

FIG. 30C

```

      10      20      30      40
ATG GCT TGT AAT AAT TCA GGG AAA GAT GGG AAT ACA TCT GCA AAT TCT
TAC CGA ACA TTA TTA AGT CCC TTT CTA CCC TTA TGT AGA CGT TTA AGA
M A C N N S G K D G N T S A N S>

50      60      70      80      90
GCT GAT GAG TCT GTT AAA GGG CCT AAT CTT ACA GAA ATA AAT AAA AAA
CGA CTA CTC AGA CAA TTT CCC GGA TTA GAA TGT CTT TAT TTA TTT TTT
A D E S V K G P N L T E I N K K>

100     110     120     130     140
ATT ACG GAT TCT AAT GCG GTT TTA CTT GCT GTG AAA GAG GTT GAA GCG
TAA TGC CTA AGA TTA CGC CAA AAT GAA CGA CAC TTT CTC CAA CTT CGC
I T D S N A V L L A V K E V E A>

150     160     170     180     190
TTG CTG TCA TCT ATA GAT GAA ATT GCT GCT AAA GCT ATT GGT AAA AAA
AAC GAC AGT AGA TAT CTA CTT TAA CGA CGA TTT CGA TAA CCA TTT TTT
L L S S I D E I A A K A I G K K>

200     210     220     230     240
ATA CAC CAA AAT AAT GGT TTG GAT ACC GAA AAT AAT CAC AAT GGA TCA
TAT GTG GTT TTA TTA CCA AAC CTA TGG CTT TTA TTA GTG TTA CCT AGT
I H Q N N G L D T E N N H N G S>

250     260     270     280
TTG TTA GCG GGA GCT TAT GCA ATA TCA ACC CTA ATA AAA CAA AAA TTA
AAC AAT CGC CCT CGA ATA CGT TAT AGT TGG GAT TAT TTT GTT TTT AAT
L L A G A Y A I S T L I K Q K L>

290     300     310     320     330
GAT GGA TTG AAA AAT GAA GGA TTA AAG GAA AAA ATT GAT GCG GCT AAG
CTA CCT AAC TTT TTA CTT CCT AAT TTC CTT TTT TAA CTA CGC CGA TTC
D G L K N E G L K E K I D A A K>

340     350     360     370     380
AAA TGT TCT GAA ACA TTT ACT AAT AAA TTA AAA GAA AAA CAC ACA GAT
TTT ACA AGA CTT TGT AAA TGA TTA TTT AAT TTT CTT TTT GTG TGT CTA
K C S E T F T N K L K E K H T D>

390     400     410     420     430
CTT GGT AAA GAA GGT GTT ACT GAT GCT GAT GCA AAA GAA GCC ATT TTA
GAA CCA TTT CTT CCA CAA TGA CTA CGA CTA CGT TTT CTT CGG TAA AAT
L G K E G V T D A D A K E A I L>

440     450     460     470     480
AAA GCA AAT GGT ACT AAA ACT AAA GGT GCT GAA GAA CTT GGA AAA TTA
TTT CGT TTA CCA TGA TTT TGA TTT CCA CGA CTT CTT GAA CCT TTT AAT
K A N G T K T K G A E E L G K L>

490     500     510     520
TTT GAA TCA GTA GAG GTC TTG TCA AAA GCA GCT AAA GAG ATG CTT GCT
AAA CTT AGT CAT CTC CAG AAC AGT TTT CGT CGA TTT CTC TAC GAA CGA
F E S V E V L S K A A K E M L A >

```

FIG. 31A

```

530          540          550          560          570
AAT TCA GTT AAA GAG CTT ACA AGC CCT GTT GTG GCA GAA AGT CCA GCC
TTA AGT CAA TTT CTC GAA TGT TCG GGA CAA CAC CGT CTT TCA GGT CGG
N S V K E L T S P V V A E S P A>

580          590          600          610          620
ATG GCC AAG CAA AAT GTT AGC AGC CTT GAC GAG AAA AAC AGC GTT TCA
TAC CGG TTC GTT TTA CAA TCG TCG GAA CTG CTC TTT TTG TCG CAA AGT
M A K Q N V S S L D E K N S V S>

630          640          650          660          670
GTA GAT TTG CCT GGT GAA ATG AAA GTT CTT GTA AGC AAA GAA AAA AAC
CAT CTA AAC GGA CCA CTT TAC TTT CAA GAA CAT TCG TTT CTT TTT TTG
V D L P G E M K V L V S K E K N>

680          690          700          710          720
AAA GAC GGC AAG TAC GAT CTA ATT GCA ACA GTA GAC AAG CTT GAG CTT
TTT CTG CCG TTC ATG CTA GAT TAA CGT TGT CAT CTG TTC GAA CTC GAA
K D G K Y D L I A T V D K L E L>

730          740          750          760
AAA GGA ACT TCT GAT AAA AAC AAT GGA TCT GGA GTA CTT GAA GGC GTA
TTT CCT TGA AGA CTA TTT TTG TTA CCT AGA CCT CAT GAA CTT CCG CAT
K G T S D K N N G S G V L E G V>

770          780          790          800          810
AAA GCT GAC AAA AGT AAA GTA AAA TTA ACA ATT TCT GAC GAT CTA GGT
TTT CGA CTG TTT TCA TTT CAT TTT AAT TGT TAA AGA CTG CTA GAT CCA
K A D K S K V K L T I S D D L G>

820          830          840          850          860
CAA ACC ACA CTT GAA GTT TTC AAA GAA GAT GGC AAA ACA CTA GTA TCA
GTT TGG TGT GAA CTT CAA AAG TTT CTT CTA CCG TTT TGT GAT CAT AGT
Q T T L E V F K E D G K T L V S>

870          880          890          900          910
AAA AAA GTA ACT FCC AAA GAC AAG TCA TCA ACA GAA GAA AAA TTC AAT
TTT TTT CAT TGA AGG TTT CTG TTC AGT AGT TGT CTT CTT TTT AAG TTA
K K V T S K D K S S T E E K F N>

920          930          940          950          960
GAA AAA GGT GAA GTA TCT GAA AAA ATA ATA ACA AGA GCA GAC GGA ACC
CTT TTT CCA CTT CAT AGA CTT TTT TAT TAT TGT TCT CGT CTG CCT TGG
E K G E V S E K I I T R A D G T>

970          980          990          1000
AGA CTT GAA TAC ACA GGA ATT AAA AGC GAT GGA TCT GGA AAA GCT AAA
TCT GAA CTT ATG TGT CCT TAA TTT TCG CTA CCT AGA CCT TTT CGA TTT
R L E Y T G I K S D G S G K A K>

1010          1020          1030          1040          1050
GAG GTT TTA AAA GGC TAT GTT CTT GAA GGA ACT CTA ACT GCT GAA AAA
CTC CAA AAT TTT CCG ATA CAA GAA CTT CCT TGA GAT TGA CGA CTT TTT
E V L K G Y V L E G T L T A E K>

1060          1070          1080          1090          1100
ACA ACA TTG GTG GTT AAA GAA GGA ACT GTT ACT TTA AGC AAA AAT ATT

```

FIG. 31B

```

TGT TGT AAC CAC CAA TTT CTT CCT TGA CAA TGA AAT TCG TTT TTA TAA
T T L V V K E G T V T L S K N I>

1110 1120 1130 1140 1150
TCA AAA TCT GGG GAA GTT TCA GTT GAA CTT AAT GAC ACT GAC AGT AGT
AGT TTT AGA CCC CTT CAA AGT CAA CTT GAA TTA CTG TGA CTG TCA TCA
S K S G E V S V E L N D T D S S>

1160 1170 1180 1190 1200
GCT GCT ACT AAA AAA ACT GCA GCT TGG AAT TCA GGC ACT TCA ACT TTA
CGA CGA TGA TTT TTT TGA CGT CGA ACC TTA AGT CCG TGA AGT TGA AAT
A A T K K T A A W N S G T S T L>

1210 1220 1230 1240
ACA ATT ACT GTA AAC AGT AAA AAA ACT AAA GAC CTT GTG TTT ACA AAA
TGT TAA TGA CAT TTG TCA TTT TTT TGA TTT CTG GAA CAC AAA TGT TTT
T I T V N S K K T K D L V F T K>

1250 1260 1270 1280 1290
GAA AAC ACA ATT ACA GTA CAA CAA TAC GAC TCA AAT GGC ACC AAA TTA
CTT TTG TGT TAA TGT CAT GTT GTT ATG CTG AGT TTA CCG TGG TTT AAT
E N T I T V Q Q Y D S N G T K L>

1300 1310 1320 1330 1340
GAG GGG TCA GCA GTT GAA ATT ACA AAA CTT GAT GAA ATT AAA AAC GCT
CTC CCC AGT CGT CAA CTT TAA TGT TTT GAA CTA CTT TAA TTT TTG CGA
E G S A V E I T K L D E I K N A>

1350
TTA AAA TAA
AAT TTT ATT
L K *>

```

FIG. 31C

```

      10      20      30      40
ATG GCT TGT AAT AAT TCA GGG AAA GAT GGG AAT ACA TCT GCA AAT TCT
TAC CGA ACA TTA TTA AGT CCC TTT CTA CCC TTA TGT AGA CGT TTA AGA
M  A  C  N  N  S  G  K  D  G  N  T  S  A  N  S>

50      60      70      80      90
GCT GAT GAG TCT GTT AAA GGG CCT AAT CTT ACA GAA ATA AGT AAA AAA
CGA CTA CTC AGA CAA TTT CCC GGA TTA GAA TGT CTT TAT TCA TTT TTT
A  D  E  S  V  K  G  P  N  L  T  E  I  S  K  K>

100     110     120     130     140
ATT ACG GAT TCT AAT GCG GTT TTA CTT GCT GTG AAA GAG GTT GAA GCG
TAA TGC CTA AGA TTA CGC CAA AAT GAA CGA CAC TTT CTC CAA CTT CGC
I  T  D  S  N  A  V  L  L  A  V  K  E  V  E  A>

150     160     170     180     190
TTG CTG TCA TCT ATA GAT GAG CTT GCT AAA GCT ATT GGT AAA AAA ATA
AAC GAC AGT AGA TAT CTA CTC GAA CGA TTT CGA TAA CCA TTT TTT TAT
L  L  S  S  I  D  E  L  A  K  A  I  G  K  K  I>

200     210     220     230     240
AAA AAC GAT GGT AGT TTA GAT AAT GAA GCA AAT CGC AAC GAG TCA TTG
TTT TTG CTA CCA TCA AAT CTA TTA CTT CGT TTA GCG TTG CTC AGT AAC
K  N  D  G  S  L  D  N  E  A  N  R  N  E  S  L>

250     260     270     280
TTA GCA GGA GCT TAT ACA ATA TCA ACC TTA ATA ACA CAA AAA TTA AGT
AAT CGT CCT CGA ATA TGT TAT AGT TGG AAT TAT TGT GTT TTT AAT TCA
L  A  G  A  Y  T  I  S  T  L  I  T  Q  K  L  S>

290     300     310     320     330
AAA TTA AAC GGA TCA GAA GGT TTA AAG GAA AAG ATT GCC GCA GCT AAG
TTT AAT TTG CCT AGT CTT CCA AAT TTC CTT TTC TAA CGG CGT CGA TTC
K  L  N  G  S  E  G  L  K  E  K  I  A  A  A  K>

340     350     360     370     380
AAA TGC TCT GAA GAG TTT AGT ACT AAA CTA AAA GAT AAT CAT GCA CAG
TTT ACG AGA CTT CTC AAA TCA TGA TTT GAT TTT CTA TTA GTA CGT GTC
K  C  S  E  E  F  S  T  K  L  K  D  N  H  A  Q>

390     400     410     420     430
CTT GGT ATA CAG GGC GTT ACT GAT GAA AAT GCA AAA AAA GCT ATT TTA
GAA CCA TAT GTC CCG CAA TGA CTA CTT TTA CGT TTT TTT CGA TAA AAT
L  G  I  Q  G  V  T  D  E  N  A  K  K  A  I  L>

440     450     460     470     480
AAA GCA AAT GCA GCG GGT AAA GAT AAG GGC GTT GAA GAA CTT GAA AAG
TTT CGT TTA CGT CGC CCA TTT CTA TTC CCG CAA CTT CTT GAA CTT TTC
K  A  N  A  A  G  K  D  K  G  V  E  E  L  E  K>

490     500     510     520
TTG TCC GGA TCA TTA GAA AGC TTA TCA AAA GCA GCT AAA GAG ATG CTT
AAC AGG CCT AGT AAT CTT TCG AAT AGT TTT CGT CGA TTT CTC TAC GAA
L  S  G  S  L  E  S  L  S  K  A  A  K  E  M  L>

```

FIG. 32A

530 540 550 560 570
GCT AAT TCA GTT AAA GAG CTT ACA AGC CCT GTT GTC CAT GGC AAG CAA
CGA TTA AGT CAA TTT CTC GAA TGT TCG GGA CAA CAG GTA CCG TTC GTT
A N S V K E L T S P Y V H G K Q>

580 590 600 610 620
AAT GTT AGC AGC CTT GAC GAG AAA AAC AGC GTT TCA GTA GAT TTG CCT
TTA CAA TCG TCG GAA CTG CTC TTT TTG TCG CAA AGT CAT CTA AAC GGA
N V S S L D E K N S V S V D L P>

630 640 650 660 670
GGT GAA ATG AAA GTT CTT GTA AGC AAA GAA AAA AAC AAA GAC GGC AAG
CCA CTT TAC TTT CAA GAA CAT TCG TTT CTT TTT TTG TTT CTG CCG TTC
G E M K V L V S K E K N K D G K>

680 690 700 710 720
TAC GAT CTA ATT GCA ACA GTA GAC AAG CTT GAG CTT AAA GGA ACT TCT
ATG CTA GAT TAA CGT TGT CAT CTG TTC GAA CTC GAA TTT CCT TGA AGA
Y D L I A T V D K L E L K G T S>

730 740 750 760
GAT AAA AAC AAT GGA TCT GGA GTA CTT GAA GGC GTA AAA GCT GAC AAA
CTA TTT TTG TTA CCT AGA CCT CAT GAA CTT CCG CAT TTT CGA CTG TTT
D K N N G S G V L E G V K A D K>

770 780 790 800 810
AGT AAA GTA AAA TTA ACA ATT TCT GAC GAT CTA GGT CAA ACC ACA CTT
TCA TTT CAT TTT AAT TGT TAA AGA CTG CTA GAT CCA GTT TGG TGT GAA
S K V K L T I S D D L G Q T T L>

820 830 840 850 860
GAA GTT TTC AAA GAA GAT GGC AAA ACA CTA GTA TCA AAA AAA GTA ACT
CTT CAA AAG TTT CTT CTA CCG TTT TGT GAT CAT AGT TTT TTT CAT TGA
E V F K E D G K T L V S K K V T>

870 880 890 900 910
TCC AAA GAC AAG TCA TCA ACA GAA GAA AAA TTC AAT GAA AAA GGT GAA
AGG TTT CTG TTC AGT AGT TGT CTT CTT TTT AAG TTA CTT TTT CCA CTT
S K D K S S T E E K F N E K G E>

920 930 940 950 960
GTA TCT GAA AAA ATA ATA ACA AGA GCA GAC GGA ACC AGA CTT GAA TAC
CAT AGA CTT TTT TAT TAT TGT TCT CGT CTG CCT TGG TCT GAA CTT ATG
V S E K I I T R A D G T R L E Y>

970 980 990 1000
ACA GGA ATT AAA AGC GAT GGA TCT GGA AAA GCT AAA GAG GTT TTA AAA
TGT CCT TAA TTT TCG CTA CCT AGA CCT TTT CGA TTT CTC CAA AAT TTT
T G I K S D G S G K A K E V L K>

1010 1020 1030 1040 1050
GGC TAT GTT CTT GAA GGA ACT CTA ACT GCT GAA AAA ACA ACA TTG GTG
CCG ATA CAA GAA CTT CCT TGA GAT TGA CGA CTT TTT TGT TGT AAC CAC
G Y V L E G T L T A E K T T L V>

1060 1070 1080 1090 1100
GTT AAA GAA GGA ACT GTT ACT TTA AGC AAA AAT ATT TCA AAA TCT GGG

FIG. 32B

CAA TTT CTT CCT TGA CAA TGA AAT TCG TTT TTA TAA AGT TTT AGA CCC
 V K E G T V T L S K N I S K S G>

1110 1120 1130 1140 1150
 GAA GTT TCA GTT GAA CTT AAT GAC ACT GAC AGT AGT GCT GCT ACT AAA
 CTT CAA AGT CAA CTT GAA TTA CTG TGA CTG TCA TCA CGA CGA TGA TTT
 E V S V E L N D T D S S A A T K>

1160 1170 1180 1190 1200
 AAA ACT GCA GCT TGG AAT TCA GGC ACT TCA ACT TTA ACA ATT ACT GTA
 TTT TGA CGT CGA ACC TTA AGT CCG TGA AGT TGA AAT TGT TAA TGA CAT
 K T A A W N S G T S T L T I T V>

1210 1220 1230 1240
 AAC AGT AAA AAA ACT AAA GAC CTT GTG TTT ACA AAA GAA AAC ACA ATT
 TTG TCA TTT TTT TGA TTT CTG GAA CAC AAA TGT TTT CTT TTG TGT TAA
 N S K K T K D L V F T K E N T I>

1250 1260 1270 1280 1290
 ACA GTA CAA CAA TAC GAC TCA AAT GGC ACC AAA TTA GAG GGG TCA GCA
 TGT CAT GTT GTT ATG CTG AGT TTA CCG TGG TTT AAT CTC CCC AGT CGT
 T V Q Q Y D S N G T K L E G S A>

1300 1310 1320 1330 1340
 GTT GAA ATT ACA AAA CTT GAT GAA ATT AAA AAC GCT TTA AAA TAA
 CAA CTT TAA TGT TTT GAA CTA CTT TAA TTT TTG CGA AAT TTT ATT
 V E I T K L D E I K N A L K *>

FIG. 32C

```

      10      20      30      40
ATG GCT TGT AAT AAT TCA GGG AAA GAT GGG AAT ACA TCT GCA AAT TCT
TAC CGA ACA TTA TTA AGT CCC TTT CTA CCC TTA TGT AGA CGT TTA AGA
M A C N N S G K D G N T S A N S>

50      60      70      80      90
GCT GAT GAG TCT GTT AAA GGG CCT AAT CTT ACA GAA ATA AAT AAA AAA
CGA CTA CTC AGA CAA TTT CCC GGA TTA GAA TGT CTT TAT TTA TTT TTT
A D E S V K G P N L T E I N K K>

100     110     120     130     140
ATT ACG GAT TCT AAT GCG GTT TTA CTT GCT GTG AAA GAG GTT GAA GCG
TAA TGC CTA AGA TTA CGC CAA AAT GAA CGA CAC TTT CTC CAA CTT CGC
I T D S N A V L L A V K E V E A>

150     160     170     180     190
TTG CTG TCA TCT ATA GAT GAA ATT GCT GCT AAA GCT ATT GGT AAA AAA
AAC GAC AGT AGA TAT CTA CTT TAA CGA CGA TTT CGA TAA CCA TTT TTT
L L S S I D E I A A K A I G K K>

200     210     220     230     240
ATA CAC CAA AAT AAT GGT TTG GAT ACC GAA AAT AAT CAC AAT GGA TCA
TAT GTG GTT TTA TTA CCA AAC CTA TGG CTT TTA TTA GTG TTA CCT AGT
I H Q N N G L D T E N N H N G S>

250     260     270     280
TTG TTA GCG GGA GCT TAT GCA ATA TCA ACC CTA ATA AAA CAA AAA TTA
AAC AAT CGC CCT CGA ATA CGT TAT AGT TGG GAT TAT TTT GTT TTT AAT
L L A G A Y A I S T L I K Q K L>

290     300     310     320     330
GAT GGA TTG AAA AAT GAA GGA TTA AAG GAA AAA ATT GAT GCG GCT AAG
CTA CCT AAC TTT TTA CTT CCT AAT TTC CTT TTT JAA CTA CGC CGA TTC
D G L K N E G L K E K I D A A K>

340     350     360     370     380
AAA TGT TCT GAA ACA TTT ACT AAT AAA TTA AAA GAA AAA CAC ACA GAT
TTT ACA AGA CTT TGT AAA TGA TTA TTT AAT TTT CTT TTT GTG TGT CTA
K C S E T F T N K L K E K H T D>

390     400     410     420     430
CTT GGT AAA GAA GGT GTT ACT GAT GCT GAT GCA AAA GAA GCC ATT TTA
GAA CCA TTT CTT CCA CAA TGA CTA CGA CTA CGT TTT CTT CGG TAA AAT
L G K E G V T D A D A K E A I L>

440     450     460     470     480
AAA GCA AAT GGT ACT AAA ACT AAA GGT GCT GAA GAA CTT GGA AAA TTA
TTT CGT TTA CCA TGA TTT TGA TTT CCA CGA CTT CTT GAA CCT TTT AAT
K A N G T K T K G A E E L G K L>

490     500     510     520
TTT GAA TCA GTA GAG GTC TTG TCA AAA GCA GCT AAA GAG ATG CTT GCT
AAA CTT AGT CAT CTC CAG AAC AGT TTT CGT CGA TTT CTC TAC GAA CGA
F E S V E V L S K A A K E M L A>

```

FIG. 33A

```

530          540          550          560          570
AAT TCA GTT AAA GAG CTT ACA AGC CCT GTT GTG GCA GAA AGT CCA AAA
TTA AGT CAA TTT CTC GAA TGT TCG GGA CAA CAC CGT CTT TCA GGT TTT
N S V K E L T S P V V A E S P K>

580          590          600          610          620
AAA CCT TCC ATG GCC AAG CAA AAT GTT AGC AGC CTT GAC GAG AAA AAC
TTT GGA AGG TAC CGG TTC GTT TTA CAA TCG TCG GAA CTG CTC TTT TTG
K P S M A K Q N V S S L D E K N>

630          640          650          660          670
AGC GTT TCA GTA GAT TTG CCT GGT GAA ATG AAA GTT CTT GTA AGC AAA
TCG CAA AGT CAT CTA AAC GGA CCA CTT TAC TTT CAA GAA CAT TCG TTT
S V S V D L P G E M K V L V S K>

680          690          700          710          720
GAA AAA AAC AAA GAC GGC AAG TAC GAT CTA ATT GCA ACA GTA GAC AAG
CTT TTT TTG TTT CTG CCG TTC ATG CTA GAT TAA CGT TGT CAT CTG TTC
E K N K D G K Y D L I A T V D K>

730          740          750          760
CTT GAG CTT AAA GGA ACT TCT GAT AAA AAC AAT GGA TCT GGA GTA CTT
GAA CTC GAA TTT CCT TGA AGA CTA TTT TTG TTA CCT AGA CCT CAT GAA
L E L K G T S D K N N G S G V L>

770          780          790          800          810
GAA GGC GTA AAA GCT GAC AAA AGT AAA GTA AAA TTA ACA ATT TCT GAC
CTT CCG CAT TTT CGA CTG TTT TCA TTT CAT TTT AAT TGT TAA AGA CTG
E G V K A D K S K V K L T I S D>

820          830          840          850          860
GAT CTA GGT CAA ACC ACA CTT GAA GTT TTC AAA GAA GAT GGC AAA ACA
CTA GAT CCA GTT TGG TGT GAA CTT CAA AAG TTT CTT CTA CCG TTT TGT
D L G Q T T L E V F K E D G K T>

870          880          890          900          910
CTA GTA TCA AAA AAA GTA ACT TCC AAA GAC AAG TCA TCA ACA GAA GAA
GAT CAT AGT TTT TTT CAT TGA AGG TTT CTG TTC AGT AGT TGT CTT CTT
L V S K K V T S K D K S S T E E>

920          930          940          950          960
AAA TTC AAT GAA AAA GGT GAA GTA TCT GAA AAA ATA ATA ACA AGA GCA
TTT AAG TTA CTT TTT CCA CTT CAT AGA CTT TTT TAT TAT TGT TCT CGT
K F N E K G E V S E K I I T R A>

970          980          990          1000
GAC GGA ACC AGA CTT GAA TAC ACA GGA ATT AAA AGC GAT GGA TCT GGA
CTG CCT TGG TCT GAA CTT ATG TGT CCT TAA TTT TCG CTA CCT AGA CCT
D G T R L E Y T G I K S D G S G>

1010          1020          1030          1040          1050
AAA GCT AAA GAG GTT TTA AAA GGC TAT GTT CTT GAA GGA ACT CTA ACT
TTT CGA TTT CTC CAA AAT TTT CCG ATA CAA GAA CTT CCT TGA GAT TGA
K A K E V L K G Y V L E G T L T>

1060          1070          1080          1090          1100
GCT GAA AAA ACA ACA TTG GTG GTT AAA GAA GGA ACT GTT ACT TTA AGC

```

FIG. 33B

```

CGA CTT TTT TGT TGT AAC CAC CAA TTT CTT CCT TGA CAA TGA AAT TCG
A E K T T L V V K E G T V T L S>

1110      1120      1130      1140      1150
AAA AAT ATT TCA AAA TCT GGG GAA GTT TCA GTT GAA CTT AAT GAC ACT
TTT TTA TAA AGT TTT AGA CCC CTT CAA AGT CAA CTT GAA TTA CTG TGA
K N I S K S G E V S V E L N D T>

1160      1170      1180      1190      1200
GAC AGT AGT GCT GCT ACT AAA AAA ACT GCA GCT TGG AAT TCA AAA ACT
CTG TCA TCA CGA CGA TGA TTT TTT TGA CGT CGA ACC TTA AGT TTT TGA
D S S A A T K K T A A W N S K T>

1210      1220      1230      1240
TCC ACT TTA ACA ATT AGT GTG AAT AGC CAA AAA ACC AAA AAC CTT GTA
AGG TGA AAT TGT TAA TCA CAC TTA TCG GTT TTT TGG TTT TTG GAA CAT
S T L T I S V N S Q K T K N L V>

1250      1260      1270      1280      1290
TTC ACA AAA GAA GAC ACA ATA ACA GTA CAA AAA TAC GAC TCA GCA GGC
AAG TGT TTT CTT CTG TGT TAT TGT CAT GTT TTT ATG CTG AGT CGT CCG
F T K E D T I T V Q K Y D S A G>

1300      1310      1320      1330      1340
ACC AAT CTA GAA GGC AAA GCA GTC GAA ATT ACA ACA CTT AAA GAA CTT
TGG TTA GAT CTT CCG TTT CGT CAG CTT TAA TGT TGT GAA TTT CTT GAA
T N L E G K A V E I T T L K E L>

1350      1360
AAA AAC GCT TTA AAA TAA
TTT TTG CGA AAT TTT ATT
K N A L K *>

```

FIG. 33C

```

      10      20      30      40
ATG GCT TGT AAT AAT TCA GGG AAA GAT GGG AAT ACA TCT GCA AAT TCT
TAC CGA ACA TTA TTA AGT CCC TTT CTA CCC TTA TGT AGA CGT TTA AGA
M A C N N S G K D G N T S A N S>

50      60      70      80      90
GCT GAT GAG TCT GTT AAA GGG CCT AAT CTT ACA GAA ATA AGT AAA AAA
CGA CTA CTC AGA CAA TTT CCC GGA TTA GAA TGT CTT TAT TCA TTT TTT
A D E S V K G P N L T E I S K K>

100     110     120     130     140
ATT ACG GAT TCT AAT GCG GTT TTA CTT GCT GTG AAA GAG GTT GAA GCG
TAA TGC CTA AGA TTA CGC CAA AAT GAA CGA CAC TTT CTC CAA CTT CGC
I T D S N A V L L A V K E V E A>

150     160     170     180     190
TTG CTG TCA TCT ATA GAT GAG CTT GCT AAA GCT ATT GGT AAA AAA ATA
AAC GAC AGT AGA TAT CTA CTC GAA CGA TTT CGA TAA CCA TTT TTT TAT
L L S S I D E L A K A I G K K I>

200     210     220     230     240
AAA AAC GAT GGT AGT TTA GAT AAT GAA GCA AAT CGC AAC GAG TCA TTG
TTT TTG CTA CCA TCA AAT CTA TTA CTT CGT TTA GCG TTG CTC AGT AAC
K N D G S L D N E A N R N E S L>

250     260     270     280
TTA GCA GGA GCT TAT ACA ATA TCA ACC TTA ATA AGA CAA AAA TTA AGT
AAT CGT CCT CGA ATA TGT TAT AGT TGG AAT TAT TGT GTT TTT AAT TCA
L A G A Y T I S T L I T Q K L S>

290     300     310     320     330
AAA TTA AAC GGA TCA GAA GGT TTA AAG GAA AAG ATT GCC GCA GCT AAG
TTT AAT TTG CCT AGT CTT CCA AAT TTC CTT TTC TAA CGG CGT CGA TTC
K L N G S E G L K E K I A A A K>

340     350     360     370     380
AAA TGC TCT GAA GAG TTT AGT ACT AAA CTA AAA GAT AAT CAT GCA CAG
TTT ACG AGA CTT CTC AAA TCA TGA TTT GAT TTT CTA TTA GTA CGT GTC
K C S E E F S T K L K D N H A Q>

390     400     410     420     430
CTT GGT ATA CAG GGC GTT ACT GAT GAA AAT GCA AAA AAA GCT ATT TTA
GAA CCA TAT GTC CCG CAA TGA CTA CTT TTA CGT TTT TTT CGA TAA AAT
L G I Q G V T D E N A K K A I L>

440     450     460     470     480
AAA GCA AAT GCA GCG GGT AAA GAT AAG GGC GTT GAA GAA CTT GAA AAG
TTT CGT TTA CGT CGC CCA TTT CTA TTC CCG CAA CTT CTT GAA CTT TTC
K A N A A G K D K G V E E L E K>

490     500     510     520
TTG TCC GGA TCA TTA GAA AGC TTA TCA AAA GCA GCT AAA GAG ATG CTT
AAC AGG CCT AGT AAT CTT TCG AAT AGT TTT CGT CGA TTT CTC TAC GAA
L S G S L E S L S K A A K E M L>

```

FIG. 34A

530 540 550 560 570
 GCT AAT TCA GTT AAA GAG CTT ACA AGC CCT GTT GTC CAT GGC AAG CAA
 CGA TTA AGT CAA TTT CTC GAA TGT TCG GGA CAA CAG GTA CCG TTC GTT
 A N S V K E L T S P V V H G K Q>

580 590 600 610 620
 AAT GTT AGC AGC CTT GAC GAG AAA AAC AGC GTT TCA GTA GAT TTG CCT
 TTA CAA TCG TCG GAA CTG CTC TTT TTG TCG CAA AGT CAT CTA AAC GGA
 N V S S L D E K N S V S V D L P>

630 640 650 660 670
 GGT GAA ATG AAA GTT CTT GTA AGC AAA GAA AAA AAC AAA GAC GGC AAG
 CCA CTT TAC TTT CAA GAA CAT TCG TTT CTT TTT TTG TTT CTG CCG TTC
 G E M K V L V S K E K N K D G K>

680 690 700 710 720
 TAC GAT CTA ATT GCA ACA GTA GAC AAG CTT GAG CTT AAA GGA ACT TCT
 ATG CTA GAT TAA CGT TGT CAT CTG TTC GAA CTC GAA TTT CCT TGA AGA
 Y D L I A T V D K L E L K G T S>

730 740 750 760
 GAT AAA AAC AAT GGA TCT GGA GTA CTT GAA GGC GTA AAA GCT GAC AAA
 CTA TTT TTG TTA CCT AGA CCT CAT GAA CTT CCG CAT TTT CGA CTG TTT
 D K N N G S G V L E G V K A D K>

770 780 790 800 810
 AGT AAA GTA AAA TTA ACA ATT TCT GAC GAT CTA GGT CAA ACC ACA CTT
 TCA TTT CAT TTT AAT TGT TAA AGA CTG CTA GAT CCA GTT TGG TGT GAA
 S K V K L T I S D D L G Q T T L>

820 830 840 850 860
 GAA GTT TTC AAA GAA GAT GGC AAA ACA CTA GTA TCA AAA AAA GTA ACT
 CTT CAA AAG TTT CTT CTA CCG TTT TGT GAT CAT AGT TTT TTT CAT TGA
 E V F K E D G K T L V S K K V T>

870 880 890 900 910
 TCC AAA GAC AAG TCA TCA ACA GAA GAA AAA TTC AAT GAA AAA GGT GAA
 AGG TTT CTG TTC AGT AGT TGT CTT CTT TTT AAG TTA CTT TTT CCA CTT
 S K D K S S T E E K F N E K G E>

920 930 940 950 960
 GTA TCT GAA AAA ATA ATA ACA AGA GCA GAC GGA ACC AGA CTT GAA TAC
 CAT AGA CTT TTT TAT TAT TGT TCT CGT CTG CCT TGG TCT GAA CTT ATG
 V S E K I I T R A D G T R L E Y>

970 980 990 1000
 ACA GGA ATT AAA AGC GAT GGA TCT GGA AAA GCT AAA GAG GTT TTA AAA
 TGT CCT TAA TTT TCG CTA CCT AGA CCT TTT CGA TTT CTC CAA AAT TTT
 T G I K S D G S G K A K E V L K>

1010 1020 1030 1040 1050
 GGC TAT GTT CTT GAA GGA ACT CTA ACT GCT GAA AAA ACA ACA TTG GTG
 CCG ATA CAA GAA CTT CCT TGA GAT TGA CGA CTT TTT TGT TGT AAC CAC
 G Y V L E G T L T A E K T T L V>

1060 1070 1080 1090 1100
 GTT AAA GAA GGA ACT GTT ACT TTA AGC AAA AAT ATT TCA AAA TCT GGG

FIG. 34B

```

CAA TTT CTT CCT TGA CAA TGA AAT TCG TTT TTA TAA AGT TTT AGA CCC
V K E G T V T L S K N I S K S G>

    1110          1120          1130          1140          1150
GAA GTT TCA GTT GAA CTT AAT GAC ACT GAC AGT AGT GCT GCT ACT AAA
CTT CAA AGT CAA CTT GAA TTA CTG TGA CTG TCA TCA CGA GGA TGA TTT
E V S V E L N D T D S S A A T K>

    1160          1170          1180          1190          1200
AAA ACT GCA GCT TGG AAT TCA AAA ACT TCC ACT TTA ACA ATT AGT GTG
TTT TGA CGT CGA ACC TTA AGT TTT TGA AGG TGA AAT TGT TAA TCA CAC
K T A A W N S K T S T L T I S V>

    1210          1220          1230          1240
AAT AGC CAA AAA ACC AAA AAC CTT GTA TTC ACA AAA GAA GAC ACA ATA
TTA TCG GTT TTT TGG TTT TTG GAA CAT AAG TGT TTT CTT CTG TGT TAT
N S Q K T K N L V F T K E D T I>

1250          1260          1270          1280          1290
ACA GTA CAA AAA TAC GAC TCA GCA GGC ACC AAT CTA GAA GGC AAA GCA
TGT CAT GTT TTT ATG CTG AGT CGT CCG TGG TTA GAT CTT CCG TTT CGT
T V Q K Y D S A G T N L E G K A>

1300          1310          1320          1330          1340
GTC GAA ATT ACA ACA CTT AAA GAA CTT AAA AAC GCT TTA AAA TAA
CAG CTT TAA TGT TGT GAA TTT CTT GAA TTT TTG CGA AAT TTT ATT
V E I T T L K E L K N A L K >

```

FIG. 34C

```

          10          20          30          40
ATG GCT TGT AAT AAT TCA GGG AAA GAT GGG AAT ACA TCT GCA AAT TCT
TAC CGA ACA TTA TTA AGT CCC TTT CTA CCC TTA TGT AGA CGT TTA AGA
M A C N N S G K D G N T S A N S>

50          60          70          80          90
GCT GAT GAG TCT GTT AAA GGG CCT AAT CTT ACA GAA ATA AAT AAA AAA
CGA CTA CTC AGA CAA TTT CCC GGA TTA GAA TGT CTT TAT TTA TTT TTT
A D E S V K G P N L T E I N K K>

100         110         120         130         140
ATT ACG GAT TCT AAT GCG GTT TTA CTT GCT GTG AAA GAG GTT GAA GCG
TAA TGC CTA AGA TTA CGC CAA AAT GAA CGA CAC TTT CTC CAA CTT CGC
I T D S N A V L L A V K E V E A>

150         160         170         180         190
TTG CTG TCA TCT ATA GAT GAA ATT GCT GCT AAA GCT ATT GGT AAA AAA
AAC GAC AGT AGA TAT CTA CTT TAA CGA CGA TTT CGA TAA CCA TTT TTT
L L S S I D E I A A K A I G K K>

200         210         220         230         240
ATA CAC CAA AAT AAT GGT TTG GAT ACC GAA AAT AAT CAC AAT GGA TCA
TAT GTG GTT TTA TTA CCA AAC CTA TGG CTT TTA TTA GTG TTA CCT AGT
I H Q N N G L D T E N N H N G S>

250         260         270         280
TTG TTA GCG GGA GCT TAT GCA ATA TCA ACC CTA ATA AAA CAA AAA TTA
AAC AAT CGC CCT CGA ATA CGT TAT AGT TGG GAT TAT TTT GTT TTT AAT
L L A G A Y A I S T L I K Q K L>

290         300         310         320         330
GAT GGA TTG AAA AAT GAA GGA TTA AAG GAA AAA ATT GAT GCG GCT AAG
CTA CCT AAC TTT TTA CTT CCT AAT TTC CTT TTT TAA CTA CGC CGA TTC
D G L K N E G L K E K I D A A K>

340         350         360         370         380
AAA TGT TCT GAA ACA TTT ACT AAT AAA TTA AAA GAA AAA CAC ACA GAT
TTT ACA AGA CTT TGT AAA TGA TTA TTT AAT TTT CTT TTT GTG TGT CTA
K C S E T F T N K L K E K H T D>

390         400         410         420         430
CTT GGT AAA GAA GGT GTT ACT GAT GCT GAT GCA AAA GAA GCC ATT TTA
GAA CCA TTT CTT CCA CAA TGA CTA CGA CTA CGT TTT CTT CGG TAA AAT
L G K E G V T D A D A K E A I L>

440         450         460         470         480
AAA GCA AAT GGT ACT AAA ACT AAA GGT GCT GAA GAA CTT GGA AAA TTA
TTT CGT TTA CCA TGA TTT TGA TTT CCA CGA CTT CTT GAA CCT TTT AAT
K A N G T K T K G A E E L G K L>

490         500         510         520
TTT GAA TCA GTA GAG GTC TTG TCA AAA GCA GCT AAA GAG ATG CTT GCT
AAA CTT AGT CAT CTC CAG AAC AGT TTT CGT CGA TTT CTC TAC GAA CGA
F E S V E V L S K A A K E M L A>

```

FIG. 35A

530 540 550 560 570
 AAT TCA GTT AAA GAG CTT ACA AGC CCT GTT GTG GCA GAA AGT CCA AAA
 TTA AGT CAA TTT CTC GAA TGT TCG GGA CAA CAC CGT CTT TCA GGT TTT
 N S V K E L T S P V V A E S P K>

580 590 600 610 620
 AAA CCT TCC ATG GCC AAG CAA AAT GTT AGC AGC CTT GAC GAG AAA AAC
 TTT GGA AGG TAC CGG TTC GTT TTA CAA TCG TCG GAA CTG CTC TTT TTG
 K P S M A K Q N V S S L D E K N>

630 640 650 660 670
 AGC GTT TCA GTA GAT TTG CCT GGT GAA ATG AAA GTT CTT GTA AGC AAA
 TCG CAA AGT CAT CTA AAC GGA CCA CTT TAC TTT CAA GAA CAT TCG TTT
 S V S V D L P G E M K V L V S K>

680 690 700 710 720
 GAA AAA AAC AAA GAC GGC AAG TAC GAT CTA ATT GCA ACA GTA GAC AAG
 CTT TTT TTG TTT CTG CCG TTC ATG CTA GAT TAA CGT TGT CAT CTG TTC
 E K N K D G K Y D L I A T V D K>

730 740 750 760
 CTT GAG CTT AAA GGA ACT TCT GAT AAA AAC AAT GGA TCT GGA GTA CTT
 GAA CTC GAA TTT CCT TGA AGA CTA TTT TTG TTA CCT AGA CCT CAT GAA
 L E L K G T S D K N N G S G V L>

770 780 790 800 810
 GAA GGC GTA AAA GCT GAC AAA AGT AAA GTA AAA TTA ACA ATT TCT GAC
 CTT CCG CAT TTT CGA CTG TTT TCA TTT CAT TTT AAT TGT TAA AGA CTG
 E G V K A D K S K V K L T I S D>

820 830 840 850 860
 GAT CTA GGT CAA ACC ACA CTT GAA GTT TTC AAA GAA GAT GGC AAA ACA
 CTA GAT CCA GTT TGG TGT GAA CTT CAA AAG TTT CTT CTA CCG TTT TGT
 D L G Q T T L E V F K E D G K T>

870 880 890 900 910
 CTA GTA TCA AAA AAA GTA ACT TCC AAA GAC AAG TCA TCA ACA GAA GAA
 GAT CAT AGT TTT TTT CAT TGA AGG TTT CTG TTC AGT AGT TGT CTT CTT
 L V S K K V T S K D K S S T E E>

920 930 940 950 960
 AAA TTC AAT GAA AAA GGT GAA GTA TCT GAA AAA ATA ATA ACA AGA GCA
 TTT AAG TTA CTT TTT CCA CTT CAT AGA CTT TTT TAT TAT TGT TCT CGT
 K F N E K G E V S E K I I T R A>

970 980 990 1000
 GAC GGA ACC AGA CTT GAA TAC ACA GGA ATT AAA AGC GAT GGA TCT GGA
 CTG CCT TGG TCT GAA CTT ATG TGT CCT TAA TTT TCG CTA CCT AGA CCT
 D G T R L E Y T G I K S D G S G>

1010 1020 1030 1040 1050
 AAA GCT AAA GAG GTT TTA AAA GGC TAT GTT CTT GAA GGA ACT CTA ACT
 TTT CGA TTT CTC CAA AAT TTT CCG ATA CAA GAA CTT CCT TGA GAT TGA
 K A K E V L K G Y V L E G T L T>

1060 1070 1080 1090 1100
 GCT GAA AAA ACA ACA TTG GTG GTT AAA GAA GGA ACT GTT ACT TTA AGC

FIG. 35B

CGA CTT TTT TGT TGT AAC CAC CAA TTT CTT CCT TGA CAA TGA AAT TCG
A E K T T L V V K E G T V T L S>

1110 1120 1130 1140 1150
AAA AAT ATT TCA AAA TCT GGG GAA GTT TCA GTT GAA CTT AAT GAC ACT
TTT TTA TAA AGT TTT AGA CCC CTT CAA AGT CAA CTT GAA TTA CTG TGA
K N I S K S G E V S V E L N D T>

1160 1170 1180 1190 1200
GAC AGT AGT GCT GCT ACT AAA AAA ACT GCA GCT TGG AAT TCA AAA ACT
CTG TCA TCA CGA CGA TGA TTT TTT TGA CGT CGA ACC TTA AGT TTT TGA
D S S A A T K K T A A W N S K T>

1210 1220 1230 1240
TCT ACT TTA ACA ATT AGT GTT AAC AGC AAA AAA ACT ACA CAA CTT GTG
AGA TGA AAT TGT TAA TCA CAA TTG TCG TTT TTT TGA TGT GTT GAA CAC
S T L T I S V N S K K T T Q L V>

1250 1260 1270 1280 1290
TTT ACT AAA CAA GAC ACA ATA ACT GTA CAA AAA TAC GAC TCC GCA GGT
AAA TGA TTT GTT CTG TGT TAT TGA CAT GTT TTT ATG CTG AGG CGT CCA
F T K Q D T I T V Q K Y D S A G>

1300 1310 1320 1330 1340
ACC AAT TTA GAA GGC ACA GCA GTC GAA ATT AAA ACA CTT GAT GAA CTT
TGG TTA AAT CTT CCG TGT CGT CAG CTT TAA TTT TGT GAA CTA CTT GAA
T N L E G T A V E I K T L D E L>

1350 1360
AAA AAC GCT TTA AAA TAA
TTT TTG CGA AAT TTT ATT
K N A L K *>

FIG. 35C

```

      10      20      30      40
ATG GCT TGT AAT AAT TCA GGG AAA GAT GGG AAT ACA TCT GCA AAT TCT
TAC CGA ACA TTA TTA AGT CCC TTT CTA CCC TTA TGT AGA CGT TTA AGA
M A C N N S G K D G N T S A N S>

50      60      70      80      90
GCT GAT GAG TCT GTT AAA GGG CCT AAT CTT ACA GAA ATA AGT AAA AAA
CGA CTA CTC AGA CAA TTT CCC GGA TTA GAA TGT CTT TAT TCA TTT TTT
A D E S V K G P N L T E I S K K>

100     110     120     130     140
ATT ACG GAT TCT AAT GCG GTT TTA CTT GCT GTG AAA GAG GTT GAA GCG
TAA TGC CTA AGA TTA CGC CAA AAT GAA CGA CAC TTT CTC CAA CTT CGC
I T D S N A V L L A V K E V E A>

150     160     170     180     190
TTG CTG TCA TCT ATA GAT GAG CTT GCT AAA GCT ATT GGT AAA AAA ATA
AAC GAC AGT AGA TAT CTA CTC GAA CGA TTT CGA TAA CCA TTT TTT TAT
L L S S I D E L A K A I G K K I>

200     210     220     230     240
AAA AAC GAT GGT AGT TTA GAT AAT GAA GCA AAT CGC AAC GAG TCA TTG
TTT TTG CTA CCA TCA AAT CTA TTA CTT CGT TTA GCG TTG CTC AGT AAC
K N D G S L D N E A N R N E S L>

250     260     270     280
TTA GCA GGA GCT TAT ACA ATA TCA ACC TTA ATA ACA CAA AAA TTA A GT
AAT CGT CCT CGA ATA TGT TAT AGT TGG AAT TAT TGT GTT TTT AAT TCA
L A G A Y T I S T L I T Q K L S>

290     300     310     320     330
AAA TTA AAC GGA TCA GAA GGT TTA AAG GAA AAG ATT GCC GCA GCT AAG
TTT AAT TTG CCT AGT CTT CCA AAT TTC CTT TTC TAA CGG CGT CGA TTC
K L N G S E G L K E K I A A A K>

340     350     360     370     380
AAA TGC TCT GAA GAG TTT AGT ACT AAA CTA AAA GAT AAT CAT GCA CAG
TTT ACG AGA CTT CTC AAA TCA TGA TTT GAT TTT CTA TTA GTA CGT GTC
K C S E E F S T K L K D N H A Q>

390     400     410     420     430
CTT GGT ATA CAG GGC GTT ACT GAT GAA AAT GCA AAA AAA GCT ATT TTA
GAA CCA TAT GTC CCG CAA TGA CTA CTT TTA CGT TTT TTT CGA TAA AAT
L G I Q G V T D E N A K K A I L>

440     450     450     470     480
AAA GCA AAT GCA GCG GGT AAA GAT AAG GGC GTT GAA GAA CTT GAA AAG
TTT CGT TTA CGT CGC CCA TTT CTA TTC CCG CAA CTT CTT GAA CTT TTC
K A N A A G K D K G V E E L E K>

490     500     510     520
TTG TCC GGA TCA TTA GAA AGC TTA TCA AAA GCA GCT AAA GAG ATG CTT
AAC AGG CCT AGT AAT CTT TCG AAT AGT TTT CGT CGA TTT CTC TAC GAA
L S G S L E S L S K A A K E M L>

```

FIG. 36A

530 540 550 560 570
 GCT AAT TCA GTT AAA GAG CTT ACA AGC CCT GTT GTC CAT GGC AAG CAA
 CGA TTA AGT CAA TTT CTC GAA TGT TCG GGA CAA CAG GTA CCG TTC GTT
 A N S V K E L T S P V V H G K Q>

580 590 600 610 620
 AAT GTT AGC AGC CTT GAC GAG AAA AAC AGC GTT TCA GTA GAT TTG CCT
 TTA CAA TCG TCG GAA CTG CTC TTT TTG TCG CAA AGT CAT CTA AAC GGA
 N V S S L D E K N S V S V D L P>

630 640 650 660 670
 GGT GAA ATG AAA GTT CTT GTA AGC AAA GAA AAA AAC AAA GAC GGC AAG
 CCA CTT TAC TTT CAA GAA CAT TCG TTT CTT TTT TTG TTT CTG CCG TTC
 G E M K V L V S K E K N K D G K>

680 690 700 710 720
 TAC GAT CTA ATT GCA ACA GTA GAC AAG CTT GAG CTT AAA GGA ACT TCT
 ATG CTA GAT TAA CGT TGT CAT CTG TTC GAA CTC GAA TTT CCT TGA AGA
 Y D L I A T V D K L E L K G T S>

730 740 750 760
 GAT AAA AAC AAT GGA TCT GGA GTA CTT GAA GGC GTA AAA GCT GAC AAA
 CTA TTT TTG TTA CCT AGA CCT CAT GAA CTT CCG CAT TTT CGA CTG TTT
 D K N N G S G V L E G V K A D K>

770 780 790 800 810
 AGT AAA GTA AAA TTA ACA ATT TCT GAC GAT CTA GGT CAA ACC ACA CTT
 TCA TTT CAT TTT AAT TGT TAA AGA CTG CTA GAT CCA GTT TGG TGT GAA
 S K V K L T I S D D L G Q T T L>

820 830 840 850 860
 GAA GTT TTC AAA GAA GAT GGC AAA ACA CTA GTA TCA AAA AAA GTA ACT
 CTT CAA AAG TTT CTT CTA CCG TTT TGT GAT CAT AGT TTT TTT CAT TGA
 E V F K; E D G K T L V S K K V T>

870 880 890 900 910
 TCC AAA GAC AAG TCA TCA ACA GAA GAA AAA TTC AAT GAA AAA GGT GAA
 AGG TTT CTG TTC AGT AGT TGT CTT CTT TTT AAG TTA CTT TTT CCA CTT
 S K D K S S T E E K F N E K G E>

920 930 940 950 960
 GTA TCT GAA AAA ATA ATA ACA AGA GCA GAC GGA ACC AGA CTT GAA TAC
 CAT AGA CTT TTT TAT TAT TGT TCT CGT CTG CCT TGG TCT GAA CTT ATG
 V S E K I I T R A D G T R L E Y>

970 980 990 1000
 ACA GGA ATT AAA AGC GAT GGA TCT GGA AAA GCT AAA GAG GTT TTA AAA
 TGT CCT TAA TTT TCG CTA CCT AGA CCT TTT CGA TTT CTC CAA AAT TTT
 T G I K S D G S G K A K E V L K>

1010 1020 1030 1040 1050
 GGC TAT GTT CTT GAA GGA ACT CTA ACT GCT GAA AAA ACA ACA TTG GTG
 CCG ATA CAA GAA CTT CCT TGA GAT TGA CGA CTT TTT TGT TGT AAC CAC
 G Y V L E G T L T A E K T T L V>

1060 1070 1080 1090 1100
 GTT AAA GAA GGA ACT GTT ACT TTA AGC AAA AAT ATT TCA AAA TCT GGG

FIG. 36B

CAA TTT CTT CCT TGA CAA TGA AAT TCG TTT TTA TAA AGT TTT AGA CCC
 V K E G T V T L S K N I S K S G>

1110 1120 1130 1140 1150
 GAA GTT TCA GTT GAA CTT AAT GAC ACT GAC AGT AGT GCT GCT ACT AAA
 CTT CAA AGT CAA CTT GAA TTA CTG TGA CTG TCA TCA CGA CGA TGA TTT
 E V S V E L N D T D S S A A T K>

1160 1170 1180 1190 1200
 AAA ACT GCA GCT TGG AAT TCA AAA ACT TCT ACT TTA ACA ATT AGT GTT
 TTT TGA CGT CGA ACC TTA AGT TTT TGA AGA TGA AAT TGT TAA TCA CAA
 K T A A W N S K T S T L T I S V>

1210 1220 1230 1240
 AAC AGC AAA AAA ACT ACA CAA CTT GTG TTT ACT AAA CAA TAC ACA ATA
 TTG TCG TTT TTT TGA TGT GTT GAA CAC AAA TGA TTT GTT ATG TGT TAT
 N S K K T T Q L V F T K Q Y T I>

1250 1260 1270 1280 1290
 ACT GTA AAA CAA TAC GAC TCC GCA GGT ACC AAT TTA GAA GGC ACA GCA
 TGA CAT TTT GTT ATG CTG AGG CGT CCA TGG TTA AAT CTT CCG TGT CGT
 T V K Q Y D S A G T N L E G T A>

1300 1310 1320 1330 1340
 GTC GAA ATT AAA ACA CTT GAT GAA CTT AAA AAC GCT TTA AAA TAA
 CAG CTT TAA TTT TGT GAA CTA CTT GAA TTT TTG CGA AAT TTT ATT
 V E I K T L D E L K N A L K >

FIG. 36C

```

      10      20      30      40
ATG GCT TGT AAT AAT TCA GGG AAA GAT GGG AAT ACA TCT GCA AAT TCT
TAC CGA ACA TTA TTA AGT CCC TTT CTA CCC TTA TGT AGA CGT TTA AGA
M A C N N S G K D G N T S A N S>

50      60      70      80      90
GCT GAT GAG TCT GTT AAA GGG CCT AAT CTT ACA GAA ATA AGT AAA AAA
CGA CTA CTC AGA CAA TTT CCC GGA TTA GAA TGT CTT TAT TCA TTT TTT
A D E S V K G P N L T E I S K K>

100     110     120     130     140
ATT ACG GAT TCT AAT GCG GTT TTA CTT GCT GTG AAA GAG GTT GAA GCG
TAA TGC CTA AGA TTA CGC CAA AAT GAA CGA CAC TTT CTC CAA CTT CGC
I T D S N A V L L A V K E V E A>

150     160     170     180     190
TTG CTG TCA TCT ATA GAT GAA ATT GCT GCT AAA GCT ATT GGT AAA AAA
AAC GAC AGT AGA TAT CTA CTT TAA CGA CGA TTT CGA TAA CCA TTT TTT
L L S S I D E I A A K A I G K K>

200     210     220     230     240
ATA CAC CAA AAT AAT GGT TTG GAT ACC GAA TAT AAT CAC AAT GGA TCA
TAT GTG GTT TTA TTA CCA AAC CTA TGG CTT ATA TTA GTG TTA CCT AGT
I H Q N N G L D T E Y N H N G S>

250     260     270     280
TTG TTA GCG GGA GCT TAT GCA ATA TCA ACC CTA ATA AAA CAA AAA TTA
AAC AAT CGC CCT CGA ATA CGT TAT AGT TGG GAT TAT TTT GTT TTT AAT
L L A G A Y A I S T L I K Q K L>

290     300     310     320     330
GAT GGA TTG AAA AAT GAA GGA TTA AAG GAA AAA ATT GAT GCG GCT AAG
CTA CCT AAC TTT TTA CTT CCT AAT TTC CTT TTT TAA CTA CGC CGA TTC
D G L K N E G L K E K I D A A K>

340     350     360     370     380
AAA TGT TCT GAA ACA TTT ACT AAT AAA TTA AAA GAA AAA CAC ACA GAT
TTT ACA AGA CTT TGT AAA TGA TTA TTT AAT TTT CTT TTT GTG TGT CTA
K C S E T F T N K L K E K H T D>

390     400     410     420     430
CTT GGT AAA GAA GGT GTT ACT GAT GCT GAT GCA AAA GAA GCC ATT TTA
GAA CCA TTT CTT CCA CAA TGA CTA CGA CTA CGT TTT CTT CGG TAA AAT
L G K E G V T D A D A K E A I L>

440     450     460     470     480
AAA ACA AAT GGT ACT AAA ACT AAA GGT GCT GAA GAA CTT GGA AAA TTA
TTT TGT TTA CCA TGA TTT TGA TTT CCA CGA CTT CTT GAA CCT TTT AAT
K T N G T K T K G A E E L G K L>

490     500     510     520
TTT GAA TCA GTA GAG GTC TTG TCA AAA GCA GCT AAA GAG ATG CTT GCT
AAA CTT AGT CAT CTC CAG AAC AGT TTT CGT CGA TTT CTC TAC GAA CGA
F E S V E V L S K A A K E M L A>

```

FIG. 37A

530 540 550 560 570
 AAT TCA GTT AAA GAG CTT ACA AGC CCT GTT GTG GCA GAA AGT CCA AAA
 TTA AGT CAA TTT CTC GAA TGT TCG GGA CAA CAC CGT CTT TCA GGT TTT
 N S V K E L T S P V V A E S P K>

580 590 600 610 620
 AAA CCT TCC ATG GCC AAG CAA AAT GTT AGC AGC CTT GAT GAA AAA AAT
 TTT GGA AGG TAC CGG TTC GTT TTA CAA TCG TCG GAA CTA CTT TTT TTA
 K P S M A K Q N V S S L D E K N>

630 640 650 660 670
 AGC GTT TCA GTA GAT TTA CCT GGT GGA ATG ACA GTT CTT GTA AGT AAA
 TCG CAA AGT CAT CTA AAT GGA CCA CCT TAC TGT CAA GAA CAT TCA TTT
 S V S V D L P G G M T V L V S K>

680 690 700 710 720
 GAA AAA GAC AAA GAC GGT AAA TAC AGT CTA GAG GCA ACA GTA GAC AAG
 CTT TTT CTG TTT CTG CCA TTT ATG TCA GAT CTC CGT TGT CAT CTG TTC
 E K D K D G K Y S L E A T V D K>

730 740 750 760
 CTT GAG CTT AAA GGA ACT TCT GAT AAA AAC AAC GGT TCT GGA ACA CTT
 GAA CTC GAA TTT CCT TGA AGA CTA TTT TTG TTG CCA AGA CCT TGT GAA
 L E L K G T S D K N N G S G T L>

770 780 790 800 810
 GAA GGT GAA AAA ACT GAC AAA AGT AAA GTA AAA TTA ACA ATT GCT GAT
 CTT CCA CTT TTT TGA CTG TTT TCA TTT CAT TTT AAT TGT TAA CGA CTA
 E G E K T D K S K V K L T I A D>

820 830 840 850 860
 GAC CTA AGT CAA ACT AAA TTT GAA ATT TTC AAA GAA GAT GCC AAA ACA
 CTG GAT TCA GTT TGA TTT AAA CTT TAA AAG TTT CTT CTA CGG TTT TGT
 D L S Q T K F E I F K E D A K T>

870 880 890 900 910
 TTA GTA TCA AAA AAA GTA ACC CTT AAA GAC AAG TCA TCA ACA GAA GAA
 AAT CAT AGT TTT TTT CAT TGG GAA TTT CTG TTC AGT AGT TGT CTT CTT
 L V S K K V T L K D K S S T E E>

920 930 940 950 960
 AAA TTC AAC GAA AAG GGT GAA ACA TCT GAA AAA ACA ATA GTA AGA GCA
 TTT AAG TTG CTT TTC CCA CTT TGT AGA CTT TTT TGT TAT CAT TCT CGT
 K F N E K G E T S E K T I V R A>

970 980 990 1000
 AAT GGA ACC AGA CTT GAA TAC ACA GAC ATA AAA AGC GAT GGA TCC GGA
 TTA CCT TGG TCT GAA CTT ATG TGT CTG TAT TTT TCG CTA CCT AGG CCT
 N G T R L E Y T D I K S D G S G>

1010 1020 1030 1040 1050
 AAA GCT AAA GAA GTT TTA AAA GAC TTT ACT CTT GAA GGA ACT CTA GCT
 TTT CGA TTT CTT CAA AAT TTT CTG AAA TGA GAA CTT CCT TGA GAT CGA
 K A K E V L K D F T L E G T L A>

1060 1070 1080 1090 1100
 GCT GAC GGC AAA ACA ACA TTG AAA GTT ACA GAA GGC ACT GTT GTT TTA

FIG. 37B

CGA CTG CCG TTT TGT TGT AAC TTT CAA TGT CTT CCG TGA CAA CAA AAT
A D G K T T L K V T E G T V V L>

1110 1120 1130 1140 1150
AGC AAG AAC ATT TTA AAA TCC GGA GAA ATA ACA GTT GCA CTT GAT GAC
TCG TTC TTG TAA AAT TTT AGG CCT CTT TAT TGT CAA CGT GAA CTA CTG
S K N I L K S G E I T V A L D D>

1160 1170 1180 1190 1200
TCT GAC ACT ACT CAG GCT ACT AAA AAA ACT GGA AAA TGG GAT TCA AAT
AGA CTG TGA TGA GTC CGA TGA TTT TTT TGA CCT TTT ACC CTA AGT TTA
S D T T Q A T K K T G K W D S N>

1210 1220 1230 1240
ACT TCC ACT TTA ACA ATT AGT GTG AAT AGC AAA AAA ACT AAA AAC ATT
TGA AGG TGA AAT TGT TAA TCA CAC TTA TCG TTT TTT TGA TTT TTG TAA
T S T L T I S V N S K K T K N I>

1250 1260 1270 1280 1290
GTA TTT ACA AAA GAA GAC ACA ATA ACA GTA CAA AAA TAC GAC TCA GCA
CAT AAA TGT TTT CTT CTG TGT TAT TGT CAT GTT TTT ATG CTG AGT CGT
V F T K E D T I T V Q K Y D S A>

1300 1310 1320 1330 1340
GGC ACC AAT CTA GAA GGC AAC GCA GTC GAA ATT AAA ACA CTT GAT GAA
CCG TGG TTA GAT CTT CCG TTG CGT CAG CTT TAA TTT TGT GAA CTA CTT
G T N L E G N A V E I K T L D E>

1350 1360
CTT AAA AAC GCT TTA AAA TAG
GAA TTT TTG CGA AAT TTT ATC
L K N A L K >

FIG. 37C

```

      10          20          30          40
ATG GCT TGT AAT AAT TCA GGG AAA GAT GGG AAT ACA TCT GCA AAT TCT
TAC CGA ACA TTA TTA AGT CCC TTT CTA CCC TTA TGT AGA CGT TTA AGA
M  A  C  N  N  S  G  K  D  G  N  T  S  A  N  S>

50          60          70          80          90
GCT GAT GAG TCT GTT AAA GGG CCT AAT CTT ACA GAA ATA AGT AAA AAA
CGA CTA CTC AGA CAA TTT CCC GGA TTA GAA TGT CTT TAT TCA TTT TTT
A  D  E  S  V  K  G  P  N  L  T  E  I  S  K  K>

100        110        120        130        140
ATT ACG GAT TCT AAT GCG GTT TTA CTT GCT GTG AAA GAG GTT GAA GCG
TAA TGC CTA AGA TTA CGC CAA AAT GAA CGA CAC TTT CTC CAA CTT CGC
I  T  D  S  N  A  V  L  L  A  V  K  E  V  E  A>

150        160        170        180        190
TTG CTG TCA TCT ATA GAT GAG CTT GCT AAA GCT ATT GGT AAA AAA ATA
AAC GAC AGT AGA TAT CTA CTC GAA CGA TTT CGA TAA CCA TTT TTT TAT
L  L  S  S  I  D  E  L  A  K  A  I  G  K  K  I>

200        210        220        230        240
AAA AAC GAT GGT AGT TTA GAT AAT GAA GCA AAT CGC AAC GAG TCA TTG
TTT TTG CTA CCA TCA AAT CTA TTA CTT CGT TTA GCG TTG CTC AGT AAC
K  N  D  G  S  L  D  N  E  A  N  R  N  E  S  L>

250        260        270        280
TTA GCA GGA GCT TAT ACA ATA TCA ACC TTA ATA ACA CAA AAA TTA AGT
AAT CGT CCT CGA ATA TGT TAT AGT TGG AAT TAT TGT GTT TTT AAT TCA
L  A  G  A  Y  T  I  S  T  L  I  T  Q  K  L  S>

290        300        310        320        330
AAA TTA AAC GGA TCA GAA GGT TTA AAG GAA AAG ATT GCC GCA GCT AAG
TTT AAT TTG CCT AGT CTT CCA AAT TTC CTT TTC TAA CGG CGT CGA TTC
K  L  N  G  S  E  G  L  K  E  K  I  A  A  A  K>

340        350        360        370        380
AAA TGC TCT GAA GAG TTT AGT ACT AAA CTA AAA GAT AAT CAT GCA CAG
TTT ACG AGA CTT CTC AAA TCA TGA TTT GAT TTT CTA TTA GTA CGT GTC
K  C  S  E  E  F  S  T  K  L  K  D  N  H  A  Q>

390        400        410        420        430
CTT GGT ATA CAG GGC GTT ACT GAT GAA AAT GCA AAA AAA GCT ATT TTA
GAA CCA TAT GTC CCG CAA TGA CTA CTT TTA CGT TTT TTT CGA TAA AAT
L  G  I  Q  G  V  T  D  E  N  A  K  K  A  I  L>

440        450        460        470        480
AAA GCA AAT GCA GCG GGT AAA GAT AAG GGC GTT GAA GAA CTT GAA AAG
TTT CGT TTA CGT CGC CCA TTT CTA TTC CCG CAA CTT CTT GAA CTT TTC
K  A  N  A  A  G  K  D  K  G  V  E  E  L  E  K>

490        500        510        520
TTG TCC GGA TCA TTA GAA AGC TTA TCA AAA GCA GCT AAA GAG ATG CTT
AAC AGG CCT AGT AAT CTT TCG AAT AGT TTT CGT CGA TTT CTC TAC GAA
L  S  G  S  L  E  S  L  S  K  A  A  K  E  M  L>

```

FIG. 38A

530 GCT AAT TCA GTT AAA GAG CTT ACA AGC CCT GTT GTC CAT GGC AAG CAA
 CGA TTA AGT CAA TTT CTC GAA TGT TCG GGA CAA CAG GTA CCG TTC GTT
 A N S Y K E L T S P V V H G K Q>

540 550 560 570
 580 GGT GTT AGC AGC CTT GAT GAA AAA AAT AGC GTT TCA GTA GAT TTA CCT
 TTA CAA TCG TCG GAA CTA CTT TTT TTA TCG CAA AGT CAT CTA AAT GGA
 N V S S L D E K N S V S V D L P>

590 600 610 620
 630 GGT GGA ATG ACA GTT CTT GTA AGT AAA GAA AAA GAC AAA GAC GGT AAA
 CCA CCT TAC TGT CAA GAA CAT TCA TTT CTT TTT CTG TTT CTG CCA TTT
 G G M T V L V S K E K D K D G K>

640 650 660 670
 680 TAC AGT CTA GAG GCA ACA GTA GAC AAG CTT GAG CTT AAA GGA ACT TCT
 ATG TCA GAT CTC CGT TGT CAT CTG TTC GAA CTC GAA TTT CCT TGA AGA
 Y S L E A T V D K L E L K G T S>

690 700 710 720
 730 GAT AAA AAC AAC GGT TCT GGA ACA CTT GAA GGT GAA AAA ACT GAC AAA
 CTA TTT TTG TTG CCA AGA CCT TGT GAA CTT CCA CTT TTT TGA CTG TTT
 D K N N G S G T L E G E K T D K>

740 750 760
 770 AGT AAA GTA AAA TTA ACA ATT GCT GAT GAC CTA AGT CAA ACT AAA TTT
 TCA TTT CAT TTT AAT TGT TAA CGA CTA CTG GAT TCA GTT TGA TTT AAA
 S K V K L T I A D D L S Q T K F>

780 790 800 810
 820 GAA ATT TTC AAA GAA GAT GCC AAA ACA TTA GTA TCA AAA AAA GTA ACC
 CTT TAA AAG TTT CTT CTA CGG TTT TGT AAT CAT AGT TTT TTT CAT TGG
 E I F K E D A K T L V S K K V T>

830 840 850 860
 870 CTT AAA GAC AAG TCA TCA ACA GAA GAA AAA TTC AAC GAA AAG GGT GAA
 GAA TTT CTG TTC AGT AGT TGT CTT CTT TTT AAG TTG CTT TTC CCA CTT
 L K D K S S T E E K F N E K G E>

880 890 900 910
 920 ACA TCT GAA AAA ACA ATA GTA AGA GCA AAT GGA ACC AGA CTT GAA TAC
 TGT AGA CTT TTT TGT TAT CAT TCT CGT TTA CCT TGG TCT GAA CTT ATG
 T S E K T I V R A N G T R L E Y>

930 940 950 960
 970 ACA GAC ATA AAA AGC GAT GGA TCC GGA AAA GCT AAA GAA GTT TTA AAA
 TGT CTG TAT TTT TCG CTA CCT AGG CCT TTT CGA TTT CTT CAA AAT TTT
 T D I K S D G S G K A K E V L K>

980 990 1000
 1010 GAC TTT ACT CTT GAA GGA ACT CTA GCT GCT GAC GGC AAA ACA ACA TTG
 CTG AAA TGA GAA CTT CCT TGA GAT CGA CGA CTG CCG TTT TGT TGT AAC
 D F T L E G T L A A D G K T T L>

1020 1030 1040 1050
 1060 AAA GTT ACA GAA GGC ACT GTT GTT TTA AGC AAG AAC ATT TTA AAA TCC
 1070 1080 1090 1100

FIG. 38B

```

TTT CAA TGT CTT CCG TGA CAA CAA AAT TCG TTC TTG TAA AAT TTT AGG
K V T E G T V V L S K N I L K S>

1110 1120 1130 1140 1150
GGA GAA ATA ACA GTT GCA CTT GAT GAC TCT GAC ACT ACT CAG GCT ACT
CCT CTT TAT TGT CAA CGT GAA CTA CTG AGA CTG TGA TGA GTC CGA TGA
G E I T V A L D D S D T T Q A T>

1160 1170 1180 1190 1200
AAA AAA ACT GGA AAA TGG GAT TCA AAT ACT TCC ACT TTA ACA ATT AGT
TTT TTT TGA CCT TTT ACC CTA AGT TTA TGA AGG TGA AAT TGT TAA TCA
K K T G K W D S N T S T L T I S>

1210 1220 1230 1240
GTG AAT AGC AAA AAA ACT AAA AAC ATT GTA TTT ACA AAA GAA GAC ACA
CAC TTA TCG TTT TTT TGA TTT TTG TAA CAT AAA TGT TTT CTT CTG TGT
V N S K K T K N I V F T K E D T>

1250 1260 1270 1280 1290
ATA ACA GTA CAA AAA TAC GAC TCA GCA GGC ACC AAT CTA GAA GGC AAC
TAT TGT CAT GTT TTT ATG CTG AGT CGT CCG TGG TTA GAT CTT CCG TTG
I T V Q K Y D S A G T N L E G N>

1300 1310 1320 1330 1340
GCA GTC GAA ATT AAA ACA CTT GAT GAA CTT AAA AAC GCT TTA AAA TAG
CGT CAG CTT TAA TTT TGT GAA CTA CTT GAA TTT TTG CGA AAT TTT ATC
A V E I K T L D E L K N A L K #>

```

FIG. 38C

```

      10      20      30      40
ATG GCT TGT AAT AAT TCA GGA AAA GAT GGG AAT ACA TCT GCA AAT TCT
TAC CGA ACA TTA TTA AGT CCT TTT CTA CCC TTA TGT AGA CGT TTA AGA
M A C N N S G K D G N T S A N S>

50      60      70      80      90
GCT GAT GAG TCT GTT AAA GGG CCT AAT CTT ACA GAA ATA AGT AAA AAA
CGA CTA CTC AGA CAA TTT CCC GGA TTA GAA TGT CTT TAT TCA TTT TTT
A D E S V K G P N L T E I S K K>

100      110      120      130      140
ATT ACA GAA TCT AAC GCA GTT GTT CTG GCT GTG AAA GAA ATT GAA ACT
TAA TGT CTT AGA TTG CGT CAA CAA GAC CGA CAC TTT CTT TAA CTT TGA
I T E S N A V V L A V K E I E T>

150      160      170      180      190
TTG CTT GCA TCT ATA GAT GAA CTT GCT ACT AAA GCT ATT GGT AAA AAA
AAC GAA CGT AGA TAT CTA CTT GAA CGA TGA TTT CGA TAA CCA TTT TTT
L L A S I D E L A T K A I G K K>

200      210      220      230      240
ATA CAA CAA AAT GGT GGT TTA GCT GTC GAA GCG GGG CAT AAT GGA ACA
TAT GTT GTT TTA CCA CCA AAT CGA CAG CTT CGC CCC GTA TTA CCT TGT
I Q Q N G G L A V E A G H N G T>

250      260      270      280
TTG TTA GCA GGT GCT TAT ACA ATA TCA AAA CTA ATA ACA CAA AAA TTA
AAC AAT CGT CCA CGA ATA TGT TAT AGT TTT GAT TAT TGT GTT TTT AAT
L L A G A Y T I S K L I T Q K L>

290      300      310      320      330
GAT GGA TTG AAA AAT TCA GAA AAA TTA AAG GAA AAA ATT GAA AAT GCT
CTA CCT AAC TTT TTA AGT CTT TTT AAT TTC CTT TTT TAA CTT TTA CGA
D G L K N S E K L K E K I E N A>

340      350      360      370      380
AAG AAA TGT TCT GAA GAT TTT ACT AAA AAA CTA GAA GGA GAA CAT GCG
TTC TTT ACA AGA CTT CTA AAA TGA TTT TTT GAT CTT CCT CTT GTA CGC
K K C S E D F T K K L E G E H A>

390      400      410      420      430
CAA CTT GGA ATT GAA AAT GTT ACT GAT GAG AAT GCA AAA AAA GCT ATT
GTT GAA CCT TAA CTT TTA CAA TGA CTA CTC TTA CGT TTT TTT CGA TAA
Q L G I E N V T D E N A K K A I>

440      450      460      470      480
TTA ATA ACA GAT GCA GCT AAA GAT AAG GGC GCT GCA GAG CTT GAA AAG
AAT TAT TGT CTA CGT CGA TTT CTA TTC CCG CGA CGT CTC GAA CTT TTC
L I T D A A K D K G A A E L E K>

490      500      510      520
CTA TTT AAA GCA GTA GAA AAC TTG GCA AAA GCA GCT AAA GAG ATG CTT
GAT AAA TTT CGT CAT CTT TTG AAC CGT TTT CGT CGA TTT CTC TAC GAA
L F K A V E N L A K A A K E M L>

```

FIG. 39A

```

530          540          550          560          570
GCT AAT TCA GTT AAA GAG CTT ACA AGT CCT ATT GTG CAT GGC GTT TCA
CGA TTA AGT CAA TTT CTC GAA TGT TCA GGA TAA CAC GTA CCG CAA AGT
A N S V K E L T S P I V H G V S>

580          590          600          610          620
GTA GAT TTG CCT GGT GAA ATG AAA GTT CTT GTA AGC AAA GAA AAA AAC
CAT CTA AAC GGA CCA CTT TAC TTT CAA GAA CAT TCG TTT CTT TTT TTG
V D L P G E M K V L V S K E K N>

630          640          650          660          670
AAA GAC GGC AAG TAC GAT CTA ATT GCA ACA GTA GAC AAG CTT GAG CTT
TTT CTG CCG TTC ATG CTA GAT TAA CGT TGT CAT CTG TTC GAA CTC GAA
K D G K Y D L I A T V D K L E L>

680          690          700          710          720
AAA GGA ACT TCT GAT AAA AAC AAT GGA TCT GGA GTA CTT GAA GGC GTA
TTT CCT TGA AGA CTA TTT TTG TTA CCT AGA CCT CAT GAA CTT CCG CAT
K G T S D K N N G S G V L E G V>

730          740          750          760
AAA GCT GAC AAA AGT AAA GTA AAA TTA ACA ATT TCT GAC GAT CTA GGT
TTT CGA CTG TTT TCA TTT CAT TTT AAT TGT TAA AGA CTG CTA GAT CCA
K A D K S K Y K L T I S D D L G>

770          780          790          800          810
CAA ACC ACA CTT GAA GTT TTC AAA GAA GAT GGC AAA ACA CTA GTA TCA
GTT TGG TGT GAA CTT CAA AAG TTT CTT CTA CCG TTT TGT GAT CAT AGT
Q T T L E V F K E D G K T L V S>

820          830          840          850          860
AAA AAA GTA ACT TCC AAA GAC AAG TCA TCA ACA GAA GAA AAA TTC AAT
TTT TTT CAT TGA AGG TTT CTG TTC AGT AGT TGT CTT CTT TTT AAG TTA
K K V T S K D K S S T E E K F N>

870          880          890          900          910
GAA AAA GGT GAA GTA TCT GAA AAA ATA ATA ACA AGA GCA GAC GGA ACC
CTT TTT CCA CTT CAT AGA CTT TTT TAT TAT TGT TCT CGT CTG CCT TGG
E K G E V S E K I I T R A D G T>

920          930          940          950          960
AGA CTT GAA TAC ACA GGA ATT AAA AGC GAT GGA TCT GGA AAA GCT AAA
TCT GAA CTT ATG TGT CCT TAA TTT TCG CTA CCT AGA CCT TTT CGA TTT
R L E Y T G I K S D G S G K A K>

970          980          990          1000
GAG GTT TTA AAA AAA TTT ACT CTT GAA GGA AAA GTA GCT AAT GAT AAA
CTC CAA AAT TTT TTT AAA TGA GAA CTT CCT TTT CAT CGA TTA CTA TTT
E V L K K F T L E G K V A N D K>

1010          1020          1030          1040          1050
GTA ACA TTG GAA GTA AAA GAA GGA ACC GTT ACT TTA AGT AAG AAC ATT
CAT TGT AAC CTT CAT TTT CTT CCT TGG CAA TGA AAT TCA TTC TTG TAA
V T L E V K E G T V T L S K N I>

1060          1070          1080          1090          1100
TCA AAA TCT GGG GAA GTT TCA GTT GAA CTT AAT GAC ACT GAC AGT AGT

```

FIG. 39B

```

AGT TTT AGA CCC CTT CAA AGT CAA CTT GAA TTA CTG TGA CTG TCA TCA
S K S G E V S V E L N D T D S S>

1110 1120 1130 1140 1150
GCT GCT ACT AAA AAA ACT GCA GCT TGG AAT TCA GGC ACT TCA ACT TTA
CGA CGA TGA TTT TTT TGA CGT CGA ACC TTA AGT CCG TGA AGT TGA AAT
A A T K K T A A W N S G T S T L>

1160 1170 1180 1190 1200
ACA ATT ACT GTA AAC AGT AAA AAA ACT AAA GAC CTT GTG TTT ACA AAA
TGT TAA TGA CAT TTG TCA TTT TTT TGA TTT CTG GAA CAC AAA TGT TTT
T I T V N S K K T K D L V F T K>

1210 1220 1230 1240
GAA AAC ACA ATT ACA GTA CAA CAA TAC GAC TCA AAT GGC ACC AAA TTA
CTT TTG TGT TAA TGT CAT GTT GTT ATG CTG AGT TTA CCG TGG TTT AAT
E N T I T V Q Q Y D S N G T K L>

1250 1260 1270 1280 1290
GAG GGG TCA GCA GTT GAA ATT ACA AAA CTT GAT GAA ATT AAA AAC GCT
CTC CCC AGT CGT CAA CTT TAA TGT TTT GAA CTA CTT TAA TTT TTG CGA
E G S A V E I T K L D E I K N A>

1300
TTA AAA TAA
AAT TTT ATT
L K *>

```

FIG. 39C

```

      10      20      30      40
ATG GCT TGT AGT AAT TCA GGG AAA GGT GGG GAT TCT GCA TCT ACT AAT
TAC CGA ACA TCA TTA AGT CCC TTT CCA CCC CTA AGA CGT AGA TGA TTA
M  A  C  S  N  S  G  K  G  G  D  S  A  S  T  N>

50      60      70      80      90
CCT GCT GAC GAG TCT GCG AAA GGG CCT AAT CTT ACA GAA ATA AGC AAA
GGA CGA CTG CTC AGA CGC TTT CCC GGA TTA GAA TGT CTT TAT TCG TTT
P  A  D  E  S  A  K  G  P  N  L  T  E  I  S  K>

100     110     120     130     140
AAA ATT ACA GAT TCT AAT GCA TTT GTA CTT GCT GTT AAA GAA GTT GAG
TTT TAA TGT CTA AGA TTA CGT AAA CAT GAA CGA CAA TTT CTT CAA CTC
K  I  T  D  S  N  A  F  V  L  A  V  K  E  V  E>

150     160     170     180     190
ACT TTG GTT TTA TCT ATA GAT GAA CTT GCT AAG AAA GCT ATT GGT CAA
TGA AAC CAA AAT AGA TAT CTA CTT GAA CGA TTC TTT CGA TAA CCA GTT
T  L  V  L  S  I  D  E  L  A  K  K  A  I  G  Q>

200     210     220     230     240
AAA ATA GAC AAT AAT AAT GGT TTA GCT GCT TTA AAT AAT CAG AAT GGA
TTT TAT CTG TTA TTA TTA CCA AAT CGA CGA AAT TTA TTA GTC TTA CCT
K  I  D  N  N  N  G  L  A  A  L  N  N  Q  N  G>

250     260     270     280
TCG TTG TTA GCA GGA GCC TAT GCA ATA TCA ACC CTA ATA ACA GAA AAA
AGC AAC AAT CGT CCT CGG ATA CGT TAT AGT TGG GAT TAT TGT CTT TTT
S  L  L  A  G  A  Y  A  I  S  T  L  I  T  E  K>

290     300     310     320     330
TTG AGT AAA TTG AAA AAT TTA GAA GAA TTA AAG ACA GAA ATT GCA AAG
AAC TCA TTT AAC TTT TTA AAT CTT CTT AAT TTC TGT CTT TAA CGT TTC
L  S  K  L  K  N  L  E  E  L  K  T  E  I  A  K>

340     350     360     370     380
GCT AAG AAA TGT TCC GAA GAA TTT ACT AAT AAA CTA AAA AGT GGT CAT
CGA TTC TTT ACA AGG CTT CTT AAA TGA TTA TTT GAT TTT TCA CCA GTA
A  K  K  C  S  E  E  F  T  N  K  L  K  S  G  H>

390     400     410     420     430
GCA GAT CTT GGC AAA CAG GAT GCT ACC GAT GAT CAT GCA AAA GCA GCT
CGT CTA GAA CCG TTT GTC CTA CGA TGG CTA CTA GTA CGT TTT CGT CGA
A  D  L  G  K  Q  D  A  T  D  D  H  A  K  A  A>

440     450     460     470     480
ATT TTA AAA ACA CAT GCA ACT ACC GAT AAA GGT GCT AAA GAA TTT AAA
TAA AAT TTT TGT GTA CGT TGA TGG CTA TTT CCA CGA TTT CTT AAA TTT
I  L  K  T  H  A  T  T  D  K  G  A  K  E  F  K>

490     500     510     520
GAT TTA TTT GAA TCA GTA GAA GGT TTG TTA AAA GCA GCT CAA GTA GCA
CTA AAT AAA CTT AGT CAT CTT CCA AAC AAT TTT CGT CGA GTT CAT CGT
D  L  F  E  S  V  E  G  L  L  K  A  A  Q  V  A>

```

FIG. 40A

```

530          540          550          560          570
CTA ACT AAT TCA GTT AAA GAA CTT ACA AGT CCT GTT GTA GCA GAA AGT
GAT TGA TTA AGT CAA TTT CTT GAA TGT TCA GGA CAA CAT CGT CTT TCA
L T N S V K E L T S P V V A E S>

580          590          600          610          620
CCA AAA AAA CCT TCC ATG GCC GTT TCA GTA GAT TTG CCT GGT GAA ATG
GGT TTT TTT GGA AGG TAC CGG CAA AGT CAT CTA AAC GGA CCA CTT TAC
P K K P S M A Y S V D L P G E M>

630          640          650          660          670
AAA GTT CTT GTA AGC AAA GAA AAA AAC AAA GAC GGC AAG TAC GAT CTA
TTT CAA GAA CAT TCG TTT CTT TTT TTG TTT CTG CCG TTC ATG CTA GAT
K V L V S K E K N K D G K Y D L>

680          690          700          710          720
ATT GCA ACA GTA GAC AAG CTT GAG CTT AAA GGA ACT TCT GAT AAA AAC
TAA CGT TGT CAT CTG TTC GAA CTC GAA TTT CCT TGA AGA CTA TTT TTG
I A T V D K L E L K G T S D K N>

730          740          750          760
AAT GGA TCT GGA GTA CTT GAA GGC GTA AAA GCT GAC AAA AGT AAA GTA
TTA CCT AGA CCT CAT GAA CTT CCG CAT TTT CGA CTG TTT TCA TTT CAT
N G S G V L E G V K A D K S K V>

770          780          790          800          810
AAA TTA ACA ATT TCT GAC GAT CTA GGT CAA ACC ACA CTT GAA GTT TTC
TTT AAT TGT TAA AGA CTG CTA GAT CCA GTT TGG TGT GAA CTT CAA AAG
K L T I S D D L G Q T T L E V F>

820          830          840          850          860
AAA GAA GAT GGC AAA ACA CTA GTA TCA AAA AAA GTA ACT TCC AAA GAC
TTT CTT CTA CCG TTT TGT GAT CAT AGT TTT TTT CAT TGA AGG TTT CTG
K E D G K T L V S K K V T S K D>

870          880          890          900          910
AAG TCA TCA ACA GAA GAA AAA TTC AAT GAA AAA GGT GAA GTA TCT GAA
TTC AGT AGT TGT CTT CTT TTT AAG TTA CTT TTT CCA CTT CAT AGA CTT
K S S T E E K F N E K G E V S E>

920          930          940          950          960
AAA ATA ATA ACA AGA GCA GAC GGA ACC AGA CTT GAA TAC ACA GGA ATT
TTT TAT TAT TGT TCT CGT CTG CCT TGG TCT GAA CTT ATG TGT CCT TAA
K I I T R A D G T R L E Y T G I>

970          980          990          1000
AAA AGC GAT GGA TCT GGA AAA GCT AAA GAG GTT TTA AAA AAA TTT ACT
TTT TCG ETA CCT AGA CCT TTT CGA TTT CTC CAA AAT TTT TTT AAA TGA
K S D G S G K A K E V L K K F T>

1010          1020          1030          1040          1050
CTT GAA GGA AAA GTA GCT AAT GAT AAA GTA ACA TTG GAA GTA AAA GAA
GAA CTT CCT TTT CAT CGA TTA CTA TTT CAT TGT AAC CTT CAT TTT CTT
L E G K V A N D K V T L E V K E>

1060          1070          1080          1090          1100
GGA ACC GTT ACT TTA AGT AAG AAT ATT TCA AAA TCT GGG GAA GTT TCA

```

FIG. 40B

```

CCT TGG CAA TGA AAT TCA TTC TTA TAA AGT TTT AGA CCC CTT CAA AGT
G T V T L S K N I S K S G E V S>

1110 1120 1130 1140 1150
GTT GAA CTT AAT GAC ACT GAC AGT AGT GCT GCT ACT AAA AAA ACT GCA
CAA CTT GAA TTA CTG TGA CTG TCA TCA CGA CGA TGA TTT TTT TGA CGT
V E L N D T D S S A A T K K T A>

1160 1170 1180 1190 1200
GCT TGG AAT TCA AAA ACT TCC ACT TTA ACA ATT AGT GTG AAT AGC CAA
CGA ACC TTA AGT TTT TGA AGG TGA AAT TGT TAA TCA CAC TTA TCG GTT
A W N S K T S T L T I S V N S Q>

1210 1220 1230 1240
AAA ACC AAA AAC CTT GTA TTC ACA AAA GAA GAC ACA ATA ACA GTA CAA
TTT TGG TTT TTG GAA CAT AAG TGT TTT CTT CTG TGT TAT TGT CAT GTT
K T K N L V F T K E D T I T V Q>

1250 1260 1270 1280 1290
AAA TAC GAC TCA GCA GGC ACC AAT CTA GAA GGC AAA GCA GTC GAA ATT
TTT ATG CTG AGT CGT CCG TGG TTA GAT CTT CCG TTT CGT CAG CTT TAA
K Y D S A G T N L E G K A V E I>

1300 1310 1320 1330
ACA ACA CTT AAA GAA CTT AAA AAC GCT TTA AAA TAA
TGT TGT GAA TTT CTT GAA TTT TTG CGA AAT TTT ATT
T T L K E L K N A L K *>

```

FIG. 40C

```

      10      20      30      40
ATG GCT TGT AAT AAT TCA GGT GGG GAT TCT GCA TCT ACT AAT CCT GAT
TAC CGA ACA TTA TTA AGT CCA CCC CTA AGA CGT AGA TGA TTA GGA CTA
M A C N N S G G D S A S T N P D>

50      60      70      80      90
GAG TCT GCA AAA GGA CCT AAT CTT ACC GTA ATA AGC AAA AAA ATT ACA
CTC AGA CGT TTT CCT GGA TTA GAA TGG CAT TAT TCG TTT TTT TAA TGT
E S A K G P N L T V I S K K I T>

100     110     120     130     140
GAT TCT AAT GCA TTT TTA CTG GCT GTG AAA GAA GTT GAG GCT TTG CTT
CTA AGA TTA CGT AAA AAT GAC CGA CAC TTT CTT CAA CTC CGA AAC GAA
D S N A F L L A V K E V E A L L>

150     160     170     180     190
TCA TCT ATA GAT GAA CTT TCT AAA GCT ATT GGT AAA AAA ATA AAA AAT
AGT AGA TAT CTA CTT GAA AGA TTT CGA TAA CCA TTT TTT TAT TTT TTA
S S I D E L S K A I G K K I K N>

200     210     220     230     240
GAT GGT ACT TTA GAT AAC GAA GCA AAT CGA AAC GAA TCA TTG ATA GCA
CTA CCA TGA AAT CTA TTG CTT CGT TTA GCT TTG CTT AGT AAC TAT CGT
D G T L D N E A N R N E S L I A>

250     260     270     280
GGA GCT TAT GAA ATA TCA AAA CTA ATA ACA CAA AAA TTA AGT GTA TTG
CCT CGA ATA CTT TAT AGT TTT GAT TAT TGT GTT TTT AAT TCA CAT AAC
G A Y E I S K L I T Q K L S V L>

290     300     310     320     330
AAT TCA GAA GAA TTA AAG GAA AAA ATT AAA GAG GCT AAG GAT TGT TCC
TTA AGT CTT CTT AAT TTC CTT TTT TAA TTT CTC CGA TTC CTA ACA AGG
N S E E L K E K I K E A K D C S>

340     350     360     370     380
GAA AAA TTT ACT ACT AAG CTA AAA GAT AGT CAT GCA GAG CTT GGT ATA
CTT TTT AAA TGA TGA TTC GAT TTT CTA TCA GTA CGT CTC GAA CCA TAT
E K F T T K L K D S H A E L G I>

390     400     410     420     430
CAA AGC GTT CAG GAT GAT AAT GCA AAA AAA GCT ATT TTA AAA ACA CAT
GTT TCG CAA GTC CTA CTA TTA CGT TTT TTT CGA TAA AAT TTT TGT GTA
Q S V Q D D N A K K A I L K T H>

440     450     450     470     480
GGA ACT AAA GAC AAG GGT GCT AAA GAA CTT GAA GAG TTA TTT AAA TCA
CCT TGA TTT CTG TTC CCA CGA TTT CTT GAA CTT CTC AAT AAA TTT AGT
G T K D K G A K E L E E L F K S>

490     500     510     520
CTA GAA AGC TTG TCA AAA GCA GCG CAA GCA GCA TTA ACT AAT TCA GTT
GAT CTT TCG AAC AGT TTT CGT CGC GTT CGT CGT AAT TGA TTA AGT CAA
L E S L S K A A Q A A L T N S V>

```

FIG. 41A

```

530          540          550          560          570
AAA GAG CTT ACA AAT CCT GTT GTG GCA GAA AGT CCA AAA AAA CCT TCC
TTT CTC GAA TGT TTA GGA CAA CAC CGT CTT TCA GGT TTT TTT GGA AGG
K E L T N P V V A E S P K K P S>

580          590          600          610          620
ATG GCC GTT TCA GTA GAT TTG CCT GGT GAA ATG AAA GTT CTT GTA AGC
TAC CGG CAA AGT CAT CTA AAC GGA CCA CTT TAC TTT CAA GAA CAT TCG
M A V S V D L P G E M K V L V S>

630          640          650          660          670
AAA GAA AAA AAG AAA GAC GGC AAG TAC GAT CTA ATT GCA ACA GTA GAC
TTT CTT TTT TTG TTT CTG CCG TTC ATG CTA GAT TAA CGT TGT CAT CTG
K E K N K D G K Y D L I A T V D>

680          690          700          710          720
AAG CTT GAG CTT AAA GGA ACT TCT GAT AAA AAC AAT GGA TCT GGA GTA
TTC GAA CTC GAA TTT CCT TGA AGA CTA TTT TTG TTA CCT AGA CCT CAT
K L E L K G T S D K N N G S G V>

730          740          750          760
CTT GAA GGC GTA AAA GCT GAC AAA AGT AAA GTA AAA TTA ACA ATT TCT
GAA CTT CCG CAT TTT CGA CTG TTT TCA TTT CAT TTT AAT TGT TAA AGA
L E G V K A D K S K V K L T I S>

770          780          790          800          810
GAC GAT CTA GGT CAA ACC ACA CTT GAA GTT TTC AAA GAA GAT GGC AAA
CTG CTA GAT CCA GTT TGG TGT GAA CTT CAA AAG TTT CTT CTA CCG TTT
D D L G Q T T L E V F K E D G K>

820          830          840          850          860
ACA CTA GTA TCA AAA AAA GTA ACT TCC AAA GAC AAG TCA TCA ACA GAA
TGT GAT CAT AGT TTT TTT CAT TGA AGG TTT CTG TTC AGT AGT TGT CTT
T L V S K K V T S K D K S S T E>

870          880          890          900          910
GAA AAA TTC AAT GAA AAA GGT GAA GTA TCT GAA AAA ATA ATA ACA AGA
CTT TTT AAG TTA CTT TTT CCA CTT CAT AGA CTT TTT TAT TAT TGT TCT
E K F N E K G E V S E K I I T R>

920          930          940          950          960
GCA GAC GGA ACC AGA CTT GAA TAC ACA GGA ATT AAA AGC GAT GGA TCT
CGT CTG CCT TGG TCT GAA CTT ATG TGT CCT TAA TTT TCG CTA CCT AGA
A D G T R L E Y T G I K S D G S>

970          980          990          1000
GGA AAA GCT AAA GAG GTT TTA AAA AAA TTT ACT CTT GAA GGA AAA GTA
CCT TTT CGA TTT CTC CAA AAT TTT TTT AAA TGA GAA CTT CCT TTT CAT
G K A K E V L K K F T L E G K V>

1010          1020          1030          1040          1050
GCT AAT GAT AAA GTA ACA TTG GAA GTA AAA GAA GGA ACC GTT ACT TTA
CGA TTA CTA TTT CAT TGT AAC CTT CAT TTT CTT CCT TGG CAA TGA AAT
A N D K V T L E V K E G T V T L>

1060          1070          1080          1090          1100
AGT AAG AAC ATT TCA AAA TCT GGG GAA GTT TCA GTT GAA CTT AAT GAC

```

FIG. 41B

```

TCA TTC TTG TAA AGT TTT AGA CCC CTT CAA AGT CAA CTT GAA TTA CTG
S K N I S K S G E V S V E L N D>

1110      1120      1130      1140      1150
ACT GAC AGT AGT GCT GCT ACT AAA AAA ACT GCA GCT TGG AAT TCA AAA
TGA CTG TCA TCA CGA CGA TGA TTT TTT TGA CGT CGA ACC TTA AGT TTT
T D S S A A T K K T A A W N S K>

1160      1170      1180      1190      1200
ACT TCT ACT TTA ACA ATT AGT GTT AAC AGC AAA AAA ACT ACA CAA CTT
TGA AGA TGA AAT TGT TAA TCA CAA TTG TCG TTT TTT TGA TGT GTT GAA
T S T L T I S V N S K K T T Q L>

1210      1220      1230      1240
GTG TTT ACT AAA CAA GAC ACA ATA ACT GTA CAA AAA TAC GAC TCC GCA
CAC AAA TGA TTT GTT CTG TGT TAT TGA CAT GTT TTT ATG CTG AGG CGT
V F T K Q D T I T V Q K Y D S A>

1250      1260      1270      1280      1290
GGT ACC AAT TTA GAA GGC ACA GCA GTC GAA ATT AAA ACA CTT GAT GAA
CCA TGG TTA AAT CTT CCG TGT CGT CAG CTT TAA TTT TGT GAA CTA CTT
G T N L E G T A V E I K T L D E>

1300      1310
CTT AAA AAC GCT TTA AAA TAA
GAA TTT TTG CGA AAT TTT ATT
L K N A L K *>

```

FIG. 41C

```

      10      20      30      40
ATG GCT TGT AAT AAT TCA GGG AAA GAT GGG AAT ACA TCT GCA AAT TCT
TAC CGA ACA TTA TTA AGT CCC TTT CTA CCC TTA TGT AGA CGT TTA AGA
M A C N N S G K D G N T S A N S>

50      60      70      80      90
GCT GAT GAG TCT GTT AAA GGG CCT AAT CTT ACA GAA ATA AAT AAA AAA
CGA CTA CTC AGA CAA TTT CCC GGA TTA GAA TGT CTT TAT TTA TTT TTT
A D E S V K G P N L T E I N K K>

100      110      120      130      140
ATT ACG GAT TCT AAT GCG GTT TTA CTT GCT GTG AAA GAG GTT GAA GCG
TAA TGC CTA AGA TTA CGC CAA AAT GAA CGA CAC TTT CTC CAA CTT CGC
I T D S N A V L L A V K E V E A>

150      160      170      180      190
TTG CTG TCA TCT ATA GAT GAA ATT GCT GCT AAA GCT ATT GGT AAA AAA
AAC GAC AGT AGA TAT CTA CTT TAA CGA CGA TTT CGA TAA CCA TTT TTT
L L S S I D E I A A K A I G K K>

200      210      220      230      240
ATA CAC CAA AAT AAT GGT TTG GAT ACC GAA AAT AAT CAC AAT GGA TCA
TAT GTG GTT TTA TTA CCA AAC CTA TGG CTT TTA TTA GTG TTA CCT AGT
I H Q N N G L D T E N N H N G S>

250      260      270      280
TTG TTA GCG GGA GCT TAT GCA ATA TCA ACC CTA ATA AAA CAA AAA TTA
AAC AAT CGC CCT CGA ATA CGT TAT AGT TGG GAT TAT TTT GTT TTT AAT
L L A G A Y A I S T L I K Q K L>

290      300      310      320      330
GAT GGA TTG AAA AAT GAA GGA TTA AAG GAA AAA ATT GAT GCG GCT AAG
CTA CCT AAC TTT TTA CTT CCT AAT TTC CTT TTT TAA CTA CGC CGA TTC
D G L K N E G L K E K I D A A K>

340      350      360      370      380
AAA TGT TCT GAA ACA TTT ACT AAT AAA TTA AAA GAA AAA CAC ACA GAT
TTT ACA AGA CTT TGT AAA TGA TTA TTT AAT TTT CTT TTT GTG TGT CTA
K C S E T F T N K L K E K H T D>

390      400      410      420      430
CTT GGT AAA GAA GGT GTT ACT GAT GCT GAT GCA AAA GAA GCC ATT TTA
GAA CCA TTT CTT CCA CAA TGA CTA CGA CTA CGT TTT CTT CGG TAA AAT
L G K E G V T D A D A K E A I L>

440      450      460      470      480
AAA GCA AAT GGT ACT AAA ACT AAA GGT GCT GAA GAA CTT GGA AAA TTA
TTT CGT TTA CCA TGA TTT TGA TTT CCA CGA CTT CTT GAA CCT TTT AAT
K A N G T K T K G A E E L G K L>

490      500      510      520
TTT GAA TCA GTA GAG GTC TTG TCA AAA GCA GCT AAA GAG ATG CTT GCT
AAA CTT AGT CAT CTC CAG AAC AGT TTT CGT CGA TTT CTC TAC GAA CGA
F E S V E V L S K A A K E M L A>

```

FIG. 42A

530 540 550 560 570
 AAT TCA GTT AAA GAG CTT ACA AGC CCT GTT GTG GCA GAA AGT CCA AAA
 TTA AGT CAA TTT CTC GAA TGT TCG GGA CAA CAC CGT CTT TCA GGT TTT
 N S V K E L T S P V V A E S P K>

580 590 600 610 620
 AAA CCT TCC ATG GCC AAG CAA AAT GTT TCT GAA AAA ATA ATA ACA AGA
 TTT GGA AGG TAC CGG TTC GTT TTA CAA AGA CTT TTT TAT TAT TGT TCT
 K P S M A K Q N V S E K I I T R>

630 640 650 660 670
 GCA GAC GGA ACC AGA CTT GAA TAC ACA GGA ATT AAA AGC GAT GGA TCT
 CGT CTG CCT TGG TCT GAA CTT ATG TGT CCT TAA TTT TCG CTA CCT AGA
 A D G T R L E Y T G I K S D G S>

680 690 700 710 720
 GGA AAA GCT AAA GAG GTT TTA AAA GGC TAT GTT CTT GAA GGA ACT CTA
 CCT TTT CGA TTT CTC CAA AAT TTT CCG ATA CAA GAA CTT CCT TGA GAT
 G K A K E V L K G Y V L E G T L>

730 740 750 760
 ACT GCT GAA AAA ACA ACA TTG GTG GTT AAA GAA GGA ACT GTT ACT TTA
 TGA CGA CTT TTT TGT TGT AAC CAC CAA TTT CTT CCT TGA CAA TGA AAT
 T A E K T T L V V K E G T V T L>

770 780 790 800 810
 AGC AAA AAT ATT TCA AAA TCT GGG GAA GTT TCA GTT GAA CTT AAT GAC
 TCG TTT TTA TAA AGT TTT AGA CCC CTT CAA AGT CAA CTT GAA TTA CTG
 S K N I S K S G E V S V E L N D>

820 830 840 850 860
 ACT GAC AGT AGT GCT GCT ACT AAA AAA ACT GCA GCT TGG AAT TCA GGC
 TGA CTG TCA TCA CGA CGA TGA TTT TTT TGA CGT CGA ACC TTA AGT CCG
 D S S A A T K K T A A W N S G>

870 880 890 900 910
 ACT TCA ACT TTA ACA ATT ACT GTA AAC AGT AAA AAA ACT AAA GAC CTT
 TGA AGT TGA AAT TGT TAA TGA CAT TTG TCA TTT TTT TGA TTT CTG GAA
 T S T L T I T V N S K K T K D L>

920 930 940 950 960
 GTG TTT ACA AAA GAA AAC ACA ATT ACA GTA CAA CAA TAC GAC TCA AAT
 CAC AAA TGT TTT CTT TTG TGT TAA TGT CAT GTT GTT ATG CTG AGT TTA
 V F T K E N T I T V Q Q Y D S N>

970 980 990 1000
 GGC ACC AAA TTA GAG GGG TCA GCA GTT GAA ATT ACA AAA CTT GAT GAA
 CCG TGG TTT AAT CTC CCC AGT CGT CAA CTT TAA TGT TTT GAA CTA CTT
 G T K L E G S A V E I T K L D E>

1010 1020
 ATT AAA AAC GCT TTA AAA TAA
 TAA TTT TTG CGA AAT TTT ATT
 I K N A L K *>

FIG. 42B

```

      10      20      30      40
ATG GCT TGT AAT AAT TCA GGG AAA GAT GGG AAT ACA TCT GCA AAT TCT
TAC CGA ACA TTA TTA AGT CCC TTT CTA CCC TTA TGT AGA CGT TTA AGA
M A C N N S G K D G N T S A N S>

50      60      70      80      90
GCT GAT GAG TCT GTT AAA GGG CCT AAT CTT ACA GAA ATA AAT AAA AAA
CGA CTA CTC AGA CAA TTT CCC GGA TTA GAA TGT CTT TAT TTA TTT TTT
A D E S V K G P N L T E I N K K>

      100      110      120      130      140
ATT ACG GAT TCT AAT GCG GTT TTA CTT GCT GTG AAA GAG GTT GAA GCG
TAA TGC CTA AGA TTA CGC CAA AAT GAA CGA CAC TTT CTC CAA CTT CGC
I T D S N A V L L A V K E V E A>

      150      160      170      180      190
TTG CTG TCA TCT ATA GAT GAA ATT GCT GCT AAA GCT ATT GGT AAA AAA
AAC GAC AGT AGA TAT CTA CTT TAA CGA CGA TTT CGA TAA CCA TTT TTT
L L S S I D E I A A K A I G K K>

      200      210      220      230      240
ATA CAC CAA AAT AAT GGT TTG GAT ACC GAA AAT AAT CAC AAT GGA TCA
TAT GTG GTT TTA TTA CCA AAC CTA TGG CTT TTA TTA GTG TTA CCT AGT
I H Q N N G L D T E N N H N G S>

      250      260      270      280
TTG TTA GCG GGA GCT TAT GCA ATA TCA ACC GTA ATA AAA CAA AAA TTA
AAC AAT CGC CCT CGA ATA CGT TAT AGT TGG GAT TAT TTT GTT TTT AAT
L L A G A Y A I S T L I K Q K L>

290      300      310      320      330
GAT GGA TTG AAA AAT GAA GGA TTA AAG GAA AAA ATT GAT GCG GCT AAG
CTA CCT AAC TTT TTA CTT CCT AAT TTC CTT TTT TAA CTA EGC CGA TTC
D G L K N E G L K E K I D A A K>

      340      350      360      370      380
AAA TGT TCT GAA ACA TTT ACT AAT AAA TTA AAA GAA AAA CAC ACA GAT
TTT ACA AGA CTT TGT AAA TGA TTA TTT AAT TTT CTT TTT GTG TGT CTA
K C S E T F T N K L K E K H T D>

      390      400      410      420      430
CTT GGT AAA GAA GGT GTT ACT GAT GCT GAT GCA AAA GAA GCC ATT TTA
GAA CCA TTT CTT CCA CAA TGA CTA CGA CTA CGT TTT CTT CGG TAA AAT
L G K E G V T D A D A K E A I L>

      440      450      460      470      480
AAA GCA AAT GGT ACT AAA ACT AAA GGT GCT GAA GAA CTT GGA AAA TTA
TTT CGT TTA CCA TGA TTT TGA TTT CCA CGA CTT CTT GAA CCT TTT AAT
K A N G T K T K G A E E L G K L>

      490      500      510      520
TTT GAA TCA GTA GAG GTC TTG TCA AAA GCA GCT AAA GAG ATG CTT GCT
AAA CTT AGT CAT CTC CAG AAC AGT TTT CGT CGA TTT CTC TAC GAA CGA
F E S V E V L S K A A K E M L A>

```

FIG. 43A

```

530          540          550          560          570
AAT TCA GTT AAA GAG CTT ACA AGC CCT GTT GTG GCA GAA AGT CCA AAA
TTA AGT CAA TTT CTC GAA TGT TCG GGA CAA CAC CGT CTT TCA GGT TTT
N S V K E L T S P V V A E S P K>

580          590          600          610          620
AAA CCT TCC ATG GCC AAG CAA AAT GTA TCT GAA AAA ATA ATA ACA AGA
TTT GGA AGG TAC CGG TTC GTT TTA CAT AGA CTT TTT TAT TAT TGT TCT
K P S M A K Q N V S E K I I T R>

630          640          650          660          670
GCA GAC GGA ACC AGA CTT GAA TAC ACA GGA ATT AAA AGC GAT GGA TCT
CGT CTG CCT TGG TCT GAA CTT ATG TGT CCT TAA TTT TCG CTA CCT AGA
A D G T R L E Y T G I K S D G S>

680          690          700          710          720
GGA AAA GCT AAA GAG GTT TTA AAA GGC TAT GTT CTT GAA GGA ACT CTA
CCT TTT CGA TTT CTC CAA AAT TTT CCG ATA CAA GAA CTT CCT TGA GAT
G K A K E V L K G Y V L E G T L>

730          740          750          760
ACT GCT GAA AAA ACA ACA TTG GTG GTT AAA GAA GGA ACT GTT ACT TTA
TGA CGA CTT TTT TGT TGT AAC CAC CAA TTT CTT CCT TGA CAA TGA AAT
T A E K T T L V V K E G T V T L>

770          780          790          800          810
AGC AAA AAT ATT TCA AAA TCT GGG GAA GTT TCA GTT GAA CTT AAT GAC
TCG TTT TTA TAA AGT TTT AGA CCC CTT CAA AGT CAA CTT GAA TTA CTG
S K N I S K S G E V S V E L N D>

820          830          840          850          860
ACT GAC AGT AGT GCT GCT ACT AAA AAA ACT GCA GCT TGG AAT TCA AAA
TGA CTG TCA TCA CGA CGA TGA TTT TTT TGA CGT CGA ACC TTA AGT TTT
T D S S A A T K K T A A W N S K>

870          880          890          900          910
ACT TCC ACT TTA ACA ATT AGT GTG AAT AGC CAA AAA ACC AAA AAC CTT
TGA AGG TGA AAT TGT TAA TCA CAC TTA TCG GTT TTT TGG TTT TTG GAA
T S T L T I S V N S Q K T K N L>

920          930          940          950          960
GTA TTC ACA AAA GAA GAC ACA ATA ACA GTA CAA AAA TAC GAC TCA GCA
CAT AAG TGT TTT CTT CTG TGT TAT TGT CAT GTT TTT ATG CTG AGT CGT
V F T K E D T I T V Q K Y D S A>

970          980          990          1000
GGC ACC AAT CTA GAA GGC AAA GCA GTC GAA ATT ACA ACA CTT AAA GAA
CCG TGG TTA GAT CTT CCG TTT CGT CAG CTT TAA TGT TGT GAA TTT CTT
G T N L E G K A V E I T T L K E>

1010          1020
CTT AAA AAC GCT TTA AAA TAA
GAA TTT TTG CGA AAT TTT ATT
L K N A L K *>

```

FIG. 43B

```

      10           20           30           40
ATG GCT TGT AAT AAT TCA GGG AAA GAT GGG AAT ACA TCT GCA AAT TCT
TAC CGA ACA TTA TTA AGT CCC TTT CTA CCC TTA TGT AGA CGT TTA AGA
M  A  C  N  N  S  G  K  D  G  N  T  S  A  N  S>

50           60           70           80           90
GCT GAT GAG TCT GTT AAA GGG CCT AAT CTT ACA GAA ATA AAT AAA AAA
CGA CTA CTC AGA CAA TTT CCC GGA TTA GAA TGT CTT TAT TTA TTT TTT
A  D  E  S  V  K  G  P  N  L  T  E  I  N  K  K>

      100           110           120           130           140
ATT ACG GAT TCT AAT GCG GTT TTA CTT GCT GTG AAA GAG GTT GAA GCG
TAA TGC CTA AGA TTA CGC CAA AAT GAA CGA CAC TTT CTC CAA CTT CGC
I  T  D  S  N  A  V  L  L  A  V  K  E  V  E  A>

      150           160           170           180           190
TTG CTG TCA TCT ATA GAT GAA ATT GCT GCT AAA GCT ATT GGT AAA AAA
AAC GAC AGT AGA TAT CTA CTT TAA CGA CGA TTT CGA TAA CCA TTT TTT
L  L  S  S  I  D  E  I  A  A  K  A  I  G  K  K>

      200           210           220           230           240
ATA CAC CAA AAT AAT GGT TTG GAT ACC GAA AAT AAT CAC AAT GGA TCA
TAT GTG GTT TTA TTA CCA AAC CTA TGG CTT TTA TTA GTG TTA CCT AGT
I  H  Q  N  N  G  L  D  T  E  N  N  H  N  G  S>

      250           260           270           280
TTG TTA GCG GGA GCT TAT GCA ATA TCA ACC CTA ATA AAA CAA AAA TTA
AAC AAT CGC CCT CGA ATA CGT TAT AGT TGG GAT TAT TTT GTT TTT AAT
L  L  A  G  A  Y  A  I  S  T  L  I  K  Q  K  L>

290           300           310           320           330
GAT GGA TTG AAA AAT GAA GGA TTA AAG GAA AAA ATT GAT GCG GCT AAG
CTA CCT AAC TTT TTA CTT CCT AAT TTC CTT TTT TAA CTA CGC CGA TTC
D  G  L  K  N  E  G  L  K  E  K  I  D  A  A  K>

      340           350           360           370           380
AAA TGT TCT GAA ACA TTT ACT AAT AAA TTA AAA GAA AAA CAC ACA GAT
TTT ACA AGA CTT TGT AAA TGA TTA TTT AAT TTT CTT TTT GTG TGT CTA
K  C  S  E  T  F  T  N  K  L  K  E  K  H  T  D>

      390           400           410           420           430
CTT GGT AAA GAA GGT GTT ACT GAT GCT GAT GCA AAA GAA GCC ATT TTA
GAA CCA TTT CTT CCA CAA TGA CTA CGA CTA CGT TTT CTT CGG TAA AAT
L  G  K  E  G  V  T  D  A  D  A  K  E  A  I  L>

      440           450           460           470           480
AAA GCA AAT GGT ACT AAA ACT AAA GGT GCT GAA GAA CTT GGA AAA TTA
TTT CGT TTA CCA TGA TTT TGA TTT CCA CGA CTT CTT GAA CCT TTT AAT
K  A  N  G  T  K  T  K  G  A  E  E  L  G  K  L>

      490           500           510           520
TTT GAA TCA GTA GAG GTC TTG TCA AAA GCA GCT AAA GAG ATG CTT GCT
AAA CTT AGT CAT CTC CAG AAC AGT TTT CGT CGA TTT CTC TAC GAA CGA
F  E  S  V  E  V  L  S  K  A  A  K  E  M  L  A>

```

FIG. 44A

530 540 550 560 570
 AAT TCA GTT AAA GAG CTT ACA AGC CCT GTT GTG GCA GAA AGT CCA AAA
 TTA AGT CAA TTT CTC GAA TGT TCG GGA CAA CAC CGT CTT TCA GGT TTT
 N S V K E L T S P V V A E S P K>

580 590 600 610 620
 AAA CCT TCC ATG GCC AAG CAA AAT GTA TCT GAA AAA ATA ATA ACA AGA
 TTT GGA AGG TAC CGG TTC GTT TTA CAT AGA CTT TTT TAT TAT TGT TCT
 K P S M A K Q N V S E K I I T R>

630 640 650 660 670
 GCA GAC GGA ACC AGA CTT GAA TAC ACA GGA ATT AAA AGC GAT GGA TCT
 CGT CTG CCT TGG TCT GAA CTT ATG TGT CCT TAA TTT TCG CTA CCY AGA
 A D G T R L E Y T G I K S D G S>

680 690 700 710 720
 GGA AAA GCT AAA GAG GTT TTA AAA GGC TAT GTT CTT GAA GGA ACT CTA
 CCT TTT CGA TTT CTC CAA AAT TTT CCG ATA CAA GAA CTT CCT TGA GAT
 G K A K E V L K G Y V L E G T L>

730 740 750 760
 ACT GCT GAA AAA ACA ACA TTG GTG GTT AAA GAA GGA ACT GTT ACT TTA
 TGA CGA CTT TTT TGT TGT AAC CAC CAA TTT CTT CCT TGA CAA TGA AAT
 T A E K T T L V V K E G T V T L>

770 780 790 800 810
 AGC AAA AAT ATT TCA AAA TCT GGG GAA GTT TCA GTT GAA CTT AAT GAC
 TCG TTT TTA TAA AGT TTT AGA CCC CTT CAA AGT CAA CTT GAA TTA CTG
 S K N I S K S G E V S V E L N D>

820 830 840 850 860
 ACT GAC AGT AGT GCT GCT ACT AAA AAA ACT GCA GCT TGG AAT TCA AAA
 TGA CTG TCA TCA CGA CGA TGA TTT TTT TGA CGT CGA ACC TTA AGT TTT
 T D S S A A T K K T A A W N S K>

870 880 890 900 910
 ACT TCT ACT TTA ACA ATT AGT GTT AAC AGC AAA AAA ACT ACA CAA CTT
 TGA AGA TGA AAT TGT TAA TCA CAA TTG TCG TTT TTT TGA TGT GTT GAA
 T S T L T I S V N S K K T T Q L>

920 930 940 950 960
 GTG TTT ACT AAA CAA GAC ACA ATA ACT GTA CAA AAA TAC GAC TCC GCA
 CAC AAA TGA TTT GTT CTG TGT TAT TGA CAT GTT TTT ATG CTG AGG CGT
 V F T K Q D T I T V Q K Y D S A>

970 980 990 1000
 GGT ACC AAT TTA GAA GGC ACA GCA GTC GAA ATT AAA ACA CTT GAT GAA
 CCA TGG TTA AAT CTT CCG TGT CGT CAG CTT TAA TTT TGT GAA CTA CTT
 G T N L E G T A V E I K T L D E>

1010 1020
 CTT AAA AAC GCT TTA AAA TAA
 GAA TTT TTG CGA AAT TTT ATT
 L K N A L K *>

FIG. 44B

```

      10           20           30           40
ATG GCT TGT AAT AAT TCA GGG AAA GAT GGG AAT ACA TCT GCA AAT TCT
TAC CGA ACA TTA TTA AGT CCC TTT CTA CCC TTA TGT AGA CGT TTA AGA
M  A  C  N  N  S  G  K  D  G  N  T  S  A  N  S>

50           60           70           80           90
GCT GAT GAG TCT GTT AAA GGG CCT AAT CTT ACA GAA ATA AGT AAA AAA
CGA CTA CTC AGA CAA TTT CCC GGA TTA GAA TGT CTT TAT TCA TTT TTT
A  D  E  S  V  K  G  P  N  L  T  E  I  S  K  K>

100          110          120          130          140
ATT ACG GAT TCT AAT GCG GTT TTA CTT GCT GTG AAA GAG GTT GAA GCG
TAA TGC CTA AGA TTA CGC CAA AAT GAA CGA CAC TTT CTC CAA CTT CGC
I  T  D  S  N  A  V  L  L  A  V  K  E  V  E  A>

150          160          170          180          190
TTG CTG TCA TCT ATA GAT GAA ATT GCT GCT AAA GCT ATT GGT AAA AAA
AAC GAC AGT AGA TAT CTA CTT TAA CGA CGA TTT CGA TAA CCA TTT TTT
L  L  S  S  I  D  E  I  A  A  K  A  I  G  K  K>

200          210          220          230          240
ATA CAC CAA AAT AAT GGT TTG GAT ACC GAA TAT AAT CAC AAT GGA TCA
TAT GTG GTT TTA TTA CCA AAC CTA TGG CTT ATA TTA GTG TTA CCT AGT
I  H  Q  N  N  G  L  D  T  E  Y  N  H  N  G  S>

250          260          270          280
TTG TTA GCG GGA GCT TAT GCA ATA TCA ACC CTA ATA AAA CAA AAA TTA
AAC AAT -CGC CCT CGA ATA CGT TAT AGT TGG GAT TAT TTT GTT TTT AAT
L  L  A  G  A  Y  A  I  S  T  L  I  K  Q  K  L>

290          300          310          320          330
GAT GGA TTG AAA AAT GAA GGA TTA AAG GAA AAA ATT GAT GCG GCT AAG
CTA CCT AAC TTT TTA CTT CCT AAT TTC CTT TTT TAA CTA CGC CGA TTC
D  G  L  K  N  E  G  L  K  E  K  I  D  A  A  K>

340          350          360          370          380
AAA TGT TCT GAA ACA TTT ACT AAT AAA TTA AAA GAA AAA CAC ACA GAT
TTT ACA AGA CTT TGT AAA TGA TTA TTT AAT TTT CTT TTT GTG TGT CTA
K  C  S  E  T  F  T  N  K  L  K  E  K  H  T  D>

390          400          410          420          430
CTT GGT AAA GAA GGT GTT ACT GAT GCT GAT GCA AAA GAA GCC ATT TTA
GAA CCA TTT CTT CCA CAA TGA CTA CGA CTA CGT TTT CTT CGG TAA AAT
L  G  K  E  G  V  T  D  A  D  A  K  E  A  I  L>

440          450          460          470          480
AAA ACA AAT GGT ACT AAA ACT AAA GGT GCT GAA GAA CTT GGA AAA TTA
TTT TGT TTA CCA TGA TTT TGA TTT CCA CGA CTT CTT GAA CCT TTT AAT
K  T  N  G  T  K  T  K  G  A  E  E  L  G  K  L>

490          500          510          520
TTT GAA TCA GTA GAG GTC TTG TCA AAA GCA GCT AAA GAG ATG CTT GCT
AAA CTT AGT CAT CTC CAG AAC AGT TTT CGT CGA TTT CTC TAC GAA CGA
F  E  S  V  E  V  L  S  K  A  A  K  E  M  L  A>

```

FIG. 45A

```

530          540          550          560          570
AAT TCA GTT AAA GAG CTT ACA AGC CCT GTT GTG GCA GAA AGT CCA AAA
TTA AGT CAA TTT CTC GAA TGT TCG GGA CAA CAC CGT CTT TCA GGT TTT
N S V K E L T S P V V A E S P K>

580          590          600          610          620
AAA CCT TCC ATG GCC AAG CAA AAT GTT ACA TCT GAA AAA ACA ATA GTA
TTT GGA AGG TAC CGG TTC GTT TTA CAA TGT AGA CTT TTT TGT TAT CAT
K P S M A K Q N V T S E K T I V>

630          640          650          660          670
AGA GCA AAT GGA ACC AGA CTT GAA TAC ACA GAC ATA AAA AGC GAT GGA
TCT CGT TTA CCT TGG TCT GAA CTT ATG TGT CTG TAT TTT TCG CTA CCT
R A N G T R L E Y T D I K S D G>

680          690          700          710          720
TCC GGA AAA GCT AAA GAA GTT TTA AAA GAC TTT ACT CTT GAA GGA ACT
AGG CCT TTT CGA TTT CTT CAA AAT TTT CTG AAA TGA GAA CTT CCT TGA
S G K A K E V L K D F T L E G T>

730          740          750          760
CTA GCT GCT GAC GGC AAA ACA ACA TTG AAA GTT ACA GAA GGC ACT GTT
GAT CGA CGA CTG CCG TTT TGT TGT AAC TTT CAA TGT CTT CCG TGA CAA
L A A D G K T T L K V T E G T V>

770          780          790          800          810
GTT TTA AGC AAG AAC ATT TTA AAA TCC GGA GAA ATA ACA GTT GCA CTT
CAA AAT TCG TTC TTG TAA AAT TTT AGG CCT CTT TAT TGT CAA CGT GAA
V L S K N I L K S G E I T V A L>

820          830          840          850          860
GAT GAC TCT GAC ACT ACT CAG GCT ACT AAA AAA ACT GGA AAA TGG GAT
CTA CTG AGA CTG TGA TGA GTC CGA TGA TTT TTT TGA CCT TTT ACC CTA
D D S D T T Q A T K K T G K W D>

870          880          890          900          910
TCA AAT ACT TCC ACT TTA ACA ATT AGT GTG AAT AGC AAA AAA ACT AAA
AGT TTA TGA AGG TGA AAT TGT TAA TCA CAC TTA TCG TTT TTT TGA TTT
S N T S T L T I S V N S K K T K>

920          930          940          950          960
AAC ATT GTA TTT ACA AAA GAA GAC ACA ATA ACA GTA CAA AAA TAC GAC
TTG TAA CAT AAA TGT TTT CTT CTG TGT TAT TGT CAT GTT TTT ATG CTG
N I V F T K E D T I T V Q K Y D>

970          980          990          1000
TCA GCA GGC ACC AAT CTA GAA GGC AAC GCA GTC GAA ATT AAA ACA CTT
AGT CGT CCG TGG TTA GAT CTT CCG TTG CGT CAG CTT TAA TTT TGT GAA
S A G T N L E G N A V E I K T L>

1010          1020          1030
GAT GAA CTT AAA AAC GCT TTA AAA TAG
CTA CTT GAA TTT TTG CGA AAT TTT ATC
D E L K N A L K *>

```

FIG. 45B

```

      10          20          30          40
ATG GCT TGT AAT AAT TCA GGG AAA GAT GGG AAT ACA TCT GCA AAT TCT
TAC CGA ACA TTA TTA AGT CCC TTT CTA CCC TTA TGT AGA CGT TTA AGA
M  A  C  N  N  S  G  K  D  G  N  T  S  A  N  S>

50          60          70          80          90
GCT GAT GAG TCT GTT AAA GGG CCT AAT CTT ACA GAA ATA AAT AAA AAA
CGA CTA CTC AGA CAA TTT CCC GGA TTA GAA TGT CTT TAT TTA TTT TTT
A  D  E  S  V  K  G  P  N  L  T  E  I  N  K  K>

      100          110          120          130          140
ATT ACG GAT TCT AAT GCG GTT TTA CTT GCT GTG AAA GAG GTT GAA GCG
TAA TGC CTA AGA TTA CGC CAA AAT GAA CGA CAC TTT CTC CAA CTT CGC
I  T  D  S  N  A  V  L  L  A  V  K  E  V  E  A>

      150          160          170          180          190
TTG CTG TCA TCT ATA GAT GAA ATT GCT GCT AAA GCT ATT GGT AAA AAA
AAC GAC AGT AGA TAT CTA CTT TAA CGA CGA TTT CGA TAA CCA TTT TTT
L  L  S  S  I  D  E  I  A  A  K  A  I  G  K  K>

      200          210          220          230          240
ATA CAC CAA AAT AAT GGT TTG GAT ACC GAA AAT AAT CAC AAT GGA TCA
TAT GTG GTT TTA TTA CCA AAC CTA TGG CTT TTA TTA GTG TTA CCT AGT
I  H  Q  N  N  G  L  D  T  E  N  N  H  N  G  S>

      250          260          270          280
TTG TTA GCG GGA GCT TAT GCA ATA TCA ACC CTA ATA AAA CAA AAA TTA
AAC AAT CGC CCT CGA ATA CGT TAT AGT TGG GAT TAT TTT GTT TTT AAT
L  L  A  G  A  Y  A  I  S  T  L  I  K  Q  K  L>

290          300          310          320          330
GAT GGA TTG AAA AAT GAA GGA TTA AAG GAA AAA ATT GAT GCG GCT AAG
CTA CCT AAC TTT TTA CTT CCT AAT TTC CTT TTT TAA CTA CGC CGA TTC
D  G  L  K  N  E  G  L  K  E  K  I  D  A  A  K>

      340          350          360          370          380
AAA TGT TCT GAA ACA TTT ACT AAT AAA TTA AAA GAA AAA CAC ACA GAT
TTT ACA AGA CTT TGT AAA TGA TTA TTT AAT TTT CTT TTT GTG TGT CTA
K  C  S  E  T  F  T  N  K  L  K  E  K  H  T  D>

      390          400          410          420          430
CTT GGT AAA GAA GGT GTT ACT GAT GCT GAT GCA AAA GAA GCC ATT TTA
GAA CCA TTT CTT CCA CAA TGA CTA CGA CTA CGT TTT CTT CGG TAA AAT
L  G  K  E  G  V  T  D  A  D  A  K  E  A  I  L>

      440          450          460          470          480
AAA GCA AAT GGT ACT AAA ACT AAA GGT GCT GAA GAA CTT GGA AAA TTA
TTT CGT TTA CCA TGA TTT TGA TTT CCA CGA CTT CTT GAA CCT TTT AAT
K  A  N  G  T  K  T  K  G  A  E  E  L  G  K  L>

      490          500          510          520
TTT GAA TCA GTA GAG GTC TTG TCA AAA GCA GCT AAA GAG ATG CTT GCT
AAA CTT AGT CAT CTC CAG AAC AGT TTT CGT CGA TTT CTC TAC GAA CGA
F  E  S  V  E  V  L  S  K  A  A  K  E  M  L  A>

```

FIG. 46A

530 540 550 560 570
 AAT TCA GTT AAA GAG CTT ACA AGC CCT GTT GTG GCA GAA AGT CCA AAA
 TTA AGT CAA TTT CTC GAA TGT TCG GGA CAA CAC CGT CTT TCA GGT TTT
 N S V K E L T S P V V A E S P K>

580 590 600 610 620
 AAA CCT TCC ATG GCC GTT TCA GTA GAT TTG CCT GGT GAA ATG AAA GTT
 TTT GGA AGG TAC CGG CAA AGT CAT CTA AAC GGA CCA CTT TAC TTT CAA
 K P S M A V S V D L P G E M K V>

630 640 650 660 670
 CTT GTA AGC AAA GAA AAA AAC AAA GAC GGC AAG TAC GAT CTA ATT GCA
 GAA CAT TCG TTT CTT TTT TTG TTT CTG CCG TTC ATG CTA GAT TAA CGT
 L V S K E K N K D G K Y D L I A>

680 690 700 710 720
 ACA GTA GAC AAG CTT GAG CTT AAA GGA ACT TCT GAT AAA AAC AAT GGA
 TGT CAT CTG TTC GAA CTC GAA TTT CCT TGA AGA CTA TTT TTG TTA CCT
 T V D K L E L K G T S D K N N G>

730 740 750 760
 TCT GGA GTA CTT GAA GGC GTA AAA GCT GAC AAA AGT AAA GTA AAA TTA
 AGA CCT CAT GAA CTT CCG CAT TTT CGA CTG TTT TCA TTT CAT TTT AAT
 S G V L E G V K A D K S K V K L>

770 780 790 800 810
 ACA ATT TCT GAC GAT CTA GGT CAA ACC ACA CTT GAA GTT TTC AAA GAA
 TGT TAA AGA CTG CTA GAT CCA GTT TGG TGT GAA CTT CAA AAG TTT CTT
 T I S D D L G Q T T L E V F K E>

820 830 840 850 860
 GAT GGC AAA ACA CTA GTA TCA AAA AAA GTA ACT TCC AAA GAC AAG TCA
 CTA CCG TTT TGT GAT CAT AGT TTT TTT CAT TGA AGG TTT CTG TTC AGT
 D G K T L V S K K V T S K D K S>

870 880 890 900 910
 TCA ACA GAA GAA AAA TTC AAT GAA AAA GGT GAA GTA TCT GAA AAA ATA
 AGT TGT CTT CTT TTT AAG TTA CTT TTT CCA CTT CAT AGA CTT TTT TAT
 S T E E K F N E K G E V S E K I>

920 930 940 950 960
 ATA ACA AGA GCA GAC GGA ACC AGA CTT GAA TAC ACA GGA ATT AAA AGC
 TAT TGT TCT CGT CTG CCT TGG TCT GAA CTT ATG TGT CCT TAA TTT TCG
 I T R A D G T R L E Y T G I K S>

970 980 990 1000
 GAT GGA TCT GGA AAA GCT AAA GAG GTT TTA AAA GGC TTT ACT CTT GAA
 CTA CCT AGA CCT TTT CGA TTT CTC CAA AAT TTT CCG AAA TGA GAA CTT
 D G S G K A K E V L K G F T L E>

1010 1020 1030 1040 1050
 GGA AAA GTA GCT AAT GAT AAA GTA ACA TTG GAA GTA AAA GAA GGA ACC
 CCT TTT CAT CGA TTA CTA TTT CAT TGT AAC CTT CAT TTT CTT CCT TGG
 G K V A N D K V T L E V K E G T>

1060 1070 1080 1090 1100
 GTT ACT TTA AGT AAG ATT TCA AAA TCT GGG GAA GTT TCA GTT GAA CTT

FIG. 46B

CAA TGA AAT TCA TTC TAA AGT TTT AGA CCC CTT CAA AGT CAA CTT GAA
 V T L S K I S K S G E V S V E L>

1110 1120 1130 1140 1150
 AAT GAC ACT GAC AGT AGT GCT GCT ACT AAA AAA ACT GCA GCT TGG AAT
 TTA CTG TGA CTG TCA TCA CGA CGA TGA TTT TTT TGA CGT CGA ACC TTA
 N D T D S S A A T K K T A A W N>

1160 1170 1180 1190 1200
 TCA AAA ACT TCT ACT TTA ACA ATT AGT GTT AAC AGC AAA AAA ACT ACA
 AGT TTT TGA AGA TGA AAT TGT TAA TCA CAA TTG TCG TTT TTT TGA TGT
 S K T S T L T I S V N S K K T T>

1210 1220 1230 1240
 CAA CTT GTG TTT ACT AAA CAA GAC ACA ATA ACT GTA CAA AAA TAC GAC
 GTT GAA CAC AAA TGA TTT GTT CTG TGT TAT TGA CAT GTT TTT ATG CTG
 Q L V F T K Q D T I T V Q K Y D>

1250 1260 1270 1280 1290
 TCC GCA GGT ACC AAT TTA GAA GGC ACA GCA GTC GAA ATT AAA ACA CTT
 AGG CGT CCA TGG TTA AAT CTT CCG TGT CGT CAG CTT TAA TTT TGT GAA
 S A G T N L E G T A V E I K T L>

1300 1310 1320
 GAT GAA GTT AAA AAC GCT TTA AAA TAA
 CTA CTT GAA TTT TTG CGA AAT TTT ATT
 D E L K N A L K *>

FIG. 46C

```

      10      20      30      40
ATG GCT TGT AAT AAT TCA GGG AAA GAT GGG AAT ACA TCT GCA AAT TCT
TAC CGA ACA TTA TTA AGT CCC TTT CTA CCC TTA TGT AGA CGT TTA AGA
M A C N N S G K D G N T S A N S>

50      60      70      80      90
GCT GAT GAG TCT GTT AAA GGG CCT AAT CTT ACA GAA ATA AGT AAA AAA
CGA CTA CTC AGA CAA TTT CCC GGA TTA GAA TGT CTT TAT TCA TTT TTT
A D E S V K G P N L T E I S K K>

100     110     120     130     140
ATT ACG GAT TCT AAT GCG GTT TTA CTT GCT GTG AAA GAG GTT GAA GCG
TAA TGC CTA AGA TTA CGC CAA AAT GAA CGA CAC TTT CTC CAA CTT CGC
I T D S N A V L L A V K E V E A>

150     160     170     180     190
TTG CTG TCA TCT ATA GAT GAG CTT GCT AAA GCT ATT GGT AAA AAA ATA
AAC GAC AGT AGA TAT GTA CTC GAA CGA TTT CGA TAA CCA TTT TTT TAT
L L S S I D E L A K A I G K K I>

200     210     220     230     240
AAA AAC GAT GGT AGT TTA GAT AAT GAA GCA AAT CGC AAC GAG TCA TTG
TTT TTG CTA CCA TCA AAT CTA TTA CTT CGT TTA GCG TTG CTC AGT AAC
K N D G S L D N E A N R N E S L>

250     260     270     280
TTA GCA GGA GCT TAT ACA AJA TCA ACC TTA ATA ACA CAA AAA TTA AGT
AAT CGT CCT CGA ATA TGT TAT AGT TGG AAT TAT TGT GTT TTT AAT TCA
L A G A Y T I S T L I T Q K L S>

290     300     310     320     330
AAA TTA AAC GGA TCA GAA GGT TTA AAG GAA AAG ATT GCC GCA GCT AAG
TTT AAT TTG CCT AGT CTT CCA AAT TTC CTT TTC TAA CGG CGT CGA TTC
K L N G S E G L K E K I A A A K>

340     350     360     370     380
AAA TGC TCT GAA GAG TTT AGT ACT AAA CTA AAA GAT AAT CAT GCA CAG
TTT ACG AGA CTT CTC AAA TCA TGA TTT GAT TTT CTA TTA GTA CGT GTC
K C S E E F S T K L K D N H A Q>

390     400     410     420     430
CTT GGT ATA CAG GGC GTT ACT GAT GAA AAT GCA AAA AAA GCT ATT TTA
GAA CCA TAT GTC CCG CAA TGA CTA CTT TTA CGT TTT TTT CGA TAA AAT
L G I Q G V T D E N A K K A I L>

440     450     460     470     480
AAA GCA AAT GCA GCG GGT AAA GAT AAG GGC GTT GAA GAA CTT GAA AAG
TTT CGT TTA CGT CGC CCA TTT CTA TTC CCG CAA CTT CTT GAA CTT TTC
K A N A A G K D K G V E E L E K>

490     500     510     520
TTG TCC GGA TCA TTA GAA AGC TTA TCA AAA GCA GCT AAA GAG ATG CTT
AAC AGG CCT AGT AAT CTT TCG AAT AGT TTT CGT CGA TTT CTC TAC GAA
L S G S L E S L S K A A K E M L>

```

FIG. 47A

```

530          540          550          560          570
GCT AAT TCA GTT AAA GAG CTT ACA AGC CCT GTT GTC CAT GGC GTT TCA
CGA TTA AGT CAA TTT CTC GAA TGT TCG GGA CAA CAG GTA CCG CAA AGT
A N S Y K E L T S P V V H G V S>

580          590          600          610          620
GTA GAT TTG CCT GGT GAA ATG AAA GTT CTT GTA AGC AAA GAA AAA AAC
CAT CTA AAC GGA CCA CTT TAC TTT CAA GAA CAT TCG TTT CTT TTT TTG
V D L P G E M K V L V S K E K N>

630          640          650          660          670
AAA GAC GGC AAG TAC GAT CTA ATT GCA ACA GTA GAC AAG CTT GAG CTT
TTT CTG CCG TTC ATG CTA GAT TAA CGT TGT CAT CTG TTC GAA CTC GAA
K D G K Y D L I A T V D K L E L>

680          690          700          710          720
AAA GGA ACT TCT GAT AAA AAC AAT GGA TCT GGA GTA CTT GAA GGC GTA
TTT CCT TGA AGA CTA TTT TTG TTA CCT AGA CCT CAT GAA CTT CCG CAT
K G T S D K N N G S G V L E G V>

730          740          750          760
AAA GCT GAC AAA AGT AAA GTA AAA TTA ACA ATT TCT GAC GAT CTA GGT
TTT CGA CTG TTT TCA TTT CAT TTT AAT TGT TAA AGA CTG CTA GAT CCA
K A D K S K V K L T I S D D L G>

770          780          790          800          810
CAA ACC ACA CTT GAA GTT TTC AAA GAA GAT GGC AAA ACA CTA GTA TCA
GTT TGG TGT GAA CTT CAA AAG TTT CTT CTA CCG TTT TGT GAT CAT AGT
Q T T L E V F K E D G K T L V S>

820          830          840          850          860
AAA AAA GTA ACT TCC AAA GAC AAG TCA TCA ACA GAA GAA AAA TTC AAT
TTT TTT CAT TGA AGG TTT CTG TTC AGT AGT TGT CTT CTT TTT AAG TTA
K K V T S K D K S S T E E K F N>

870          880          890          900          910
GAA AAA GGT GAA GTA TCT GAA AAA ATA ATA ACA AGA GCA GAC GGA ACC
CTT TTT CCA CTT CAT AGA CTT TTT TAT TAT TGT TCT CGT CTG CCT TGG
E K G E V S E K I I T R A D G T>

920          930          940          950          960
AGA CTT GAA TAC ACA GGA ATT AAA AGC GAT GGA TCT GGA AAA GCT AAA
TCT GAA CTT ATG TGT CCT TAA TTT TCG CTA CCT AGA CCT TTT CGA TTT
R L E Y T G I K S D G S G K A K>

970          980          990          1000
GAG GTT TTA AAA GGC TTT ACT CTT GAA GGA AAA GTA GCT AAT GAT AAA
CTC CAA AAT TTT CCG AAA TGA GAA CTT CCT TTT CAT CGA TTA CTA TTT
E V L K G F T L E G K V A N D K>

1010          1020          1030          1040          1050
GTA ACA TTG GAA GTA AAA GAA GGA ACC GTT ACT TTA AGT AAG ATT TCA
CAT TGT AAC CTT CAT TTT CTT CCT TGG CAA TGA AAT TCA TTC TAA AGT
V T L E V K E G T V T L S K I S>

1060          1070          1080          1090          1100
AAA TCT GGG GAA GTT TCA GTT GAA CTT AAT GAC ACT GAC AGT AGT GCT

```

FIG. 47B

```

TTT AGA CCC CTT CAA AGT CAA CTT GAA TTA CTG TGA CTG TCA TCA CGA
K S G E V S V E L N D T D S S A>

1110 1120 1130 1140 1150
GCT ACT AAA AAA ACT GCA GCT TGG AAT TCA AAA ACT TCT ACT TTA ACA
CGA TGA TTT TTT TGA CGT CGA ACC TTA AGT TTT TGA AGA TGA AAT TGT
A T K K T A A W N S K T S T L T>

1160 1170 1180 1190 1200
ATT AGT GTT AAC AGC AAA AAA ACT ACA CAA CTT GTG TTT ACT AAA CAA
TAA TCA CAA TTT TCG TTT TTT TGA TGT GTT GAA CAC AAA TGA TTT GTT
I S V N S K K T T Q L V F T K Q>

1210 1220 1230 1240
GAC ACA ATA ACT GTA CAA AAA TAC GAC TCC GCA GGT ACC AAT TTA GAA
CTG TGT TAT TGA CAT GTT TTT ATG CTG AGG CGT CCA TGG TTA AAT CTT
D T I T V Q K Y D S A G T N L E>

1250 1260 1270 1280 1290
GGC ACA GCA GTC GAA ATT AAA ACA CTT GAT GAA CTT AAA AAC GCT TTA
CCG TGT CGT CAG CTT TAA TTT TGT GAA CTA CTT GAA TTT TTG CGA AAT
G T A V E I K T L D E L K N A L>

1300
AAA TAA
TTT ATT
K >

```

FIG. 47C

```

      10          20          30          40
      *          *          *          *
ATG AAA AAA TAT TTA TTG GGA ATA GGT CTA ATA TTA GCC TTA ATA GCA
TAC TTT TTT ATA AAT AAC CCT TAT CCA GAT TAT AAT CGG AAT TAT CGT
Met Lys Lys Tyr Leu Leu Gly Ile Gly Leu Ile Leu Ala Leu Ile Ala>

      50          60          70          80          90
      *          *          *          *          *
TGT AAG CAA AAT GTT AGC AGC CTT GAC GAG AAA AAC AGC GTT TCA GTA
ACA TTC GTT TTA CAA TCG TCG GAA CTG CTC TTT TTG TCG CAA AGT CAT
Cys Lys Gln Asn Val Ser Ser Leu Asp Glu Lys Asn Ser Val Ser Val>

     100          110          120          130          140
      *          *          *          *          *
GAT TTG CCT GGT GAA ATG AAA GTT CTT GTA AGC AAA GAA AAA AAC AAA
CTA AAC GGA CCA CTT TAC TTT CAA GAA CAT TCG TTT CTT TTT TTG TTT
Asp Leu Pro Gly Glu Met Lys Val Leu Val Ser Lys Glu Lys Asn Lys>

     150          160          170          180          190
      *          *          *          *          *
GAC GGC AAG TAC GAT CTA ATT GCA ACA GTA GAC AAG CTT GAG CTT AAA
CTG CCG TTC ATG CTA GAT TAA CGT TGT CAT CTG TTC GAA CTC GAA TTT
Asp Gly Lys Tyr Asp Leu Ile Ala Thr Val Asp Lys Leu Glu Leu Lys>

     200          210          220          230          240
      *          *          *          *          *
GGA ACT TCT GAT AAA AAC AAT GGA TCT GGA GTA CTT GAA GGC GTA AAA
CCT TGA AGA CTA TTT TTG TTA CCT AGA CCT CAT GAA CTT CCG CAT TTT
Gly Thr Ser Asp Lys Asn Asn Gly Ser Gly Val Leu Glu Gly Val Lys>

     250          260          270          280
      *          *          *          *
GCT GAC AAA AGT AAA GTA AAA TTA ACA ATT TCT GAC GAT CTA GGT CAA
CGA CTG TTT TCA TTT CAT TTT AAT TGT TAA AGA CTG CTA GAT CCA GTT
Ala Asp Lys Ser Lys Val Lys Leu Thr Ile Ser Asp Asp Leu Gly Gln>

    290          300          310          320          330
      *          *          *          *          *
ACC ACA CTT GAA GTT TTC AAA GAA GAT GGC AAA ACA CTA GTA TCA AAA
TGG TGT GAA CTT CAA AAG TTT CTT CTA CCG TTT TGT GAT CAT AGT TTT
Thr Thr Leu Glu Val Phe Lys Glu Asp Gly Lys Thr Leu Val Ser Lys>

     340          350          360          370          380
      *          *          *          *          *
AAA GTA ACT TCC AAA GAC AAG TCA TCA ACA GAA GAA AAA TTC AAT GAA
TTT CAT TGA AGG TTT CTG TTC AGT AGT TGT CTT CTT TTT AAG TTA CTT
Lys Val Thr Ser Lys Asp Lys Ser Ser Thr Glu Glu Lys Phe Asn Glu>

```

FIG. 48A

```

      390          400          410          420          430
      .          .          .          .          .
    AAA GGT GAA GTA TCT GAA AAA ATA ATA ACA ATG GCA GAC GGA ACC AGA
    TTT CCA CTT CAT AGA CTT TTT TAT TAT TGT TAC CGT CTG CCT TGG TCT
    Lys Gly Glu Val Ser Glu Lys Ile Ile Thr Met Ala Asp Gly Thr Arg>

      440          450          460          470          480
      .          .          .          .          .
    CTT GAA TAC ACA GGA ATT AAA AGC GAT GGA TCT GGA AAA GCT AAA GAG
    GAA CTT ATG TGT CCT TAA TTT TCG CTA CCT AGA CCT TTT CGA TTT CTC
    Leu Glu Tyr Thr Gly Ile Lys Ser Asp Gly Ser Gly Lys Ala Lys Glu>

      490          500          510          520
      .          .          .          .
    GTT TTA AAA GGC TAT GTT CTT GAA GGA ACT CTA ACT GCT GAA AAA ACA
    CAA AAT TTT CCG ATA CAA GAA CTT CCT TGA GAT TGA CGA CTT TTT TGT
    Val Leu Lys Gly Tyr Val Leu Glu Gly Thr Leu Thr Ala Glu Lys Thr>

    530          540          550          560          570
      .          .          .          .          .
    ACA TTG GTG GTT AAA GAA GGA ACT GTT ACT TTA AGC AAA AAT ATT TCA
    TGT AAC CAC CAA TTT CTT CCT TGA CAA TGA AAT TCG TTT TTA TAA AGT
    Thr Leu Val Val Lys Glu Gly Thr Val Thr Leu Ser Lys Asn Ile Ser>

      580          590          600          610          620
      .          .          .          .          .
    AAA TCT GGG GAA GTT TCA GTT GAA CTT AAT GAC ACT GAC AGT AGT GCT
    TTT AGA CCC CTT CAA AGT CAA CTT GAA TTA CTG TGA CTG TCA TCA CGA
    Lys Ser Gly Glu Val Ser Val Glu Leu Asn Asp Thr Asp Ser Ser Ala>

      630          640          650          660          670
      .          .          .          .          .
    GCT ACT AAA AAA ACT GCA GCT TGG AAT TCA GGC ACT TCA ACT TTA ACA
    CGA TGA TTT TTT TGA CGT CGA ACC TTA AGT CCG TGA AGT TGA AAT TGT
    Ala Thr Lys Lys Thr Ala Ala Trp Asn Ser Gly Thr Ser Thr Leu Thr>

      680          690          700          710          720
      .          .          .          .          .
    APT ACT GEA AAC AGT AAA AAA ACT AAA GAC CTT GTG TTT ACA AAA GAA
    TAA TGA CAT TTG TCA TTT TTT TGA TTT CTG GAA CAC AAA TGT TTT CTT
    Ile Thr Val Asn Ser Lys Lys Thr Lys Asp Leu Val Phe Thr Lys Glu>

      730          740          750          760
      .          .          .          .
    AAC ACA ATT ACA GTA CAA CAA TAC GAC TCA AAT GGC ACC AAA TTA GAG
    TTG TGT TAA TGT CAT GTT GTT ATG CTG AGT TTA CCG TGG TTT AAT CTC
    Asn Thr Ile Thr Val Glu Glu Tyr Asp Ser Asn Gly Thr Lys Leu Glu>

    770          780          790          800          810
      .          .          .          .          .
    GGG TCA GCA GTT GAA ATT ACA AAA CTT GAT GAA ATT AAA AAC GCT TTA
    CCC AGT CGT CAA CTT TAA TGT TTT GAA CTA CTT TAA TTT TTG CGA AAT
    Gly Ser Ala Val Glu Ile Thr Lys Leu Asp Glu Ile Lys Asn Ala Leu>

    820
    *
    AAA TAA
    TTT ATT
    Lys ***>

```

FIG. 48B

```

      10      20      30      40
      *      *      *      *
ATG AAA AAA TAT TTA TTG GGA ATA GGT CTA ATA TTA GCC TTA ATA GCA
TAC TTT TTT ATA AAT AAC CCT TAT CCA GAT TAT AAT CGG AAT TAT CGT
Met Lys Lys Tyr Leu Leu Gly Ile Gly Leu Ile Leu Ala Leu Ile Ala>

50      60      70      80      90
      *      *      *      *      *
TGT AAG CAA AAT GTT AGC AGC CTT GAC GAG AAA AAC AGC GTT TCA GTA
ACA TTC GTT TTA CAA TCG TCG GAA CTG CTC TTT TTG TCG CAA AGT CAT
Cys Lys Gln Asn Val Ser Ser Leu Asp Glu Lys Asn Ser Val Ser Val>

100     110     120     130     140
      *      *      *      *      *
GAT TTG CCT GGT GAA ATG AAA GTT CTT GTA AGC AAA GAA AAA AAC AAA
CTA AAC GGA CCA CTT TAC TTT CAA GAA CAT TCG TTT CTT TTT TTG TTT
Asp Leu Pro Gly Glu Met Lys Val Leu Val Ser Lys Glu Lys Asn Lys>

150     160     170     180     190
      *      *      *      *      *
GAC GGC AAG TAC GAT CTA ATT GCA ACA GTA GAC AAG CTT GAG CTT AAA
CTG CCG TTC ATG CTA GAT TAA CGT TGT CAT CTG TTC GAA CTC GAA TTT
Asp Gly Lys Tyr Asp Leu Ile Ala Thr Val Asp Lys Leu Glu Leu Lys>

200     210     220     230     240
      *      *      *      *      *
GGA ACT TCT GAT AAA AAC AAT GGA TCT GGA GTA CTT GAA GGC GTA AAA
CCT TGA AGA CTA TTT TTG TTA CCT AGA CCT CAT GAA CTT CCG CAT TTT
Gly Thr Ser Asp Lys Asn Asn Gly Ser Gly Val Leu Glu Gly Val Lys>

250     260     270     280
      *      *      *      *
GCT GAC AAA AGT AAA GTA AAA TTA ACA ATT TTT GAC GAT CTA GGT CAA
CGA CTG TTT TCA TTT CAT TTT AAT TGT TAA AGA CTG CTA GAT CCA GTT
Ala Asp Lys Ser Lys Val Lys Leu Thr Ile Ser Asp Asp Leu Gly Gln>

290     300     310     320     330
      *      *      *      *      *
ACC ACA CTT GAA GTT TTC AAA GAA GAT GGC AAA ACA CTA GTA TCA AAA
TGG TGT GAA CTT CAA AAG TTT CTT CTA CCG TTT TGT GAT CAT AGT TTT
Thr Thr Leu Glu Val Phe Lys Glu Asp Gly Lys Thr Leu Val Ser Lys>

340     350     360     370     380
      *      *      *      *      *
AAA GTA ACT TCC AAA GAC AAG TCA TCA ACA GAA GAA AAA TTC AAT GAA
TTT CAT TGA AGG TTT CTG TTC AGT AGT TGT CTT CTT TTT AAG TTA CTT
Lys Val Thr Ser Lys Asp Lys Ser Ser Thr Glu Glu Lys Phe Asn Glu>

```

FIG. 49A

```

      390          400          410          420          430
AAA GGT GAA GTA TCT GAA AAA ATA ATA ACA AGA GCA GAC GGA ACC AGA
TTT CCA CTT CAT AGA CTT TTT TAT TAT TGT TCT CGT CTG CCT TCG TCT
Lys Gly Glu Val Ser Glu Lys Ile Ile Thr Arg Ala Asp Gly Thr Arg>

      440          450          460          470          480
CTT GAA TAC ACA GGA ATT AAA AGC GAT GGA TCT GGA AAA GCT AAA TAT
GAA CTT ATG TGT CCT TAA TTT TCG CTA CCT AGA CCT TTT CGA TTT ATA
Leu Glu Tyr Thr Gly Ile Lys Ser Asp Gly Ser Gly Lys Ala Lys Tyr>

      490          500          510          520
GTT TTA AAA GGC TAT GTT CTT GAA GGA ACT CTA ACT GCT GAA AAA ACA
CAA AAT TTT CCG ATA CAA GAA CTT CCT TGA GAT TGA CGA CTT TTT TGT
Val Leu Lys Gly Tyr Val Leu Glu Gly Thr Leu Thr Ala Glu Lys Thr>

530          540          550          560          570
ACA TTG GTG GTT AAA GAA GGA ACT GTT ACT TTA AGC AAA AAT ATT TCA
TGT AAC CAC CAA TTT CTT CCT TGA CAA TGA AAT TCG TTT TTA TAA AGT
Thr Leu Val Val Lys Glu Gly Thr Val Thr Leu Ser Lys Asn Ile Ser>

      580          590          600          610          620
AAA TCT GGG GAA GTT TCA GTT GAA CTT AAT GAC ACT GAC AGT AGT GCT
TTT AGA CCC CTT CAA AGT CAA CTT GAA TTA CTG TGA CTG TCA TCA CGA
Lys Ser Gly Glu Val Ser Val Glu Leu Asn Asp Thr Asp Ser Ser Ala>

      630          640          650          660          670
GCT ACT AAA AAA ACT GCA GCT TGG AAT TCA GGC ACT TCA ACT TTA ACA
CGA TGA TTT TTT TGA CGT CGA ACC TTA AGT CCG TGA AGT TGA AAT TGT
Ala Thr Lys Lys Thr Ala Ala Trp Asn Ser Gly Thr Ser Thr Leu Thr>

      680          690          700          710          720
ATT ACT GTA AAC AGT AAA AAA ACT AAA GAC CTT GTG TTT ACA AAA GAA
TAA TGA CAT TTG TCA TTT TTT TGA TTT CTG GAA CAC AAA TGT TTT CTT
Ile Thr Val Asn Ser Lys Lys Thr Lys Asp Leu Val Phe Thr Lys Glu>

      730          740          750          750
AAC ACA ATT ACA GTA CAA CAA TAC GAC TCA AAT GGC ACC AAA TTA GAG
TTG TGT TAA TGT CAT GTT GTT ATG CTG AGT TTA CCG TGG TTT AAT CTC
Asn Thr Ile Thr Val Glu Glu Tyr Asp Ser Asn Gly Thr Lys Leu Glu>

770          780          790          800          810
GGG TCA GCA GTT GAA ATT ACA AAA CTT GAT GAA ATT AAA AAC GCT TTA
CCC AGT CGT CAA CTT TAA TGT TTT GAA CTA CTT TAA TTT TGG CGA AAT
Gly Ser Ala Val Glu Ile Thr Lys Leu Asp Glu Ile Lys Asn Ala Leu>

820
*
AAA TAA
TTT ATT
Lys ***>

```

FIG. 49B

		10		20		30		40							
ATG	AAA	AAA	TAT	TTA	TTG	GGA	ATA	GGT	CTA	ATA	TTA	GCC	TTA	ATA	GCA
TAC	TTT	TTT	ATA	AAT	AAC	CCT	TAT	CCA	GAT	TAT	AAT	CGG	AAT	TAT	CGT
Met	Lys	Lys	Tyr	Leu	Leu	Gly	Ile	Gly	Leu	Ile	Leu	Ala	Leu	Ile	Ala>
50		60		70		80		90							
TGT	AAG	CAA	AAT	GTT	AGC	AGC	CTT	GAC	GAG	AAA	AAC	AGC	GTT	TCA	GTA
ACA	TTC	GTT	TTA	CAA	TCG	TCG	GAA	CTG	CTC	TTT	TTG	TCG	CAA	AGT	CAT
Cys	Lys	Gln	Asn	Val	Ser	Ser	Leu	Asp	Glu	Lys	Asn	Ser	Val	Ser	Val>
100		110		120		130		140							
GAT	TTG	CCT	GGT	GAA	ATG	AAA	GTT	CTT	GTA	AGC	AAA	GAA	AAA	AAC	AAA
CTA	AAC	GGA	CCA	CTT	TAC	TTT	CAA	GAA	CAT	TCG	TTT	CTT	TTT	TTG	TTT
Asp	Leu	Pro	Gly	Glu	Met	Lys	Val	Leu	Val	Ser	Lys	Glu	Lys	Asn	Lys>
150		160		170		180		190							
GAC	GGC	AAG	TAC	GAT	CTA	ATT	GCA	ACA	GTA	GAC	AAG	CTT	GAG	CTT	AAA
CTG	CCG	TTC	ATG	CTA	GAT	TAA	CGT	TGT	CAT	CTG	TTC	GAA	CTC	GAA	TTT
Asp	Gly	Lys	Tyr	Asp	Leu	Ile	Ala	Thr	Val	Asp	Lys	Leu	Glu	Leu	Lys>
200		210		220		230		240							
GGA	ACT	TCT	GAT	AAA	AAC	AAT	GGA	TCT	GGA	GTA	CTT	GAA	GGC	GTA	AAA
CCT	TGA	AGA	CTA	TTT	TTG	TTA	CCT	AGA	CCT	CAT	GAA	CTT	CCG	CAT	TTT
Gly	Thr	Ser	Asp	Lys	Asn	Asn	Gly	Ser	Gly	Val	Leu	Glu	Gly	Val	Lys>
250		260		270		280									
GCT	GAC	AAA	AGT	AAA	GTA	AAA	TTA	ACA	ATT	TCT	GAC	GAT	CTA	GGT	CAA
CGA	CTG	TTT	TCA	TTT	CAT	TTT	AAT	TGT	TAA	AGA	CTG	CTA	GAT	CCA	GTT
Ala	Asp	Lys	Ser	Lys	Val	Lys	Leu	Thr	Ile	Ser	Asp	Asp	Leu	Gly	Gln>
290		300		310		320		330							
ACC	ACA	CTT	GAA	GTT	TTC	AAA	GAA	GAT	GGC	AAA	ACA	CTA	GTA	TCA	AAA
TGG	TGT	GAA	CTT	CAA	AAG	TTT	CTT	CTA	CCG	TTT	TGT	GAT	CAT	AGT	TTT
Thr	Thr	Leu	Glu	Val	Phe	Lys	Glu	Asp	Gly	Lys	Thr	Leu	Val	Ser	Lys>
340		350		360		370		380							
AAA	GTA	ACT	TCC	AAA	GAC	AAG	TCA	TCA	ACA	GAA	GAA	AAA	TTC	AAT	GAA
TTT	CAT	TGA	AGG	TTT	CTG	TTC	AGT	AGT	TGT	CTT	CTT	TTT	AAG	TTA	CTT
Lys	Val	Thr	Ser	Lys	Asp	Lys	Ser	Ser	Thr	Glu	Glu	Lys	Phe	Asn	Glu>

FIG. 50A

```

      390      400      410      420      430
* * * * *
AAA GGT GAA GTA TCT GAA AAA ATA ATA ACA ATG GCA GAC GGA ACC AGA
TTT CCA CTT CAT AGA CTT TTT TAT TAT TGT TAC CGT CTG CCT TGG TCT
Lys Gly Glu Val Ser Glu Lys Ile Ile Thr Met Ala Asp Gly Thr Arg>

      440      450      460      470      480
* * * * *
CTT GAA TAC ACA GGA ATT AAA AGC GAT GGA TCT GGA AAA GCT AAA TAT
GAA CTT ATG TGT CCT TAA TTT TCG CTA CCT AGA CCT TTT CGA TTT ATA
Leu Glu Tyr Thr Gly Ile Lys Ser Asp Gly Ser Gly Lys Ala Lys Tyr>

      490      500      510      520
* * * * *
GTT TTA AAA GGC TAT GTT CTT GAA GGA ACT CTA ACT GCT GAA AAA ACA
CAA AAT TTT CCG ATA CAA GAA CTT CCT TGA GAT TGA CGA CTT TTT TGT
Val Leu Lys Gly Tyr Val Leu Glu Gly Thr Leu Thr Ala Glu Lys Thr>

530      540      550      560      570
* * * * *
ACA TTG GTG GTT AAA GAA GGA ACT GTT ACT TTA AGC AAA AAT ATT TCA
TGT AAC CAC CAA TTT CTT CCT TGA CAA TGA AAT TCG TTT TTA TAA AGT
Thr Leu Val Val Lys Glu Gly Thr Val Thr Leu Ser Lys Asn Ile Ser>

      580      590      600      610      620
* * * * *
AAA TCT GGG GAA GTT TCA GTT GAA CTT AAT GAC ACT GAC AGT AGT GCT
TTT AGA CCC CTT CAA AGT CAA CTT GAA TTA CTG TGA CTG TCA TCA CGA
Lys Ser Gly Glu Val Ser Val Glu Leu Asn Asp Thr Asp Ser Ser Ala>

      630      640      650      660      670
* * * * *
GCT ACT AAA AAA ACT GCA GCT TGG AAT TCA GGC ACT TCA ACT TTA ACA
CGA TGA TTT TTT TGA CGT CGA ACC TTA AGT CCG TGA AGT TGA AAT TGT
Ala Thr Lys Lys Thr Ala Ala Trp Asn Ser Gly Thr Ser Thr Leu Thr>

      680      690      700      710      720
* * * * *
ATT ACT GTA AAC AGT AAA AAA ACT AAA GAC CTT GTG TTT ACA AAA GAA
TAA TGA CAT TTG TCA TTT TTT TGA TTT CTG GAA CAC AAA TGT TTT CTT
Ile Thr Val Asn Ser Lys Lys Thr Lys Asp Leu Val Phe Thr Lys Glu>

      730      740      750      760
* * * * *
AAC ACA ATT ACA GTA CAA CAA TAC GAC TCA AAT GGC ACC AAA TTA GAG
TTG TGT TAA TGT CAT GTT GTT ATG CTG AGT TTA CCG TGG TTT AAT CTC
Asn Thr Ile Thr Val Gln Gln Tyr Asp Ser Asn Gly Thr Lys Leu Glu>

770      780      790      800      810
* * * * *
GGG TCA GCA GTT GAA ATT ACA AAA CTT GAT GAA ATT AAA AAC GCT TTA
CCC AGT CGT CAA CTT TAA TGT TTT GAA CTA CTT TAA TTT TTG CGA AAT
Gly Ser Ala Val Glu Ile Thr Lys Leu Asp Glu Ile Lys Asn Ala Leu>

820
*
AAA TAA
TTT ATT
Lys ***>

```

FIG. 50B

```

      10          20          30          40
      *          *          *          *
ATG AAA AAA TAT TTA TTG GGA ATA GGT CTA ATA TTA GCC TTA ATA GCA
TAC TTT TTT ATA AAT AAC CCT TAT CCA GAT TAT AAT CGG AAT TAT CGT
Met Lys Lys Tyr Leu Leu Gly Ile Gly Leu Ile Leu Ala Leu Ile Ala>

      50          60          70          80          90
      *          *          *          *          *
TGT AAG CAA AAT GTT AGC AGC CTT GAC GAG AAA AAC AGC GTT TCA GTA
ACA TTC GTT TTA CAA TCG TCG GAA CTG CTC TTT TTG TCG CAA AGT CAT
Cys Lys Gln Asn Val Ser Ser Leu Asp Glu Lys Asn Ser Val Ser Val>

     100          110          120          130          140
      *          *          *          *          *
GAT TTG CCT GGT GAA ATG AAA GTT CTT GTA AGC AAA GAA AAA AAC AAA
CTA AAC GGA CCA CTT TAC TTT CAA GAA CAT TCG TTT CTT TTT TTG TTT
Asp Leu Pro Gly Glu Met Lys Val Leu Val Ser Lys Glu Lys Asn Lys>

     150          160          170          180          190
      *          *          *          *          *
GAC GGC AAG TAC GAT CTA ATT GCA ACA GTA GAC AAG CTT GAG CTT AAA
CTG CCG TTC ATG CTA GAT TAA CGT TGT CAT CTG TTC GAA CTC GAA TTT
Asp Gly Lys Tyr Asp Leu Ile Ala Thr Val Asp Lys Leu Glu Leu Lys>

     200          210          220          230          240
      *          *          *          *          *
GGA ACT TCT GAT AAA AAC AAT GGA TCT GGA GTA CTT GAA GGC GTA AAA
CCT TGA AGA CTA TTT TTG TTA CCT AGA CCT CAT GAA CTT CCG CAT TTT
Gly Thr Ser Asp Lys Asn Asn Gly Ser Gly Val Leu Glu Gly Val Lys>

     250          260          270          280
      *          *          *          *
GCT GAC AAA AGT AAA GTA AAA TTA ACA ATT TCT GAC GAT CTA GGT CAA
CGA CTG TTT TCA TTT CAT TTT AAT TGT TAA AGA CTG CTA GAT CCA GTT
Ala Asp Lys Ser Lys Val Lys Leu Thr Ile Ser Asp Asp Leu Gly Gln>

    290          300          310          320          330
      *          *          *          *          *
ACC ACA CTT GAA GTT TTC AAA GAA GAT GGC AAA ACA CTA GTA TCA AAA
TGG TGT GAA CTT CAA AAG TTT CTT CTA CCG TTT TGT GAT CAT AGT TTT
Thr Thr Leu Glu Val Phe Lys Glu Asp Gly Lys Thr Leu Val Ser Lys >

     340          350          360          370          380
      *          *          *          *          *
AAA GTA ACT TCC AAA GAC AAG TCA TCA ACA GAA GAA AAA TTC AAT GAA
TTT CAT TGA AGG TTT CTG TTC AGT AGT TGT CTT CTT TTT AAG TTA CTT
Lys Val Thr Ser Lys Asp Lys Ser Ser Thr Glu Glu Lys Phe Asn Glu>

```

FIG. 51A

```

      390          400          410          420          430
      *          *          *          *          *
AAA GGT GAA GTA TCT GAA AAA ATA ATA ACA AGA GCA GAC GGA ACC AGA
TTT CCA CTT CAT AGA CTT TTT TAT TAT TGT TCT CGT CTG CCT TGG TCT
Lys Gly Glu Val Ser Glu Lys Ile Ile Thr Arg Ala Asp Gly Thr Arg>

      440          450          460          470          480
      *          *          *          *          *
CTT GAA TAC ACA GGA ATT AAA AGC GAT GGA TCT GGA AAA GCT AAA TAT
GAA CTT ATG TGT CCT TAA TTT TCG CTA CCT AGA CCT TTT CGA TTT ATA
Leu Glu Tyr Thr Gly Ile Lys Ser Asp Gly Ser Gly Lys Ala Lys Tyr

      490          500          510          520
      *          *          *          *          *
GTT TTA AAA GGC TAT GTT CTT GAA GGA ACT CTA ACT GCT GAA AAA ACA
CAA AAT TTT CCG ATA CAA GAA CTT CCT TGA GAT TGA CGA CTT TTT TGT
Val Leu Lys Gly Tyr Val Leu Glu Gly Thr Leu Thr Ala Glu Lys Thr>

530          540          550          560          570
      *          *          *          *          *
ACA TTG GTG GTT AAA GAA GGA ACT GTT ACT TTA AGC AAA AAT ATT TCA
TGT AAC CAC CAA TTT CTT CCT TGA CAA TGA AAT TCG TTT TTA TAA AGT
Thr Leu Val Val Lys Glu Gly Thr Val Thr Leu Ser Lys Asn Ile Ser>

      580          590          600          610          620
      *          *          *          *          *
AAA TCT GGG GAA GTT TCA GTT GAA CTT AAT GAC ACT GAC AGT AGT GCT
TTT AGA CCC CTT CAA AGT CAA CTT GAA TTA CTG TGA CTG TCA TCA CGA
Lys Ser Gly Glu Val Ser Val Glu Leu Asn Asp Thr Asp Ser Ser Ala>

      630          640          650          660          670
      *          *          *          *          *
GCT ACT AAA AAA ACT GCA GCT TGG AAT TCA GGC ACT TCA ACT TTA ACA
CGA TGA TTT TTT TGA CGT CGA ACC TTA AGT CCG TGA AGT TGA AAT TGT
Ala Thr Lys Lys Thr Ala Ala Trp Asn Ser Gly Thr Ser Thr Leu Thr>

      680          690          700          710          720
      *          *          *          *          *
ATT ACT GTA AAC AGT AAA AAA ACT AAA GAC CTT GTG TTT ACA AAA GAA
TAA TGA CAT TTG TCA TTT TTT TGA TTT CTG GAA CAC AAA TGT TTT CTT
Ile Thr Val Asn Ser Lys Lys Thr Lys Asp Leu Val Phe Thr Lys Glu>

      730          740          750          760
      *          *          *          *          *
AAC ACA ATT ACA GTA CAA CAA TAC GAC TCA AAT GGC ACC AAA TTA GAG
TTG TGT TAA TGT CAT GTT GTT ATG CTG AGT TTA CCG TGG TTT AAT CTC
Asn Thr Ile Thr Val Gln Gln Tyr Asp Ser Asn Gly Thr Lys Leu Glu>

      770          780          790          800          810
      *          *          *          *          *
GGG TCA GCA GTT GAA APT ACA AAA CTT GAT GAA ATT AAA AAC GCT TTA
CCC AGT CGT CAA CTT TAA TGT TTT GAA CTA CTT TAA TTT TGG CGA AAT
Gly Ser Ala Val Glu Ile Thr Lys Leu Asp Glu Ile Lys Asn Ala Leu>

      820
      *
AAA TAA
TTT ATT
Lys ***>

```

FIG. 51B

```

          10          20          30          40
      *      *      *      *      *      *      *      *
ATG AAA AAA TAT TTA TTG GGA ATA GGT CTA ATA TTA GCC TTA ATA GCA
TAC TTT TTT ATA AAT AAC CCT TAT CCA GAT TAT AAT CGG AAT TAT CGT
Met Lys Lys Tyr Leu Leu Gly Ile Gly Leu Ile Leu Ala Leu Ile Ala>

      50          60          70          80          90
      *      *      *      *      *      *      *      *
TGT AAG CAA AAT GTT AGC AGC CTT GAC GAG AAA AAC AGC GTT TCA GTA
ACA TTC GTT TTA CAA TCG TCG GAA CTG CTC TTT TTG TCG CAA AGT CAT
Cys Lys Gln Asn Val Ser Ser Leu Asp Glu Lys Asn Ser Val Ser Val>

     100          110          120          130          140
      *      *      *      *      *      *      *      *
GAT TTG CCT GGT GAA ATG AAA GTT CTT GTA AGC AAA GAA AAA AAC AAA
CTA AAC GGA CCA CTT TAC TTT CAA GAA CAT TCG TTT CTT TTT TTG TTT
Asp Leu Pro Gly Glu Met Lys Val Leu Val Ser Lys Glu Lys Asn Lys>

     150          160          170          180          190
      *      *      *      *      *      *      *      *
GAC GGC AAG TAC GAT CTA ATT GCA ACA GTA GAC AAG CTT GAG CTT AAA
CTG CCG TTC ATG CTA GAT TAA CGT TGT CAT CTG TTC GAA CTC GAA TTT
Asp Gly Lys Tyr Asp Leu Ile Ala Thr Val Asp Lys Leu Glu Leu Lys>

     200          210          220          230          240
      *      *      *      *      *      *      *      *
GGA ACT TCT GAT AAA AAC AAT GGA TCT GGA GTA CTT GAA GGC GTA AAA
CCT TGA AGA CTA TTT TTG TTA CCT AGA CCT CAT GAA CTT CCG CAT TTT
Gly Thr Ser Asp Lys Asn Asn Gly Ser Gly Val Leu Glu Gly Val Lys>

     250          260          270          280
      *      *      *      *      *      *      *      *
GCT GAC AAA AGT AAA GTA AAA TTA ACA ATT TCT GAC GAT CTA GGT CAA
CGA CTG TTT TCA TTT CAT TTT AAT TGT TAA AGA CTG CTA GAT CCA GTT
Ala Asp Lys Ser Lys Val Lys Leu Thr Ile Ser Asp Asp Leu Gly Gln>

    290          300          310          320          330
      *      *      *      *      *      *      *      *
ACC ACA CTT GAA GTT TTC AAA GAA GAT GGC AAA ACA CTA GTA TCA AAA
TGG TGT GAA CTT CAA AAG TTT CTT CTA CCG TTT TGT GAT CAT AGT TTT
Thr Thr Leu Glu Val Phe Lys Glu Asp Gly Lys Thr Leu Val Ser Lys>

     340          350          360          370          380
      *      *      *      *      *      *      *      *
AAA GTA ACT TCC AAA GAC AAG TCA TCA ACA GAA GAA AAA TTC AAT GAA
TTT CAT TGA AGG TTT CTG TTC AGT AGT TGT CTT CTT TTT AAG TTA CTT
Lys Val Thr Ser Lys Asp Lys Ser Ser Thr Glu Glu Lys Phe Asn Glu>

```

FIG. 52A

```

      390          400          410          420          430
      *          *          *          *          *
AAA GGT GAA GTA TCT GAA AAA ATA ATA ACA ATG GCA GAC GGA ACC AGA
TTT CCA CTT CAT AGA CTT TTT TAT TAT TGT TAC CGT CTG CCT TGG TCT
Lys Gly Glu Val Ser Glu Lys Ile Ile Thr Met Ala Asp Gly Thr Arg>

      440          450          460          470          480
      *          *          *          *          *
CTT GAA TAC ACA GGA ATT AAA AGC GAT GGA TCT GGA AAA GCT AAA TAT
GAA CTT ATG TGT CCT TAA TTT TCG CTA CCT AGA CCT TTT CGA TTT ATA
Leu Glu Tyr Thr Gly Ile Lys Ser Asp Gly Ser Gly Lys Ala Lys Tyr

      490          500          510          520
      *          *          *          *          *
GTT TTA AAA GGC TAT GTT CTT GAA GGA ACT CTA ACT GCT GAA AAA ACA
CAA AAT TTT CCG ATA CAA GAA CTT CCT TGA GAT TGA CGA CTT TTT TGT
Val Leu Lys Gly Tyr Val Leu Glu Gly Thr Leu Thr Ala Glu Lys Thr>

      530          540          550          560          570
      *          *          *          *          *
ACA TTG GTG GTT AAA GAA GGA ACT GTT ACT TTA AGC ATG AAT ATT TCA
TGT AAC CAC CAA TTT CTT CCT TGA CAA TGA AAT TCG TAC TTA TAA AGT
Thr Leu Val Val Lys Glu Gly Thr Val Thr Leu Ser Met Asn Ile Ser>

      580          590          600          610          620
      *          *          *          *          *
AAA TCT GGG GAA GTT TCA GTT GAA CTT AAT GAC ACT GAC AGT AGT GCT
TTT AGA CCC CTT CAA AGT CAA CTT GAA TTA CTG TGA CTG TCA TCA CGA
Lys Ser Gly Glu Val Ser Val Glu Leu Asn Asp Thr Asp Ser Ser Ala>

      630          640          650          660          670
      *          *          *          *          *
GCT ACT AAA AAA ACT GCA GCT TGG AAT TCA GGC ACT TCA ACT TTA ACA
CGA TGA TTT TTT TGA CGT CGA ACC TTA AGT CCG TGA AGT TGA AAT TGT
Ala Thr Lys Lys Thr Ala Ala Trp Asn Ser Gly Thr Ser Thr Leu Thr>

      680          690          700          710          720
      *          *          *          *          *
ATT ACT GTA AAC AGT AAA AAA ACT AAA GAC CTT GTG TTT ACA AAA GAA
TAA TGA CAT TTG TCA TTT TTT TGA TTT CTG GAA CAC AAA TGT TTT CTT
Ile Thr Val Asn Ser Lys Lys Thr Lys Asp Leu Val Phe Thr Lys Glu>

      730          740          750          760
      *          *          *          *          *
AAC ACA ATT ACA GTA CAA CAA TAC GAC TCA AAT GGC ACC AAA TTA GAG
TTG TGT TAA TGT CAT GTT GTT ATG CTG AGT TTA CCG TGG TTT AAT CTC
Asn Thr Ile Thr Val Gln Gln Tyr Asp Ser Asn Gly Thr Lys Leu Glu>

      770          780          790          800          810
      *          *          *          *          *
GGG TCA GCA GTT GAA APT ACA AAA CTT GAT GAA ATT AAA AAC GCT TTA
CCC AGT CGT CAA CTT TAA TGT TTT GAA CTA CTT TAA TTT TGG CGA AAT
Gly Ser Ala Val Glu Ile Thr Lys Leu Asp Glu Ile Lys Asn Ala Leu>

      820
      *
AAA TAA
TTT ATT
Lys ***>

```

FIG. 52B

```

          10          20          30          40
      *   *   *   *   *   *   *   *   *   *   *   *
ATG AAA AAA TAT TTA TTG GGA ATA GGT CTA ATA TTA GCC TTA ATA GCA
TAC TTT TTT ATA AAT AAC CCT TAT CCA GAT TAT AAT CGG AAT TAT CGT
Met Lys Lys Tyr Leu Leu Gly Ile Gly Leu Ile Leu Ala Leu Ile Ala>

      50          60          70          80          90
      *   *   *   *   *   *   *   *   *   *   *
TGT AAG CAA AAT GTT AGC AGC CTT GAC GAG AAA AAC AGC GTT TCA GTA
ACA TTC GTT TTA CAA TCG TCG GAA CTG CTC TTT TTG TCG CAA AGT CAT
Cys Lys Gln Asn Val Ser Ser Leu Asp Glu Lys Asn Ser Val Ser Val>

     100          110          120          130          140
      *   *   *   *   *   *   *   *   *   *   *
GAT TTG CCT GGT GAA ATG AAA GTT CTT GTA AGC AAA GAA AAA AAC AAA
CTA AAC GGA CCA CTT TAC TTT CAA GAA CAT TCG TTT CTT TTT TTG TTT
Asp Leu Pro Gly Glu Met Lys Val Leu Val Ser Lys Glu Lys Asn Lys>

     150          160          170          180          190
      *   *   *   *   *   *   *   *   *   *   *
GAC GGC AAG TAC GAT CTA ATT GCA ACA GTA GAC AAG CTT GAG CTT AAA
CTG CCG TTC ATG CTA GAT TAA CGT TGT CAT CTG TTC GAA CTC GAA TTT
Asp Gly Lys Tyr Asp Leu Ile Ala Thr Val Asp Lys Leu Glu Leu Lys>

     200          210          220          230          240
      *   *   *   *   *   *   *   *   *   *   *
GGA ACT TCT GAT AAA AAC AAT GGA TCT GGA GTA CTT GAA GGC GTA AAA
CCT TGA AGA CTA TTT TTG TTA CCT AGA CCT CAT GAA CTT CCG CAT TTT
Gly Thr Ser Asp Lys Asn Asn Gly Ser Gly Val Leu Glu Gly Val Lys>

     250          260          270          280
      *   *   *   *   *   *   *   *   *   *   *
GCT GAC AAA AGT AAA GTA AAA TTA ACA ATT TCT GAC GAT CTA GGT CAA
CGA CTG TTT TCA TTT CAT TTT AAT TGT TAA AGA CTG CTA GAT CCA GTT
Ala Asp Lys Ser Lys Val Lys Leu Thr Ile Ser Asp Asp Leu Gly Gln>

    290          300          310          320          330
      *   *   *   *   *   *   *   *   *   *   *
ACC ACA CTT GAA GTT TTC AAA GAA GAT GGC AAA ACA CTA GTA TCA AAA
TGG TGT GAA CTT CAA AAG TTT CTT CTA CCG TTT TGT GAT CAT AGT TTT
Thr Thr Leu Glu Val Phe Lys Glu Asp Gly Lys Thr Leu Val Ser Lys >

     340          350          360          370          380
      *   *   *   *   *   *   *   *   *   *   *
AAA GTA ACT TCC AAA GAC AAG TCA TCA ACA GAA GAA AAA TTC AAT GAA
TTT CAT TGA AGG TTT CTG TTC AGT AGT TGT CTT CTT TTT AAG TTA CTT
Lys Val Thr Ser Lys Asp Lys Ser Ser Thr Glu Glu Lys Phe Asn Glu>

```

FIG. 53A

```

      390          400          410          420          430
      *          *          *          *          *
AAA GGT GAA GTA TCT GAA AAA ATA ATA ACA AGA GCA GAC GGA ACC AGA
TTT CCA CTT CAT AGA CTT TTT TAT TAT TGT TCT CGT CTG CCT TGG TCT
Lys Gly Glu Val Ser Glu Lys Ile Ile Thr Arg Ala Asp Gly Thr Arg>

      440          450          460          470          480
      *          *          *          *          *
CTT GAA TAC ACA GGA ATT AAA AGC GAT GGA TCT GGA AAA GCT AAA GAG
GAA CTT ATG TGT CCT TAA TTT TCG CTA CCT AGA CCT TTT CGA TTT CTC
Leu Glu Tyr Thr Gly Ile Lys Ser Asp Gly Ser Gly Lys Ala Lys Glu>

      490          500          510          520
      *          *          *          *          *
GTT TTA AAA GGC TTT GTT CTT GAA GGA ACT CTA ACT GCT GAA AAA ACA
CAA AAT TTT CCG AAA CAA GAA CTT CCT TGA GAT TGA CGA CTT TTT TGT
Val Leu Lys Gly Phe Val Leu Glu Gly Thr Leu Thr Ala Glu Lys Thr>

530          540          550          560          570
      *          *          *          *          *
ACA TTG GTG GTT AAA GAA GGA ACT GTT ACT TTA AGC AAA AAT ATT TCA
TGT AAC CAC CAA TTT CTT CCT TGA CAA TGA AAT TCG TTT TTA TAA AGT
Thr Leu Val Val Lys Glu Gly Thr Val Thr Leu Ser Lys Asn Ile Ser>

      580          590          600          610          620
      *          *          *          *          *
AAA TCT GGG GAA GTT TCA GTT GAA CTT AAT GAC ACT GAC AGT AGT GCT
TTT AGA CCC CTT CAA AGT CAA CTT GAA TTA CTG TGA CTG TCA TCA CGA
Lys Ser Gly Glu Val Ser Val Glu Leu Asn Asp Thr Asp Ser Ser Ala>

      630          640          650          660          670
      *          *          *          *          *
GCT ACT AAA AAA ACT GCA GCT TGG AAT TCA GGC ACT TCA ACT TTA ACA
CGA TGA TTT TTT TGA CGT CGA ACC TTA AGT CCG TGA AGT TGA AAT TGT
Ala Thr Lys Lys Thr Ala Ala Trp Asn Ser Gly Thr Ser Thr Leu Thr>

      680          690          700          710          720
      *          *          *          *          *
ATT ACT GTA AAC AGT AAA AAA ACT AAA GAC CTT GTG TTT ACA AAA GAA
TAA TGA CAT TTG TCA TTT TTT TGA TTT CTG GAA CAC AAA TGT TTT CTT
Ile Thr Val Asn Ser Lys Lys Thr Lys Asp Leu Val Phe Thr Lys Glu>

      730          740          750          760
      *          *          *          *          *
AAC ACA ATT ACA GTA CAA CAA TAC GAC TCA AAT GGC ACC AAA TTA GAG
TTG TGT TAA TGT CAT GTT GTT ATG CTG AGT TTA CCG TGG TTT AAT CTC
Asn Thr Ile Thr Val Glu Glu Tyr Asp Ser Asn Gly Thr Lys Leu Glu>

770          780          790          800          810
      *          *          *          *          *
GGG TCA GCA GTT GAA ATT ACA AAA CTT GAT GAA ATT AAA AAC GCT TTA
CCC AGT CGT CAA CTT TAA TGT TTT GAA CTA CTT TAA TTT TCG CGA AAT
Gly Ser Ala Val Glu Ile Thr Lys Leu Asp Glu Ile Lys Asn Ala Leu>

820
*
AAA TAA
TTT ATT
Lys ***>

```

FIG. 53B

```

      10          20          30          40
      *          *          *          *
ATG AAA AAA TAT TTA TTG GGA ATA GGT CTA ATA TTA GCC TTA ATA GCA
TAC TTT TTT ATA AAT AAC CCT TAT CCA GAT TAT AAT CGG AAT TAT CGT
Met Lys Lys Tyr Leu Leu Gly Ile Gly Leu Ile Leu Ala Leu Ile Ala>

      50          60          70          80          90
      *          *          *          *          *
TGT AAG CAA AAT GTT AGC AGC CTT GAC GAG AAA AAC AGC GTT TCA GTA
ACA TTC GTT TTA CAA TCG TCG GAA CTG CTC TTT TTG TCG CAA AGT CAT
Cys Lys Gln Asn Val Ser Ser Leu Asp Glu Lys Asn Ser Val Ser Val>

     100          110          120          130          140
      *          *          *          *          *
GAT TTG CCT GGT GAA ATG AAA GTT CTT GTA AGC AAA GAA AAA AAC AAA
CTA AAC GGA CCA CTT TAC TTT CAA GAA CAT TCG TTT CTT TTT TTG TTT
Asp Leu Pro Gly Glu Met Lys Val Leu Val Ser Lys Glu Lys Asn Lys>

     150          160          170          180          190
      *          *          *          *          *
GAC GGC AAG TAC GAT CTA ATT GCA ACA GTA GAC AAG CTT GAG CTT AAA
CTG CCG TTC ATG CTA GAT TAA CGT TGT CAT CTG TTC GAA CTC GAA TTT
Asp Gly Lys Tyr Asp Leu Ile Ala Thr Val Asp Lys Leu Glu Leu Lys>

     200          210          220          230          240
      *          *          *          *          *
GGA ACT TCT GAT AAA AAC AAT GGA TCT GGA GTA CTT GAA GGC GTA AAA
CCT TGA AGA CTA TTT TTG TTA CCT AGA CCT CAT GAA CTT CCG CAT TTT
Gly Thr Ser Asp Lys Asn Asn Gly Ser Gly Val Leu Glu Gly Val Lys>

     250          260          270          280
      *          *          *          *          *
GCT GAC AAA AGT AAA GTA AAA TTA ACA ATT TCT GAC GAT CTA GGT CAA
CGA CTG TTT TCA TTT CAT TTT AAT TGT TAA AGA CTG CTA GAT CCA GTT
Ala Asp Lys Ser Lys Val Lys Leu Thr Ile Ser Asp Asp Leu Gly Gln>

     290          300          310          320          330
      *          *          *          *          *
ACC ACA CTT GAA GTT TTC AAA GAA GAT GGC AAA ACA CTA GTA TCA AAA
TGG TGT GAA CTT CAA AAG TTT CTT CTA CCG TTT TGT GAT CAT AGT TTT
Thr Thr Leu Glu Val Phe Lys Glu Asp Gly Lys Thr Leu Val Ser Lys >

     340          350          360          370          380
      *          *          *          *          *
AAA GTA ACT TCC AAA GAC AAG TCA TCA ACA GAA GAA AAA TTC AAT GAA
TTT CAT TGA AGG TTT CTG TTC AGT AGT TGT CTT CTT TTT AAG TTA CTT
Lys Val Thr Ser Lys Asp Lys Ser Ser Thr Glu Glu Lys Phe Asn Glu>

```

FIG. 54A

```

      390          400          410          420          430
*   *   *   *   *   *   *   *   *   *   *
AAA GGT GAA GTA TCT GAA AAA ATA ATA ACA AGA GCA GAC GGA ACC AGA
TTT CCA CTT CAT AGA CTT TTT TAT TAT TGT TCT CGT CTG CCT TGG TCT
Lys Gly Glu Val Ser Glu Lys Ile Ile Thr Arg Ala Asp Gly Thr Arg>

      440          450          460          470          480
*   *   *   *   *   *   *   *   *   *
CTT GAA TAC ACA GGA ATT AAA AGC GAT GGA TCT GGA AAA GCT AAA GAG
GAA CTT ATG TGT CCT TAA TTT TCG CTA CCT AGA CCT TTT CGA TTT CTC
Leu Glu Tyr Thr Gly Ile Lys Ser Asp Gly Ser Gly Lys Ala Lys Glu>

      490          500          510          520
*   *   *   *   *   *   *   *   *
GTT TTA AAA GGC TTT ACT CTT GAA GGA ACT CTA ACT GCT GAA AAA ACA
CAA AAT TTT CCG AAA TGA GAA CTT CCT TGA GAT TGA CGA CTT TTT TGT
Val Leu Lys Gly Phe Thr Leu Glu Gly Thr Leu Thr Ala Glu Lys Thr>

530          540          550          560          570
*   *   *   *   *   *   *   *   *
ACA TTG GTG GTT AAA GAA GGA ACT GTT ACT TTA AGC AAA AAT ATT TCA
TGT AAC CAC CAA TTT CTT CCT TGA CAA TGA AAT TCG TTT TTA TAA AGT
Thr Leu Val Val Lys Glu Gly Thr Val Thr Leu Ser Lys Asn Ile Ser>

      580          590          600          610          620
*   *   *   *   *   *   *   *   *
AAA TCT GGG GAA GTT TCA GTT GAA CTT AAT GAC ACT GAC AGT AGT GCT
TTT AGA CCC CTT CAA AGT CAA CTT GAA TTA CTG TGA CTG TCA TCA CGA
Lys Ser Gly Glu Val Ser Val Glu Leu Asn Asp Thr Asp Ser Ser Ala>

      630          640          650          660          670
*   *   *   *   *   *   *   *   *
GCT ACT AAA AAA ACT GCA GCT TGG AAT TCA GGC ACT TCA ACT TTA ACA
CGA TGA TTT TTT TGA CGT CGA ACC TTA AGT CCG TGA AGT TGA AAT TGT
Ala Thr Lys Lys Thr Ala Ala Trp Asn Ser Gly Thr Ser Thr Leu Thr>

      680          690          700          710          720
*   *   *   *   *   *   *   *   *
ATT ACT GTA AAC AGT AAA AAA ACT AAA GAC CTT GTG TTT ACA AAA GAA
TAA TGA CAT TTG TCA TTT TTT TGA TTT CTG GAA CAC AAA TGT TTT CTT
Ile Thr Val Asn Ser Lys Lys Thr Lys Asp Leu Val Phe Thr Lys Glu>

      730          740          750          760
*   *   *   *   *   *   *   *
AAC ACA ATT ACA GTA CAA CAA TAC GAC TCA AAT GGC ACC AAA TTA GAG
TTG TGT TAA TGT CAT GTT GTT ATG CTG AGT TTA CCG TGG TTT AAT CTC
Asn Thr Ile Thr Val Gln Gln Tyr Asp Ser Asn Gly Thr Lys Leu Glu>

770          780          790          800          810
*   *   *   *   *   *   *   *   *
GGG TCA GCA GTT GAA ATT ACA AAA CTT GAT GAA ATT AAA AAC GCT TTA
CCC AGT CGT CAA CTT TAA TGT TTT GAA CTA CTT TAA TTT TTG CGA AAT
Gly Ser Ala Val Glu Ile Thr Lys Leu Asp Glu Ile Lys Asn Ala Leu>

      820
*
AAA TAA
TTT ATT
Lys ***>

```

FIG. 54B

```

      10          20          30          40
* * * * *
ATG AAA AAA TAT TTA TTG GGA ATA GGT CTA ATA TTA GCC TTA ATA GCA
TAC TTT TTT ATA AAT AAC CCT TAT CCA GAT TAT AAT CGG AAT TAT CGT
Met Lys Lys Tyr Leu Leu Gly Ile Gly Leu Ile Leu Ala Leu Ile Ala>

      50          60          70          80          90
* * * * *
TGT AAG CAA AAT GTT AGC AGC CTT GAC GAG AAA AAC AGC GTT TCA GTA
ACA TTC GTT TTA CAA TCG TCG GAA CTG CTC TTT TTG TCG CAA AGT CAT
Cys Lys Gln Asn Val Ser Ser Leu Asp Glu Lys Asn Ser Val Ser Val>

     100          110          120          130          140
* * * * *
GAT TTG CCT GGT GAA ATG AAA GTT CTT GTA AGC AAA GAA AAA AAC AAA
CTA AAC GGA CCA CTT TAC TTT CAA GAA CAT TCG TTT CTT TTT TTG TTT
Asp Leu Pro Gly Glu Met Lys Val Leu Val Ser Lys Glu Lys Asn Lys>

     150          160          170          180          190
* * * * *
GAC GGC AAG TAC GAT CTA ATT GCA ACA GTA GAC AAG CTT GAG CTT AAA
CTG CCG TTC ATG CTA GAT TAA CGT TGT CAT CTG TTC GAA CTC GAA TTT
Asp Gly Lys Tyr Asp Leu Ile Ala Thr Val Asp Lys Leu Glu Leu Lys>

     200          210          220          230          240
* * * * *
GGA ACT TCT GAT AAA AAC AAT GGA TCT GGA GTA CTT GAA GGC GTA AAA
CCT TGA AGA CTA TTT TTG TTA CCT AGA CCT CAT GAA CTT CCG CAT TTT
Gly Thr Ser Asp Lys Asn Asn Gly Ser Gly Val Leu Glu Gly Val Lys>

     250          260          270          280
* * * * *
GCT GAC AAA AGT AAA GTA AAA TTA ACA ATT TCT GAC GAT CTA GGT CAA
CGA CTG TTT TCA TTT CAT TTT AAT TGT TAA AGA CTG CTA GAT CCA GTT
Ala Asp Lys Ser Lys Val Lys Leu Thr Ile Ser Asp Asp Leu Gly Gln>

     290          300          310          320          330
* * * * *
ACC ACA CTT GAA GTT TTC AAA GAA GAT GGC AAA ACA CTA GTA TCA AAA
TGG TGT GAA CTT CAA AAG TTT CTT CTA CCG TTT TGT GAT CAT AGT TTT
Thr Thr Leu Glu Val Phe Lys Glu Asp Gly Lys Thr Leu Val Ser Lys>

     340          350          360          370          380
* * * * *
AAA GTA ACT TCC AAA GAC AAG TCA TCA ACA GAA GAA AAA TTC AAT GAA
TTT CAT TGA AGG TTT CTG TTC AGT AGT TGT CTT CTT TTT AAG TTA CTT
Lys Val Thr Ser Lys Asp Lys Ser Ser Thr Glu Glu Lys Phe Asn Glu>

```

FIG. 55A

```

      390          400          410          420          430
*   *   *   *   *   *   *   *   *   *   *
AAA GGT GAA GTA TCT GAA AAA ATA ATA ACA AGA GCA GAC GGA ACC AGA
TTT CCA CTT CAT AGA CTT TTT TAT TAT TGT TCT CGT CTG CCT TGG TCT
Lys Gly Glu Val Ser Glu Lys Ile Ile Thr Arg Ala Asp Gly Thr Arg>

      440          450          460          470          480
*   *   *   *   *   *   *   *   *   *
CTT GAA TAC ACA GGA ATT AAA AGC GAT GGA TCT GGA AAA GCT AAA GAG
GAA CTT ATG TGT CCT TAA TTT TCG CTA CCT AGA CCT TTT CGA TTT CTC
Leu Glu Tyr Thr Gly Ile Lys Ser Asp Gly Ser Gly Lys Ala Lys Glu>

      490          500          510          520
*   *   *   *   *   *   *   *
GTT TTA AAA GGC TAT ACT CTT GAA GGA ACT CTA ACT GCT GAA AAA ACA
CAA AAT TTT CCG ATA TGA GAA CTT CCT TGA GAT TGA CGA CTT TTT TGT
Val Leu Lys Gly Tyr Thr Leu Glu Gly Thr Leu Thr Ala Glu Lys Thr>

530          540          550          560          570
*   *   *   *   *   *   *   *
ACA TTG GTG GTT AAA GAA GGA ACT GTT ACT TTA AGC AAA AAT ATT TCA
TGT AAC CAC CAA TTT CTT CCT TGA CAA TGA AAT TCG TTT TTA TAA AGT
Thr Leu Val Val Lys Glu Gly Thr Val Thr Leu Ser Lys Asn Ile Ser>

      580          590          600          610          620
*   *   *   *   *   *   *
AAA TCT GGG GAA GTT TCA GTT GAA CTT AAT GAC ACT GAC AGT AGT GCT
TTT AGA CCC CTT CAA AGT CAA CTT GAA TTA CTG TGA CTG TCA TCA CGA
Lys Ser Gly Glu Val Ser Val Glu Leu Asn Asp Thr Asp Ser Ser Ala>

      630          640          650          660          670
*   *   *   *   *   *   *
GCT ACT AAA AAA ACT GCA GCT TGG AAT TCA GGC ACT TCA ACT TTA ACA
CGA TGA TTT TTT TGA CGT CGA ACC TTA AGT CCG TGA AGT TGA AAT TGT
Ala Thr Lys Lys Thr Ala Ala Trp Asn Ser Gly Thr Ser Thr Leu Thr>

      680          690          700          710          720
*   *   *   *   *   *   *
ATT ACT GTA AAC AGT AAA AAA ACT AAA GAC CTT GTG TTT ACA AAA GAA
TAA TGA CAT TTG TCA TTT TTT TGA TTT CTG GAA CAC AAA TGT TTT CTT
Ile Thr Val Asn Ser Lys Lys Thr Lys Asp Leu Val Phe Thr Lys Glu>

      730          740          750          760
*   *   *   *   *   *
AAC ACA ATT ACA GTA CAA CAA TAC GAC TCA AAT GGC ACC AAA TTA GAG
TTG TGT TAA TGT CAT GTT GTT ATG CTG AGT TTA CCG TGG TTT AAT CTC
Asn Thr Ile Thr Val Gln Gln Tyr Asp Ser Asn Gly Thr Lys Leu Glu>

770          780          790          800          810
*   *   *   *   *   *
GGG TCA GCA GTT GAA ATT ACA AAA CTT GAT GAA ATT AAA AAC GCT TTA
CCC AGT CGT CAA CTT TAA TGT TTT GAA CTA CTT TAA TTT TTG CGA AAT
Gly Ser Ala Val Glu Ile Thr Lys Leu Asp Glu Ile Lys Asn Ala Leu>

      820
*
AAA TAA
TTT ATT
Lys ***>

```

FIG. 55B

```

      10          20          30          40
      *          *          *          *
ATG AAA AAA TAT TTA TTG GGA ATA GGT CTA ATA TTA GCC TTA ATA GCA
TAC TTT TTT ATA AAT AAC CCT TAT CCA GAT TAT AAT CGG AAT TAT CGT
Met Lys Lys Tyr Leu Leu Gly Ile Gly Leu Ile Leu Ala Leu Ile Ala>

      50          60          70          80          90
      *          *          *          *          *
TGT AAG CAA AAT GTT AGC AGC CTT GAC GAG AAA AAC AGC GTT TCA GTA
ACA TTC GTT TTA CAA TCG TCG GAA CTG CTC TTT TTG TCG CAA AGT CAT
Cys Lys Gln Asn Val Ser Ser Leu Asp Glu Lys Asn Ser Val Ser Val>

     100          110          120          130          140
      *          *          *          *          *
GAT TTG CCT GGT GAA ATG AAA GTT CTT GTA AGC AAA GAA AAA AAC AAA
CTA AAC GGA CCA CTT TAC TTT CAA GAA CAT TCG TTT CTT TTT TTG TTT
Asp Leu Pro Gly Glu Met Lys Val Leu Val Ser Lys Glu Lys Asn Lys>

     150          160          170          180          190
      *          *          *          *          *
GAC GGC AAG TAC GAT CTA ATT GCA ACA GTA GAC AAG CTT GAG CTT AAA
CTG CCG TTC ATG CTA GAT TAA CGT TGT CAT CTG TTC GAA CTC GAA TTT
Asp Gly Lys Tyr Asp Leu Ile Ala Thr Val Asp Lys Leu Glu Leu Lys>

     200          210          220          230          240
      *          *          *          *          *
GGA ACT TCT GAT AAA AAC AAT GGA TCT GGA GTA CTT GAA GGC GTA AAA
CCT TGA AGA CTA TTT TTG TTA CCT AGA CCT CAT GAA CTT CCG CAT TTT
Gly Thr Ser Asp Lys Asn Asn Gly Ser Gly Val Leu Glu Gly Val Lys>

     250          260          270          280
      *          *          *          *          *
GCT GAC AAA AGT AAA GTA AAA TTA ACA ATT TCT GAC GAT CTA GGT CAA
CGA CTG TTT TCA TTT CAT TTT AAT TGT TAA AGA CTG CTA GAT CCA GTT
Ala Asp Lys Ser Lys Val Lys Leu Thr Ile Ser Asp Asp Leu Gly Gln>

    290          300          310          320          330
      *          *          *          *          *
ACC ACA CTT GAA GTT TTC AAA GAA GAT GGC AAA ACA CTA GTA TCA AAA
TGG TGT GAA CTT CAA AAG TTT CTT CTA CCG TTT TGT GAT CAT AGT TTT
Thr Thr Leu Glu Val Phe Lys Glu Asp Gly Lys Thr Leu Val Ser Lys >

     340          350          360          370          380
      *          *          *          *          *
AAA GTA ACT TCC AAA GAC AAG TCA TCA ACA GAA GAA AAA TTC AAT GAA
TTT CAT TGA AGG TTT CTG TTC AGT AGT TGT CTT CTT TTT AAG TTA CTT
Lys Val Thr Ser Lys Asp Lys Ser Ser Thr Glu Glu Lys Phe Asn Glu>

```

FIG. 56A

```

      390          400          410          420          430
*   *   *   *   *   *   *   *   *   *   *
AAA GGT GAA GTA TCT GAA AAA ATA ATA ACA AGA GCA GAC GGA ACC AGA
TTT CCA CTT CAT AGA CTT TTT TAT TAT TGT TCT CGT CTG CCT TGG TCT
Lys Gly Glu Val Ser Glu Lys Ile Ile Thr Arg Ala Asp Gly Thr Arg>

      440          450          460          470          480
*   *   *   *   *   *   *   *   *   *
CTT GAA TAC ACA GGA ATT AAA AGC GAT GGA TCT GGA AAA GCT AAA GAG
GAA CTT ATG TGT CCT TAA TTT TCG CTA CCT AGA CCT TTT CGA TTT CTC
Leu Glu Tyr Thr Gly Ile Lys Ser Asp Gly Ser Gly Lys Ala Lys Glu>

      490          500          510          520
*   *   *   *   *   *   *   *
GTT TTA AAA GGC TAT ACT CTT GAA GGA AAG CTA ACT GCT GAA AAA ACA
CAA AAT TTT CCG ATA TGA GAA CTT CCT TTG GAT TGA CGA CTT TTT TGT
Val Leu Lys Gly Tyr Thr Leu Glu Gly Lys Leu Thr Ala Glu Lys Thr>

530          540          550          560          570
*   *   *   *   *   *   *   *
ACA TTG GTG GTT AAA GAA GGA ACT GTT ACT TTA AGC AAA AAT ATT TCA
TGT AAC CAC CAA TTT CTT CCT TGA CAA TGA AAT TCG TTT TTA TAA AGT
Thr Leu Val Val Lys Glu Gly Thr Val Thr Leu Ser Lys Asn Ile Ser>

      580          590          600          610          620
*   *   *   *   *   *   *   *
AAA TCT GGG GAA GTT TCA GTT GAA CTT AAT GAC ACT GAC AGT AGT GCT
TTT AGA CCC CTT CAA AGT CAA CTT GAA TTA CTG TGA CTG TCA TCA CGA
Lys Ser Gly Glu Val Ser Val Glu Leu Asn Asp Thr Asp Ser Ser Ala>

      630          640          650          660          670
*   *   *   *   *   *   *   *
GCT ACT AAA AAA ACT GCA GCT TGG AAT TCA GGC ACT TCA ACT TTA ACA
CGA TGA TTT TTT TGA CGT CGA ACC TTA AGT CCG TGA AGT TGA AAT TGT
Ala Thr Lys Lys Thr Ala Ala Trp Asn Ser Gly Thr Ser Thr Leu Thr>

      680          690          700          710          720
*   *   *   *   *   *   *   *
ATT ACT GTA AAC AGT AAA AAA ACT AAA GAC CTT GTG TTT ACA AAA GAA
TAA TGA CAT TTG TCA TTT TTT TGA TTT CTG GAA CAC AAA TGT TTT CTT
Ile Thr Val Asn Ser Lys Lys Thr Lys Asp Leu Val Phe Thr Lys Glu>

      730          740          750          760
*   *   *   *   *   *   *
AAC ACA ATT ACA GTA CAA CAA TAC GAC TCA AAT GGC ACC AAA TTA GAG
TTG TGT TAA TGT CAT GTT GTT ATG CTG AGT TTA CCG TGG TTT AAT CTC
Asn Thr Ile Thr Val Gln Gln Tyr Asp Ser Asn Gly Thr Lys Leu Glu>

770          780          790          800          810
*   *   *   *   *   *   *
GGG TCA GCA GTT GAA ATT ACA AAA CTT GAT GAA ATT AAA AAC GCT TTA
CCC AGT CGT CAA CTT TAA TGT TTT GAA CTA CTT TAA TTT TTG CGA AAT
Gly Ser Ala Val Glu Ile Thr Lys Leu Asp Glu Ile Lys Asn Ala Leu>

      820
*
AAA TAA
TTT ATT
Lys ***>

```

FIG. 56B

```

      10          20          30          40
      *          *          *          *
ATG AAA AAA TAT TTA TTG GGA ATA GGT CTA ATA TTA GCC TTA ATA GCA
TAC TTT TTT ATA AAT AAC CCT TAT CCA GAT TAT AAT CGG AAT TAT CGT
Met Lys Lys Tyr Leu Leu Gly Ile Gly Leu Ile Leu Ala Leu Ile Ala>

50          60          70          80          90
      *          *          *          *          *
TGT AAG CAA AAT GGT AGC AGC CTT GAC GAG AAA AAC AGC GTT TCA GTA
ACA TTC GTT TTA CAA TCG TCG GAA CTG CTC TTT TTG TCG CAA AGT CAT
Cys Lys Gln Asn Val Ser Ser Leu Asp Glu Lys Asn Ser Val Ser Val>

100         110         120         130         140
      *          *          *          *          *
GAT TTG CCT GGT GAA ATG AAA GTT CTT GTA AGC AAA GAA AAA AAC AAA
CTA AAC GGA CCA CTT TAC TTT CAA GAA CAT TCG TTT CTT TTT TTG TTT
Asp Leu Pro Gly Glu Met Lys Val Leu Val Ser Lys Glu Lys Asn Lys>

150         160         170         180         190
      *          *          *          *          *
GAC GGC AAG TAC GAT CTA ATT GCA ACA GTA GAC AAG CTT GAG CTT AAA
CTG CCG TTC ATG CTA GAT TAA CGT TGT CAT CTG TTC GAA CTC GAA TTT
Asp Gly Lys Tyr Asp Leu Ile Ala Thr Val Asp Lys Leu Glu Leu Lys>

200         210         220         230         240
      *          *          *          *          *
GGA ACT TCT GAT AAA AAC AAT GGA TCT GGA GTA CTT GAA GGC GTA AAA
CCT TGA AGA CTA TTT TTG TTA CCT AGA CCT CAT GAA CTT CCG CAT TTT
Gly Thr Ser Asp Lys Asn Asn Gly Ser Gly Val Leu Glu Gly Val Lys>

250         260         270         280
      *          *          *          *          *
GCT GAC AAA AGT AAA GTA AAA TTA ACA ATT TCT GAC GAT CTA GGT CAA
CGA CTG TTT TCA TTT CAT TTT AAT TGT TAA AGA CTG CTA GAT CCA GTT
Ala Asp Lys Ser Lys Val Lys Leu Thr Ile Ser Asp Asp Leu Gly Gln>

290         300         310         320         330
      *          *          *          *          *
ACC ACA CTT GAA GTT TTC AAA GAA GAT GGC AAA ACA CTA GTA TCA AAA
TGG TGT GAA CTT CAA AAG TTT CTT CTA CCG TTT TGT GAT CAT AGT TTT
Thr Thr Leu Glu Val Phe Lys Glu Asp Gly Lys Thr Leu Val Ser Lys>

340         350         360         370         380
      *          *          *          *          *
AAA GTA ACT TCC AAA GAC AAG TCA TCA ACA GAA GAA AAA TTC AAT GAA
TTT CAT TGA AGG TTT CTG TTC AGT AGT TGT CTT CTT TTT AAG TTA CTT
Lys Val Thr Ser Lys Asp Lys Ser Ser Thr Glu Glu Lys Phe Asn Glu>

```

FIG. 57A

```

      390          400          410          420          430
*   *           *           *           *           *
AAA GGT GAA GTA TCT GAA AAA ATA ATA ACA AGA GCA GAC GGA ACC AGA
TTT CCA CTT CAT AGA CTT TTT TAT TAT TGT TCT CGT CTG CCT TGG TCT
Lys Gly Glu Val Ser Glu Lys Ile Ile Thr Arg Ala Asp Gly Thr Arg>

      440          450          460          470          480
*   *           *           *           *           *
CTT GAA TAC ACA GGA ATT AAA AGC GAT GGA TCT GGA AAA GCT AAA GAG
GAA CTT ATG TGT CCT TAA TTT TCG CTA CCT AGA CCT TTT CGA TTT CTC
Leu Glu Tyr Thr Gly Ile Lys Ser Asp Gly Ser Gly Lys Ala Lys Glu>

      490          500          510          520
*   *           *           *           *           *
GTT TTA AAA GGC TTT ACT CTT GAA GGA AAG CTA ACT GCT GAA AAA ACA
CAA AAT TTT CCG AAA TGA GAA CTT CCT TTG GAT TGA CGA CTT TTT TGT
Val Leu Lys Gly Phe Thr Leu Glu Gly Lys Leu Thr Ala Glu Lys Thr>

530          540          550          560          570
*   *           *           *           *           *
ACA TTG GTG GTT AAA GAA GGA ACT GTT ACT TTA AGC AAA AAT ATT TCA
TGT AAC CAC CAA TTT CTT CCT TGA CAA TGA AAT TCG TTT TTA TAA AGT
Thr Leu Val Val Lys Glu Gly Thr Val Thr Leu Ser Lys Asn Ile Ser>

      580          590          600          610          620
*   *           *           *           *           *
AAA TCT GGG GAA GTT TCA GTT GAA CTT AAT GAC ACT GAC AGT AGT GCT
TTT AGA CCC CTT CAA AGT CAA CTT GAA TTA CTG TGA CTG TCA TCA CGA
Lys Ser Gly Glu Val Ser Val Glu Leu Asn Asp Thr Asp Ser Ser Ala>

      630          640          650          660          670
*   *           *           *           *           *
GCT ACT AAA AAA ACT GCA GCT TGG AAT TCA GGC ACT TCA ACT TTA ACA
CGA TGA TTT TTT TGA CGT CGA ACC TTA AGT CCG TGA AGT TGA AAT TGT
Ala Thr Lys Lys Thr Ala Ala Trp Asn Ser Gly Thr Ser Thr Leu Thr>

      680          690          700          710          720
*   *           *           *           *           *
ATT ACT GTA AAC AGT AAA AAA ACT AAA GAC CTT GTG TTT ACA AAA GAA
TAA TGA CAT TTG TCA TTT TTT TGA TTT CTG GAA CAC AAA TGT TTT CTT
Ile Thr Val Asn Ser Lys Lys Thr Lys Asp Leu Val Phe Thr Lys Glu>

      730          740          750          760
*   *           *           *           *           *
AAC ACA ATT ACA GTA CAA CAA TAC GAC TCA AAT GGC ACC AAA TTA GAG
TTG TGT TAA TGT CAT GTT GTT ATG CTG AGT TTA CCG TGG TTT AAT CTC
Asn Thr Ile Thr Val Gln Gln Tyr Asp Ser Asn Gly Thr Lys Leu Glu>

770          780          790          800          810
*   *           *           *           *           *
GGG TCA GCA GTT GAA ATT ACA AAA CTT GAT GAA ATT AAA AAC GCT TTA
CCC AGT CGT CAA CTT TAA TGT TTT GAA CTA CTT TAA TTT TTG CGA AAT
Gly Ser Ala Val Glu Ile Thr Lys Leu Asp Glu Ile Lys Asn Ala Leu>

      820
*
AAA TAA
TTT ATT
Lys ***>

```

FIG. 57B

```

      10      20      30      40
      *      *      *      *
ATG AAA AAA TAT TTA TTG GGA ATA GGT CTA ATA TTA GCC TTA ATA GCA
TAC TTT TTT ATA AAT AAC CCT TAT CCA GAT TAT AAT CGG AAT TAT CGT
Met Lys Lys Tyr Leu Leu Gly Ile Gly Leu Ile Leu Ala Leu Ile Ala>

      50      60      70      80      90
      *      *      *      *      *
TGT AAG CAA AAT GTT AGC AGC CTT GAC GAG AAA AAC AGC GTT TCA GTA
ACA TTC GTT TTA CAA TCG TCG GAA CTG CTC TTT TTG TCG CAA AGT CAT
Cys Lys Gln Asn Val Ser Ser Leu Asp Glu Lys Asn Ser Val Ser Val>

     100     110     120     130     140
      *      *      *      *      *
GAT TTG CCT GGT GAA ATG AAA GTT CTT GTA AGC AAA GAA AAA AAC AAA
CTA AAC GGA CCA CTT TAC TTT CAA GAA CAT TCG TTT CTT TTT TTG TTT
Asp Leu Pro Gly Glu Met Lys Val Leu Val Ser Lys Glu Lys Asn Lys>

     150     160     170     180     190
      *      *      *      *      *
GAC GGC AAG TAC GAT CTA ATT GCA ACA GTA GAC AAG CTT GAG CTT AAA
CTG CCG TTC ATG CTA GAT TAA CGT TGT CAT CTG TTC GAA CTC GAA TTT
Asp Gly Lys Tyr Asp Leu Ile Ala Thr Val Asp Lys Leu Glu Leu Lys>

     200     210     220     230     240
      *      *      *      *      *
GGA ACT TCT GAT AAA AAC AAT GGA TCT GGA GTA CTT GAA GGC GTA AAA
CCT TGA AGA CTA TTT TTG TTA CCT AGA CCT CAT GAA CTT CCG CAT TTT
Gly Thr Ser Asp Lys Asn Asn Gly Ser Gly Val Leu Glu Gly Val Lys>

     250     260     270     280
      *      *      *      *
GCT GAC AAA AGT AAA GTA AAA TTA ACA ATT TCT GAC GAT CTA GGT CAA
CGA CTG TTT TCA TTT CAT TTT AAT TGT TAA AGA CTG CTA GAT CCA GTT
Ala Asp Lys Ser Lys Val Lys Leu Thr Ile Ser Asp Asp Leu Gly Gln>

    290     300     310     320     330
      *      *      *      *      *
ACC ACA CTT GAA GTT TTC AAA GAA GAT GGC AAA ACA CTA GTA TCA AAA
TGG TGT GAA CTT CAA AAG TTT CTT CTA CCG TTT TGT GAT CAT AGT TTT
Thr Thr Leu Glu Val Phe Lys Glu Asp Gly Lys Thr Leu Val Ser Lys >

     340     350     360     370     380
      *      *      *      *      *
AAA GTA ACT TCC AAA GAC AAG TCA TCA ACA GAA GAA AAA TTC AAT GAA
TTT CAT TGA AGG TTT CTG TTC AGT AGT TGT CTT CTT TTT AAG TTA CTT
Lys Val Thr Ser Lys Asp Lys Ser Ser Thr Glu Glu Lys Phe Asn Glu>

```

FIG. 58A

```

      390          400          410          420          430
*   *           *           *           *           *
AAA GGT GAA GTA TCT GAA AAA ATA ATA ACA ATG GCA GAC GGA ACC AGA
TTT CCA CTT CAT AGA CTT TTT TAT TAT TGT TAC CGT CTG CCT TGG TCT
Lys Gly Glu Val Ser Glu Lys Ile Ile Thr Met Ala Asp Gly Thr Arg>

      440          450          460          470          480
*   *           *           *           *           *
CTT GAA TAC ACA GGA ATT AAA AGC GAT GGA TCT GGA AAA GCT AAA TAT
GAA CTT ATG TGT CCT TAA TTT TCG CTA CCT AGA CCT TTT CGA TTT ATA
Leu Glu Tyr Thr Gly Ile Lys Ser Asp Gly Ser Gly Lys Ala Lys Tyr>

      490          500          510          520
*   *           *           *           *           *
GTT TTA AAA GGC TTT ACT CTT GAA GGA AAG CTA ACT GCT GAA AAA ACA
CAA AAT TTT CCG AAA TGA GAA CTT CCT TTG GAT TGA CGA CTT TTT TGT
Val Leu Lys Gly Phe Thr Leu Glu Gly Lys Leu Thr Ala Glu Lys Thr>

530          540          550          560          570
*   *           *           *           *           *
ACA TTG GTG GTT AAA GAA GGA ACT GTT ACT TTA AGC ATG AAT ATT TCA
TGT AAC CAC CAA TTT CTT CCT TGA CAA TGA AAT TCG TAC TTA TAA AGT
Thr Leu Val Val Lys Glu Gly Thr Val Thr Leu Ser Met Asn Ile Ser>

      580          590          600          610          620
*   *           *           *           *           *
AAA TCT GGG GAA GTT TCA GTT GAA CTT AAT GAC ACT GAC AGT AGT GCT
TTT AGA CCC CTT CAA AGT CAA CTT GAA TTA CTG TGA CTG TCA TCA CGA
Lys Ser Gly Glu Val Ser Val Glu Leu Asn Asp Thr Asp Ser Ser Ala>

      630          640          650          660          670
*   *           *           *           *           *
GCT ACT AAA AAA ACT GCA GCT TGG AAT TCA GGC ACT TCA ACT TTA ACA
CGA TGA TTT TTT TGA CGT CGA ACC TTA AGT CCG TGA AGT TGA AAT TGT
Ala Thr Lys Lys Thr Ala Ala Trp Asn Ser Gly Thr Ser Thr Leu Thr>

      680          690          700          710          720
*   *           *           *           *           *
ATT ACT GTA AAC AGT AAA AAA ACT AAA GAC CTT GTG TTT ACA AAA GAA
TAA TGA CAT TTG TCA TTT TTT TGA TTT CTG GAA CAC AAA TGT TTT CTT
Ile Thr Val Asn Ser Lys Lys Thr Lys Asp Leu Val Phe Thr Lys Glu>

      730          740          750          760
*   *           *           *           *           *
AAC ACA ATT ACA GTA CAA CAA TAC GAC TCA AAT GGC ACC AAA TTA GAG
TTG TGT TAA TGT CAT GTT GTT ATG CTG AGT TTA CCG TGG TTT AAT CTC
Asn Thr Ile Thr Val Gln Gln Tyr Asp Ser Asn Gly Thr Lys Leu Glu>

770          780          790          800          810
*   *           *           *           *           *
GGG TCA GCA GTT GAA ATT ACA AAA CTT GAT GAA ATT AAA AAC GCT TTA
CCC AGT CGT CAA CTT TAA TGT TTT GAA CTA CTT TAA TTT TTG CGA AAT
Gly Ser Ala Val Glu Ile Thr Lys Leu Asp Glu Ile Lys Asn Ala Leu>

      820
*
AAA TAA
TTT ATT
Lys ***>

```

FIG. 58B