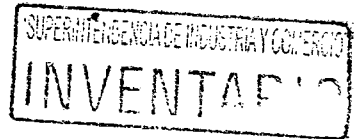


PCAT

BT

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA



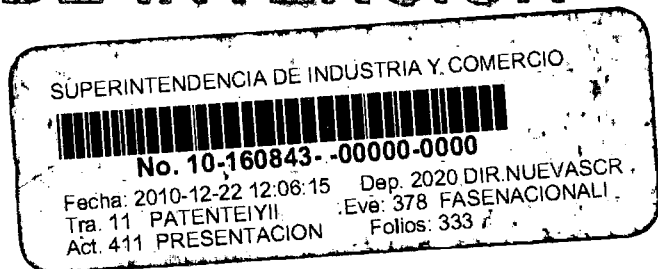
Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

10-160843

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION



21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO

PESTIVIRUS ATENUADOS

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE

BOEHRINGER INGELHEIM VETMEDICA GMBH

DOMICILIO

INGELHEIM AM RHEIN, ALEMANIA

74. APODERADO

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

C.C. 35.345.344 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D. C.,

25-01-2011



PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-160843- -00000-0000

Fecha: 2010-12-22 12:06:15 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 333

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

- 1

☒ Patente de Invención.
☒ Capítulo I.
- ☐ Patente de Modelo de Utilidad.
☐ Capítulo II.

2
SOLICITANTE
(71)

Nombre: **BOEHRINGER INGELHEIM
VETMEDICA GMBH**
sociedad constituida y existente bajo las
leyes de Alemania.

Dirección: Binger Strasse 173,
55216 Ingelheim am Rhein,
Alemania

Domicilio: Ingelheim am Rhein,
Alemania

IDENTIFICACIÓN

C.C.☐

C.E.☐

NIT☐

Otro☐

Cual

Número

3
REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ
Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35
Teléfono: 347 36 11
Fax: 211 86 50
E-mail: clientes@cavelier.com
Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓN

C.C.☒

C.E.☐

NIT☐

Otro☐

Cual

Número 35.456.344 T. P. 23.555

4
INVENTOR (ES)
(72)

1. Gregor MEYERS
Albstrasse 1,
72141 Walddorfaeslach,
Alemania

2. Birke Andrea TEWS
13, rue Lois Bergot,
59021 Lille,
Francia

3. Eva-Maria SCHUERMANN
Nauklerstrasse 58/1,
72074 Tuebingen,
Alemania

5
PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2009/057911 Fecha: 24 de junio de 2009
Publicación Internacional No. WO 2009/156448 A1 Fecha: 30 de diciembre de 2009

6
Título (54)

PESTIVIRUS ATENUADOS

7
Clasificación Internacional (51) A61K 039/012

8
Prioridad
SI☒ NO☐

(33) País de Origen
EP

(32) Fecha

25 de junio de 2008

(31) Número de Solicitud

08159009.3

9

Comprobante de pago No.: 10-106,157
Comprobante de pago No.: 10-108,555
Comprobante de pago No.: 10-108,574

Fecha: 13 de diciembre de 2010
Fecha: 20 de diciembre de 2010
Fecha: 20 de diciembre de 2010

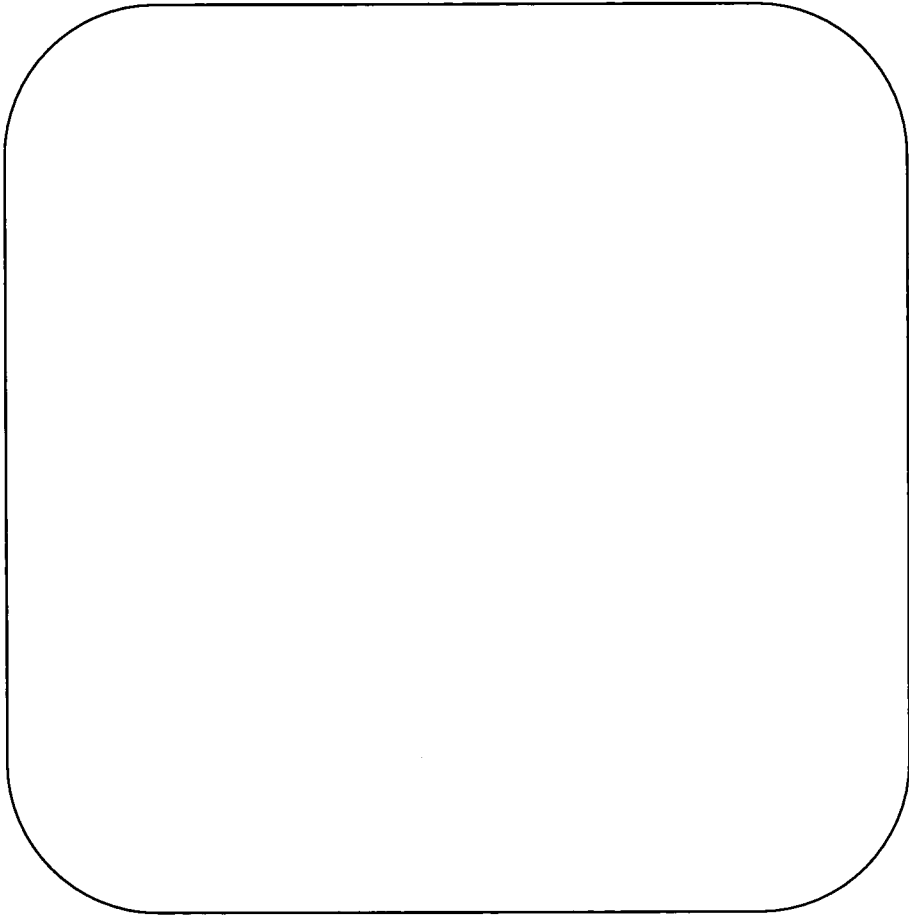
10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 554.000.oo.
- ☒ Comprobante de pago por 24 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por \$624.000.oo.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ

FIRMA : Luz Clemencia de Páez

C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P. 23.555

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2009/156448 A1

Descripción:

Páginas 37 en el idioma original

Páginas 39 en español

Reivindicaciones: Número (s) 34

Figuras: Número (s) 9

2. ☒ **Forma PCT/ISA/210.** Informe de Búsqueda Internacional.

3. ☒ Listado de Secuencias.

4. ☒ Extracto de publicación.

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA
FASE INTERNACIONAL**

Notaría
Sexta

6

DEL CIRCULO DE BOGOTA, D.C.

COPIA NUMERO 2

DE LA ESCRITURA NUMERO:
FECHA: 03/Diciembre/2010

6480

ACTO O CONTRATO:
PODER ESPECIAL
OTORGANTES:
CAVELIER ABOGADOS
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ



AMPARO QUINTERO ARTURO

NOTARIA SEXTA

CARRERA 9 No. 69-31 - PBX: 317 01 00 - FAX: 314 56 41

Correo Electrónico: notaria6debgta@etb.net.co



ESCRITURA PUBLICA NUMERO - - - 6480 - - - - -
SEIS MIL CUATROCIENTOS OCHENTA - - - - -
DE FECHA: DIA TRES (3) DEL MES DE DICIEMBRE DEL AÑO
DOS MIL DIEZ (2010) - - - - -
OTORGADA EN LA NOTARIA SEXTA (6ª.) DEL
CÍRCULO NOTARIAL DE BOGOTÁ, D.C. - - - - -

ACTO: PODER - - - - -

PODERDANTE: CAVELIER ABOGADOS Nit. 860.041.367-3

APODERADOS: - - - - -

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ C.C. 35.456.344

NIDIA OSORIO LOPEZ C.C. 39.787.682

OSCAR FERNANDO CORREA BARBOSA C.C. 79.524.634

EDNA DARMELY SARMIENTO CHARRY C.C. 52.006.265

JORGE CHAVARRO ARISTIZABAL C.C. 16.209.380

En la ciudad de Bogotá, Distrito Capital, República de Colombia, ante mí AMPARO
QUINTERO ARTURO - - - - Notaria(o) Sexta(o) (6) - - - - - de este Círculo
Notarial, se otorgó la escritura pública que se consigna en los siguientes
términos: - - - - -

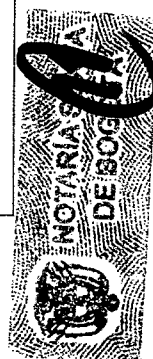
Compareció: con minuta escrita la señora **ADRIANA ZAPATA GIRALDO**, mayor
de edad, vecina de esta ciudad, casada, identificada con la cédula de ciudadanía
No. 51.680.061 de Bogotá, y dijo: - - - - -

- - - - - ESTIPULACIONES - - - - -

PRIMERA: Que obra en su calidad de Representante Legal de la sociedad
denominada **CAVELIER ABOGADOS** domiciliada en la Carrera 4 No. 72-35,
Bogotá, Colombia. - - - - -

SEGUNDA: Que **BOEHRINGER INGELHEIM VETMEDICA GMBH**, sociedad
constituida y existente bajo las leyes de Alemania domiciliada en Binger Strasse
173, D-55216 Ingelheim am Rhein, Alemania, designó a **CAVELIER ABOGADOS**
como su representante para la Propiedad Industrial en Colombia con facultades
de nombrar apoderados tal como consta en la copia auténtica del documento de
representación que se protocoliza. - - - - -

TERCERA: Que en su carácter de representante legal de **CAVELIER
ABOGADOS**, y en desarrollo de la facultad otorgada por **BOEHRINGER
INGELHEIM VETMEDICA GMBH**, confiere poder a los abogados **LUZ**



CLEMENCIA DE PAEZ, T.P.A. No. 23.555, identificada con cédula de ciudadanía número **35.456.344** de Usaquen, **NIDIA OSORIO LOPEZ**, T.P.A. No.73.366, identificada con cédula de ciudadanía número **39.787.682** de Bogotá, **OSCAR FERNANDO CORREA BARBOSA**, T.P.A. No. 71.027 identificado con cédula de ciudadanía número **79.524.634** de Bogotá, **EDNA DARMELY SARMIENTO CHARRY**, T.P.A. 65.794 identificada con cédula de ciudadanía número **52.006.265** de Bogotá y **JORGE CHAVARRO ARISTIZABAL**, T.P.A. No. 40.119, identificado con cédula de ciudadanía número **16.209.380** de Cartago (Valle), mayores de edad, vecinos de Bogotá, para que representen a la sociedad a cuyo nombre actúa, ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, incluyendo las del orden administrativo, contencioso administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: -----

a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, diseños industriales, trazado de circuitos integrados, secretos industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, variedades vegetales, denominaciones de origen e indicaciones de procedencia, su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos -----

b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones, cancelación administrativa o judicial, nulidad, medidas cautelares, acción por infracción, concesión de licencias, la protección de secretos industriales y de nombres de dominio junto con su administración y pago; acciones populares, de tutela y de cumplimiento; y en general los procesos civiles, penales, administrativos o contencioso administrativos, de conciliación, arbitramento, tutela relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. -----

CUARTO: Que los apoderados designados están facultados en todos los asuntos arriba determinados para sustituir este mandato, transigir, conciliar, arbitrar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar y ratificar los actos de agentes oficiosos. -----

QUINTO: Que protocoliza con la presente escritura, un certificado expedido por la Cámara de Comercio de Bogotá, que acredita la constitución y personería de la



01



* 9 9 5 0 6 3 4 1 *

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE CHAPINERO

1 DE DICIEMBRE DE 2010

HORA 11:12:39

R029981498

PAGINA: 1 de 3

* * * * *

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O INSCRIPCION DE DOCUMENTOS

CERTIFICA:

NOMBRE : CAVELIER ABOGADOS

N.I.T. : 860041367-3

DOMICILIO : BOGOTA D.C.

CERTIFICA:

NO: 00820237

CERTIFICA:

CONSTITUCION : QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 0006233 DE NOTARIA SEXTA DE BOGOTA D.C. DEL 10 DE SEPTIEMBRE DE 1974 , INSCRITA EL 26 DE SEPTIEMBRE DE 1974 BAJO EL NUMERO 00021234 DEL LIBRO IX, SE CONSTITUYO LA SOCIEDAD CIVIL DENOMINADA: CAVELIER PERDOMO Y CAVELIER.

CERTIFICA :

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 0001000 DE NOTARIA SEXTA DE BOGOTA D.C. DEL 10 DE MARZO DE 1983 , INSCRITA EL 5 DE ABRIL DE 1983 BAJO EL NUMERO 00130769 DEL LIBRO IX, LA SOCIEDAD CAMBIO SU NOMBRE DE : CAVELIER PERDOMO Y CAVELIER. POR EL DE : CAVELIER ABOGADOS

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NUMERO 1.000 OTORGADA EN LA NOTARIA 6A. DE BOGOTA EL 10 DE MARZO DE 1.983, INSCRITA EN ESTA CAMARA DE COMERCIO EL 5 DE ABRIL DE 1.983 BAJO EL NUMERO 130769 DEL LIBRO IX, LA SOCIEDAD CAMBIO SU NOMBRE DE: CAVELIER PERDOMO Y CAVELIER, POR EL DE: CAVELIER ABOGADOS, E INTRODUJO OTRAS REFORMAS.

CERTIFICA:

CERTIFICA

QUE POR E.P.NO. 2.034 DE LA NOTARIA 6 DE SANTAFE DE BOGOTA DEL 18 DE ABRIL DE 1.995, INSCRITA EL 27 DE ABRIL DE 1.995 BAJO EL NO. 5.937 DEL LIBRO XIII, LA SOCIEDAD TRASLADO SU DOMICILIO DE LA CIUDAD DE SANTAFE DE BOGOTA D.C. AL MUNICIPIO DE TABIO (CUNDINAMARCA)..

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 7710 DE LA NOTARIA SEXTA DE BOGOTA DEL 10 DE OCTUBRE DE 1984, INSCRITA EL 15 DE NOVIEMBRE DE 1984 BAJO EL NO. 1559 DEL LIBRO XIII, LA SOCIEDAD CAMBIO SU NATURALEZA JURIDICA DE SOCIEDAD COMERCIAL A SOCIEDAD CIVIL.

CERTIFICA:

REFORMAS:

ESCRITURAS NO.

FECHA

NOTARIA

INSCRIPCION

842

10-V-1.977

18. BTA.

27-V-1.977-NO. 46.204

3.430

1-VII-1.980

6A. BTA.

3-IX

4.844

10-IX-1.980

6A. BTA.

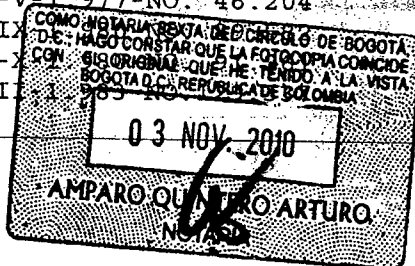
8-X

432

10-II-1.983

6A. BTA.

1-III



7.710	10-X-1.984	6A. BTA.	15-XI-1.984-NO.	1.559
7.305	21-X-1.985	6A. BTA.	18-XI-1.985-NO.	1.906
2.567	29-IV-1.987	6A. BTA.	7-V- 1.987-NO.	2.386
4.278	3-VII-1.987	6A. BTA.	23-VII-1987 NO.	215.652
2.657	25- IV-1.988	6A. BTA.	19- V -1988-NO.	2,740
9.033	21-XII-1.990	6A. BTA.	10- I - 1991-NO.	3.786
25	3- I -1.991	6A. BTA.	10- I - 1991-NO.	3.787
1.608	8-III-1.991	6A. BTA.	14-III- 1991-NO.	3.841
2.155	2-IV- 1.991	6A. BTA.	8-IV - 1991-NO.	3.862
797	7-II -1.991	6A. BTA.	7- V -1991-NO.	3.882
1.739	14-III-1.991	6A. BTA.	7- V -1991-NO.	3.881
5.886	21-VIII-1.991	6A. BTA.	27-VIII-1991 NO.	4.019
8.596	4-XII -1.991	6A. BTA.	16-III -1992 NO.	4.430
1.494	10-III -1.992	6A. BTA.	19-III -1992 NO.	4.436
4.205	8 -VII -1.992	6A. BTA.	15-VII -1992 NO.	4.554
8.829	16-XII -1.992	6A. BTA.	24-XII -1992 NO.	4.819
12	5-I -1.993	6 STAFE BTA	13-I -1993 NO.	4.850
4.877	29-VI -1.993	6 STAFE BTA	7-VII -1993 NO.	5.065
5.216	12-VII -1.993	6 STAFE BTA	16-VII -1993 NO.	5.077
ACTA NO. 71	2-IX- 1.993	JUNTA DE SOCIOS	29-IX- 1993 NO.	5.174
2.034	18-IV- 1.995	6 STAFE BTA	27- IV -1995 NO.	5.937
2.227	25-IV-1.995	6 STAFE BTA	18-VIII-1.995 NO.	6.092
7.594	12-XII-1.995	6 STAFE BTA	19- XII-1.995 NO.	6.294
676	11- II-1.997	6 STAFE BTA	14- II -1.997 NO.	6.873

CERTIFICA:

REFORMAS:

E.P. NO.	FECHA	NOTARIA	CIUDAD	FECHA	NO. INSC.
0004506	1997/07/28	0006	BOGOTA D.C.	1997/09/02	00007115
0002103	1998/04/08	0006	BOGOTA D.C.	1998/04/21	00007426
0005326	1998/08/06	0006	BOGOTA D.C.	1998/08/13	00007544
0005538	1998/08/14	0006	BOGOTA D.C.	1998/08/27	00007564
0007760	1998/11/10	0006	BOGOTA D.C.	1998/11/12	00007644
0006709	1997/11/04	0006	BOGOTA D.C.	2000/12/04	00008481
0003034	2003/05/30	0006	BOGOTA D.C.	2003/06/04	00882729
0003786	2004/07/16	0006	BOGOTA D.C.	2004/07/28	00009703
0001432	2005/03/18	0006	BOGOTA D.C.	2005/04/07	00009917
0004818	2005/08/22	0006	BOGOTA D.C.	2005/08/26	00010008
0005506	2007/07/17	0006	BOGOTA D.C.	2007/07/24	00010841
5453	2009/10/19	0006	BOGOTA D.C.	2009/10/21	00012243
1336	2010/03/16	0006	BOGOTA D.C.	2010/03/24	00012506

CERTIFICA:

VIGENCIA: QUE LA SOCIEDAD NO SE HALLA DISUELTA. DURACION HASTA EL 10 DE SEPTIEMBRE DE 2024 .

CERTIFICA:

OBJETO SOCIAL: LA SOCIEDAD TENDRA POR OBJETO : EL EJERCICIO DE LA ACTIVIDAD PROFESIONAL DE ABOGADOS. EN DESARROLLO DE ESTE OBJETO LA SOCIEDAD PODRA ADQUIRIR, CONTRAER OBLIGACIONES Y CELEBRAR TODA CLASE DE CONTRATOS DIRECTAMENTE RELACIONADOS Y SUBORDINADOS AL MISMO, INCLUSIVE LOS DE ARRENDAMIENTO, HIPOTECA, MUTUO CON O SIN INTERES, MANDATO CIVIL Y COMERCIAL, Y SOCIEDAD, ASI COMO PARTICIPAR EN ASOCIACIONES CIENTIFICAS, GREMIALES O PROFESIONALES SIN ANIMO DE LUCRO.

CERTIFICA:

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE ME TIENGO A LA VISTA

BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA

SOCIO CAPITALISTA (S)

AMPARO QUINTERO ARTURO

NOTARIA

\$10,000.00 DIVIDIDO EN 10,000.00 CUOTAS CON VALOR UNA, DISTRIBUIDO ASI :



01

* 9 9 5 0 6 3 4 2 *

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE CHAPINERO

1 DE DICIEMBRE DE 2010

HORA 11:12:39

R029981498

PAGINA: 2 de 3

* * * * *

ASOCIACION CAVELIER DEL DERECHO

N.I.T. 000008001722568

NO. CUOTAS: 8,800.00

VALOR: \$8,800.00

GAUDEBERT DE CAVELIER AGNES JEANNE

C.E. 000000000131100

NO. CUOTAS: 1,200.00

VALOR: \$1,200.00

- SOCIO INDUSTRIAL (S)

SUAREZ DE PAEZ LUZ CLEMENCIA

C.C. 000000035456344

NO. CUOTAS: 0.00

VALOR: \$0.00

CHAVARRO JORGE

C.C. 000000016209380

NO. CUOTAS: 0.00

VALOR: \$0.00

TOTALES

NO. CUOTAS: 10,000.00

VALOR: \$10,000.00

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURAS PUBLICAS NO. 001431 Y 001432 DEL 18 DE MARZO DE 2005 DE LA NOTARIA 06 DE BOGOTA D.C., INSCRITA EL 07 DE ABRIL DE 2005 BAJO EL NO. 0009918 Y 0009917, RESPECTIVAMENTE DEL LIBRO XIII, DE LAS MIL DOSCIENTAS (1200) PARTES DE INTERES SOCIAL RADICADAS EN CABEZA DE AGNES GAUDEBERT DE CAVELIER, SEISCIENTAS (600) PARTES ESTAN GRAVADAS O AFECTADAS EN PROPIEDAD FIDUCIARIA A FAVOR DE LAS SIGUIENTES PERSONAS : GERMAN CAVELIER FRANCO, ERNESTO CAVELIER FRANCO, JORGE CAVELIER FRANCO, INES CAVELIER FRANCO, GUILLERMO CAVELIER FRANCO, ELENA CAVELIER FRANCO, ALEJANDRO CAVELIER FRANCO, BEATRIZ CAVELIER FRANCO, Y LUCIA CAVELIER FRANCO.

CERTIFICA:

REPRESENTACION LEGAL: EL REPRESENTANTE LEGAL ES EL DIRECTOR. EL SOCIO FUNDADOR GERMAN CAVELIER GAVIRIA TENDRA EL CARACTER DE PRESIDENTE DIRECTOR VITALICIO, PARTICIPARA POR DERECHO PROPIO EN EL CONSEJO SUPERIOR Y EN EL CONSEJO DIRECTIVO Y LLEVARA LA REPRESENTACION LEGAL DE LA SOCIEDAD CUANDO LO ESTIME PERTINENTE SIN LIMITACION ALGUNA. IGUAL PARTICIPACION Y ATRIBUCIONES TENDRA SU SUPLENTE AGNES GAUDEBERT DE CAVELIER CUANDO OCUPE EL CARGO, EN CASO DE FALTA ABSOLUTA DE GERMAN CAVELIER GAVIRIA. LOS SOCIOS COLECTIVOS ESTÁN AUTORIZADOS PARA EJERCER LA REPRESENTACIÓN DE LA SOCIEDAD EN CUALQUIER TIEMPO, SIN PERJUICIO DE LAS DELEGACIONES CONFERIDAS A LOS ORGANOS CREADOS POR LOS PRESENTES ESTATUTOS

CERTIFICA:

**** NOMBRAMIENTOS ****

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 0004818 DE NOTARIA 6 DE BOGOTA D.C. DEL 22 DE AGOSTO DE 2005, INSCRITA EL 26 DE AGOSTO DE 2005 BAJO EL NUMERO 00010008 DEL LIBRO XIII, FUE (RON) NOMBRADO (S):

NOMBRE

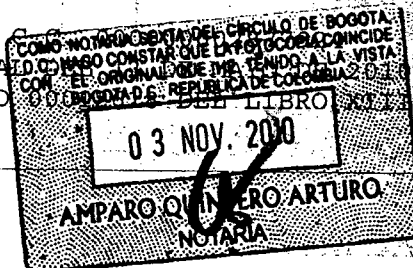
IDENTIFICACION

PRESIDENTE DIRECTOR VITALICIO

CAVELIER GAVIRIA GERMAN

QUE POR ACTA NO. 26 DE ASAMBLEA GENERAL
INSCRITA EL 24 DE MAYO DE 2010 BAJO EL NUMERO

INSCRITA EL 24 DE MAYO DE 2010 BAJO EL NUMERO



FUE (RON) NOMBRADO (S):

NOMBRE	IDENTIFICACION
DIRECTORA	
ZAPATA GIRALDO ADRIANA	C.C. 000000051680061
REPRESENTANTE LEGAL	
ASOCIACION CAVELIER DEL DERECHO	N.I.T. 000008001722568
REPRESENTANTE LEGAL	
GALLON GIRALDO CARLOS	C.C. 000000019066425
REPRESENTANTE LEGAL	
GAUDEBERT DE CAVELIER AGNES JEANNE	C.E. 000000000131100
SOCIO COLECTIVO	
GAUDEBERT DE CAVELIER AGNES JEANNE	C.E. 000000000131100
SOCIO COLECTIVO	
ASOCIACION CAVELIER DEL DERECHO	N.I.T. 000008001722568

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 0004818 DE NOTARIA 6 DE BOGOTA D.C. DEL 22 DE AGOSTO DE 2005, INSCRITA EL 26 DE AGOSTO DE 2005 BAJO EL NUMERO 00010008 DEL LIBRO XIII, FUE (RON) NOMBRADO (S):

NOMBRE	IDENTIFICACION
SUPLENTE DEL PRESIDENTE DIRECTOR VITALICIO	
GAUDEBERT DE CAVELIER AGNES JEANNE	C.E. 000000000131100

CERTIFICA:

QUE EL NOMBRAMIENTO DE GALLÓN GIRALDO CARLOS INSCRITO BAJO EL REGISTRO 00012618 DEL LIBRO XIII, SE DA EN SU CONDICIÓN DE REPRESENTANTE LEGAL DE LA ASOCIACIÓN CAVELIER DEL DERECHO.

CERTIFICA:

FACULTADES DEL REPRESENTANTE LEGAL: APARTE DE LAS FACULTADES Y DEBERES QUE DE TIEMPO EN TIEMPO SE LE ASIGNEN POR EL CONSEJO SUPERIOR, EL DIRECTOR TENDRA LAS SIGUIENTES FUNCIONES : A) LA DE REPRESENTAR LEGALMENTE A LA SOCIEDAD ANTE LAS AUTORIDADES DE CUALQUIER ORDEN O NATURALEZA Y ANTE OTRAS PERSONAS NATURALES O JURIDICAS, CON FACULTADES PARA NOVAR, TRANSIGIR, COMPROMETER Y DESISTIR Y PARA COMPARECER EN JUICIOS INCLUSIVE EN AQUELLOS EN DONDE SE DISPUTE LA PROPIEDAD DE BIENES INMUEBLES; B) CUMPLIR Y HACER CUMPLIR LOS ESTATUTOS Y REGLAMENTOS DE LA SOCIEDAD; Y C) CREAR O SUPRIMIR TODOS LOS EMPLEOS QUE SEAN NECESARIOS DE ACUERDO CON EL CONSEJO SUPERIOR PARA EL BUEN FUNCIONAMIENTO DE LA SOCIEDAD, ASIGNARLES FUNCIONES, FIJAR SUS SALARIOS Y NOMBRAR LAS PERSONAS QUE DEBAN DESEMPEÑARLOS, ASI COMO RETIRARLOS Y REEMPLAZARLOS CUANDO HAYA LUGAR. CUANDO CUALQUIERA DE LOS ACTOS INDICADOS EN LA CLAUSULA ANTERIOR SE REFIERA A OPERACIONES CUYO MONTO EXCEDA DE LA SUMA EQUIVALENTE A CIENTO OCHENTA (180) SALARIOS MINIMOS MENSUALES, SU CELEBRACION REQUERIRA LA APROBACION PREVIA DEL CONSEJO SUPERIOR.

CERTIFICA:

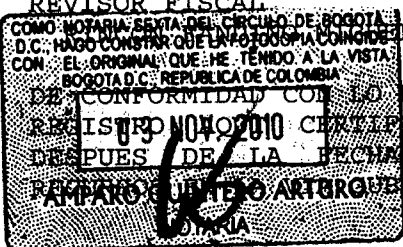
** REVISOR FISCAL **

QUE POR ACTA NO. 0000071 DEL 2 DE SEPTIEMBRE DE 1993, INSCRITA EL 29 DE SEPTIEMBRE DE 1993 BAJO EL NUMERO 00005175 DEL LIBRO XIII, FUE (RON) NOMBRADO (S):

NOMBRE	IDENTIFICACION
REVISOR FISCAL	
ALFONSO	C.C. 000000002877024

CERTIFICA:

DE CONFORMIDAD CON LO ESTABLECIDO POR LA LEY 962 DE 2005, LOS ACTOS DE REGISTRO NO REGISTRADOS QUEDAN EN FIRME CINCO (5) DIAS HABILES DESPUES DE LA FECHA DE INSCRIPCION, SIEMPRE QUE NO SEAN OBJETO DE AMPARO QUE TIENE ARTÍCULO 86 DE LA CONSTITUCION DE 1991.





01



* 9 9 5 0 6 3 4 3 *

7

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE CHAPINERO

1 DE DICIEMBRE DE 2010

HORA 11:12:39

R029981498

PAGINA: 3 de 3

*** EL PRESENTE CERTIFICADO NO CONSTITUYE PERMISO DE ***
*** FUNCIONAMIENTO EN NINGUN CASO ***

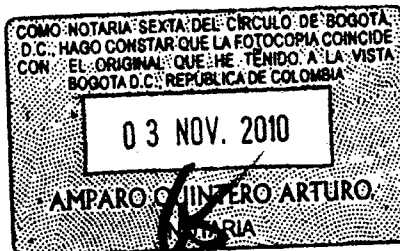
SEÑOR EMPRESARIO, SI SU EMPRESA TIENE ACTIVOS INFERIORES A 30.000 SMLMV Y UNA PLANTA DE PERSONAL DE MENOS DE 200 TRABAJADORES, USTED TIENE DERECHO A RECIBIR UN DESCUENTO EN EL PAGO DE LOS PARAFISCALES DE 75% EN EL PRIMER AÑO DE CONSTITUCION DE SU EMPRESA, DE 50% EN EL SEGUNDO AÑO Y DE 25% EN EL TERCER AÑO. LEY 590 DE 2000 Y DECRETO 525 DE 2009.

RECUERDE INGRESAR A www.supersociedades.gov.co PARA VERIFICAR SI SU EMPRESA ESTA OBLIGADA A REMITIR ESTADOS FINANCIEROS. EVITE SANCIONES.

EL SECRETARIO DE LA CAMARA DE COMERCIO,
VALOR : \$ 3,600

DE CONFORMIDAD CON EL DECRETO 2150 DE 1995 Y LA AUTORIZACION IMPARTIDA POR LA SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO, MEDIANTE EL OFICIO DEL 18 DE NOVIEMBRE DE 1996, LA FIRMA MECANICA QUE APARECE A CONTINUACION TIENE PLENA VALIDEZ PARA TODOS LOS EFECTOS LEGALES

Esteban Q





CAVELIER

ABOGADOS

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTÁ, 8 - COLOMBIA

REPRESENTACION

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned

**BOEHRINGER INGELHEIM VETMEDICA
GMBH**

domiciliado (s) Binger Strasse 173, D-55216 Ingelheim
en/of am Rhein, Germany

Por el presente nombramos a CAVELIER ABOGADOS, sociedad colectiva constituida de conformidad con las leyes de la República de Colombia, mediante Escritura Pública No. 6233 del 10 de septiembre de 1974, otorgada en la Notaría Sexta del Círculo de Bogotá, domiciliada en Bogotá D.C., con matrícula mercantil No. 00820237 y NIT 860041367-3, domiciliada en la Carrera 4a N° 72-35, Bogotá, Colombia, como nuestra representante en todos los asuntos de Propiedad Industrial, con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales.

CAVELIER ABOGADOS también podrá representarnos, con las mismas facultades arriba indicadas, ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, autoridades administrativas o jurisdiccionales, tribunales de arbitramento, en asuntos de naturaleza civil, comercial, penal, constitucional, competencia, competencia desleal, administrativa, contencioso administrativo, protección del consumidor, variedades vegetales, nombres de dominio, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, acciones de tutela, la protección de secretos industriales, defecho regulatorio y en general para que nos represente en cualesquiera acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan.

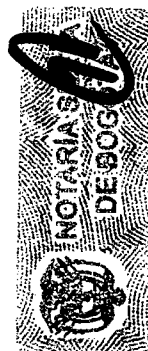
La representante podrá, en nuestro nombre, designar apoderados para actuar ante autoridades administrativas y judiciales, por vía extrajudicial y también procesalmente en nuestro nombre, como demandantes, como demandados, como litisconsortes, como agentes oficiosos, como terceros, por llamamiento en garantía o como intervinientes ad excludendum. Dentro de esta autorización, la representante podrá facultar a los apoderados que ella designe para transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar y sustituir el poder que se le otorgue. Así mismo, la representante tendrá la facultad para revocar el poder así otorgado en el momento que considere pertinente. La representante en todo caso podrá ratificar los actos de agentes oficiosos.

REPRESENTATION

Do hereby appoint CAVELIER ABOGADOS, a general partnership organized under the laws of the Republic of Colombia by means of Public Deed No. 6233 of September 10, 1974, granted at Notary Sixth of the Bogota Circuit, domiciled in Bogota D.C., with Mercantile Registration No. 00820237 and Taxpayer Identification Number 860041367-3, domiciled at Carrera 4a N° 72-35, Bogota, Colombia, as our representative for all Industrial Property matters with faculty to receive notifications and appoint attorneys in and out of Court.

CAVELIER ABOGADOS may also represent us, with the same faculties stated above, before any entities or persons, with or without jurisdiction, administrative or jurisdictional authorities, courts of arbitration, in civil, commercial, criminal, constitutional, competition, unfair competition, administrative, administrative contentious, consumer protection, plant varieties, domain names, opposition or observation matters, administrative and Court cancellation, nullity, precautionary measures, licensing, action for writ mandamus, protection of secrets, regulatory law and in general represent us by or against us.

The representative hereby designates attorneys to act before administrative and judicial authorities through out-of-court channels, and also to act in our name as plaintiff, defendant, joint litigant, representative without power of attorney, third party, when summoned to appear in court or as intervener ad excludendum. Under this authorization, the representative may empower the attorneys appointed thereby to compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign and substitute the power of attorney granted thereto. Likewise, the representative shall have the faculty of revoking the power of attorney thus granted at any time it may deem convenient. The representative may in any case ratify the acts of representatives without a power of attorney.



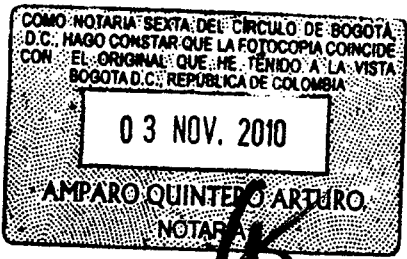
Dado y firmado hoy/Given and signed this June 02, 2010

En/in Ingelheim am Rhein

Por/by Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH

ppa. Dr. Heinz HAMMANN ppa. Dr. Heinz-Gerd KLÄS

Firma/Signature



UR.Nr. 1167/2010

CERTIFICACION NOTARIAL (SOCIEDAD)

El infrascrito Notario Certifica: Que la firma que antecede de

es auténtica, que el signatario desempeña actualmente el cargo de

de la compañía

sociedad que actualmente existe y está organizada de acuerdo a las leyes de

que la dirección de dicha compañía es

y que el signatario tiene facultad para otorgar este documento.

Todos los hechos anteriores le constan por haber examinado los documentos respectivos y de todo ello da fe.

Dado y firmado en

El

NOTARIAL CERTIFICATION (COMPANY)

The undersigned Notary certifies: That the preceding signature of Mr.Dr.Heinz Hammann and Mr.Dr.Heinz-Gerd Kläs

is authentic, that the signatory currently acts in the position of procurists

of the company Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH

a company currently existing and organized under the laws of Germany

that the address is 55216 Ingelheim am Rhein Bingerstraße 173

and that the signatory has the power to grant this document.

The Notary Public is aware and attests to the above facts upon examination of the corresponding documents.

Given and signed in Ingelheim am Rhein

On the 02nd day of June 2010

El Notario Público - The Notary Public
(Firma-sello) (Signature-seal)

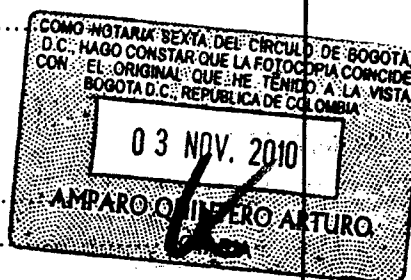
APOSTILLE

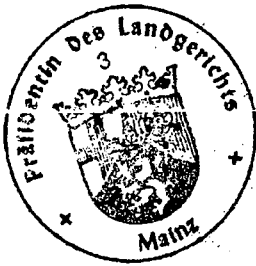
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country:
This public document
2. has been signed by
3. acting in the capacity of
4. bears the seal/stamp of

Certified

5. at 6. the
7. by
8. No.
9. Seal/stamp 10. Signature



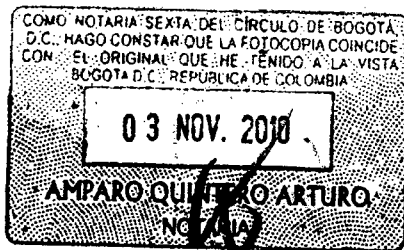


Kostenrechnung:

Gebühr für die Erteilung
der Legalisation
Wert: 50.000,00 €
JVKostO v. 26.7.1957
i.V.m. § 45 KostO
Gebühr: 33,00 €

Mainz, den 09.06.10

Beyer
Beyer
Justizbeschäftigte



APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Bundesrepublik Deutschland
- Diese öffentliche Urkunde**
2. ist unterschrieben von Horst Heintskill
3. in seiner Eigenschaft als Notar
4. sie ist versehen mit dem Siegel/Stempel Horst Heintskill - Notar in Ingelheim am Rhein

Bestätigt

5. in Mainz 6. am 09.06.2010
7. durch die Präsidentin des Landgerichts
8. unter Nr. 1052/2010
9. Siegel/Stempel 10. Unterschrift



Marliese Dicke
Marliese Dicke

La presente traducción oficial No. 0138/10 fue elaborada por Hernando Torres Barrera, Traductor e Intérprete Oficial, según Resolución 01305 de 1998 del Ministerio de Justicia y del Derecho.

A continuación se traduce una apostilla en alemán, que acompaña a la Certificación Notarial No. 1167/2010 en idioma inglés en un DOCUMENTO DE REPRESENTACIÓN.



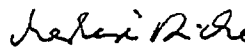
Cuenta de gastos:

Tasa por impartir la legalización
Valor: 50.000,00 €
JVKostO¹ del 26.07.1957
en conexión con § 45 KostO²
Tasa: 33,00 €

Maguncia, 09.06.2010

Beyer

Funcionaria de la administración
de iusticia

APOSTILLA	
(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)	
1. País:	República Federal de Alemania
Este documento público	
2. está firmado por	Horst Heintskill
3. en su calidad de	Notario
4. lleva el sello/timbre de	Horst Heintskill - Notario en Ingelheim am Rhein
Certificado	
5. en	Maguncia
6. el 9 de junio de 2010	
7. por la	Presidenta del Tribunal Regional
8. bajo el No.	1052/2010
9. Sello/timbre	10. Firma
	
 Marliese Dicke	

JEFE DE LEGALIZACIÓN
BOGOTÁ D.C.

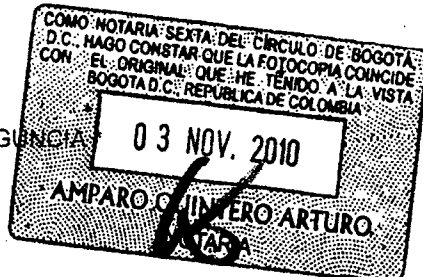
2010 NOV 30 P 2:11

0 2 2 2 2 2

MINISTERIO
RELACIONES EXTERIORES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

SELLO: PRESIDENTA DEL TRIBUNAL REGIONAL * MAGUNCIA



Bogotá, D.C., 25 de noviembre de 2010

¹ JVKostO = Reglamento de gastos de administración de justicia.

² KostO = Reglamento de gastos notariales

HERNANDO TORRES BARRERA
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
RES. No. 1305 MINJUSTICIA 1998





sociedad **CAVELIER ABOGADOS**, igualmente protocoliza copia autenticada del documento de representación otorgado el día **02 de Junio de 2010** por **BOEHRINGER INGELHEIM VETMEDICA GMBH**, documento que está debidamente legalizado por Apostilla. -----

Presente la señora **ADRIANA ZAPATA GIRALDO**

domiciliada en Bogotá, identificada como aparece al pie de su firma y manifestó que está conforme con el contenido de esta escritura pública. -----

----- **HASTA AQUI LAS DECLARACIONES DEL INTERESADO** -----

OTORGAMIENTO Y AUTORIZACIÓN. Leído, el presente instrumento público por el otorgante, dio su asentimiento y en prueba de ello lo firma junto con la suscrita Notaria quien en esta forma lo autoriza. -----

DERECHOS NOTARIALES: \$ 42,860 - - - -----

IVA: \$ 14,857 - - -----

RECAUDO SUPERINTENDENCIA: \$3.570.00 -----

RECAUDO FONDO NACIONAL DE NOTARIADO: \$3.570.00 -----

RESOLUCIÓN 10301 DE DICIEMBRE 17 DE 2009 -----

PAPEL NOTARIAL: El presente instrumento público se extendió y firmó en las hojas de papel notarial números: 7-700080-513409, 7-700080-513416 - - - - -

EN BLANCO... EN BLANCO


ADRIANA ZAPATA GIRALDO

C.C. 51680001

TEL. 3483611

Representante Legal de **CAVELIER ABOGADOS**





AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA(O) SEXTA(O) (6) — DE BOGOTÁ, D.C.

Elaboró:	Angelica.T7011.PE.Cavelier
Identificó:	
Revisó:	POICSKIDZ
Cerró:	AK



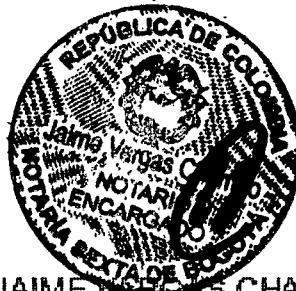
ES FIEL Y SEGUNDA (FOTOCOPIA) TOMADA DE LA ESCRITURA PUBLICA
NUMERO 6480 DE FECHA 03 DE DICIEMBRE DE 2010.

COPIA QUE EXPIDO CON DESTINO AL INTERESADO EN 08 HOJAS RUBRICADAS
EN SUS MARGENES, LA CUAL CARECE DE NOTAS DE REVOCATORIA,
MODIFICACION O SUSTITUCION, POR TANTO SE PRESUME VIGENTE EL PODER
EN ELLA CONTENIDO.

BOGOTAD.C. DICIEMBRE 06 DE 2010

RESOLUCION 01 DE 2009

POR LA NOTARIA SEXTA



JAIME VARGAS CHAMBO
NOTARIO ENCARGADO

Assignment of Inventors

For good and valuable consideration, the receipt and sufficiency of which is hereby acknowledged, the undersigned (the "Assignors")

Gregor MEYERS, Albstrasse 1, 72141 Walddorfhaeslach, Germany, a citizen of Germany

Birke Andrea TEWS, 13, rue Louis Bergot, 59021 Lille, France, a citizen of Germany

Eva-Maria SCHUERMANN, Nauklerstrasse 58/1, 72074 Tuebingen, Germany, a citizen of Germany

inventor/s of an invention related to:

„ATTENUATED PESTIVIRUS“

for which a first application was filed in Europe

Serial No.: **EP 08159009.3**

Filing Date: **June 25, 2008**

do hereby assign, and transfer all my/our rights, title and interest in and to the same to

BOEHRINGER INGELHEIM VETMEDICA GMBH

residing in

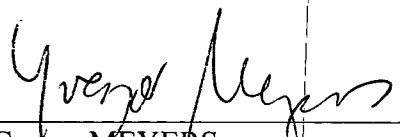
Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Germany

to whom assignment has been made of all rights and title to the said invention for the following territories:

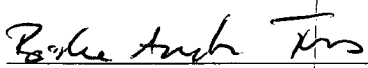
Argentina, Brazil, Canada, Chile, China, Colombia, Ecuador, Egypt, India, Indonesia, Mexico, Nigeria, Pakistan, Peru, South Africa, Taiwan, Thailand, Uruguay, Venezuela, Viet Nam, GCC Member States and the United Arabian Emirates

aforesaid without any restriction whatever.

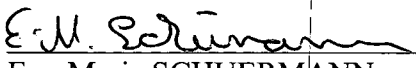
Done and signed at


Gregor MEYERS

October 26, 2010
Date


Birke Andrea TEWS

October 29, 2010
Date


Eva-Maria SCHUERMANN

October, 26, 2010
Date

Vorstehende Unterschriften von

1. Herrn Dr. Gregor Paul **M e y e r s**, geb. am 25.09.1958, wohnhaft in 72141 Walddorfhäslach, Albstraße 1
2. Frau Eva-Maria **S c h ü r m a n n**, geb. am 04.12.1976, wohnhaft in 72074 Tübingen, Nauklerstraße 59/1

- beide ausgewiesen durch deutschen Personalausweis -

beglaubige ich hiermit als vor mir vollzogen.

Wert: € 25.000,00

5/20 Gebühr gem.

§ 45 KostO € 21,00

19 % MWSt. € 3,99

zusammen: € 24,99

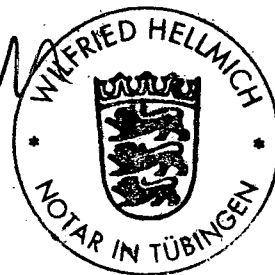
Gilt nicht als Kostenrechnung!

Urkundenrolle Nr. 1287/2010

Tübingen, den 26. Oktober 2010

Notar

(Hellmich)



: Vorstehende Unterschrift von

Frau Dr. Birke Andrea T e w s , geb. am 22.02.1978, wohnhaft in 13, Rue Louis Bergot,
59000 Lille (Frankreich)

- ausgewiesen durch deutschen Reisepass -

beglaubige ich hiermit als vor mir vollzogen.

Wert: € 25.000,00

5/20 Gebühr gem.

§ 45 KostO € 21,00

19 % MWSt. € 3,99

zusammen: € 24,99

Gilt nicht als Kostenrechnung!

Tübingen, den 29. Oktober 2010

Notar

(Hellmich)



Urkundenrolle Nr. 1305/2010

15

Apostille

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land : Bundesrepublik Deutschland
Diese öffentliche Urkunde
2. ist unterschrieben von **Wilfried Hellmich**
3. in ihrer/seiner Eigenschaft als **Notar**

-
4. sie ist versehen mit dem Siegel/Stempel
des **Wilfried Hellmich Notar in Reutlingen**

Bestätigt

5. in Tübingen
6. am **3. November 2010**
7. durch **Herrn Vizepräsident des Landgerichts Schäfer**
8. unter Nr. 910 I - 65/1071/10
9. Siegel
10. Unterschrift



910 I - 65/1071/10
Gebühr nach JVKostO
Anl. § 2, I Nr. 100
aus Wert: --€
-: 13,00 €

16

La presente traducción oficial No. 0140/10 fue elaborada por Hernando Torres Barrera, Traductor e Intérprete Oficial, según Resolución 01305 de 1998 del Ministerio de Justicia y del Derecho.

A continuación se traducen dos registros notariales No. 1287/2010 y No. 1305/2010 y una apostilla en alemán en un documento en inglés (*Assignment of Inventors*).

di /d 6478

Certifico por el presente la autenticidad de las firmas que anteceden, como puestas en mi presencia, de

1. el señor Dr. Gregor Paul Meyers, nacido el 25.09.1958, residente en 72141 Walddorfhäslach, Albstraße 1
2. la señora Eva-Maria Schürmann, nacida el 04.12.1976, residente en 72074 Tübinga, Nauklerstraße 59/1

- los dos identificados con documento de identificación personal -.

Valor: € 25.000,00

5/20 tasa según

§ 45 KostO¹

19 % IVA

Total:

€ 21,00

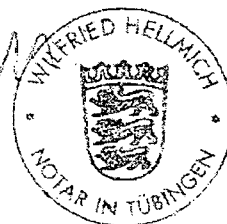
€ 3,99

€ 24,99

Tübinga, 26 de octubre de 2010

Notario

(Hellmich)



¡No tiene validez como factura de gastos!

SELLO: WILFRIED HELLMICH * NOTARIO EN TUBINGA *

Registro Notarial No. 1287/2010

¹ Reglamento de Gastos Notariales


HERNANDO TORRES BARRERA
TRADUCTOR E-INTERPRETE OFICIAL
RES. No. 1305 MINJUSTICIA 1998

17

di /d6481

Certifico por el presente la autenticidad de la firmas que antecede, como puesta en mi presencia, de

la señora Dr. Birke Andrea T e w s , nacida el 22.02.1978, residente en 13, Rue Louis Bergot, 59000 Lille (Francia)

- identificada con pasaporte alemán -.

Valor: € 25.000,00

5/20 tasa según

§ 45 KostO

19 % IVA

Total:

€ 21,00

€ 3,99

€ 24,99

Tubinga, 29 de octubre de 2010

Notario

(Hellmich)



¡No tiene validez como factura de gastos!

SELLO: WILFRIED HELLMICH * NOTARIO EN TUBINGA *

Registro Notarial No. 1305/2010


HERNANDO TORRES BARRERA
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
RES. No. 1305 MINJUSTICIA 1998

APOSTILLA

(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

1. País: República Federal de Alemania

Este documento público

2. está firmado por **Wilfried Hellmich**

3. en su calidad de **Notario**

4. Lleva el sello/timbre de
del Notario Wilfried Hellmich en Reutlingen

Certificado

5. en Tübinga 6. el 3 de noviembre de 2010
7. por el **señor Vicepresidente del Tribunal Regional Schäfer**
8. bajo el No. 910 I – 65/1071/10
9. Sello/timbre 10. Firma 

9101-65/1071/10

Tasa según el Reglamento de Gastos de la Administración de Justicia (JVKostO)

Anexo §2. I No. 100

Por valor de: -€

-: 13,00 €

Bogotá, D.C., 3 de diciembre de 2010

HERNANDO TORRES BARRERA
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
RES. No. 1305 MINJUSTICIA 1998

19

TRADUCCION OFICIAL 391/2010 DE UN DOCUMENTO EN IDIOMA INGLÉS
REALIZADA POR EDUARDO CALADO NOGUERA, TRADUCTOR OFICIAL
AUTORIZADO POR RESOLUCIÓN 541 DEL 27 DE FEBRERO DE 1976 POR
EL MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEBIDAMENTE REGISTRADO ANTE EL
MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES DE COLOMBIA

CESION DE INVENTORES

A cambio de una compensación adecuada y valiosa, de la cual y
de cuya suficiencia por la presente acusamos recibo, los
abajo firmantes

GREGOR MEYERS, Albstrasse 1, 72141 Walddorfhaeslach,
Alemania, ciudadano alemán

BIRKE ANDREA TEWS, 13, Rue Louis Bergot, 59021 Lille,
Francia, ciudadano alemán y

EVA-MARÍA SCHUERMAN, Nauklerstrasse 591, 72074 Tuebingen,
Alemania, ciudadana alemana, inventores de un invento
relacionado con **PESTIVIRUS ATENUADO**, por el cual se presentó
una primera solicitud en Europa, Número de serie EP
08159009.3. Fecha de radicación: 25 de junio de 2008, por la
presente ceden y transfieren sus derechos título y
participación en y los mismos a BOEHRINGER INGLEHEIM
VETMEDICA GMBH, domiciliada en BINGER STRASSE 173, 55216
INGELHEIM AM RHEIN, ALEMANIA, a la cual he hecho cesión de
todos los derechos y título sobre dicho invento en los
siguientes territorios:

ARGENTINA, BRASIL, CANADA, CHILE, CHINA, COLOMBIA, ECUADOR,
EGIPTO, INDIA, INDONESIA, MEXICO, NIGERIA, PAKISTAN, PERÚ,
AFRICA DEL SUR, TAIWAN, TAILANDIA, URUGUAY, VENEZUELA,
VIETNAM, ESTADOS MIEMBROS DEL CONSEJO DE COOPERACIÓN DE

Eduardo Calado N.

Eduardo Calado Noguera
TRADUCTOR OFICIAL
Inglés - Español - Inglés
Res. 541 del 27 de febrero de 1976

20

PAISES ARABES DEL GOLFO PERSICO Y LOS EMIRATOS ARABES UNIDOS,
sin restricción alguna.

Dado y firmado en (información en blanco)

Firmado por los tres inventores arriba nombrados el 26 de
octubre de 2010.

APOSTILLA NUMERO 9101-65/1071/10

COLO-04484-841-019-5

30 minutos, 200 palabras

ECN\ECN\ID-183414\WPCL002G

Bogotá, 3 de diciembre de 2010.

Eduardo Calado N.
Eduardo Calado Noguera
TRADUCTOR OFICIAL
Inglés - Español - Inglés
Des. 541 Febrero de 1976

64 C . 1 005

64 C . 1 005

658954

658954

21

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
30 December 2009 (30.12.2009)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2009/156448 A1

(51) International Patent Classification:
A61K 39/12 (2006.01) C12N 7/04 (2006.01)
C07K 14/18 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/EP2009/057911

(22) International Filing Date:
24 June 2009 (24.06.2009)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
08159009.3 25 June 2008 (25.06.2008) EP

(71) Applicant (for all designated States except US):
BOEHRINGER INGELHEIM VETMEDICA GMBH
[DE/DE]; Binger Straße 173, 55216 Ingelheim am Rhein
(DE).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): MEYERS, Gregor
[DE/DE]; Albstrasse 1, 72141 Walddorfhaeslach (DE).
TEWS, Birke Andrea [DE/FR]; 13, rue Lois Bergot,
F-59021 Lille (FR). SCHUERMAN, Eva-Maria [DE/
DE]; Nauklerstrasse 58/1, 72074 Tuebingen (DE).

(74) Agent: HAMMANN ET AL., Heinz; c/o Boehringer In-
gelheim GmbH, Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am
Rhein (DE).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ,
CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO,
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT,
HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP,
KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD,
ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI,
NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD,
SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT,
TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV,
MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),
OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML,
MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

- with international search report (Art. 21(3))
- with sequence listing part of description (Rule 5.2(a))



WO 2009/156448 A1

(54) Title: ATTENUATED PESTIVIRUS

(57) Abstract: The present invention relates to recombinant attenuated pestiviruses, in particular to recombinant attenuated CSFV, BVDV, or BDV, wherein said recombinant attenuated pestivirus does not produce a dimeric E^{ms} glycoprotein. The present invention also relates to immunogenic compositions comprising such a pestivirus as well as to a method of attenuating a pestivirus comprising the step of modifying the E^{ms} glycoprotein by a deletion, insertion or substitution wherein such modification results in a non dimeric E^{ms} glycoprotein.

ATTENUATED PESTIVIRUS

BACKGROUND OF THE INVENTION

TECHNICAL FIELD

- 5 The present invention relates to the field of animal health and in particular to attenuated pestiviruses such as classical swine fever virus (CSFV), bovine viral diarrhea virus (BVDV) or border disease virus (BDV).

BACKGROUND INFORMATION

- 10 Pestiviruses are causative agents of economically important diseases of animals in many countries worldwide. Presently known virus isolates have been grouped into four different species which together form one genus within the family *Flaviviridae*.

- I /II Bovine viral diarrhea virus (BVDV) type 1 (BVDV-1) and type 2 (BVDV-2) cause
15 bovine viral diarrhea (BVD) and mucosal disease (MD) in cattle (Baker, 1987; Moennig and Plagemann, 1992; Thiel et al., 1996). The division of BVDV into 2 species is based on significant differences at the level of genomic sequences (summarized in Heinz et al., 2000) which are also obvious from limited cross neutralizing antibody reactions (Ridpath et al. 1994).

- 20 III Classical swine fever virus (CSFV), formerly named hog cholera virus, is responsible for classical swine fever (CSF) or hog cholera (HC) (Moennig and Plagemann, 1992; Thiel et al., 1996).

- IV Border disease virus (BDV) is typically found in sheep and causes border disease (BD). After intrauterine infection of lambs with BDV persistently infected lambs can be born
25 that are weak and show different abnormalities among which the 'hairy shaker' syndrome is best known (Moennig and Plagemann, 1992; Thiel et al., 1996).

- Pestiviruses are small enveloped viruses with a single stranded RNA genome of positive polarity lacking both 5' cap and 3' poly(A) sequences. The viral genome codes for a
30 polyprotein of about 4000 amino acids giving rise to final cleavage products by co- and posttranslational processing involving cellular and viral proteases. The viral proteins are arranged in the polyprotein in the order NH₂-N^{pro}-C-E^{ms}-E1-E2-p7-NS2-NS3-NS4A-NS4B-

NS5A-NS5B-COOH (Lindenbach and Rice, 2001). Protein C (= core- or capsidprotein) and the glycoproteins E^{ms}, E1 and E2 represent structural components of the pestivirus virion as demonstrated for CSFV (Thiel et al., 1991). This also holds true for BVDV. E2 and to a lesser extent E^{ms} were found to be targets for antibody neutralization (Donis et al., 1988; Paton et al., 1992; van Rijn et al., 1993; Weiland et al., 1990,1992). E^{ms} lacks a typical membrane anchor and is secreted in considerable amounts from the infected cells; this protein has been reported to exhibit RNase activity (Hulst et al., 1994; Schneider et al., 1993; Windisch et al., 1996). The function of this enzymatic activity for the viral life cycle is presently unknown. The enzymatic activity depends on the presence of two stretches of amino acids conserved between the pestivirus E^{ms} and different known RNases of plant and fungal origin. Both of these conserved sequences contain a histidine residue (Schneider et al., 1993). Inactivation of the RNase activity residing within the E^{ms} results in an attenuated apathogenic pestivirus which is capable to be used as a modified live vaccine (WO 99/64604).

The pestivirus glycoprotein E^{ms} is expressed on the surface of virions and in infected cells as a disulfide-linked homodimer. The most C-terminal cysteine residue forms the intermolecular disulfide bond between two E^{ms} monomers, resulting in the E^{ms} homodimer (Schneider et al., 1993). Recently it has been reported for CSFV that a substitution of the most C-terminal cysteine against serine results in a viable CSFV, which, however, lacks the ability to form any E^{ms} homodimers (van Gennip et al., 2005).

N^{pro} represents the first protein encoded by the long open reading frame in the pestivirus RNA. N^{pro} represents a nonstructural protein that has protease activity and cleaves itself of the nascent polyprotein (Stark et al., 1993; Wiskerchen et al., 1991) presumably already during translation. N^{pro} is a cysteine protease (Rümenapf et al., 1998) that is not essential for virus replication (Tratschin et al., 1998). Recently, it was shown that N^{pro} somehow interferes with the cellular antiviral defense so that it can be hypothesized to modulate the immune system within an infected host (Rüggli et al., 2003). Mayer and coworkers presented indications for an attenuation of CSFV in consequence of a deletion of the N^{pro} gene (Mayer et al., 2004).

30

Present BVDV vaccines for the prevention and treatment of BVDV infections still have drawbacks (Oirschot et al. 1999). Vaccines against the classical BVDV-1 provide only partial protection from BVDV-2 infection, and vaccinated dams may produce calves that are

persistently infected with virulent BVDV-2 (Bolin et al., 1991, Ridpath et al., 1994). This problem is probably due to the great antigenic diversity between type 1 and type 2 strains which is most pronounced in the glycoprotein E2, the major antigen for virus neutralization (Tijssen et al., 1996). Most monoclonal antibodies against type 1 strains fail to bind to type 2 viruses (Ridpath et al., 1994).

Vaccines comprising attenuated or killed viruses or viral proteins expressed in heterologous expression systems have been generated for CSFV and BVDV and are presently used. Conventional BVDV life vaccines are typically generated by cell culture passages resulting in viruses with attenuated virulence in the target species. The structural basis of the attenuation of BVDV used as life vaccines is not known. Therefore it is not possible to assess the molecular stability of the attenuation process. These vaccines, although attenuated, are most often associated with safety problems regarding use in breeding animals. The vaccine viruses may cross the placenta of pregnant animals, e.g. cows and lead to clinical manifestations in the fetus and/or the induction of persistently infected calves. The international patent application WO2005/111201 provides a new generation of a modified live pestivirus vaccine, which comprises a multiple modified pestivirus, having at least one mutation in the coding sequence for glycoprotein E^{ms} and at least another mutation in the coding sequence for N^{pro}, wherein said mutation in the coding sequence for glycoprotein E^{ms} leads to inactivation of RNase activity residing in E^{ms} and/or said mutation in the coding sequence for N^{pro} leads to inactivation of said N^{pro}.

However, in view of the importance of an effective and safe as well as detectable prophylaxis and treatment of pestiviral infections, there is a strong need for attenuated pestiviruses, such as BVDV, with a high potential for induction of immunity as well as a defined basis of attenuation which can also be distinguished from pathogenic pestiviruses, such as BVDV, as well as compositions and vaccines comprising said attenuated pestiviruses, such as BVDV.

Therefore, the technical problem underlying the present invention is to provide new attenuated pestiviruses, referably an attenuated BVDV for use as live attenuated vaccines. Such improved attenuated pestivirus, preferably BVDV, should especially (i) not cross the placenta themselves and (ii) induce an immunity that prevents viral transmission across the

placenta and thereby prevents pregnancy problems like abortion of the fetus or birth of persistently calves from infected host animals in the case of BVDV infection.

BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

- 5 Fig. 1: Growth curves of viruses EP #82(4), EP #98(1) and TF #283(1).
Fig. 2: average clinical score for group 1 / 2 / 3
Fig. 3: average body temperature of group 1 / 2 / 3
Fig. 4: body temperature of group 1 infected with TF #283 (1)
Fig. 5: body temperature of group 2 infected with EP #82 (4)
10 Fig. 6: body temperature of group 3 infected with TF #1347 / TF #230 / 3
Fig. 7: WBC counts of group 1
Fig. 8: WBC counts of group 2
Fig. 9: WBC counts of group 3
- 15 All subsequent Sequences are depicting the deleted regions with dashes (_d), which are also numbered, whereas the sequences in the sequence listing attached hereto are continuously numbered without the deleted regions or amino acid codons.
- SEQ ID NO:1 (CSFV_wt) amino acid sequence of CSFV wildtype
20 SEQ ID NO:2 (CSFV_d) amino acid sequence of CSFV comprising a deletion of cystein at amino acid position 438 as compared to SEQ ID NO:1
SEQ ID NO:3 (CSFV_S) amino acid sequence of CSFV comprising a cystein/serine substitution at amino acid position 438 as compared to SEQ ID NO:1
SEQ ID NO:4 (BVDV_Ke9_wt) amino acid sequence of BVDV type 1 wildtype
25 SEQ ID NO:5 (BVDV_Ke9_d) amino acid sequence of BVDV type 1 comprising a deletion of cystein at amino acid position 441 as compared to SEQ ID NO:4
SEQ ID NO:6 (BVDV_Ke9_S) amino acid sequence of BVDV type 1 comprising a cystein/serine substitution at amino acid position 441 as compared to SEQ ID NO:4
30 SEQ ID NO:7 (BVDV_NY_wt) amino acid sequence of BVDV type 2 wildtype
SEQ ID NO:8 (BVDV_NY_d) amino acid sequence of BVDV type 2 comprising a deletion of cystein at amino acid position 441 as compared to SEQ ID NO:7

- SEQ ID NO:9 (BVDV_NY_S) amino acid sequence of BVDV type 2 comprising a cystein/serine substitution at amino acid position 441 as compared to SEQ ID NO:7
- SEQ ID NO:10 (BDV_x818_wt) amino acid sequence of BDV wildtype
- 5 SEQ ID NO:11 (BDV_x818_d) amino acid sequence of BDV comprising a deletion of cystein at amino acid position 439 as compared to SEQ ID NO:10
- SEQ ID NO:12 (BDV_x818_S) amino acid sequence of BDV comprising a cystein/serine substitution at amino acid position 439 as compared to SEQ ID NO:10

10

BRIEF SUMMARY OF THE INVENTION

It has surprisingly been found that a modification in the coding region of the E^{ms} glycoprotein of a pestivirus, which results in the lack of homodimer formation of the E^{ms} glycoprotein, leads to an attenuated pestivirus. Such attenuated pestiviruses can be used as modified live

15 vaccine for the prophylaxis and/or treatment of pestivirus infections. Hence, one aspect of the present patent application relates to a recombinant attenuated pestivirus, wherein said recombinant attenuated pestivirus does not produce a dimeric E^{ms} glycoprotein. Preferably, that pestivirus is selected from the group consisting of CSFV, BVDV and BDV, including any subtype of any of these pestiviruses.

20

It is known from the international patent application WO2005/111201 that pestiviruses attenuated by a modification within the E^{ms} glycoprotein as well as in the N^{pro} protein show a higher safety level in terms of the prevention of fetal infections by the vaccine virus. Therefore, according to a further aspect, the present invention also relates to attenuated

25 pestiviruses, wherein said attenuated pestiviruses do not produce a dimeric E^{ms} glycoprotein and having at least a mutation in the N^{pro} protein, wherein said mutation in the N^{pro} protein leads to inactivation of said N^{pro} protein. Preferably, that pestivirus is selected from the group consisting of CSFV, BVDV and BDV, including any subtype of any of these pestiviruses.

30

Any of the attenuated pestiviruses mentioned above are suitable vaccine candidates for developing a modified live vaccine for the prophylaxis and/or treatment of pestivirus infections. Thus, according to a further aspect, the present invention relates to an immunogenic composition comprising an attenuated pestivirus, wherein said attenuated

25

pestivirus does not produce a dimeric E^{ms} glycoprotein. Preferably, that pestivirus has at least a further mutation in the N^{pro} protein, wherein said mutation in the N^{pro} protein leads to inactivation of said N^{pro} protein. Preferred pestiviruses are selected from the group consisting of CSFV, BVDV and BDV, including any subtype of any of these pestiviruses.

5

According to a further aspect, the present invention also relates to a method for attenuating a pestivirus, comprising modifications in the E^{ms} glycoprotein of said pestivirus in such that said attenuated pestivirus does not produce a dimeric E^{ms} glycoprotein. Preferably, that pestivirus is selected from the group consisting of CSFV, BVDV and BDV, including any

10 subtype of any of these pestiviruses.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

DEFINITIONS OF TERMS USED IN THE DESCRIPTION:

Before the embodiments of the present invention it must be noted that as used herein and in

15 the appended claims, the singular forms "a", "an", and "the" include plural reference unless the context clearly dictates otherwise. Thus, for example, reference to "a BVDV" includes a plurality of such BVDV, reference to the "cell" is a reference to one or more cells and equivalents thereof known to those skilled in the art, and so forth. Unless defined otherwise, all technical and scientific terms used herein have the same meanings as commonly

20 understood by one of ordinary skill in the art to which this invention belongs. Although any methods and materials similar or equivalent to those described herein can be used in the practice or testing of the present invention, the preferred methods, devices, and materials are now described. All publications mentioned herein are incorporated herein by reference for the purpose of describing and disclosing the cell lines, vectors, and methodologies as reported in

25 the publications which might be used in connection with the invention. Nothing herein is to be construed as an admission that the invention is not entitled to antedate such disclosure by virtue of prior invention.

The term "pestivirus" as used herein refers to all members of the genus *Pestivirus*, including

30 BVDV, CSFV and BDV, within the family *Flaviviridae*.

The term "CSFV" as used herein refers to all viruses belonging to species of classical swine fever virus (CSFV) in the genus *Pestivirus* within the family *Flaviviridae*.

The term "BVDV" as used herein refers to all viruses belonging to species bovine viral diarrhea virus (BVDV) type 1 (BVDV-1) and BVDV type 2 (BVDV-2) in the genus *Pestivirus* within the family *Flaviviridae* (Heinz et al., 2000). The more classical BVDV type 1 strains and the more recently recognized BVDV type 2 strains display some limited but distinctive differences in nucleotide and amino acid sequences.

The term "N^{pro}" as understood herein relates to the first protein encoded by the viral open reading frame and cleaves itself from the rest of the synthesized polyprotein (Stark, et al., J. Virol. 67:7088-7093 (1993); Wiskerchen, et al., Virol. 65:4508-4514 (1991)). Said term, depending on the context, may also relate to the remaining "N^{pro}" amino acids after mutation of the encoding nucleotide sequence or to the coding nucleotide sequence for said protein itself. "Protease activity residing in N^{pro}" relates to the polypeptide cleavage activity of said "N^{pro}".

"E^{ms}" as used herein relates to the glycoprotein E^{ms} which represents a structural component of the pestivirus virion (Thiel et al., 1991). E^{ms} lacks a typical membrane anchor and is secreted in considerable amounts from the infected cells; this protein has been reported to exhibit RNase activity (Hulst et al., 1994; Schneider et al., 1993; Windisch et al., 1996). It should be noted that the term glycoprotein E0 is often used synonymously to glycoprotein E^{ms} in publications. Said term, depending on the context, may also relate to the mutated "E^{ms}" protein after mutation of the encoding nucleotide sequence or to the coding nucleotide sequence for said protein itself. "RNase activity residing in glycoprotein E^{ms}" relates to the RNA cleavage activity of said glycoprotein, i.e. the ability of the glycoprotein E^{ms} to hydrolyze RNA. The term "inactivation of the RNase activity residing in said glycoprotein" refers to the inability or reduced capability of a modified glycoprotein E^{ms} to hydrolyze RNA as compared to the unmodified wild type of said glycoprotein E^{ms}.

Attenuation: "An attenuated pestivirus or BVDV particle" as used herein means that there is a statistically significant difference between the virulence of attenuated pestivirus or BVDV particles of the present invention, wherein said attenuated viral particles being attenuated by a method described herein, and wild-type pestivirus or BVDV isolates from which said attenuated pestivirus or BVDV particles have been derived, for the predominant clinical

parameters, in case of BVDV for diarrhea, pyrexia and lethality in animals infected with the same dose, preferably 6×10^6 TCID₅₀. Thus, said attenuated BVDV particles do not cause diarrhea, pyrexia and lethality and thus may be used in a vaccine.

5 Inactivation of E^{ms} as used herein means RNase activity not significantly above the level measured for noninfected control cells in an RNase assay as described in Meyers et al., 1999. "Not significantly above the level measured for noninfected control cells in an RNase assay as described in Meyers et al., 1999, means for example, that the RNase activity is less than 150% compared to the noninfected control cells.

10

Inactivation of N^{pro} as used herein means the prevention or considerable reduction of the probable immunomodulating activity of N^{pro} by mutation. In a preferred embodiment this mutation prevents or considerably reduces the interference of N^{pro} with the induction of an interferon response by the infected cells as described by Rüggli et al., (2003). In this case, the

15

inactivation of N^{pro} would allow the cell to mount a normal interferon response.

The "dimeric E^{ms} glycoproteins" means a homodimer of two monomers of E^{ms} glycoproteins. It should be noted that the two monomers of the E^{ms} glycoprotein which build the homodimer may comprise a certain level of sequence diversity within their amino acid sequence. In this
20 context, "a certain level of sequence diversity" shall mean that the monomers forming the homodimer show at least 80%, preferably 90%, more preferably 95%, even more preferably 98% sequence homology in respect to the amino acid sequence of the E^{ms} gene region.

The term "non-dimeric E^{ms} glycoprotein" shall mean, but is not limited to an E^{ms} glycoprotein
25 that is not capable to form a detectable amount of homodimer with a second E^{ms} glycoprotein. Preferably, the term "non-dimeric E^{ms} glycoprotein" shall mean, but is not limited to an E^{ms} glycoprotein that is not capable to any homodimer with a second E^{ms} glycoprotein

"Processing signal" as used herein relates to a substance that ensures the generation of a
30 functional N-terminal of the C protein of the pestivirus, preferably of BVDV, in particular a substance selected from the group of ubiquitin, LC3, SUMO-1, NEDD8, GATE-16 and GABA(A)RAP. Also proteases selected from the group of Intein, picornavirus 3C, caridovirus 2A, and p15 of rabbit hemorrhagic disease virus are understood as "processing

signals" as used herein. Similarly, 2A proteins of aphtoviruses or related sequences that promote the expression of two separate proteins by translational discontinuity are included in the term "Processing signal". Any other similar processing signal known to the skilled person that ensures the generation of a functional N-terminal of the C protein shall also be comprised in the term "processing signal".

"Protein C" or "C protein" or "C-protein" as used herein relates to a structural component of the pestivirus virion (Thiel et al., 1991). "Protein C" is the capsid or core protein of pestiviruses. Said term, depending on the context, may also relate to the "Protein C" with one or several amino acids exchanges resulting from mutation of the encoding nucleotide sequence.

A „fragment“ according to the invention is any subunit of a polynucleotide molecule according to the invention, i.e. any subset. For DNA, said fragment is characterized in that it is shorter than the DNA covering the full length viral genome.

A „functional variant“ of the nucleotide molecule according to the invention is a nucleotide molecule which possesses a biological activity (either functional or structural) that is substantially similar to the nucleotide molecule according to the invention. The term „functional variant“ also includes „a fragment“, „a functional variant“, „variant based on the degenerative nucleic acid code“ or „chemical derivative“. Such a „functional variant“ e.g. may carry one or several nucleotide exchanges, deletions or insertions. Said functional variant at least partially retains its biological activity, e.g. function as an infectious clone or a vaccine strain, or even exhibits improved biological activity. "Possess a biological activity that is substantially similar" means with respect to the pestiviruses provided herewith, for example, that said pestivirus is attenuated in a manner described herein and result in a non-pathogenic virus suitable for the production of live attenuated virus, which loss ability to pass the placenta but mediates an immune response after vaccination.

A „variant based on the degenerative nature of the genetic code“ is a variant resulting from the fact that a certain amino acid may be encoded by several different nucleotide triplets. Said variant at least partially retains its biological activity, or even exhibits improved biological activity.

31

A molecule is „substantially similar“ to another molecule if both molecules have substantially similar nucleotide sequences or biological activity. Thus, provided that two molecules possess a similar activity, they are considered variants as that term is used herein if the nucleotide
5 sequence is not identical, and two molecules which have a similar nucleotide sequence are considered variants as that term is used herein even if their biological activity is not identical.

A mutation as used herein relates to modifications in the nucleic acid molecules encoding the proteins / amino acids according to the invention. Said mutations relate to, but are not limited to, substitutions (replacement of one or several nucleotides/base pairs), deletions (removal of
10 one or several nucleotides/base pairs), and/or insertions (addition of one or several nucleotides/base pairs). As used herein, mutation may be a single mutation or several mutations, therefore, often the term “mutation(s)” is used and relates to both a single mutation and several mutations. Said mutations include, but are not limited to point mutations (single
15 nucleotide mutations) or larger mutations wherein e.g. parts of the encoding nucleic acid molecules are deleted, substituted and/or additional coding nucleic acid is inserted. Said mutations may result in a modified expressed polypeptide due to the change in the coding sequence. Such modified polypeptides are desired, as set out in the disclosure of the invention as set out below.

20

The term “vaccine” as used herein refers to a pharmaceutical composition comprising at least one immunologically active component that induces an immunological response in an animal and possibly but not necessarily one or more additional components that enhance the immunological activity of said active component. A vaccine may additionally comprise
25 further components typical to pharmaceutical compositions. The immunologically active component of a vaccine may comprise complete virus particles in either their original form or as attenuated particles in a so called modified live vaccine (MLV) or particles inactivated by appropriate methods in a so called killed vaccine (KV). In another form the immunologically active component of a vaccine may comprise appropriate elements of said organisms (subunit
30 vaccines) whereby these elements are generated either by destroying the whole particle or the growth cultures containing such particles and optionally subsequent purification steps yielding the desired structure(s), or by synthetic processes including an appropriate manipulation by use of a suitable system based on, for example, bacteria, insects, mammalian

or other species plus optionally subsequent isolation and purification procedures, or by induction of said synthetic processes in the animal needing a vaccine by direct incorporation of genetic material using suitable pharmaceutical compositions (polynucleotide vaccination). A vaccine may comprise one or simultaneously more than one of the elements described
5 above. The term "vaccine" as understood herein is a vaccine for veterinary use comprising antigenic substances and is administered for the purpose of inducing a specific and active immunity against a disease provoked by a pestivirus infection, preferably by a BVDV infection. The attenuated pestivirus, in particular the attenuated BVDV as described herein, confer active immunity that may be transferred passively via maternal antibodies against the
10 immunogens it contains and sometimes also against antigenically related organisms. A vaccine of the invention refers to a vaccine as defined above, wherein one immunologically active component is a BVDV or of pestiviral origin or derived from a nucleotide sequence that is more than 70% homologous to any known pestivirus sequence (sense or antisense).

15 The term "live vaccine" refers to a vaccine comprising a living, in particular, a living viral active component.

Additional components to enhance the immune response are constituents commonly referred to as "adjuvants", like e.g. aluminiumhydroxide, mineral or other oils or ancillary molecules
20 added to the vaccine or generated by the body after the respective induction by such additional components, like but not restricted to interferons, interleukins or growth factors.

A "pharmaceutical composition" essentially consists of one or more ingredients capable of modifying physiological e.g. immunological functions of the organism it is administered to,
25 or of organisms living in or on the organism. The term includes, but is not restricted to, antibiotics or antiparasitics, as well as other constituents commonly used to achieve certain other objectives like, but not limited to, processing traits, sterility, stability, feasibility to administer the composition via enteral or parenteral routes such as oral, intranasal, intravenous, intramuscular, subcutaneous, intradermal or other suitable route, tolerance after
30 administration, controlled release properties. One non-limiting example of such a pharmaceutical composition, solely given for demonstration purposes, could be prepared as follows: Cell culture supernatant of an infected cell culture is mixed with a stabilizer (e.g. spermidine and/or BSA (bovine serum albumin)) and the mixture is subsequently lyophilized

or dehydrated by other methods. Prior to vaccination, said mixture is then rehydrated in aqueous (e.g. saline, PBS (phosphate buffered saline)) or non-aqueous solutions (e.g. oil emulsion, aluminum-based adjuvant).

5 **DISCLOSURE OF THE INVENTION**

The solution to the above technical problem is achieved by the description and the embodiments characterized in the claims.

As mentioned above, at least for the CSFV it has been shown that the last C-terminal cystein
10 of the E^{ms} glycoprotein is involved in the homodimer formation of two monomers of E^{ms}
glycoprotein. A substitution of this last C-terminal cystein against serine (cystein/serine
substitution) results in a pestivirus that is not longer capable to form homodimers of the E^{ms}
glycoprotein (van Gennip et al., 2005). Now it has been surprisingly found that a pestivirus
lacking the ability to form homodimers of the E^{ms} glycoprotein is also apathogenic for its
15 host. Consequently, pestiviruses lacking the ability to form homodimers of the E^{ms}
glycoprotein are well attenuated and suitable candidates for a modified live vaccine for the
prophylaxis and/or treatment of animals against a pestivirus infection (see example section for
more details). Hence, one aspect of the present patent application relates to an attenuated
pestivirus, wherein said attenuated pestivirus does not produce a dimeric E^{ms} glycoprotein.
20 Preferably, that pestivirus is selected from the group consisting of CSFV, BVDV and BDV,
including any subtype of any of these pestiviruses.

According to the further aspect, the pestivirus lacking the ability to form homodimers of the
E^{ms} glycoprotein can be established by recombinant bioengineering techniques. For instances,
25 a deletion or substitution at least of the cystein at amino acid position 438 of the CSFV
pestivirus (according to SEQ ID NO:1 as shown in an exemplarily manner) results in such a
recombinant attenuated CSFV pestivirus lacking the ability to form E^{ms} homodimers, because
such E^{ms} glycoprotein is not longer able to form intermolecular disulfide bonds between to
E^{ms} monomers. With regard to the BVDV pestivirus (type 1 and/or 2), a deletion or
30 substitution of at least the cystein at amino acid position 441 of the BVDV pestivirus
(according to SEQ ID NO:4 (BVDV-1) or SEQ ID NO:7 (BVDV type 2) as shown in an
exemplarily manner) results in such a recombinant attenuated BVDV pestivirus lacking the
ability to form E^{ms} homodimers. In respect to BDV, a deletion or substitution of at least the

34

cystein at amino acid position 439 of the BDV pestivirus (according to SEQ ID NO:10 as shown in an exemplarily manner) results in such a recombinant attenuated BDV pestivirus lacking the ability to form E^{ms} homodimers. Preferred substitutions are cystein/serine substitutions. However, any other substitutions of the last C-terminal cystein within the E^{ms} glycoprotein (e.g. Cys438 of CSFV, Cys441 of BVDV type 1 or 2, Cys439 of BDV) are also within the meaning of the present invention.

The key element of the present invention is to provide a pestivirus that is not longer able to form homodimers of the E^{ms} glycoprotein. Homodimer formation can be prevented by a deletion or substitution of at least the last C-terminal cystein within the E^{ms} glycoprotein as decribed above, because any such pestiviruses are not longer capable to form intermolecular disulfide bonds between two E^{ms} glycoprotein monomers. Beside the deletion or substitution of the last C-terminal cystein of the E^{ms} glycoprotein, homodimerisation between two monomers of the E^{ms} glycoprotein can also be inhibited by a modification of the amino acid environment of the last C-terminal cystein of the E^{ms} glycoprotein, if this modification leads, for instance, to a change of the charge and/or conformation of the direct environment of the last C-terminal cystein in a manner that the intermolecular disulfide bonds can not be formed any more. For instance, an insertion, deletion or substitution of prolin close to that last C-terminal cystein may change the conformation of the E^{ms} glycoprotein in such that the last C-terminal cystein of the E^{ms} glycoprotein is not longer exposed in a manner that it can form intermolecular disulfide bonds with a second E^{ms} glycoprotein. Moreover, modifications of the cystein environment with result in a strong positive or negative polarity of such environment (e.g by insertion of or substitution by positive charged amino acids such as argnin, lysine and/or histidine; by insertion of or substitution by negative charged amino acids such as asprate or glutamate) could also inhibit the formation of intermolecular disulfide bonds between two E^{ms} glycoproteins. Thus, the present invention does not only relate to recombinant attenuated pestiviruses, wherein the last C-terminal cystein of such E^{ms} glycoprotein is deleted or substituted by a non-cystein residue, it also relates to any modified attenuated pestivirus, wherein the formation of homodimers of the E^{ms} glycoprotein of said pestivirus is (in general) inhibited by a deletion, insertion or modification. Preferably, such modification is introduced closely to the last C-terminal cystein of the E^{ms} glycoprotein, preferably such modification affects the amino acids between the amino acid positions 410 to 470, preferably 420 to 460. A skilled person in the art is able to modify the coding sequence

of a pestivirus in such that the pestivirus may not longer form any E^{ms} glycoprotein dimers by routine work. The publication of van Gennip et al., (2005) teaches a person skilled in the art how he can estimate dimerization of the E^{ms} glycoprotein.

- 5 Thus, one aspect of the present invention relates to a recombinant attenuated pestivirus, wherein said attenuated pestivirus does not produce a dimeric E^{ms} glycoprotein.

According to further aspect, the carboxy-terminus of the E^{ms} glycoprotein of said attenuated pestivirus is modified by a deletion, insertion or substitution.

10

According to further aspect, at least the last C-terminal Cystein-residue of the E^{ms} glycoprotein of said attenuated pestivirus is deleted or substituted by non-Cys amino acid residue.

15

According to further aspect, at least the most last Cystein-residue in the E^{ms} glycoprotein of said attenuated pestivirus is deleted.

According to further aspect, said attenuated pestivirus selected from the group consisting of CSFV, BVDV type 1 and/or 2, and BDV.

20

According to further aspect, said attenuated pestivirus is a CSF pestivirus.

According to a further aspect, at least the Cystein-residue at amino acid position 438 according to SEQ ID NO: 1 of the E^{ms} glycoprotein of said attenuated CSFV is deleted or substituted by a non Cystein-residue.

25

According to further aspect, said attenunated pestivirus is a BVD type 1 and/or 2 pestivirus.

30

According to a further aspect, at least the Cystein-residue at amino acid position 441 according to SEQ ID NO: 4 (BVDV type 1) or SEQ ID NO:7 (BVDV type 2) of the E^{ms} glycoprotein of said attenuated BVDV is deleted or substituted by a non Cystein-residue.

According to further aspect, said attenunated pestivirus is a BDV pestivirus.

36

According to a further aspect, at least the Cystein-residue at amino acid position 439 according to SEQ ID NO: 10 of the E^{ms} glycoprotein of said attenuated BDV is deleted or substituted by a non Cystein-residue.

- 5 In WO 99/64604 it is described that the inactivation of the RNase activity residing within the E^{ms} also results in an attenuated apathogenic pestivirus, which is capable to be used as a modified live vaccine. According to a further aspect of the present invention, both modifications can be combined which would result in an attenuated pestivirus, wherein the RNase activity residing within the E^{ms} is inactivated by a deletion, insertion or substitution
- 10 and which is not capable to form any E^{ms} dimers. Suitable modifications of the glycoprotein E^{ms} which result in RNase negative E^{ms} glycoproteins are for example, the single substitutions/deletions: S298G, H300K, H300L, H300R, H300del, W303G, P304del, E305A, C308G, R343G, E345del, W346G, K348A, H349K, H349L, H349del, H349Q, H349SV (mutation H349S and insertion of V), K348R, W351P, W351G, W351L, W351K, W351H;
- 15 the double substitutions/deletions: H300L/H349L, K348del/H349del, H349del/G350del, E345del/H349del, W303G/E305A, H300K/H349K, H300K/H349L and the triple deletions: L299del/H300del/G300del, K348del/H349del/G350del. Numbering is according to the published amino acid sequence of BVDV CP7 for all the mutants listed above (the given numbers minus 3 would correspond to the equivalent residues of the CSFV Alfort/Tübingen
- 20 amino acid sequence). All the above-listed mutants were at least tested as respective CSFV or BVDV mutants. Suitable mutants of the pestiviral glycoprotein E^{ms} are provided, for example, by WO 99/64604, which is incorporated herein at its whole.

- The putative active site of the RNase is represented by the conserved E^{ms} sequences
- 25 SLHGIWPEKICTG and/or LQRHEWNKHGWCNWFHIEPW (sequence of the BVDV-2 New York'93 protein given here in an exemplary manner; minor changes can possibly be found in other pestivirus sequences but the identity of the motif will always be obvious for an expert in the field. As an example, the corresponding amino acid sequences of BVDV-1 CP7 would be SLHGIWPEKICTG and/or LQRHEWNKHGWCNWNIEPW and that of CSFV
- 30 Alfort/Tübingen SLHGIWPEKICKG and/or LQRHEWNKHGWCNWNIDPW). Thus, preferably, the invention further relates to a BVDV according to the invention, wherein said RNase negative mutation(s) in the coding sequence for glycoprotein E^{ms} are located in the nucleotide sequence coding for the conserved E^{ms} sequence SLHGIWPEKICTG and/or

LQRHEWNBKHGWCNWFHIEPW. These sequences are representing the putative active site of the RNase. The sequences SLHGIWPEKIC and RHEWNBKHGWCNW of the putative E^{ms} active site are even more conserved across pestiviruses.

- 5 It is known from the international patent application WO2005/111201 that pestiviruses attenuated by a modification within the E^{ms} glycoprotein as well as in the N^{pro} protein show a higher safety level in terms of the prevention of fetal infections. Therefore, according to a further aspect, the present invention also relates to attenuated pestiviruses, wherein said attenuated pestiviruses do not produce a dimeric E^{RNS} glycoprotein and having at least a
- 10 mutation in the N^{pro} protein, wherein said mutation in the N^{pro} protein leads to inactivation of said N^{pro} protein. Preferably, that pestivirus is selected from the group consisting of CSFV, BVDV and BDV, including any subtype of any of these pestiviruses.

- Inactivation of the N^{pro} is achieved in pestiviruses, in particular BVDV of the specified
- 15 formula described more in detail below, wherein between 0 and all amino acids of N^{pro} are present; ubiquitin or LC3 or another sequence serving as processing signal (e.g. SUMO-1, NEDD8, GATE-16, GABA(A)RAP, or proteases like e.g. Intein, picornavirus 3C, caridovirus 2A, or p15 of rabbit hemorrhagic disease virus, or sequences like aphtovirus 2A that lead to discontinuous translation) is present or absent. In case a processing signal is present, the
- 20 coding sequence of the processing signal is inserted at or close to the C-terminal end of the (remaining part of the) N^{pro}-protein. Only in the case that a processing signal is present, any number of amino acids coding for N^{pro} (=N^{pro} amino acids) may be present. In case no processing signal sequence is inserted, a maximum of 12 amino acids, preferably aminoterminal amino acids, of N^{pro} may be present, the remaining amino acids have to be
- 25 deleted. Furthermore, other than the E^{ms} mutations as disclosed above (at least one of which has to be present in the pestivirus, in particular in BVDV according to the invention), the remaining sequences of the pestivirus, in particular BVDV may remain unchanged, i.e. are not mutated, or may also have mutations close to the N-terminal end of the C-protein. A number of more specific embodiments as disclosed below exemplify this.

30

Thus, the invention relates to a pestivirus, in particular to BVDV according to the invention, wherein said mutation(s) in the coding sequence for N^{pro} lead to an encoded polypeptide as characterized by the following formula:



and wherein:

$[N^{\text{pro}}]$ relates to the N^{pro} portion of said polypeptide, wherein "x" represents the number of amino acids of the N^{pro} present in the polypeptide;

5 $[PS]$ relates to a processing signal selected from: ubiquitin, LC3, SUMO-1, NEDD8, GATE-16 or GABA(A)RAP) or proteases like e.g. Intein, picornavirus 3C, caridovirus 2A, or p15 of rabbit hemorrhagic disease virus or any processing signal known to the skilled person that ensures the generation of a functional N-terminal of the C-protein. "Y" may be = 0, which means that no processing signal is present (= PS is absent), or
10 "Y" may be = 1, which means that a processing signal is present (= PS present).

$[C\text{-term}]$ relates to the complete pestivirus, in particular the complete BVDV polypeptide except for N^{pro} , but including the capsid (C)-protein and any other protein present in the pestivirus polypeptide, in particular in the BVDV polypeptide including the carboxyterminal NS5B. Preferably, the glycoprotein E^{ms} in said $[C\text{-term}]$ is mutated,
15 in such that the RNase activity residing in the glycoprotein E^{ms} is inactivated. The term "any other protein present in the pestivirus polypeptide /BVDV polypeptide" relates to E^{ms} , E1, E2, p7, NS2, NS3, NS4A, NS4B and NS5A, wherein glycoprotein E^{ms} is mutated, preferably as disclosed herein (see above), in such that the RNase activity residing in the glycoprotein E^{ms} is inactivated. Preferably, the pestivirus, in particular
20 the BVDV according to the invention has a C-protein which is not mutated except for the amino acid at position 2 which is changed from D to N. Therefore, $[C\text{-term}^*]$ is the same as $[C\text{-term}]$ but with a mutation at position 2 of the C-protein (N instead of D);

if "y" is = 0 (means no $[PS]$ present) then "x" is 0 to 12, (means no N^{pro} specific amino acid or 1 to 12 amino acids of N^{pro} , preferably of the N-terminus of N^{pro} , are present);

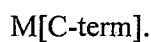
25 if "y" is = 1 (means $[PS]$ is present) then "x" is 0 to 168; (means no N^{pro} specific amino acid or 1 to all 168 amino acids of N^{pro} , preferably of the N-terminus of N^{pro} , are present).

Also more preferably, the invention relates to a pestivirus, in particular to BVDV according to
30 the invention, wherein said mutation(s) in the coding sequence for N^{pro} lead to an encoded polypeptide as characterized by the following formula:



and wherein the definitions are as defined above.

A specific example thereof is disclosed below, wherein the N-terminal methionine is followed
5 by the C-protein and any other protein present in the polyprotein including the
carboxyterminal NS5B. Hence, most preferably, the invention relates to a pestivirus, in
particular BVDV according to the invention, wherein said mutation(s) in the coding sequence
for N^{pro} lead to an encoded polyprotein as characterized by the following formula:



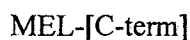
10 and wherein the definitions are as defined above.

Also more preferably, the invention relates to a pestivirus, in particular to BVDV according to
the invention, wherein said mutation(s) in the coding sequence for N^{pro} lead to an encoded
polyprotein as characterized by the following formula:



and wherein the definitions are as defined above.

A specific example of BVDV is disclosed below, wherein the N-terminal methionine is
followed by the N^{pro} sequence EL and the C-protein and any other protein present in the
20 polyprotein including the carboxyterminal NS5B. Hence, most preferably, the invention
relates to a BVDV according to the invention, wherein said mutation(s) in the coding
sequence for N^{pro} lead to an encoded polyprotein as characterized by the following formula:



and wherein the definitions are as defined above.

25

Also more preferably, the invention relates to a pestivirus, in particular to BVDV according to
the invention, wherein said mutation(s) in the coding sequence for N^{pro} lead to an encoded
polyprotein as characterized by the following formula:



30

and wherein the definitions are as defined above.

A specific example of BVDV is disclosed below, wherein the N-terminal methionine is followed by the N^{pro} sequence ELF and the C-protein and any other protein present in the polyprotein including the carboxyterminal NS5B. Hence, most preferably, the invention
5 relates to a BVDV according to the invention, wherein said mutation(s) in the coding sequence for N^{pro} lead to an encoded polyprotein as characterized by the following formula:

MELF-[C-term].

and wherein the definitions are as defined above.

10 Also more preferably, the invention relates to pestivirus, in particular to BVDV according to the invention, wherein said mutation(s) in the coding sequence for N^{pro} lead to an encoded polyprotein as characterized by the following formula:

[N^{pro}]₆-[PS]₀-[C-term]

and wherein the definitions are as defined above.

15

A specific example of BVDV is disclosed below, wherein the N-terminal methionine is followed by the N^{pro} sequence ELFSN and the C-protein and any other protein present in the polyprotein including the carboxyterminal NS5B. Hence, most preferably, the invention
20 relates to a BVDV according to the invention, wherein said mutation(s) in the coding sequence for N^{pro} lead to an encoded polyprotein as characterized by the following formula:

MELFSN-[C-term].

and wherein the definitions are as defined above.

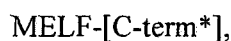
Also more preferably, the invention relates to a pestivirus, in particular to BVDV according to
25 the invention, wherein said mutation(s) in the coding sequence for N^{pro} lead to an encoded polyprotein as characterized by the following formula:

[N^{pro}]₄-[PS]₀-[C-term*]

and wherein the definitions are as defined above except for the fact that the aminoterminal part of the C-protein is changed.

30

A specific example of BVDV is disclosed below, wherein the N-terminal methionine is followed by the N^{pro} sequence ELF and in the C-protein sequence, the amino acid at position 2 is changed from D to N. Therefore, the aminoterminal C-protein sequence is SNEGSK... instead of SDEGSK. Hence, most preferably, the invention relates to a BVDV according to the invention, wherein said mutation(s) in the coding sequence for N^{pro} lead to an encoded polypeptide as characterized by the following formula:

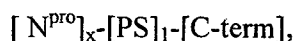


wherein in the C-protein the amino acid at position 2 is changed from D to N, and

wherein the definitions are as defined above.

10

Also more preferably, the invention relates to a pestivirus, in particular BVDV according to the invention, wherein said mutation(s) in the coding sequence for N^{pro} lead to an encoded polypeptide as characterized by the following formula:



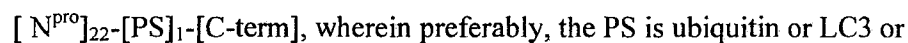
15

wherein the definitions are as defined as above,

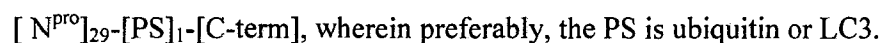
and wherein PS is any of the PS disclosed above, preferably selected from the group of ubiquitin or LC3.

20

A specific example of BVDV is disclosed below, wherein the N-terminal methionine is followed by any 21 or 28 N^{pro} amino acids, ubiquitin or LC3 and the C-protein. Hence most preferably, the invention relates to a BVDV according to the invention, wherein said mutation(s) in the coding sequence for N^{pro} lead to an encoded polypeptide as characterized by the following formula:



25



Ubiquitin is a well known highly conserved cellular protein of 76 amino acids. Among other functions, ubiquitin is a key player in protein catabolism since conjugation with ubiquitin can mark a protein for degradation via the proteasome. Ubiquitin conjugated with or fused to

other proteins via the carboxyterminal glycine can be cleaved off by cellular ubiquitin-specific proteases. Thus, fusion of a protein to the carboxyterminus of ubiquitin will usually result in defined proteolytic cleavage of the fusion protein into its components when expressed within a cell.

5

LC3 (light chain 3 of microtubule associated proteins) represents a cellular protein of 125 amino acids that serves a variety of functions (length given for bovine LC3). Recently, a fundamental role of the protein in autophagy has been defined. During this process, LC3 is activated by carboxyterminal cleavage. Thereby, a new carboxyterminus is generated that consists of glycine. LC3 is then conjugated via the carboxyterminal glycine to phosphatidylethanolamine present in the membranes of autophagic vesicles. Because of this process, a protein fused to the carboxyterminus of LC3 will be cleaved off by a cellular protease at a defined position.

15 Also more preferably, the invention relates to a pestivirus, preferably to BVDV according to the invention, wherein said mutation(s) in the coding sequence for N^{pro} lead to an encoded polyprotein as characterized by the following formula selected from the group of:

- [N^{pro}]₂-[PS]_y-[C-term] and preferably ME-[PS]_y-[C-term];
 [N^{pro}]₅-[PS]_y-[C-term] and preferably MELFS-[PS]_y-[C-term];
 20 [N^{pro}]₇-[PS]_y-[C-term] and preferably MELFSNE-[PS]_y-[C-term];
 [N^{pro}]₈-[PS]_y-[C-term] and preferably MELFSNEL-[PS]_y-[C-term];
 [N^{pro}]₉-[PS]_y-[C-term] and preferably MELFSNELL-[PS]_y-[C-term];
 [N^{pro}]₁₀-[PS]_y-[C-term] and preferably MELFSNELLY-[PS]_y-[C-term];
 [N^{pro}]₁₁-[PS]_y-[C-term] and preferably MELFSNELLYK-[PS]_y-[C-term]; and
 25 [N^{pro}]₁₂-[PS]_y-[C-term] and preferably MELFSNELLYKT-[PS]_y-[C-term]

and wherein the definitions are as defined as above. The preferably disclosed embodiments refers to BVDV.

Most preferably, y is 0 (no PS present).

30 According to a further aspect, the invention relates to a pestivirus, preferably to BVDV according to the invention, wherein said mutation(s) in the coding sequence for N^{pro} lead to an encoded polyprotein as characterized by the following formula selected from the group of:

43

- M-[PS]₀-[C-term];
- MEL-[PS]₀-[C-term];
- MELF-[PS]₀-[C-term];
- MELFS-[PS]₀-[C-term];
- 5 MELFSN-[PS]₀-[C-term];
- MELFSNE-[PS]₀-[C-term];
- MELFSNEL-[PS]₀-[C-term];
- MELFSNELL-[PS]₀-[C-term];
- MELFSNELLY-[PS]₀-[C-term];
- 10 MELFSNELLYK-[PS]₀-[C-term];
- MELFSNELLYKT-[PS]₀-[C-term]

According to a further aspect, the invention relates to a pestivirus, preferably to BVDV according to the invention, wherein said mutation(s) in the coding sequence for N^{pro} lead to an encoded polyprotein as characterized by the following formula selected from the group of :

- MELI-[PS]₀-[C-term];
- MELIS-[PS]₀-[C-term];
- MELISN-[PS]₀-[C-term];
- MELISNE-[PS]₀-[C-term];
- 20 MELISNEL-[PS]₀-[C-term];
- MELISNELL-[PS]₀-[C-term];
- MELISNELLY-[PS]₀-[C-term];
- MELISNELLYK-[PS]₀-[C-term];
- MELISNELLYKT-[PS]₀-[C-term];

According to a further aspect, the invention relates to a pestivirus, preferably to BVDV according to the invention, wherein said mutation(s) in the coding sequence for N^{pro} lead to an encoded polyprotein as characterized by the following formula selected from the group of :

- MELIT-[PS]₀-[C-term];
- 30 MELITN-[PS]₀-[C-term];

MELITNE-[PS]₀-[C-term];
MELITNEL-[PS]₀-[C-term];
MELITNELL-[PS]₀-[C-term];
MELITNELLY-[PS]₀-[C-term];
5 MELITNELLYK-[PS]₀-[C-term];
MELITNELLYKT-[PS]₀-[C-term];

Another important aspect of the invention described herein are immunogenic compositions comprising a pestivirus, in particular a BVDV according to the invention, and a solution. The skilled person knows additional components which may be comprised in said composition (see also Remington's Pharmaceutical Sciences. (1990). 18th ed. Mack Publ., Easton). The expert may use known injectable, physiologically acceptable sterile solutions. For preparing a ready-to-use solution for parenteral injection or infusion, aqueous isotonic solutions, such as e.g. saline or corresponding plasma protein solutions are readily available. The pharmaceutical compositions may be present as lyophilisates or dry preparations, which can be reconstituted with a known injectable solution directly before use under sterile conditions, e.g. as a kit of parts.

The final preparation of the immunogenic compositions of the present invention are prepared for e.g. injection by mixing said pestivirus, preferably BVDV according to the invention with a sterile physiologically acceptable solution, that may be supplemented with known carrier substances or/and additives (e.g. serum albumin, dextrose, sodium bisulfite, EDTA). Said solution may be based on a physiologically acceptable solvent, e.g. an aqueous solution between pH 7 and 8. The pH may be stabilised by a pharmaceutically acceptable buffer. The solution may also contain further stabilising agents like a detergent like Tween 20, serum albumin such as BSA (bovine serum albumin), ascorbic acid, and/or spermidine. The composition may also comprise adjuvants, e.g. aluminiumhydroxide, mineral or other oils or ancillary molecules added to the vaccine or generated by the body after the respective induction by such additional components, like but not restricted to interferons, interleukins or growth factors.

For example, in an immunogenic composition according to the invention, the pestivirus, in particular BVDV may be solved in:

	<i>Pestivirus (preferably BVDV)</i>	$10^2 - 10^8$ TCID ₅₀
	<i>SGS*</i>	25 % v/v
	<i>Cell culture medium</i>	qsp 1 dose
5	<i>* SGS:</i>	<i>Composition per 2 ml</i>
	<i>Sucrose</i>	75 mg
	<i>Gelatine</i>	20 mg
	<i>Potassium hydroxide</i>	0.274 mg
10	<i>L- glutamic acid</i>	0.72 mg
	<i>Potassium dihydrogen phosphate</i>	0.516 mg
	<i>Dipotassium phosphate</i>	1.254 mg
	<i>Water for injection</i>	qsp 2 ml

15 If the immunogenic composition is first lyophilized or dehydrated by other methods, then, prior to vaccination, said composition is rehydrated in aqueous (e.g. saline, PBS (phosphate buffered saline)) or non-aqueous solutions (e.g. oil emulsion (mineral oil, or vegetable/metabolizable oil based/single or double emulsion based), aluminum-based, carbomer based adjuvant).

20

The immunogenic composition according to the invention is capable to induce an immunological response in an animal. More preferred, the immunogenic composition according to the invention is a vaccine. A vaccine as understood herein comprises a pestivirus, in particular BVDV according to the invention and is defined above (section 25 "definitions")

Most preferred, the immunogenic composition according to the invention further comprises a pharmaceutically acceptable carrier or excipient. Several carriers or excipients are disclosed above. The composition may comprise, if aimed at injections or infusion, substances for 30 preparing isotonic solutions, preservatives such as p-hydroxybenzoates, stabilizers, such as alkalisalts of ethylendiaminetetracetic acid, possibly also containing emulsifying and/ or dispersing.

The immunogenic composition according to the invention may be applied intradermally, intratracheally, or intravaginally. The composition preferably may be applied intramuscularly or intranasally. In an animal body, it can prove advantageous to apply the immunogenic compositions as described above via an intravenous or by direct injection into target tissues.

5 For systemic application, the intravenous, intravascular, intramuscular, intranasal, intraarterial, intraperitoneal, oral, or intrathecal routes are preferred. A more local application can be effected subcutaneously, intradermally, intracutaneously, intracardially, intralobally, intramedullary, intrapulmonarily or directly in or near the tissue to be treated (connective-, bone-, muscle-, nerve-, epithelial tissue). Depending on the desired duration and effectiveness
10 of the treatment, the immunogenic compositions according to the invention may be administered once or several times, also intermittently, for instance on a daily basis for several days, weeks or months and in different dosages.

The invention also relates to the use of a pestivirus, in particular BVDV according to the
15 invention in the manufacture of a vaccine for the prophylaxis and treatment of pestiviral infections, in particular of BVDV infections.

Another important part of the invention is a polynucleotide molecule comprising the nucleic acid coding for a pestivirus, in particular for a BVDV according to the invention, or a
20 fragment, functional variant, variant based on the degenerative nucleic acid code, fusion molecule or a chemical derivative thereof. Preferably, said polynucleotide molecule is DNA. Also preferably, said polynucleotide molecule is RNA. In a more preferred embodiment, said polynucleotide molecule also comprises the nucleotide sequence of a functional 5'- and/or 3'-non-translated region of a pestivirus, in particular of BVDV.

25

There are several nucleotide sequences known in the art, which represents the basis for the production of a polynucleotide molecule coding for a pestivirus attenuated according to the present invention. Examples of nucleic acid sequences of wild-type sequences of several members of pestiviruses are listed below:

Border disease virus

Strain BD31	NCBI GenBank Accession No. [U70263]
Strain X818	NCBI GenBank Accession No. [AF037405]

Bovine viral diarrhea virus 1

Strain NADL	NCBI GenBank Accession No. [M31182]
Strain Osloss	NCBI GenBank Accession No. [M96687]
Strain SD-1	NCBI GenBank Accession No. [M96751]
Strain CP7	NCBI GenBank Accession No. [U63479]

Bovine viral diarrhea virus 2

Strain 890	NCBI GenBank Accession No. [U18059]
Strain C413	NCBI GenBank Accession No. [AF002227]
Strain New York'93	NCBI GenBank Accession No. [AF502399]

Classical swine fever virus

Strain Alfort/187	NCBI GenBank Accession No. [X87939]
Strain Alfort-Tübingen	NCBI GenBank Accession No. [J04358]
Strain Brescia	NCBI GenBank Accession No. [M31768]
Strain C strain	NCBI GenBank Accession No. [Z46258]

- The mutations/modifications according to the invention relating to the coding sequence of N^{pro} and E^{ms} are described above more in detail. Having this information, a person skilled in the art is able to realize the manufacture of any polynucleotide/polynucleic acid coding for a pestivirus according to the present invention. Furthermore, this person is able to manufacture an attenuated pestivirus according to the invention. Molecular method for introducing a mutation into a polynucleotide sequence, cloning and amplification of said mutated polynucleotide are for example provided by Sambrook et 1989 or Ausubel et al. 1994.
- 10 Another important aspect of the invention is a method for attenuating a pestivirus which results in a pestivirus according to the invention, comprising modifying the E^{ms} glycoprotein of said pestivirus in such that said attenuated pestivirus does not produce a dimeric E^{ms} glycoprotein. According to further aspect, the carboxy-terminus of the E^{ms} glycoprotein of said pestivirus is modified by a deletion, insertion or substitution. According to further aspect,
- 15 at least the last C-terminal Cystein-residue of the E^{ms} glycoprotein of said pestivirus is deleted

- or substituted by a non-Cys amino acid residue. According to further aspect, at least the last C-terminal Cystein-residue in the E^{ms} glycoprotein of said pestivirus is deleted. According to further aspect, said pestivirus selected from the group consisting of CSFV, BVDV type 1 and/or 2, and BDV. According to further aspect, said attenuated pestivirus is a CSF
- 5 pestivirus. According to a further aspect, at least the Cystein-residue at amino acid position 438 according to SEQ ID NO: 1 of the E^{ms} glycoprotein of said CSFV pestivirus is deleted or is substituted by a non Cystein-residue. According to further aspect, said pestivirus is a BVDV type 1 and/or 2 pestivirus. According to a further aspect, at least the Cystein-residue at amino acid position 441 according to SEQ ID NO: 4 (BVDV type 1) or SEQ ID NO: 7 (BVDV type
- 10 2) of the E^{ms} glycoprotein of said BVDV is deleted or substituted by a non Cystein-residue. According to further aspect, said pestivirus is a BD pestivirus. According to a further aspect, at least the Cystein-residue at amino acid position 439 according to SEQ ID NO: 10 of the E^{ms} glycoprotein of said BDV is deleted or is substituted by a non Cystein-residue.
- 15 According to a further aspect the present invention provides a method for attenuating a pestivirus, characterized in that the glycoprotein E^{ms} is modified in such that the RNase activity residing within the E^{ms} is inactivated by a deletion, insertion or substitution, and in such that said pestivirus is not capable to form any E^{ms} dimer. According to a preferred embodiment, said pestivirus is selected from the group consisting of CSFV, BVDV, and
- 20 BDV, including any subtypes thereof.

According to a further aspect, the present invention provides a method for attenuating a pestivirus, characterized in that glycoprotein E^{ms} is modified by a deletion, insertion or substitution in such that said pestivirus is not capable to form any E^{ms} dimer and by

25 modifying the N^{pro} protein by a deletion, insertion or substitution in such that the N^{pro} protein is inactivated..

According to a further aspect, said method comprises the steps:

- a) reverse transcription of a wild-type pestivirus nucleotide sequence into a cDNA;
- 30 b) cloning said cDNA;
- c) introducing mutations selected from the group of deletions, insertion mutations and/or substitution mutations into said cDNA, wherein said mutations are located in the coding

sequence encoding glycoprotein E^{ms}, or the coding sequence encoding glycoprotein E^{ms} and the protease N^{pro},

- d) incorporating the cDNA into a plasmid or into a DNA virus capable of directing the transcription of pestivirus cDNA into RNA in vitro or upon infection of suitable cells.

5

Yet another important embodiment of the invention is a method of treatment of disease caused by a pestivirus, wherein a pestivirus according to the invention or a composition according to the invention is administered to an animal in need thereof at a suitable dosis as known to the skilled person and the reduction of symptoms of said pestivirus infection.

10

Yet another important embodiment of the invention is a method of treatment of disease caused by BVDV, wherein a BVDV according to the invention or a composition according to the invention is administered to an animal in need thereof at a suitable dosis as known to the skilled person and the reduction of symptoms of BVDV infection such as viremia and leukopenia and/or pyrexia and/or diarrhea is monitored.

15

EXAMPLES

The following examples serve to further illustrate the present invention; but the same should not be construed as limiting the scope of the invention disclosed herein.

20

EXAMPLE 1

The objective of the study TV#26 was to define the outcome of clinical signs after infection of pigs with a CSFV Alfort/Tübingen mutant exhibiting a deletion of the cysteine codon at position 438 in the polypeptide (171 in the E^{ms} sequence). This mutation prevents E^{ms} dimerization (EP #82(4)). As controls an RNase negative variant of CSFV Alfort/Tübingen with mutation H297K and wt virus were used.

30

In this study, 12 animals with weight of about 20 kg were split in three groups of four animals each. The CSFV mutants (first group: TF #283(1) / second group: EP #82(4)) and CSFV wild type virus (third group: EP #98(1)) were applied via the intramuscular and intranasal route on

day 0 (0 dpi). Each animal received 10⁶ KID₅₀ virus in 1,5 ml DMEM. After infection, animals were monitored for 22 days and rectal temperatures were recorded daily or every second day. A clinical score was determined according to Mittelholzer with modifications.

a) Viruses for the animal study

- 1. TF #283 (1): CSFV Alfort/Tübingen, RNase negative
- 2. EP#82(4): CSFV Alfort/Tübingen, incompetent for E^{ms} dimerization
- 3. EP#98(1): CSFV Alfort/Tübingen, wild type virus.

The mutants show only a slightly reduced growth rate between 24 to 70 h p.i.in cell culture compared to the parental strain. It will have to be tested in further experiments whether this difference is significant (Fig. 1).

The CSFV mutants (first group: TF #283(1) / second group: EP #82 (4)) and CSFV wild type virus (EP #98(1)) were applied intramuscularly and intranasally on day 0 (0 dpi). Each animal received 10⁶ KID₅₀ virus in 1.5 ml DMEM. Two-thirds of the suspension were applied intranasally (0.5 ml per nostril). For better i.m. application the last 0.5 ml of virus was filled up to 2 ml with DMEM and were injected in the muscle brachiocephalicus.

For titre confirmation of challenge virus 1 ml virus suspension was collected after different dilution and transport steps:

- a) original virus (stock solution)
- b) first dilution step with DMEM as diluent to obtain a virus concentration of 10^{5,824} KID₅₀ / ml (10⁶ KID₅₀ /1.5 ml) directly to -70 °C
- c) This sample was taken along “on ice” with the inoculum and handled the same way. After returning from the stable this sample was frozen at -70 °C immediately.
- d) second dilution step for i.m. application (see above)

After returning from the stable this sample was frozen at -70 °C immediately.

Titre confirmation has not beenfinished yet.

	TF #283(1)		EP #82(4)		EP #98(1)	
	4. pas (14.12.07)		7. pas (10.01.08)		1. pas (14.12.07)	
	expected	determined	expected	determined	expected	determined
original virus	10 ⁶		10 ^{6,25}		10 ^{6,125}	
b	10 ^{5,8}		10 ^{5,8}		10 ^{5,8}	
c	10 ^{5,8}		10 ^{5,8}		10 ^{5,8}	

d	10 ^{5,22}		10 ^{5,22}		10 ^{5,22}	
---	--------------------	--	--------------------	--	--------------------	--

Tab. 1: Titer of challenge virus preparations
b = directly to -70°C after first dilution step (for intranasal application)
c = return on ice
d = second dilution step (for i.m. application)

b) Operating schedule

Blood was taken from the jugular vein for BC isolation, leukocyte counting, plasma isolation, FACS analysis and serum preparation according to table 3. After infection, animals were monitored for 22 days and rectal temperatures were recorded daily or, in the late stage of the experiment, every second day.

	whole blood for BC isolation + leukocyte count+ plasma	whole blood for FACS analysis	Serum (SNT)
-1 dpi	X	X	X
0 dpi	Infektion		
2 dpi	X		
5 dpi	X		
8 dpi	X	X	
9 dpi = term (group 3)	X (group 3)	X (group 3)	X (group 3)
12 dpi	X (group 1+2)	X (group 1+2)	
15 dpi	X (group 1+2)	X (group 1+2)	
22 dpi = term (group 1+2) 27.03.2008	X (group 1+2)	X (group 1+2)	X (group 1+2)

Tab. 2: Operating schedule for blood collection

c) Animals and observation during the experiment

Twelve animals with an average weight of 20 kg arrived at the institute on March 28, 2008. The pigs were divided into three different groups of 4 animals. After six days of acclimatisation the animals were infected with the mutant and wild type viruses.

	group		
	1	2	3
virus	TF #283(1)	EP #82 (4)	EP #98(1)
anim al-ID	841	847	574
	842	848	576

S2

	843	849	593
	844	850	598

Tab. 3: allocation of the animals and challenge viruses to the 3 groups

Pigs were observed daily for general health status. The animals of group #3 challenged with the wild type virus had to be killed prematurely on day 9 p.i. because of considerable signs of CSF. In groups infected with the RNase negative mutant and the dimerization incompetent mutant all animals showed signs of disease typical for CSF. In comparison with the wild type infected animals (group 3) the severity of symptoms in group 1 and 2 were significantly less distinctive.

A clinical score according to Mittelholzer (with the following modifications: defecation: soft feces, normal amount = 0; Reduced amount of feces, dry / thin feces = 1; only small amount of dry, fibrin-covered feces, or diarrhea = 2; no feces, mucus in rectum, or watery or bloody diarrhea = 3) was recorded to evaluate the pathological signs.

		group 1				group 2				group 3			
		841	842	843	844	847	848	849	850	574	576	593	598
days post infection	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	4	1	1	1	1	1	0	1	0	1	1	1	1
	5	2	2	3	2	5	3	3	3	3	3	3	4
	6	0	0	0	0	1	0	4	0	3	3	3	6
	7	1	1	1	0	0	0	2	0	5	4	7	7
	8	0	0	1	0	0	0	0	0	9	8	9	8
	9	0	0	0	0	0	0	0	0	11	10	13	10
	10	0	0	0	0	1	0	0	0				
	11	0	0	0	0	0	0	0	0				
	12	0	0	0	0	1	0	0	0				
	13	0	0	0	0	0	0	0	0				
	14	0	0	0	0	0	0	0	0				
	15	0	0	0	0	0	0	0	0				
	16	0	0	0	0	1	0	0	0				
	17	0	0	0	0	0	0	0	0				
	18	0	0	0	0	0	0	0	0				
	19	0	0	0	0	0	0	0	0				
	20	0	0	0	0	0	0	0	0				
	21	0	0	0	0	0	0	0	0				
	22	0	0	0	0	0	0	0	0				

Tab. 4: clinical score for group 1 / 2 / 3 according to Mittelholzer
Animal was euthanised

Rectal temperatures were recorded on -3 and -2 dpi and daily or every second day from 0 dpi up to 20 dpi. In group 1 and 2 every animal reached the critical temperature of 40 °C on 4 / 5 or 6 days post infection. The temperature recovered in all animals of these groups to normal values till 10 dpi or 11 dpi. In the wild type virus infected group body temperature increased from day 4 post infection and no descent was detectable until euthanasia.

d) Analysis of buffy coat preparation

Detection of viremia through virus isolation in Buffy coat preparations has not been finished yet.

	group 1				group 2				group 3			
	841	842	843	844	847	848	849	850	574	576	593	598
-1 dpi												
2 dpi												
5 dpi												
8 dpi												
9 dpi												
12 dpi												
15 dpi												
22 dpi												

Tab. 5: buffy coat preparation
Animal was euthanised

e) White blood cell counts

WBC counts were determined in a haemocytometer, "Neubauer chamber", by standard laboratory procedure. For all animals a reduction of WBC was detectable during the study.

The surviving animals showed an increase to almost normal values until study termination.

		group 1				group 2				group 3			
		841	842	843	844	847	848	849	850	574	576	593	596
days post infection	- 1	11972	17527	11706	12722	19694	19694	19361	15944	20441	18371	20666	11361
	2	9896	9842	12027	9457	18194	15472	17333	9611	14555	16248	22055	12500
	5	6664	7194	7861	10111	9694	9051	13111	11944	12472	15055	10055	8030
	8	13321	12399	8852	11130	14609	14542	16828	7583	5190	7612	10611	6430

	9	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	3429	7555	7194	5171
	12	11138	13729	12611	13527	20277	15083	25611	10833				
	15	12527	13861	18083	13722	22194	14906	27887	11194				
	22	11080	11885	13634	8850	24392	14049	30146	11366				

Tab. 6: WBC counts
n.d. = not determined
Animal was euthanised

5

f) Serum neutralisation assay

Determination of antibody titers has not been finished yet.

Serum neutralisation assays will be performed using SP50 as test virus on day -1 before

10 infection, 9 days post infection for group 3 and 22 dpi for group 1 and 2.

	group 1				group 2				group 3			
	841	842	843	844	847	848	849	850	574	576	593	598
-1 dpi												
9 dpi	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.				
22 dpi												

Tab. 7: Antibody titers against SP50 determined in SNT, n.d.= not determined
The reciprocal values of serum dilutions that neutralise ca. 100 TCID50 of SP50 are given.

15

g) Conclusion

It is obvious that the deletion of cysteine #438 and thereby the prevention of E^{ms} dimer formation (biochemical data available) leads to attenuation of CSFV. This attenuation can hardly be due to a general growth retardation of the virus mutant since only marginal differences between the growth rates of the mutant and wt viruses were observed. The development and intensity of the clinical scores and fever as well as the degree of the WBC number reduction are very similar between the virus mutant lacking the E^{ms} RNase activity and the variant with the deletion preventing E^{ms} dimer formation. Since the dimerization has been found to be crucial for the biological functions but not enzymatic activity of other RNases, it can be hypothesized that the attenuation of CSFV in consequence of the prevention of E^{ms} dimer formation and the abrogation of the RNase activity rely on the same principles of the virus host interaction, namely the blockage of the E^{ms} RNase effect. Thus, the prevention of dimer formation is most likely equivalent to blocking the RNase activity, even though the virus is able to express an active RNase.

20

25

References

- Ausubel, F.M. et al., Current Protocols in molecular biology. New York : Greene Publishing Associates and Wiley-Interscience. 1994 (updated)
- 5 Baker, J.C. 1987. Bovine viral diarrhea virus: a review. J. Am. Vet. Med.Assoc. 190: 1449-1458.
- Becher, P., König, M., Paton, D.J., Thiel, H.J., 1995, Further characterization of border disease virus isolates: evidence for the presence of more than three species within the genus pesivirus. Virology 209 (1), 200-206.
- 10 Chong, S., Williams, K.S., Wotkowicz, C., and Xu, M.Q.1998. Modulation of Protein Splicing of the *Saccharomyces cerevisiae* Vacuolar Membrane ATPase Intein. J. Biol. Chem. 273: 10567 - 10577.
- Donis, R.O., Corapi, W., and Dubovi, E.J. 1988. Neutralizing monoclonal antibodies to bovine viral diarrhea virus bind to the 56K to 58K glycoprotein. J. Gen. Virol. 69: 77-86.
- 15 Fuerst T.R. et al. 1986. Eukaryotic transient expression system based on recombinant vaccinia virus that synthesizes bacteriophage T7 RNA polymerase. Proc. Natl. Acad. Sci. 83: 8122-8126.
- Heinz, F.X., Collett, M.S., Purcell, R.H., Cold, E.A., Howard, C.R., Houghton, M., Moormann, R.J.M., Rice, C.M., and Thiel, H.-J. 2000. Family Flaviviridae. PP 859-878. In: Virus Taxonomy (van Regenmortel, H.H.V., Fauquet, C.M., and Bishop, D.H.L, Eds.). Academic Press, San Diego.
- 20 Hulst, M.M., Himes, G., Newbigin, E., Moormann, R.J.M. 1994. Glycoprotein E2 of classical swine fever virus: expression in insect cells and identification as a ribonuclease. Virology 200: 558-565.
- 25 Hulst, M.M., F.E. Panoto, A. Hooekmann, H.G.P. van Gennip., and Moormann, R.J.M. 1998. Inactivation of the RNase activity of glycoprotein E^{ms} of classical swine fever virus results in a cytopathogenic virus. J. Virol. 72: 151-157.
- Kit, M. and S. Kit. 1991. Sensitive glycoprotein gIII blocking ELISA to distinguish between pseudorabies (Aujeszky's disease) -infected and vaccinated pigs. Veterinary Microbiology 28:141-155.
- 30

56

- Kunkel, T. A., J. D. Roberts, and R. A. Zakour. 1987. Rapid and efficient site-specific mutagenesis without phenotypic selection. *Methods Enzymol.* 154:367-392.
- König, Matthias, 1994, Virus der klassischen Schweinepest: Untersuchungen zur Pathogenese und zur Induktion einer protektiven Immunantwort. Dissertation, Tierärztliche Hochschule
5 Hannover, Germany.
- Lindenbach, B.D., and Rice, C. M. 2001. The pestiviruses. In *Fields Virology*, eds. Knipe, D.M., & Howley, P.M. (Lippincott-Raven, Philadelphia), pp. 991-1042.
- Mayer, D., Hofmann, M.A., and Tratschin, J.D. 2004. Attenuation of classical swine fever virus by deletion of the viral N(pro) gene. *Vaccine.* 22:317-328.
- 10 Meyers, G., Rümenapf, T. and Thiel, H.-J. 1989. Molecular cloning and nucleotide sequence of the genome of hog cholera virus. *Virology* 171: 555-567.
- Meyers, G., Saalmüller, A., and Büttner, M. (1999). Mutations abrogating the RNase activity in glycoprotein E (rns) of the pestivirus classical swine fever virus lead to virus attenuation. *J Virol* 73: 10224-10235.
- 15 Meyers, G., Tautz, N., Becher, P., Thiel, H.-J., & Kümmerer, B.M. 1996b. Recovery of cytopathogenic and noncytopathogenic bovine viral diarrhea viruses from cDNA constructs. *J. Virol.*, 70: 8606-8613.
- Meyers, G., Thiel, H.-J., and Rümenapf, T. 1996a. Classical swine fever virus: Recovery of infectious viruses from cDNA constructs and generation of recombinant cytopathogenic swine
20 fever virus. *J. Virol.* 67:7088-709526.
- Meyers, G., Wirblich, C., Thiel, H.-J. and Thumfart, J.O. 2000. Rabbit hemorrhagic disease Virus: genome organization and polyprotein processing of a calicivirus studied after transient expression of cDNA constructs. *Virology* 276: 349-363.
- Moennig, V. and Plagemann, J. 1992. The pestiviruses. *Adv. Virus Res.* 41: 53-91.
- 25 Paton, D.J., Lowings, J.P., Barrett, A.D. 1992. Epitope mapping of the gp53 envelope protein of bovine viral diarrhea virus. *Virology* 190: 763-772.
- Pellerin, C. et. al. Identification of a new group of bovine viral diarrhea virus strains associated with severe outbreaks and high mortalities, *Virology* 203, 1994:260-268.

- Porter, A.G. (1993). Picornavirus nonstructural proteins: emerging roles in virus replication and inhibition of host cell functions. *J. Virol.* 67, 6917-6921.
- Rüggli, N., Tratschin, J.D., Schweizer, M., McCullough, K.C., Hofmann, M.A., Summerfield, A. 2003. Classical swine fever virus interferes with cellular antiviral defense: evidence for a novel function of N(pro). *J. Virol.* 77:7645-7654.
- Rümenapf, T., Stark, R., Heimann, M., and Thiel, H.-J. 1998. N-terminal protease of pestiviruses: identification of putative catalytic residues by site directed mutagenesis. *J. Virol.* 72: 2544-2547.
- Rümenapf, T., Unger, G., Strauss, J.H., and Thiel, H.-J. 1993. Processing of the envelope glycoproteins of pestiviruses. *J. Virol.* 67: 3288-3294. Schneider, R., G. Unger, R. Stark, E. Schneider-Scherzer, and H.-J. Thiel. 1993. Identification of a structural glycoprotein of an RNA virus as a ribonuclease. *Science* 261: 1169-1171.
- Sambrook, J., Fritsch, E.F. & Maniatis, T., *Molecular Cloning: A Laboratory Manual* Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, New York, 1989
- Stark, R., Meyers, G., Rümenapf, T., and Thiel, H.-J. (1993): Processing of pestivirus polyprotein: Cleavage site between autoprotease and nucleocapsid protein of classical swine fever virus. *J. Virol.*, 67, 7088-7095. Thiel, H.-J., Plagemann, G.W., & Moennig, V. 1996. The pestiviruses. In *Fields Virology*, eds. Fields, B.N., Knipe, D.M., & Howley, P.M. (Lippincott-Raven, Philadelphia), pp.1059-1073.
- Thiel, H.-J., Stark, R., Weiland, E., Rümenapf, T. & Meyers, G. 1991. Hog cholera virus: molecular composition of virions from a pestivirus. *J. Virol.* 65: 4705-4712.31.
- Tratschin, J.-D., Moser, C., Ruggli, N., and Hofmann, M.A. 1998. Classical swine fever virus leader proteinase Npro is not required for viral replication in cell culture. *J. Virol.* 72, 7681-7684. van Rijn, P.A., van Gennip, H.G., de Meijer, E.J., Moormann, R.J. 1993. Epitope mapping of envelope glycoprotein E1 of hog cholera virus strain Brescia. *J. Gen. Virol.* 74: 2053-2060.
- Van Gennip H.G.P., Hesselink, A.T., Moormann, R.J.M., Hulst M. M. (2005). Dimerisation of glycoprotein Erns of classical swine fever virus is not essential for viral replication and infection. *Arch. Virology* 150, 2271-2286.

58

- Weiland, E., Thiel, H.-J., Hess, G., and Weiland, F. (1989). Development of monoclonal neutralizing antibodies against bovine viral diarrhea virus after pretreatment of mice with normal bovine cells and cyclophosphamide. *J. Virol. Methods* 24: 237-244.
- Weiland, E., Stark, R., Haas, B., Rümenapf, T., Meyers, G. and Thiel, H.-J. (1990). Pestivirus glycoprotein which induces neutralizing antibodies forms part of a disulfide-linked heterodimer. *J. Virology* 64, 3563-3569.
- Weiland, E., Ahl, R., Stark, R., Weiland, F. and Thiel, H.-J. (1992). A second envelope glycoprotein mediates neutralization of a pestivirus, hog cholera virus. *J. Virology* 66, 3677-3682.
- 10 Windisch, J.M., Schneider, R., Stark, R., Weiland, E., Meyers, G., and Thiel, H.-J. 1996. RNase of classical swine fever virus: biochemical characterization and inhibition by virus-neutralizing monoclonal antibodies. *J. Virol.* 70: 352-358
- 15 Wiskerchen, M., Belzer, S.K., and Collett, M. S. 1991. Pestivirus gene expression: the first protein product of the bovine viral diarrhea virus large open reading frame, p20, possesses proteolytic activity *J. Virol.* 65:4508-4514.

CLAIMS:

1. An immunogenic composition comprising an attenuated pestivirus, wherein said attenuated pestivirus does not produce a dimeric E^{ms} glycoprotein.
2. The immunogenic composition according to claim 1, wherein the carboxy-terminus of the E^{ms} glycoprotein of said attenuated pestivirus is modified by a deletion, insertion or substitution.
3. The immunogenic composition according to claim 1 or 2, wherein at least the last Cystein-residue of the E^{ms} glycoprotein of said attenuated pestivirus is deleted or substituted by non-Cys amino acid residue.
4. The immunogenic composition according to claim 3, wherein the last Cystein-residue of the E^{ms} glycoprotein of said attenuated pestivirus is deleted.
5. The immunogenic composition according to any one of claims 1 to 4, wherein said attenuated pestivirus is a Bovine viral diarrhea virus (BVDV), Classical swine fever virus (CSFV) or Border disease virus (BDV).
6. The immunogenic composition according claim 5:
 - a. wherein at least the Cystein-residue of the E^{ms} glycoprotein of said attenuated BVDV at amino acid position 441 according to SEQ ID NOs: 4 or 7 is deleted or substituted by a non Cystein-residue;
 - b. wherein the Cystein-residue of the E^{ms} glycoprotein of said attenuated CSFV at amino acid position 438 according to SEQ ID NO: 1 is deleted or substituted by a non Cystein-residue;
 - c. wherein the Cystein-residue of the E^{ms} glycoprotein of said attenuated BDV at amino acid position 439 according to SEQ ID NO: 10 is deleted or substituted by a non Cystein-residue.

7. The immunogenic composition according to any one claims 1 to 6, wherein said attenuated pestivirus further has at least a mutation in the N^{pro} protein, wherein said mutation in the N^{pro} protein leads to inactivation of said N^{pro} protein.

5 8. The immunogenic composition according to claim 7, wherein said mutation(s) in the N^{pro} lead to an encoded polyprotein as characterized by the following formula:

$$[N^{pro}]_x-[PS]_y-[C-term]$$

and wherein:

10 [N^{pro}] relates to the N^{pro} portion of said polyprotein, wherein "x" represents the number of amino acids of the N^{pro} present in the polyprotein; and wherein

[PS] relates to a processing signal selected from the group consisting of: ubiquitin, LC3, SUMO-1, NEDD8, GATE-16 or GABA(A)RAP, Intein, picornavirus 3C, caridovirus 2A, or p15 of rabbit hemorrhagic disease virus; and wherein

15 "Y" may be = 0, which means that no processing signal is present, or "Y" may be = 1, which means that a processing signal is present; and wherein

[C-term] relates to the complete virus polyprotein except for N^{pro}, but including the capsid (C)-protein, modified E^{RNS} protein and any other protein present in the virus polyprotein including the carboxyterminal NS5B; and wherein

20 if "y" is = 0, then "x" is 0 to 12, (means no N^{pro} specific amino acid or 1 to 12 amino acids of N^{pro} are present); and wherein

if "y" is = 1, then "x" is 0 to 168; (means no N^{pro} specific amino acid or 1 to all 168 amino acids of N^{pro} are present).

25 9. The immunogenic composition according to claim 8, wherein said mutation(s) in the N^{pro} lead to an encoded polyprotein as characterized by the following formula:

$$[N^{pro}]_4-[PS]_0-[C-term]$$

10. The immunogenic composition according to claim 8, wherein said mutation(s) in the N^{pro} lead to an encoded polyprotein as characterized by the following formula:

30
$$[N^{pro}]_4-[PS]_0-[C-term*],$$

and wherein [C-term]* is = [C-term] wherein in the C-protein the amino acid at position 2 is changed from D to N.

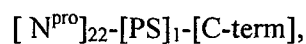
11. The immunogenic composition according to claim 8, wherein said attenuated virus is BVDV, and wherein said mutation(s) in the N^{pro} lead to an encoded polyprotein as characterized by a formula selected from the group consisting of :



and wherein [C-term]* is = [C-term] wherein in the C-protein the amino acid at position 2 is changed from D to N.

10

12. The immunogenic composition according to claim 8, wherein said mutation(s) in the N^{pro} lead to an encoded polyprotein as characterized by a formula selected from the group consisting of :



15

and wherein PS is ubiquitin or LC3.

13. The immunogenic composition according to claim 12, wherein the [PS]₀ is replaced by [PS]₁, and wherein said PS is selected from the group of consisting of: ubiquitin, LC3, SUMO-1, NEDD8, GATE-16, GABA(A)RAP, Intein, picornavirus 3C, caridovirus 2A, aphthovirus 2A and p15 of rabbit hemorrhagic disease virus.

20

14. The immunogenic composition according to any one of claims 1 to 13, wherein said composition further comprises a pharmaceutically acceptable carrier or excipients.

25

15. The immunogenic composition according to any one of claims 1 or 14, wherein said composition comprises at least two attenuated pestiviruses of the same genus.

16. The immunogenic composition according to claim 15, wherein said attenuated pestiviruses are different isolates or subtypes of the same genus.

30

62

17. The immunogenic composition according to claim 15 or 16, wherein said attenuated pestiviruses are modified at same coding regions in such that none of the attenuated viruses can revert to a pathogenic pestivirus by recombination.
- 5 18. The immunogenic compositions according to any one of claims 1 to 17, wherein said immunogenic composition is a vaccine for the prophylaxis of a pestivirus infection.
19. An attenuated pestivirus, wherein said attenuated pestivirus does not produce a dimeric E^{ms} glycoprotein and having at least a mutation in the N^{pro} protein, wherein
10 said mutation in the N^{pro} protein leads to inactivation of said N^{pro} protein.
20. The attenuated pestivirus according to claim 19, wherein the carboxy-terminus of the E^{ms} glycoprotein is modified by a deletion, insertion or substitution, and said mutation in the N^{pro} is selected from the group of deletions, insertion mutations and/or
15 substitution mutations.
21. The attenuated pestivirus according to claim 19 or 20, wherein at least the last Cystein-residue in the E^{ms} glycoprotein is deleted or substituted by non-Cys amino acid residue.
20
22. The attenuated pestivirus according to any one of claims 19 to 21, wherein said attenuated pestivirus is a Bovine viral diarrhea virus (BVDV), Classical swine fever virus (CSFV) or Border disease virus (BDV).
- 25 23. The attenuated pestivirus according claim 22:
- a. wherein at least the Cystein-residue of the E^{ms} glycoprotein of said attenuated BVDV at amino acid position 441 according to SEQ ID NOs: 4 or 7 is deleted or substituted by a non Cystein-residue;
 - b. wherein the Cystein-residue of the E^{ms} glycoprotein of said attenuated CSFV at
30 amino acid position 438 according to SEQ ID NO: 1 is deleted or substituted by a non Cystein-residue;

- c. wherein the Cystein-residue of the E^{ms} glycoprotein of said attenuated BDV at amino acid position 439 according to SEQ ID NO: 10 is deleted or substituted by a non Cystein-residue.

- 5 24. The attenuated virus according to any one of claims 30 to 38, wherein said mutation(s) in the N^{pro} lead to an encoded polyprotein as characterized by the following formula:

$$[N^{pro}]_x-[PS]_y-[C-term]$$

and wherein:

10 [N^{pro}] relates to the N^{pro} portion of said polyprotein, wherein "x" represents the number of amino acids of the N^{pro} present in the polyprotein; and wherein

[PS] relates to a processing signal selected from the group consisting of: ubiquitin, LC3, SUMO-1, NEDD8, GATE-16 or GABA(A)RAP, Intein, picornavirus 3C, caridovirus 2A, aphthovirus 2A or p15 of rabbit hemorrhagic disease virus; and wherein

15 "Y" may be = 0, which means that no processing signal is present, or "Y" may be = 1, which means that a processing signal is present; and wherein

[C-term] relates to the complete virus polyprotein except for N^{pro}, but including the region of capsid (C)-protein, modified E^{RNS} protein and any other protein present in the virus polyprotein including the carboxyterminal NS5B; and wherein

20 if "y" is = 0, then "x" is 0 to 12, (means no N^{pro} specific amino acid or 1 to 12 amino acids of N^{pro} are present); and wherein

if "y" is = 1, then "x" is 0 to 168; (means no N^{pro} specific amino acid or 1 to all 168 amino acids of N^{pro} are present).

- 25 25. The attenuated virus according to claim 24, wherein said mutation(s) in the N^{pro} lead to an encoded polyprotein as characterized by the following formula:

$$[N^{pro}]_4-[PS]_0-[C-term]$$

26. The attenuated virus according to claim 24, wherein said mutation(s) in the N^{pro} lead to an encoded polyprotein as characterized by the following formula:

30
$$[N^{pro}]_4-[PS]_0-[C-term*],$$

64

and wherein [C-term]* is = [C-term] wherein in the C-protein the amino acid at position 2 is changed from D to N.

27. The attenuated virus according to claim 24, wherein said mutation(s) in the N^{pro} lead to an encoded polyprotein as characterized by the following formula:

$$[N^{pro}]_x-[PS]_1-[C-term]$$

and wherein PS is selected from the group of ubiquitin or LC3.

28. A recombinant attenuated BVDV, wherein said attenuated BVDV does not produce a dimeric E^{ms} glycoprotein.

29. The recombinant attenuated BVDV according to claim 28, wherein the carboxy-terminus of the E^{ms} glycoprotein of said attenuated BVDV is modified by a deletion, insertion or substitution.

30. The recombinant attenuated BVDV according to claim 27 or 28, wherein at least the last Cystein-residue of the E^{ms} glycoprotein of said attenuated BVDV is deleted or substituted by non-Cys amino acid residue.

31. The recombinant attenuated BVDV according to any one of claims 28 to 30, wherein at least the Cystein-residue at amino acid position 441 according to SEQ ID NOs: 4 or 7 is deleted or substituted by a non Cystein-residue.

32. A method for attenuating a pestivirus, comprising modifying the E^{ms} glycoprotein of said pestivirus in such that said attenuated pestivirus does not produce a dimeric E^{ms} glycoprotein.

33. The method according to claim 32, wherein the carboxy-terminus of the E^{ms} glycoprotein of said attenuated pestivirus is modified by a deletion, insertion or substitution.

66

FIGURES

Figure 1:

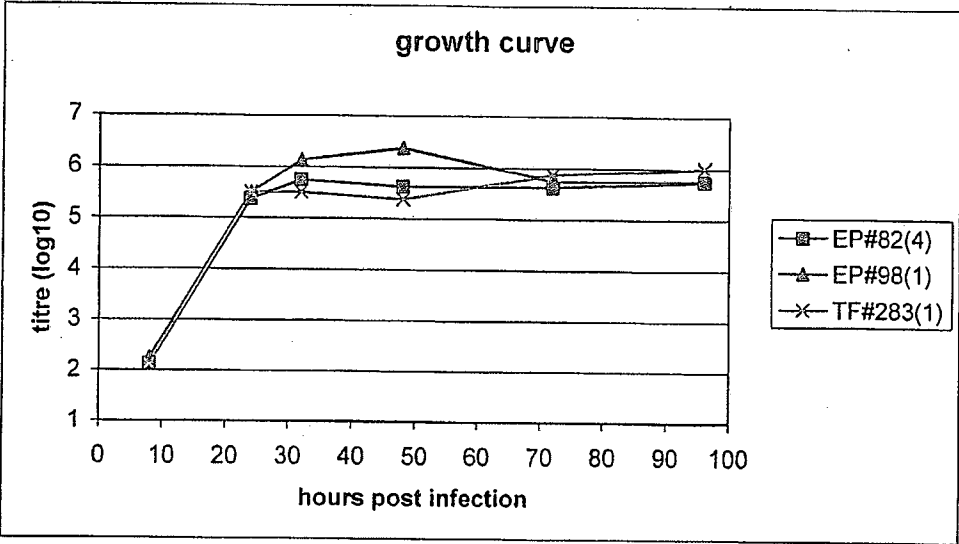
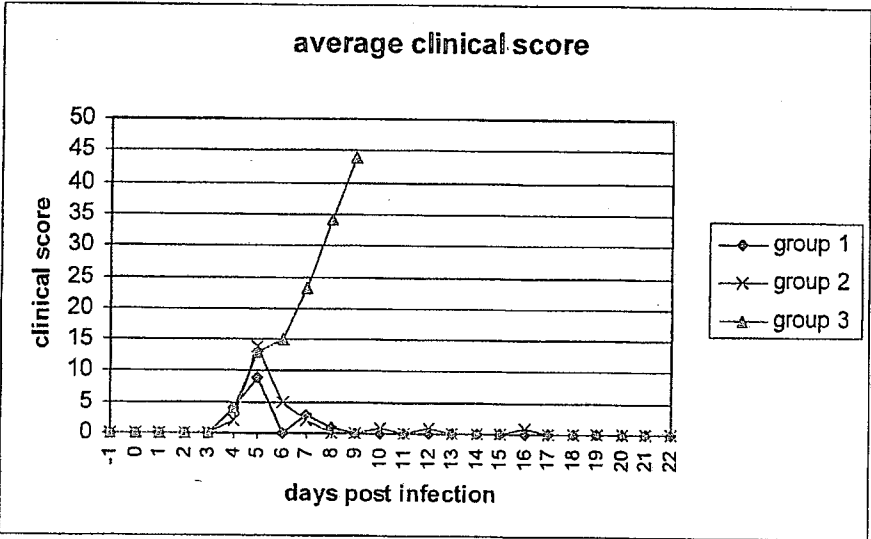


Figure 2:



67

Figure 3:

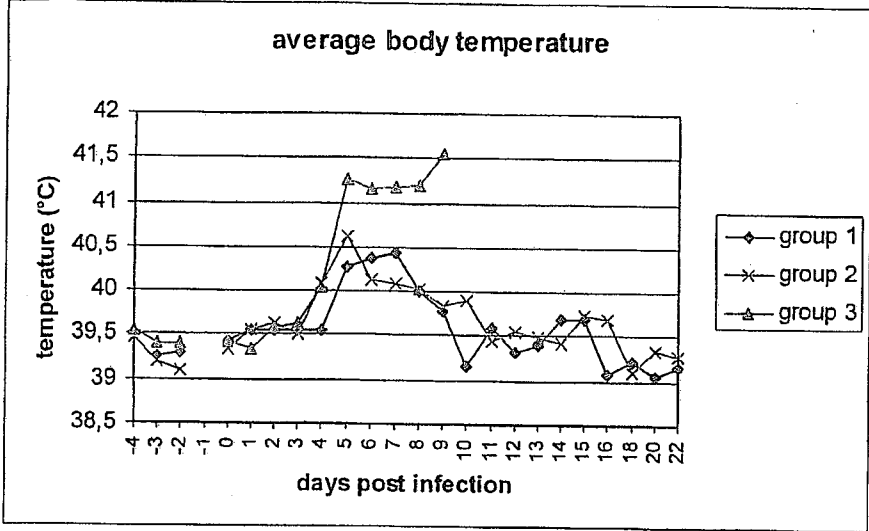
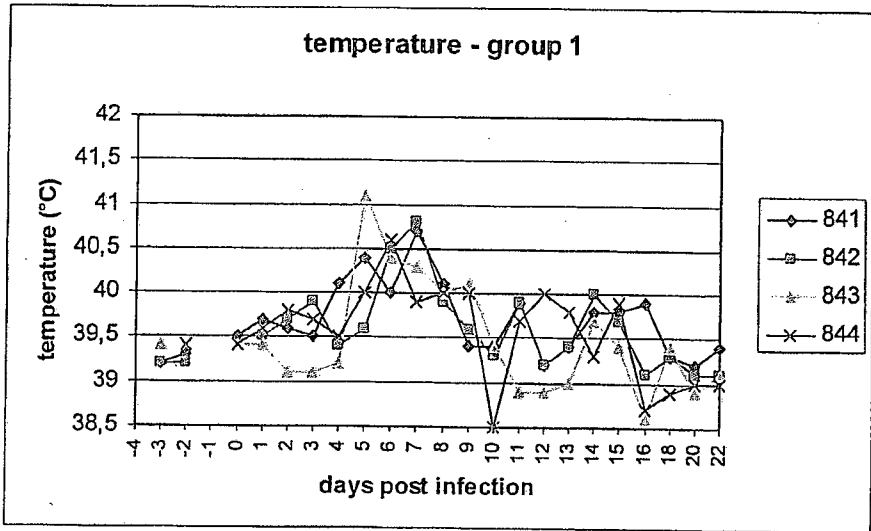


Figure 4:



58

Figure 5:

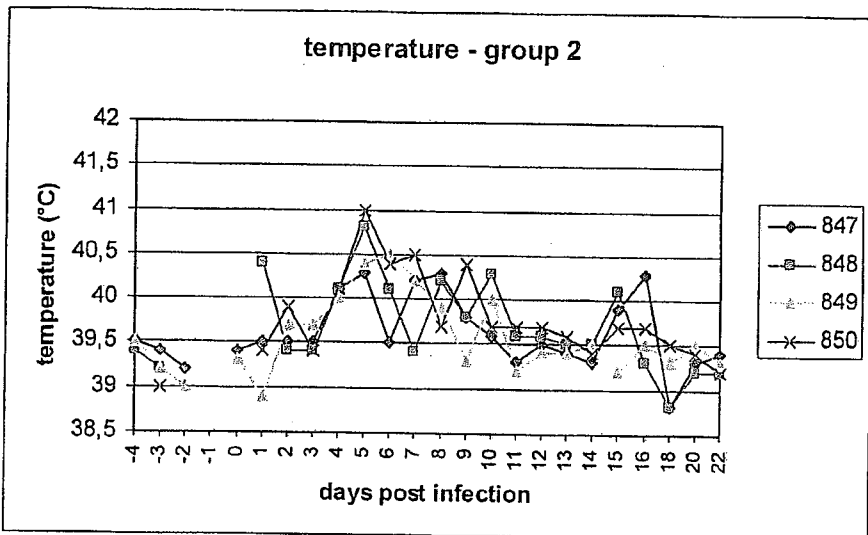


Figure 6:

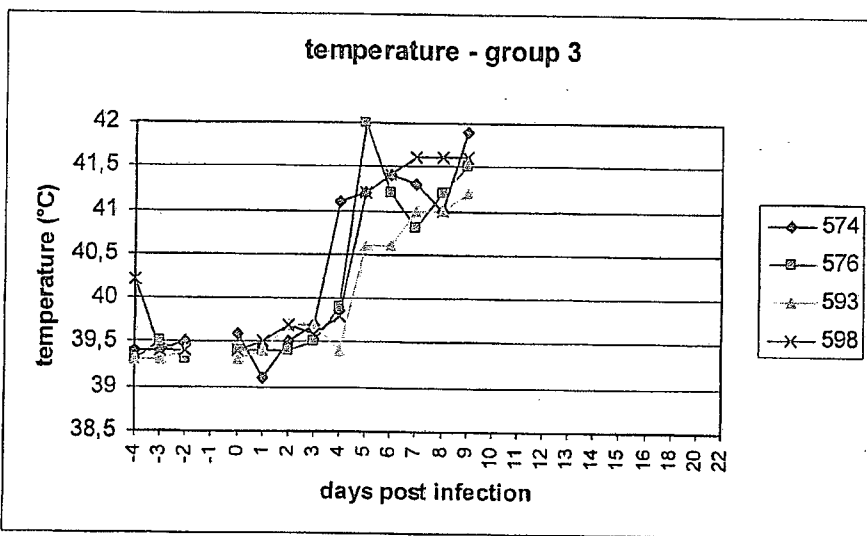


Figure 7:

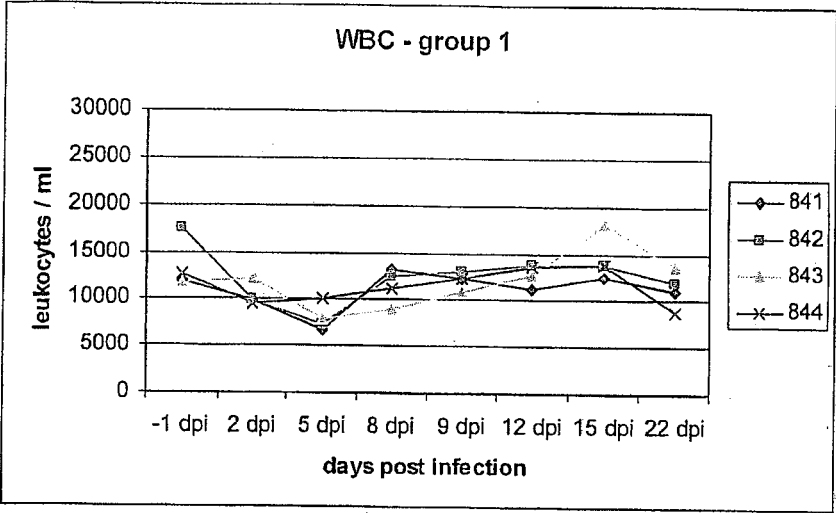
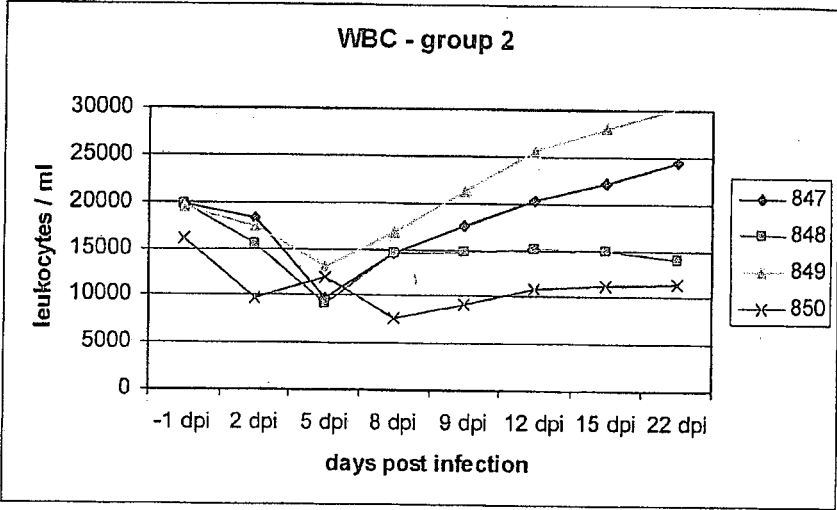
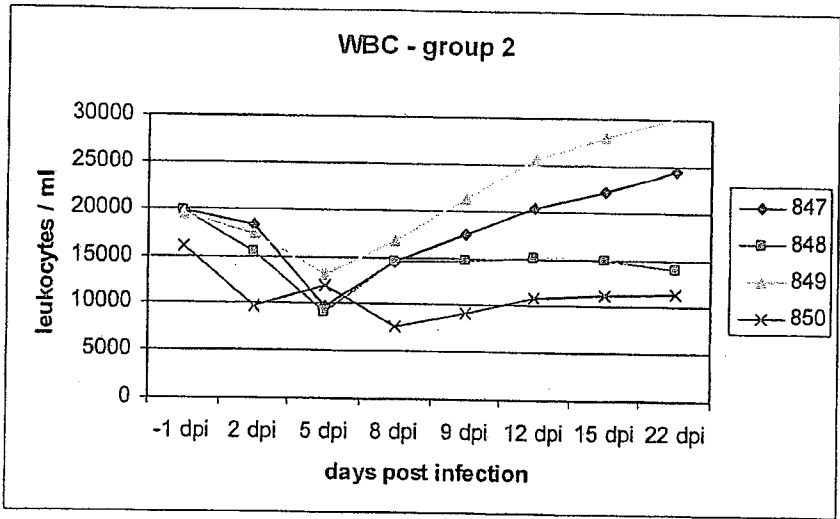


Figure 8:



70

Figure 9:



PESTIVIRUS ATENUADOS

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

CAMPO TÉCNICO

La presente invención se refiere al campo de la salud animal y, en particular,
5 a pestivirus atenuados tales como el virus clásico de la fiebre porcina (CSFV), el virus de la diarrea viral bovina (BVDV) o el virus de la enfermedad de la frontera (BDV).

INFORMACIÓN ANTECEDENTE

Los pestivirus son agentes causantes de enfermedades económicamente
10 importantes de animales en muchos países del mundo. Aislados de virus actualmente conocidos se han agrupado en cuatro especies diferentes que juntos forman un género dentro de la familia *Flaviviridae*.

I /II El virus de la diarrea viral bovina (BVDV) tipo 1 (BVDV-1) y tipo 2 (BVDV-2) causan la diarrea viral bovina (BDV) y enfermedad de la mucosa (MD) en ganado
15 vacuno (Baker, 1987; Moennig y Plagemann, 1992; Thiel et al., 1996). La división de BVDV en 2 especies se basa en diferencias significativas al nivel de secuencias genómicas (resumidas en Heinz et al., 2000) que también son obvias a partir de reacciones de anticuerpos neutralizadores cruzadas limitadas (Ridpath et al. 1994)

III El virus de la fiebre porcina clásica (CSFV), antiguamente denominado virus
20 del cólera porcino, es el responsable de la fiebre porcina clásica (CSF) o cólera porcina (CP) (Moennig y Plagemann, 1992; Thiel et al., 1996).

IV El virus de la enfermedad de la frontera (BDV) se encuentra, típicamente, en
ovejas y provoca la enfermedad de la frontera (BD). Tras la infección intrauterina de
corderos con VEF, pueden nacer corderos persistentemente infectados que son
25 débiles y que muestran distintas deformidades entre las que el síndrome de la "coctelera melenuda" es el mejor conocido (Moennig y Plagemann, 1992; Thiel et al., 1996).

Los pestivirus son pequeños virus con cubierta con un genoma de ARN de
cadena sencilla de polaridad positiva que carecen tanto de secuencias terminales 5'
30 como de secuencias poli(A) 3'. El genoma viral codifica una poliproteína de aproximadamente 4000 aminoácidos que da lugar a productos de escisión final mediante procesamiento co- y post-traducciona que implican proteasas celulares y virales. Las proteínas virales están dispuestas en la poliproteína en el orden NH₂-
N^{pro}-C-E^{rns}-E1-E2-p7-NS2-NS3-NS4A-NS4B-NS5A-NS5B-COOH (Lindenbach y
35 Rice, 2001). La proteína C (= proteína del núcleo o de la cápsida) y las

glicoproteínas E^{ms} , E1 y E2 representan componentes estructurales del virión del pestivirus, según se demuestra para el CSFV (Thiel et al., 1991). Esto también es cierto para el BVDV. Se encontró que E2, y en menor medida E^{ms} , eran dianas para la neutralización del anticuerpo (Donis et al., 1988; Paton et al., 1992. van Rijn et al., 1993; Weiland et al., 1990,1992). E^{ms} carece de un anclaje de la membrana típico y se secreta en cantidades considerables a partir de las células infectadas; se ha informado que esta proteína exhibe una actividad RNasa (Hulst et al., 1994; Schneider et al., 1993; Windisch et al., 1996). La función de esta actividad enzimática para el ciclo de vida viral es desconocida en la actualidad. La actividad enzimática depende de la presencia de dos tramos de aminoácidos conservados entre el pestivirus E^{ms} y diferentes RNasas conocidas de origen vegetal y fúngico. Estas dos secuencias conservadas contienen un resto de histidina (Schneider et al., 1993). La inactivación de la actividad RNasa que reside dentro de E^{ms} produce un pestivirus apatógeno atenuado que puede usarse como vacuna viva modificada (documento WO 99/64604).

La glicoproteína E^{ms} de pestivirus se expresa en la superficie de viriones y en células infectadas como un homodímero unido por enlaces disulfuro. El resto de cisteína más C-terminal forma el enlace disulfuro intermolecular entre dos monómeros de E^{ms} , dando como resultado el homodímero de E^{ms} (Schneider et al., 1993). Recientemente se ha informado en relación con CSFV que una sustitución de la cisteína más C-terminal por serina produce un CSFV viable que, sin embargo, carece de la capacidad de formar ningún homodímero de E^{ms} (van Gennip et al., 2005).

N^{pro} representa la primera proteína codificada por el largo marco de lectura abierto en el ARN del pestivirus. N^{pro} representa una proteína no estructural que tiene una actividad proteasa y que se escinde por sí misma de la poliproteína naciente (Stark et al., 1993; Wiskerchen et al., 1991), presumiblemente ya durante la traducción. N^{pro} es una cisteína proteasa (Rumenapf et al., 1998), que no es esencial para la replicación del virus (Tratschin et al., 1998). Recientemente, se ha demostrado que N^{pro} interfiere de algún modo con la defensa celular antiviral, de modo que se puede sacar la hipótesis de modular el sistema inmune dentro de un hospedador infectado (Rüggli et al., 2003). Mayer y colaboradores presentaron indicios de una atenuación del CSFV como consecuencia de una delección del gen N^{pro} (Mayer et al., 2004).

Las presentes vacunas contra el BVDV para la prevención y el tratamiento

de infecciones por BVDV siguen teniendo inconvenientes (Oirschot et al. 1999). Vacunas contra el BVDV-1 proporcionan sólo una protección parcial frente a una infección por BVDV-2, y las madres vacunadas pueden producir terneros que están persistentemente infectados con BVDV-2 virulento (Bolin et al., 1991, Ridpath et al., 1994). Este problema se debe probablemente a la gran diversidad antigénica entre cepas de tipo 1 y tipo 2 que es lo más marcada en la glicoproteína E2, el antígeno principal para la neutralización del virus (Tijssen et al., 1996). La mayoría de los anticuerpos monoclonales contra cepas del tipo 1 no pueden unirse a virus del tipo 2 (Ridpath et al., 1994).

Se han generado vacunas que comprenden virus atenuados o muertos o proteínas virales expresadas en sistemas de expresión heterólogos para el CSFV y el BVDV y actualmente se utilizan. Las vacunas vivas de BVDV convencionales típicamente se generan por pases de cultivos celulares que producen virus con virulencia atenuada en las especies diana. No se conoce la base estructural de la atenuación de BVDV, utilizados como vacunas vivas. Por lo tanto, no es posible evaluar la estabilidad molecular del proceso de atenuación. Estas vacunas, aunque están atenuadas, la mayoría de las veces están asociadas con problemas de seguridad en relación con el uso en animales de cría. Los virus vacunales pueden atravesar la placenta de animales preñados, p. ej. vacas, y pueden conducir a manifestaciones clínicas en el feto y/o a la inducción de terneros persistentemente infestados. La solicitud de patente internacional WO2005/111201 proporciona una nueva generación de una vacuna de pestivirus vivo modificado, que comprende un pestivirus múltiple modificado que tiene al menos una mutación en la secuencia codificante de la glicoproteína E^{ns} y al menos otra mutación en la secuencia codificante de N^{pro}, donde dicha mutación en la secuencia codificante de la glicoproteína E^{ns} conduce a la inactivación de la actividad RNasa que reside en E^{ns} y/o dicha mutación en la secuencia codificante de N^{pro} conduce a la inactivación de dicho N^{pro}.

Sin embargo, dada la importancia de una profilaxis y tratamiento eficaces y seguros, así como detectables, de infecciones por pestivirus, existe una fuerte necesidad de pestivirus atenuados, tales como BVDV, con un elevado potencial de inducción de la inmunidad, así como una base definida de atenuación que también puede distinguirse de pestivirus patógenos, tal como el BVDV, así como composiciones y vacunas que comprenden dichos pestivirus atenuados, tal como el BVDV.

74

Por lo tanto, el problema técnico en el que se basa la presente invención consiste en proporcionar nuevos pestivirus atenuados, preferiblemente un BVDV atenuado, para uso como vacunas atenuadas vivas. Los pestivirus atenuados mejorados de este tipo, preferiblemente BVDV, deberían especialmente (i) no
5 atravesar la placenta por sí mismos y (ii) deberían inducir una inmunidad que evite la transmisión viral a través de la placenta y, con ello, prevenga problemas de gestación, tales como el aborto del feto o el nacimiento de terneros persistentemente infestados a partir de animales hospedadores infectados en el caso de una infección por BVDV.

10 **BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS**

Fig. 1: Curvas de crecimiento de virus EP #82(4), EP #98(1) y TF #283(1).

Fig. 2: puntuación clínica media para el grupo 1/2/3

Fig. 3: temperatura corporal media del grupo 1/2/3

Fig. 4: temperatura corporal del grupo 1 infectado con TF #283 (1)

15 Fig. 5: temperatura corporal del grupo 2 infectado con EP #82 (4)

Fig. 6: temperatura corporal del grupo 3 infectado con TF #1347 / TF #230 /

3

Fig. 7: recuento de glóbulos blancos del grupo 1

Fig. 8: recuento de glóbulos blancos del grupo 2

20 Fig. 9: recuento de glóbulos blancos del grupo 3

Todas las subsiguientes secuencias representan las regiones suprimidas con guiones (_d), que también están numerados, mientras que las secuencias en el listado de secuencias anejo a esta memoria están numeradas de forma continua sin las regiones suprimidas ni los codones de aminoácidos.

- 25 SEC ID N°:1 (CSFV_wt) secuencia de aminoácidos de CSFV de tipo silvestre
- SEC ID N°:2 (CSFV_d) secuencia de aminoácidos de CSFV que comprende una delección de una cisteína en la posición de aminoácido 438 en comparación con la SEC ID N°:1
- 30 SEC ID N°:3 (CSFV_S) secuencia de aminoácidos de CSFV que comprende una sustitución de cisteína/serina en la posición de aminoácido 438 en comparación con la SEC ID N°:1
- SEC ID N°:4 (BVDV_Ke9_wt) secuencia de aminoácidos de BVDV de tipo 1 de tipo silvestre
- 35 SEC ID N°:5 (BVDV_Ke9_d) secuencia de aminoácidos de BVDV de tipo 1

7S

- que comprende una delección de una cisteína en la posición de aminoácido 441 en comparación con la SEC ID N°:4
- 5 SEC ID N°:6 (BVDV_Ke9_S) secuencia de aminoácidos de BVDV de tipo 1 que comprende una sustitución cisteína/serina en la posición de aminoácido 441 en comparación con la SEC ID N°:4
- SEC ID N°:7 (BVDV_NY_wt) secuencia de aminoácidos de BVDV de tipo 2 de tipo silvestre
- SEC ID N°:8 (BVDV_NY_d) secuencia de aminoácidos de BVDV de tipo 2 que comprende una delección de una cisteína en la posición de aminoácido 441 en comparación con la SEC ID N°:7
- 10 SEC ID N°:9 (BVDV_NY_S) secuencia de aminoácidos de BVDV de tipo 2 que comprende una sustitución cisteína/serina en la posición de aminoácido 441 en comparación con la SEC ID N°:7
- SEC ID N°:10 (BDV_x818_wt) secuencia de aminoácidos de BDV de tipo silvestre
- 15 SEC ID N°:11 (BDV_x818_d) secuencia de aminoácidos de BDV que comprende una delección de una cisteína en la posición de aminoácido 439 en comparación con la SEC ID N°: 10
- SEC ID N°:12 (BDV_x818_S) secuencia de aminoácidos de BDV que comprende una sustitución cisteína/serina en la posición de aminoácido 439 en comparación con la SEC ID N°: 10
- 20

BREVE SUMARIO DE LA INVENCION

Se ha descubierto que, sorprendentemente, una modificación en la región codificante de la glicoproteína E^{ms} de un pestivirus que tiene como resultado la falta de formación de un homodímero de la glicoproteína E^{ms}, conduce a un pestivirus atenuado. Estos pestivirus atenuados pueden usarse como vacuna viva modificada para la profilaxis y/o tratamiento de infecciones por pestivirus. Por lo tanto, un aspecto de la presente solicitud de patente se refiere a un pestivirus atenuado recombinante, donde dicho pestivirus atenuado recombinante no produce una glicoproteína E^{ms} dimérica. Preferiblemente, este pestivirus se selecciona entre el grupo consistente en CSFV, BVDV y BDV, incluyendo cualquier subtipo de cualquiera de estos pestivirus.

25

30

Por la solicitud de patente internacional WO2005/111201 se sabe que los pestivirus atenuados por una modificación dentro de la glicoproteína E^{ms} así como en la proteína N^{pro} muestran un mayor nivel de seguridad en términos de la

35

prevención de las infecciones fetales por el virus de la vacuna. Por lo tanto, de acuerdo con otro aspecto, la presente invención también se refiere a pestivirus atenuados, donde dichos pestivirus atenuados no producen una glicoproteína E^{ras} dimérica y tienen al menos una mutación en la proteína N^{pro}, donde dicha mutación en la proteína N^{pro} conduce a la inactivación de dicha proteína N^{pro}. Preferiblemente, este pestivirus se selecciona entre el grupo consistente en CSFV, BVDV y BDV, incluyendo cualquier subtipo de cualquiera de estos pestivirus.

Cualquiera de los pestivirus atenuados mencionados anteriormente es un candidato de vacuna adecuado para desarrollar una vacuna viva modificada para la profilaxis y/o tratamiento de infecciones por pestivirus. De esta manera, de acuerdo con otro aspecto, la presente invención se refiere a una composición inmunogénica que comprende un pestivirus atenuado, donde dicho pestivirus atenuado no produce una glicoproteína E^{ms} dimérica. Preferiblemente, este pestivirus tiene al menos otra mutación en la proteína N^{pro}, donde dicha mutación en la proteína N^{pro} conduce a la inactivación de dicha proteína N^{pro}. Los pestivirus preferidos se seleccionan entre el grupo consistente en CSFV, BVDV y BDV, incluyendo cualquier subtipo de cualquiera de estos pestivirus.

De acuerdo con otro aspecto, la presente invención también se refiere a un método para atenuar un pestivirus que comprende modificaciones en la glicoproteína E^{ms} de dicho pestivirus, de tal manera que dicho pestivirus atenuado no produzca una glicoproteína E^{ms} dimérica. Preferiblemente, este pestivirus se selecciona entre el grupo consistente en CSFV, BVDV y BDV, incluyendo cualquier subtipo de cualquiera de estos pestivirus.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

DEFINICIONES DE TÉRMINOS USADOS EN LA DESCRIPCIÓN:

Antes de las realizaciones de la presente invención, debe anotarse que como se usan en este documento y en las reivindicaciones añadidas, las formas singulares "un", "una", y "la (el)" incluyen la referencia plural a menos que el contexto dicte claramente otra cosa. Así, por ejemplo la referencia a "un BVDV" incluye una pluralidad BVDV de este tipo, la referencia a la "célula" es una referencia a una o más células y sus equivalentes conocidos por los especialistas en la técnica, etcétera. A no ser que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados en este documento tienen los mismos significados que los que entiende generalmente un especialista habitual en la técnica a la que pertenece esta invención. Aunque cualquier método y material similar o equivalente

a los descritos en la presente memoria pueden usarse en la práctica o en ensayos de la presente invención, se describen ahora los métodos, dispositivos y materiales preferidos. Todas las publicaciones mencionadas en esta memoria se incorporan como referencia a los fines de describir y exponer las líneas de células, los vectores
5 y las metodologías según se reseñan en las publicaciones que podrían utilizarse en relación con la invención. Nada en esta memoria debe ser interpretado como una admisión de que la invención no tiene derecho a ser un precedente de tal descripción en virtud de la invención anterior.

El término "pestivirus", según se utiliza en esta memoria, se refiere a todos
10 los miembros del género *Pestivirus*, incluidos el BVDV, CSFV y VEF, dentro de la familia *Flaviviridae*.

El término "CSFV", tal como se utiliza en esta memoria, se refiere a todos los virus que pertenecen a las especies del virus de la fiebre porcina clásica (CSFV) en el género *Pestivirus* dentro de la familia *Flaviviridae*.

15 El término "BVDV", tal como se utiliza en esta memoria, se refiere a todos los virus que pertenecen a las especies de virus de la diarrea viral bovina (BVDV) de tipo 1 (BVDV-1) y BVDV de tipo 2 (BVDV-2) en el género *Pestivirus* dentro de la familia *Flaviviridae* (Heinz et al., 2000). Las cepas de BVDV de tipo 1 más clásicas y las cepas de BVDV de tipo 2 más recientemente reconocidas exhiben algunas
20 diferencias limitadas pero distintivas en las secuencias de nucleótidos y aminoácidos.

El término "N^{pro}", tal como se entiende en esta memoria, se refiere a la primera proteína codificada por el marco de lectura abierto viral y se escinde por sí mismo del resto de la poliproteína sintetizada (Stark, et al., J. Virol. 67:7088-7093
25 (1993); Wiskerchen, et al., Virol. 65:4508-4514 (1991)). Dicho término, dependiendo del contexto, puede también referirse a los restantes aminoácidos "N^{pro}" tras la mutación de la secuencia de nucleótidos codificante o la secuencia de nucleótidos codificante de dicha proteína propiamente dicha. "Actividad proteasa que reside en N^{pro}" se refiere a la actividad de escisión del polipéptido de dicha N^{pro}.

30 "E^{ms}", tal como se utiliza en esta memoria, se refiere a la glicoproteína E^{ms} que representa un componente estructural del virión del pestivirus (Thiel et al., 1991). E^{ms} carece de un anclaje de la membrana típico y se secreta en cantidades considerables a partir de las células infectadas; se ha informado que esta proteína exhibe una actividad RNasa (Hulst et al., 1994; Schneider et al., 1993; Windisch et
35 al., 1996). Debe señalarse que el término glicoproteína E0 se utiliza a menudo de

78

una manera sinónima a glicoproteína E^{ms} en las publicaciones. Dicho término, dependiendo del contexto, puede también referirse a la proteína " E^{ms} " mutada tras la mutación de la secuencia de nucleótidos codificante o a la secuencia de nucleótidos codificante de dicha proteína propiamente dicha. "Actividad RNasa que reside en la glicoproteína E^{ms} " se refiere a la actividad de escisión del ARN de dicha glicoproteína, es decir la capacidad de la glicoproteína E^{ms} de hidrolizar ARN. La expresión "inactivación de la actividad RNasa que reside en dicha glicoproteína" se refiere a la incapacidad o capacidad reducida de una glicoproteína E^{ms} modificada de hidrolizar ARN en comparación el tipo silvestre no modificado de dicha glicoproteína E^{ms} .

Atenuación: "Un pestivirus o partícula de BVDV atenuado", tal como se utiliza en esta memoria, significa que existe una diferencia estadísticamente significativa entre la virulencia de pestivirus o partículas de BVDV atenuados de la presente invención, donde dichas partículas virales atenuadas se han atenuado mediante un método descrito en esta memoria, y pestivirus de tipo silvestre o aislados de BVDV de los que se han obtenido dichos pestivirus o partículas de BVDV atenuados, para los parámetros clínicos predominantes, en el caso de BVDV para diarrea, pirexia y letalidad en animales infestados con la misma dosis, preferiblemente 6×10^6 TCID₅₀. Así, dichas partículas de BVDV atenuadas no provocan diarrea, pirexia ni letalidad y, por lo tanto, pueden utilizarse en una vacuna.

La inactivación de E^{ms} , tal como se utiliza en esta memoria, significa una actividad RNasa no significativamente por encima del nivel medido para células de control no infectadas en un ensayo de RNasa según se describe en Meyers et al., 1999. "No significativamente por encima del nivel medido para células control no infectadas en un ensayo de RNasa, según se describe en Meyers et al., 1999, significa, por ejemplo, que la actividad RNasa es menor que 150%, comparada con las células control no infectadas.

Inactivación de N^{pro} , tal como se utiliza en esta memoria, significa la prevención o una considerable reducción de la actividad inmunomoduladora probable de N^{pro} por mutación. En una realización preferida, esta mutación evita o reduce considerablemente la interferencia de N^{pro} con la inducción de una respuesta de interferón por parte de las células infestadas, según se describe por Rüggli et al., (2003). En este caso, la inactivación de N^{pro} permitiría a la célula montar una respuesta normal de interferón.

El término "glicoproteínas E^{ms} diméricas" significa un homodímero de dos monómeros de glicoproteínas E^{ms}. Debe tenerse en cuenta que los dos monómeros de la glicoproteína E^{ms} que constituyen el homodímero pueden comprender un cierto nivel de diversidad de secuencia dentro de su secuencia de aminoácidos. En este contexto, "un cierto nivel de diversidad de secuencia" hará referencia a que los monómeros que constituyen el homodímero muestran una homología de secuencia de al menos 80%, preferiblemente 90%, más preferiblemente 95%, incluso más preferiblemente 98% con respecto a la secuencia de aminoácidos de la región del gen de E^{ms}.

La expresión "glicoproteína E^{ms} no dimérica" hará referencia, pero sin limitación, a una glicoproteína E^{ms} que no puede formar una cantidad detectable de homodímero con una segunda glicoproteína E^{ms}. Preferiblemente, la expresión "glicoproteína E^{ms} no dimérica" hará referencia, pero sin limitación, a una glicoproteína E^{ms} que no puede formar ningún homodímero con una segunda glicoproteína E^{ms}.

"Señal de procesamiento", tal como se utiliza en esta memoria, se refiere a una sustancia que asegura la generación de un extremo N funcional de la proteína C del pestivirus, preferiblemente del BVDV, en particular una sustancia seleccionada del grupo de ubiquitina, LC3, SUMO-1, NEDD8, GATE-16 y GABA(A)RAP. También proteasas seleccionadas del grupo de inteína, picornavirus 3C, caridovirus 2A y p15 del virus de la enfermedad hemorrágica del conejos se consideran "señales de procesamiento", tal como se utilizan en esta memoria. De manera similar, en el término "señal de procesamiento" se incluyen proteínas 2A de aftovirus o secuencias relacionadas que promueven la expresión de dos proteínas separadas por discontinuidad de la traducción. Cualquier otra señal similar de procesamiento conocida por los especialistas que asegure la generación de un extremo N funcional de la proteína C debe estar también comprendida en la expresión "señal de procesamiento".

"Proteína C", "proteína C" o "proteína-C", tal como se utiliza en esta memoria, se refiere a un componente estructural del virión del pestivirus (Thiel et al., 1991). La "proteína C" es la proteína de la cápsida del núcleo de pestivirus. Dicho término, dependiendo del contexto, también puede referirse a la "Proteína C" con uno o varios intercambios de aminoácidos que resultan de la mutación de la secuencia de nucleótidos codificante.

Un "fragmento" de acuerdo con la invención es cualquier subunidad de una

molécula de polinucleótido de acuerdo con la invención, es decir cualquier subconjunto. Para el ADN, dicho fragmento se caracteriza por ser más corto que el ADN que cubre el genoma viral de longitud completa.

Una "variante funcional" de la molécula de nucleótido de acuerdo con la invención es una molécula de nucleótido que posee una actividad biológica (ya sea funcional o estructural) que es esencialmente similar a la molécula de nucleótido de acuerdo con la invención. La expresión "variante funcional" también incluye "un fragmento", "una variante funcional", "variante basada en el código degenerativo de los ácidos nucleicos" o "derivado químico". Una "variante funcional" de este tipo puede, p. ej., portar uno o varios cambios, deleciones o inserciones de nucleótidos. Dicha variante funcional conserva, al menos en parte, su actividad biológica, p.ej. la función en calidad de un clon infeccioso o una cepa de vacuna, o incluso exhibe una actividad biológica mejorada. "Posee una actividad biológica que es esencialmente similar" significa, con relación a los pestivirus provistos de la misma, por ejemplo, que dicho pestivirus está atenuado de una manera como la descrita en esta memoria y da como resultado un virus no patógeno adecuado para la producción del virus vivo atenuado, que pierde capacidad de atravesar la placenta, pero que media en una respuesta inmune después de la vacunación.

Una "variante basada en la naturaleza degenerativa del código genético" es una variante que resulta del hecho de que un determinado aminoácido puede estar codificado por varios tripletes diferentes de nucleótidos. Dicha variante conserva, al menos en parte, su actividad biológica, o incluso exhibe una actividad biológica mejorada.

Una molécula es "esencialmente similar" a otra molécula si ambas moléculas tienen secuencias de nucleótidos o una actividad biológica esencialmente similares. Así, siempre que dos moléculas posean una actividad similar se las considera variantes, ya que ese término se utiliza en esta memoria si la secuencia de nucleótidos no es idéntica, y dos moléculas que tienen una secuencia similar de nucleótidos se consideran variantes, ya que ese término se utiliza en esta memoria incluso si la actividad biológica no es idéntica.

Una mutación, tal como se utiliza en esta memoria, se refiere a modificaciones en las moléculas de ácidos nucleicos que codifican las proteínas / aminoácidos de acuerdo con la invención. Dichas mutaciones se refieren, pero no están limitadas a sustituciones (reemplazo de uno o varios nucleótidos/pares de bases), deleciones (eliminación de uno o varios nucleótidos/pares de bases), y/o

8

inserciones (adición de uno o varios nucleótidos/pares de bases). Tal como se utiliza en esta memoria, la mutación puede ser una mutación sencilla o varias mutaciones, por lo tanto, a menudo se utiliza el término "mutación(es)" y se refiere tanto a una mutación sencilla como a varias mutaciones. Dichas mutaciones
5 incluyen, pero no se limitan a mutaciones puntuales (mutaciones de un solo nucleótido) o mutaciones mayores, donde, p. ej., partes de las moléculas de ácido nucleico codificantes están suprimidas, sustituidas y/o está insertado un ácido nucleico codificador adicional. Dichas mutaciones pueden dar como resultado un polipéptido expresado modificado, debido al cambio en la secuencia codificante. Se
10 desean polipéptidos modificados de este tipo, tal como se recoge en la descripción de la invención según figura más abajo.

El término "vacuna", tal como se utiliza en esta memoria, se refiere a una composición farmacéutica que comprende al menos un componente inmunológicamente activo que induce una respuesta inmunológica en un animal y,
15 posible, pero no necesariamente uno o más componentes adicionales que refuerzan la actividad inmunológica de dicho componente activo. Una vacuna puede comprender, adicionalmente, componentes adicionales típicos de las composiciones farmacéuticas. El componente inmunológicamente activo de una vacuna puede comprender partículas de virus completas, ya sea en su forma
20 original o como partículas atenuadas en una denominada vacuna viva modificada (VVM) o partículas inactivadas por métodos apropiados en una denominada vacuna muerta (VM). En otra forma, el componente inmunológicamente activo de una vacuna puede comprender elementos apropiados de dichos organismos (vacunas subunidad), donde estos elementos se generan destruyendo la partícula completa o
25 los cultivos en desarrollo que contienen partículas de este tipo y, opcionalmente, subsiguientes etapas de purificación que proporcionan la o las estructuras deseadas, o por procesos de síntesis que incluyen una manipulación apropiada mediante el uso de un sistema adecuado, basado, por ejemplo, en bacterias, insectos, mamíferos u otras especies más, opcionalmente, procesos de aislamiento y purificación subsiguientes, o por inducción de dichos procesos de síntesis en el
30 animal que necesita una vacuna mediante la incorporación directa de material genético utilizando composiciones farmacéuticas adecuadas (vacunación con polinucleótidos). Una vacuna puede comprender uno o simultáneamente más de uno de los elementos descritos anteriormente. El término "vacuna", tal como se
35 entiende en esta memoria, es una vacuna para uso veterinario que comprende

sustancias antigénicas y se administra con el fin de inducir una inmunidad específica y activa frente a una enfermedad provocada por una infección por pestivirus, preferiblemente por una infección por BVDV. Los pestivirus atenuados, en particular el BVDV atenuado tal como se describe en esta memoria, confieren
5 una inmunidad activa que puede ser transferida pasivamente a través de anticuerpos maternos contra los inmunógenos que contiene y algunas veces también contra organismos antigénicamente relacionados. Una vacuna de la invención se refiere a una vacuna según se define antes, donde un componente inmunológicamente activo es un BVDV o de origen pestiviral o derivado de una
10 secuencia de nucleótidos que tiene una homología mayor que 70% con cualquier secuencia de pestivirus conocida (sentido o antisentido).

La expresión "vacuna viva" se refiere a una vacuna que comprende un componente activo vivo, en particular un componente activo viral vivo.

Componentes adicionales para reforzar la respuesta inmunitaria son
15 constituyentes a los que habitualmente se les alude como "adyuvantes", tales como, p. ej., hidróxido de aluminio, aceite mineral u otros aceites o moléculas auxiliares añadidas a la vacuna o generadas por el cuerpo tras la respectiva inducción por componentes adicionales de este tipo, tales como, pero no limitados a interferones, interleuquinas o factores de crecimiento.

20 Una "composición farmacéutica" consiste esencialmente en uno o más ingredientes capaces de modificar funciones fisiológicas, p. ej. funciones inmunológicas del organismo a los que se les administra, o de organismos que viven en o sobre el organismo. El término incluye, pero no se limita a antibióticos o antiparasitarios, así como otros constituyentes habitualmente utilizados para
25 conseguir otros determinados objetivos, pero no limitados a rasgos de procesamiento, esterilidad, estabilidad, capacidad de administrar la composición por las vías entérica o parenteral, tales como oral, intranasal, intravenosa, intramuscular, subcutánea, intradérmica u otra vía adecuada, tolerancia tras la administración y propiedades de liberación controlada. Un ejemplo no limitante de
30 una composición farmacéutica de este tipo, sólo proporcionado para fines demostrativos, podría prepararse como sigue: Un sobrenadante de un cultivo celular infectado se mezcla con un estabilizador (p. ej. espermidina y/o BSA (albúmina de suero bovino)) y la mezcla se liofiliza subsiguientemente o se deshidrata por otros métodos. Antes de la vacunación, dicha mezcla se rehidrata en
35 solución acuosa (por ejemplo, solución salina PBS (solución salina tamponada con

fosfato)) o soluciones no acuosas (por ejemplo, emulsión de aceite, adyuvante basado en aluminio).

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

La solución al problema técnico anterior se consigue por la descripción y las
5 realizaciones caracterizadas en las reivindicaciones.

Como se ha mencionado anteriormente, al menos para el CSFV se ha demostrado que la última cisteína C-terminal de la glicoproteína E^{ms} está implicada en la formación de un homodímero de dos monómeros de la glicoproteína E^{ms} . Una sustitución de esta última cisteína C-terminal por serina (sustitución cisteína/serina)
10 produce un pestivirus que ya no puede formar homodímeros de la glicoproteína E^{ms} (van Gennip et al., 2005). Ahora se ha descubierto que, sorprendentemente, un pestivirus que carece de la capacidad de formar homodímeros de la glicoproteína E^{ms} también es apatógeno para su hospedador. Por consiguiente, los pestivirus que carecen de la capacidad de formar homodímeros de la glicoproteína E^{ms} son
15 candidatos bien atenuados y adecuados para una vacuna viva modificada para la profilaxis y/o tratamiento de animales contra una infección por pestivirus (véanse más detalles en la sección de ejemplos). Por lo tanto, un aspecto de la presente solicitud de patente se refiere a un pestivirus atenuado recombinante, donde dicho pestivirus atenuado no produce una glicoproteína E^{ms} dimérica. Preferiblemente,
20 este pestivirus se selecciona entre el grupo consistente en CSFV, BVDV y BDV, incluyendo cualquier subtipo de cualquiera de estos pestivirus.

De acuerdo con otro aspecto, el pestivirus que carece de la capacidad de formar homodímeros de la glicoproteína E^{ms} puede establecerse por técnicas de bioingeniería recombinante. Por ejemplo, una delección o sustitución de al menos
25 una cisteína en la posición de aminoácido 438 del pestivirus CSFV (de acuerdo con la SEC ID N°:1 como se muestra de una manera ilustrativa) produce un pestivirus CSFV atenuado recombinante que carece de la capacidad de formar homodímeros de E^{ms} , porque dicha glicoproteína E^{ms} ya no puede formar enlaces disulfuro intermoleculares entre dos monómeros de E^{ms} . Con respecto al pestivirus BVDV
30 (tipo 1 y/o 2), una delección o sustitución de al menos la cisteína en la posición de aminoácido 441 del pestivirus BVDV (de acuerdo con la SEC ID N°:4 (BVDV-1) o la SEC ID N°:7 (BVDV de tipo 2) como se muestra de una manera ilustrativa) produce un pestivirus BVDV atenuado recombinante que carece de la capacidad de formar homodímeros de E^{ms} . Con respecto a BDV, una delección o sustitución de al menos
35 la cisteína en la posición de aminoácido 439 del pestivirus BDV (de acuerdo con la

84

SEC ID N°: 10 como se muestra de una manera ilustrativa) produce un pestivirus BDV atenuado recombinante que carece de la capacidad de formar homodímeros de E^{ms}. Son sustituciones preferidas sustituciones cisteína/serina. Sin embargo, también está dentro del alcance de la presente invención cualquier otra sustitución
5 de la última cisteína C-terminal dentro de la glicoproteína E^{ms} (por ejemplo, Cys438 de CSFV, Cys441 de BVDV de tipo 1 ó 2, Cys439 de BDV).

El elemento clave de la presente invención es proporcionar un pestivirus que ya no pueda formar homodímeros de la glicoproteína E^{ms}. La formación de homodímeros puede prevenirse por una delección o sustitución de al menos la última
10 cisteína C-terminal dentro de la glicoproteína E^{ms} como se ha descrito anteriormente, porque cualquiera de estos pestivirus ya no puede formar enlaces disulfuro intermoleculares entre dos monómeros de glicoproteína E^{ms}. Aparte de la delección o sustitución de la última cisteína C-terminal de la glicoproteína E^{ms}, la homodimerización entre dos monómeros de la glicoproteína E^{ms} también puede
15 inhibirse por una modificación del entorno aminoacídico de la última cisteína C-terminal de la glicoproteína E^{ms}, si esta modificación conduce, por ejemplo, a un cambio de la carga y/o la conformación del entorno directo de la última cisteína C-terminal de tal manera que ya no puedan formarse enlaces disulfuro intermoleculares. Por ejemplo, una inserción, delección o sustitución de la prolina
20 próxima a la última cisteína C-terminal puede cambiar la conformación de la glicoproteína E^{ms} de tal manera que la última cisteína C-terminal de la glicoproteína E^{ms} ya no quede expuesta de tal manera que pueda formar enlaces disulfuro intermoleculares con una segunda glicoproteína E^{ms}. Además, las modificaciones del entorno de cisteína que tienen como resultado una fuerte polaridad positiva o
25 negativa de dicho entorno (por ejemplo, por inserción o sustitución por aminoácidos cargados positivamente tales como arginina, lisina y/o histidina; por inserción o sustitución por aminoácidos cargados negativamente tales como aspartato o glutamato) también podrían inhibir la formación de enlaces disulfuro intermoleculares entre dos glicoproteínas E^{ms}. De esta manera, la presente
30 invención no sólo se refiere a pestivirus atenuados recombinantes, donde la última cisteína C-terminal de dicha glicoproteína E^{ms} se ha delecionado o sustituido por un resto distinto de una cisteína, sino que también se refiere a cualquier pestivirus atenuado modificado, donde la formación de homodímeros de la glicoproteína E^{ms} de dicho pestivirus se inhibe (en general) por una delección, inserción o
35 modificación. Preferiblemente, dicha modificación se introduce cerca de la última

85.

cisteína C-terminal de la glicoproteína E^{ms}, preferiblemente dicha modificación afecta a los aminoácidos entre las posiciones de aminoácido 410 y 470, preferiblemente de 420 a 460. Un especialista en la técnica puede modificar la secuencia codificante de un pestivirus de tal forma que el pestivirus ya no pueda
5 formar ningún dímero de glicoproteína E^{ms} por un trabajo rutinario. La publicación de van Gennip et al., (2005) enseña a un especialista en la técnica cómo puede estimar la dimerización de la glicoproteína E^{ms}.

De esta manera, un aspecto de la presente invención se refiere a un pestivirus atenuado recombinante, donde dicho pestivirus atenuado no produce una
10 glicoproteína E^{ms} dimérica.

De acuerdo con otro aspecto, el extremo carboxi de la glicoproteína E^{ms} de dicho pestivirus atenuado está modificado por una delección, inserción o sustitución.

De acuerdo con otro aspecto, al menos el último resto de cisteína C-terminal de la glicoproteína E^{ms} de dicho pestivirus atenuado se ha delecionado o sustituido
15 por un resto aminoacídico que no es Cys.

De acuerdo con otro aspecto, está delecionado al menos el último resto de cisteína de la glicoproteína E^{ms} de dicho pestivirus atenuado.

De acuerdo con otro aspecto, dicho pestivirus atenuado se selecciona entre el grupo consistente en CSFV, BVDV de tipo 1 y/o 2, y BDV.

20 De acuerdo con otro aspecto, dicho pestivirus atenuado es un pestivirus CSF.

De acuerdo con otro aspecto, al menos el resto de cisteína en la posición de aminoácido 438 de acuerdo con la SEC ID N°: 1 de la glicoproteína E^{ms} de dicho CSFV atenuado se ha delecionado o sustituido por un resto distinto de cisteína.

25 De acuerdo con otro aspecto, dicho pestivirus atenuado es un pestivirus BVD de tipo 1 y/o de tipo 2.

De acuerdo con otro aspecto, al menos el resto de cisteína en la posición de aminoácido 441 de acuerdo con la SEC ID N°: 4 (BVDV de tipo 1) o la SEC ID N°:7 (BVDV de tipo 2) de la glicoproteína E^{ms} de dicho BVDV atenuado se ha
30 delecionado o sustituido por un resto distinto de cisteína.

De acuerdo con otro aspecto, dicho pestivirus atenuado es un pestivirus BDV.

De acuerdo con otro aspecto, al menos el resto de cisteína en la posición de aminoácido 439 de acuerdo con la SEC ID N°: 10 de la glicoproteína E^{ms} de dicho
35 BDV atenuado se ha delecionado o sustituido por un resto distinto de cisteína.

En el documento WO 99/64604 se describe que la inactivación de la actividad RNasa que reside dentro de E^{ms} también produce un pestivirus apatógeno atenuado que puede usarse como vacuna viva modificada. De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, las dos modificaciones pueden combinarse, lo cual daría como resultado un pestivirus atenuado, donde la actividad RNasa que reside dentro de la E^{ms} se inactiva por una delección, inserción o sustitución y que no es capaz de formar ningún dímero de E^{ras} . Son modificaciones adecuadas de la glicoproteína E^{ms} que tienen como resultado glicoproteínas E^{ms} negativas para RNasa, por ejemplo, las sustituciones/delecciones individuales: S298G, H300K, H300L, H300R, H300del, W303G, P304del, E305A, C308G, R343G, E345del, W346G, K348A, H349K, H349L, H349del, H349Q, H349SV (mutación H349S e inserción de V), K348R, W351P, W351G, W351L, W351K, W351H; las sustituciones/delecciones dobles: H300L/H349L, K348del/H349del, H349del/G350del, E345del/H349del, W303G/E305A, H300K/H349K, H300K/H349L y las delecciones triples: L299del/H300del/G300del, K348del/H349del/G350del. La numeración está de acuerdo con la secuencia de aminoácidos publicada de CP7 de BVDV para todos los mutantes listados anteriormente (los números indicados menos 3 corresponderían a los restos equivalentes de la secuencia de aminoácidos de Alfort/Tübingen de CSFV) Todos los mutantes indicados anteriormente se ensayaron al menos como los mutantes CSFV o BVDV respectivos. Por ejemplo, por el documento WO 99/64604, que se incorpora en esta memoria en su totalidad, se proporcionan mutantes adecuados de la glicoproteína de pestivirus E^{ms} .

El supuesto sitio activo de la RNasa se representa por las secuencias conservadas de E^{ms} SLHGIWPEKICTG y/o LQRHEWNKHGWCNWFHIEPW (secuencias de la proteína New York93 de BVDV-2 aquí indicada de una manera ejemplar; cambios menores se pueden encontrar, posiblemente, en otras secuencias de pestivirus, pero la identidad del motivo resultará siempre obvia para un experto en el sector. Como ejemplo, las correspondientes secuencias de aminoácidos de CP7 de BVDV-1 serían SLHGIWPEKICTG y/o LQRHEWNKHGWCNWFHIEPW, y las de Alfort/Tübingen de BVDV SLHGIWPEKICKG y/o LQRHEWNKHGWCNWFHIDPW). Así, preferiblemente, la invención se refiere, además, a un BVDV de acuerdo con la invención, donde dicha o dichas mutaciones en la secuencia codificante de la glicoproteína E^{ms} están situadas en la secuencia de nucleótidos que codifica la secuencia de E^{ms} conservada SLHGIWPEKICTG y/o LQRHEWNKHGWCNWFHIEPW. Estas

87

secuencias representan el sitio activo putativo de la RNasa. Las secuencias SLHWIWPEKIC y RHEWNKHGWCNW del sitio activo putativo de E^{ms} están incluso más conservadas entre los pestivirus.

Por la solicitud de patente internacional WO2005/111201 se sabe que los pestivirus atenuados por una modificación dentro de la glicoproteína E^{ms} así como en la proteína N^{pro} muestran un mayor nivel de seguridad en términos de la prevención de las infecciones fetales. Por lo tanto, de acuerdo con otro aspecto, la presente invención también se refiere a pestivirus atenuados, donde dichos pestivirus atenuados no producen una glicoproteína E^{ras} dimérica y tienen al menos una mutación en la proteína N^{pro}, donde dicha mutación en la proteína N^{pro} conduce a la inactivación de dicha proteína N^{pro}. Preferiblemente, este pestivirus se selecciona entre el grupo consistente en CSFV, BVDV y BDV, incluyendo cualquier subtipo de cualquiera de estos pestivirus.

La inactivación de la N^{pro} se consigue en pestivirus, en particular BVDV de la fórmula especificada descrita más en detalle más abajo, donde están presentes entre 0 y todos los aminoácidos de N^{pro}; y está presente o ausente ubiquitina o LC3 u otra secuencia que sirva como señal de procesamiento (por ejemplo SUMO-1, NEDD8, GATE-16, GABA(A)RAP, o proteasas tales como, por ejemplo, Inteína, picomavirus 3C, caridovirus 2A, o p15 del virus de la enfermedad hemorrágica de conejo, o secuencias tales como aftovirus 2A que conducen a una traducción discontinua). En el caso de que esté presente una señal de procesamiento, la secuencia codificante de la señal de procesamiento está insertada en o cerca del extremo C-terminal de la proteína N^{pro} (parte restante de la misma). Sólo en el caso de que esté presente una señal de procesamiento, puede estar presente cualquier número de aminoácidos que codifican N^{pro} (= aminoácidos de N^{pro}). En el caso de que no esté insertada ninguna señal de procesamiento, puede estar presente un máximo de 12 aminoácidos, preferiblemente aminoácidos amino-terminales, de N^{pro}, debiéndose suprimir los restantes aminoácidos. Además, mutaciones distintas de las de E^{ms} según se describen antes (al menos una de las cuales debe estar presente en el pestivirus, en particular en BVDV de acuerdo con la invención), las restantes secuencias del pestivirus, en particular BVDV, pueden permanecer sin modificar, es decir no están mutadas, o pueden también tener mutaciones próximas al extremo N-terminal de la proteína C. Un cierto número de realizaciones más específicas según se describen más abajo, ejemplifican esto.

Así, la invención se refiere a un pestivirus, en particular a BVDV de acuerdo

con la invención, donde dicha o dichas mutaciones en la secuencia codificante de N^{pro} conducen a una poliproteína codificada, según se caracteriza por la siguiente fórmula:

$$[N^{pro}]_x-[PS]_y-[C-term]$$

5 y donde:

[N^{pro}] se refiere a la porción N^{pro} de dicha poliproteína, donde "x" representa el número de aminoácidos de la N^{pro} presente en la poliproteína;

[PS] se refiere a una señal de procesamiento seleccionada de: ubiquitina, LC3, SUMO-1, NEDD8, GATE-16 o GABA(A)RAP) o proteasas tales como, p. ej.,
 10 inteína, picornavirus 3C, caridovirus 2A, o p15 del virus de la enfermedad hemorrágica del conejo, o cualquier señal de procesamiento conocida por una persona especialista que asegure la generación de un N-terminal funcional de la proteína C. "Y" puede ser = 0, lo que significa que no está presente una señal de procesamiento (= PS está ausente), o "Y" puede ser = 1, lo que significa que está
 15 presente una señal de procesamiento (= PS presente).

[C-term] se refiere al pestivirus completo, en particular a la poliproteína completa de BVDV, excepto N^{pro}, pero que incluye la proteína (C) de la cápsida y cualquier otra proteína presente en la poliproteína del pestivirus, en particular en la poliproteína de BVDV, incluida la NS5B carboxi-terminal. Preferiblemente, la
 20 glicoproteína E^{ms} en [C-term] está mutada, de modo que está inactivada la actividad RNasa que reside en la glicoproteína E^{ms}. La expresión "cualquier otra proteína presente en la poliproteína de pestivirus /poliproteína de BVDV" se refiere a E^{ms}, E1, E2, p7, NS2, NS3, NS4A, NS4B y NS5A, donde la glicoproteína E^{ms} está mutada, preferiblemente según se describe en esta memoria (véase antes), de
 25 manera que está inactivada la actividad RNasa que reside en la glicoproteína E^{ms}. Preferiblemente, el pestivirus, en particular el BVDV de acuerdo con la invención tiene una proteína C que no está mutada con la excepción del aminoácido en la posición 2 que se cambia de D a N. Por lo tanto, [C-term*] es igual que [C-term] pero con una mutación en la posición 2 de la proteína C (N en lugar de D);

30 si "y" es = 0 (significa que no está presente [PS]), entonces "x" es 0 a 12, (significa que no está presente un aminoácido específico de N^{pro} ni 1 a 12 aminoácidos de N^{pro}, preferiblemente del extremo N de N^{pro});

si "y" es = 1 (significa que está presente [PS]), entonces "x" es 0 a 168; (significa que no está presente un aminoácido específico de N^{pro} ni 1 a todos los
 35 168 aminoácidos de N^{pro}, preferiblemente del extremo N de N^{pro}).

También más preferiblemente, la invención se refiere a un pestivirus, en particular a BVDV de acuerdo con la invención, donde dicha o dichas mutaciones en la secuencia codificante de N^{pro} conducen a una poliproteína codificada, según se caracteriza por la siguiente fórmula:

5
$$[N^{pro}]_1-[PS]_0[C-term]$$

y donde las definiciones son como se han definido anteriormente.

Más adelante se describe un ejemplo específico en el que la metionina N-terminal va seguida de la proteína C y cualquier otra proteína presente en la poliproteína incluyendo el NS5B carboxi terminal. Por lo tanto, más preferiblemente,
 10 la invención se refiere a un pestivirus, en particular a BVDV de acuerdo con la invención, donde dicha o dichas mutaciones en la secuencia codificante de N^{pro} conducen a una poliproteína codificada, según se caracteriza por la siguiente fórmula:

$$M[C-term].$$

15 y donde las definiciones son como se han definido anteriormente.

También más preferiblemente, la invención se refiere a un pestivirus, en particular a BVDV de acuerdo con la invención, donde dicha o dichas mutaciones en la secuencia codificante de N^{pro} conducen a una poliproteína codificada, según se caracteriza por la siguiente fórmula:

20
$$[N^{pro}]_3-[PS]_0[C-term]$$

y donde las definiciones son como se han definido anteriormente.

Se describe a continuación un ejemplo específico de BVDV, donde a la metionina N-terminal le sigue la secuencia EL de N^{pro} y la proteína C y cualquier otra proteína presente en la poliproteína incluyendo la NS5B carboxi-terminal. Por lo
 25 tanto, lo más preferiblemente, la invención se refiere a un BVDV de acuerdo con la invención, donde dicha o dichas mutaciones en la secuencia codificante de N^{pro} conducen a una poliproteína codificada, según se caracteriza por la siguiente fórmula:

$$MEL-[C-term]$$

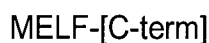
30 y donde las definiciones son como se han definido anteriormente.

También más preferiblemente, la invención se refiere a un pestivirus, en particular a BVDV de acuerdo con la invención, donde dicha o dichas mutaciones en la secuencia codificante de N^{pro} conducen a una poliproteína codificada, según se caracteriza por la siguiente fórmula:

35
$$[N^{pro}]_4-[PS]_0[C-term]$$

y donde las definiciones son como se han definido anteriormente.

Se describe a continuación un ejemplo específico de BVDV, donde a la metionina N-terminal le sigue la secuencia ELF de N^{pro} y la proteína C y cualquier otra proteína presente en la poliproteína incluyendo la NS5B carboxi-terminal. Por lo tanto, lo más preferiblemente, la invención se refiere a un BVDV de acuerdo con la invención, donde dicha o dichas mutaciones en la secuencia codificante de N^{pro} conducen a una poliproteína codificada, según se caracteriza por la siguiente fórmula:



10 y donde las definiciones son como se han definido anteriormente.

También más preferiblemente, la invención se refiere a un pestivirus, en particular a BVDV de acuerdo con la invención, donde dicha o dichas mutaciones en la secuencia codificante de N^{pro} conducen a una poliproteína codificada, según se caracteriza por la siguiente fórmula:



y donde las definiciones son como se han definido anteriormente.

Más abajo se describe un ejemplo específico de BVDV, donde a la metionina N-terminal le sigue la secuencia de N^{pro} ELFSN y la proteína C y cualquier otra proteína presente en la poliproteína, incluida la NS5B carboxi-terminal. Por lo tanto, lo más preferiblemente, la invención se refiere a un BVDV de acuerdo con la invención, donde dicha o dichas mutaciones en la secuencia codificante de N^{pro} conducen a una poliproteína codificada, según se caracteriza por la siguiente fórmula:



25 donde las definiciones son como se han definido anteriormente.

También más preferiblemente, la invención se refiere a un pestivirus, en particular a BVDV de acuerdo con la invención, donde dicha o dichas mutaciones en la secuencia codificante de N^{pro} conducen a una poliproteína codificada, según se caracteriza por la siguiente fórmula:



y donde las definiciones son como se definen anteriormente, excepto por el hecho de que está cambiada la parte amino-terminal de la proteína C.

Más adelante se describe un ejemplo específico de BVDV, donde la metionina N-terminal va seguida de la secuencia de N^{pro} ELF y en la secuencia de la proteína C, el aminoácido en la posición 2 cambia de D a N. Por lo tanto, la

35

secuencia de la proteína C amino terminal es SNEGSK... en lugar de SDEGSK. Por lo tanto, lo más preferiblemente, la invención se refiere a un BVDV de acuerdo con la invención, donde dicha o dichas mutaciones en la secuencia codificante de N^{pro} conducen a una poliproteína codificada, según se caracteriza por la siguiente fórmula:

$$\text{MELF-[C-term]*},$$

donde en la proteína C, el aminoácido en la posición 2 cambia de D a N, y donde las definiciones son como se han definido anteriormente.

También más preferiblemente, la invención se refiere a un pestivirus, en particular a BVDV de acuerdo con la invención, donde dicha o dichas mutaciones en la secuencia codificante de N^{pro} conducen a una poliproteína codificada, según se caracteriza por la siguiente fórmula:

$$[\text{N}^{\text{pro}}]_x\text{-[PS]}_1\text{-[C-term]},$$

donde las definiciones son como se han definido anteriormente,

y donde PS es cualquiera de los PS descritos anteriormente, preferiblemente seleccionados del grupo de ubiquitina o LC3.

Se describe más abajo un ejemplo específico de BVDV, donde a la metionina N-terminal le siguen cualquiera de los 21 ó 28 aminoácidos de N^{pro}, ubiquitina o LC3 y la proteína C. Por lo tanto, lo más preferiblemente, la invención se refiere a un BVDV de acuerdo con la invención, donde dicha o dichas mutaciones en la secuencia codificante de N^{pro} conducen a una poliproteína codificada, según se caracteriza por la siguiente fórmula:

$$[\text{N}^{\text{pro}}]_{22}\text{-[PS]}_1\text{-[C-term]}, \text{ donde preferiblemente, la PS es ubiquitina o LC3 o}$$

$$[\text{N}^{\text{pro}}]_{29}\text{-[PS]}_1\text{-[C-term]}, \text{ donde preferiblemente, la PS es ubiquitina o LC3.}$$

Ubiquitina es una proteína celular de 76 aminoácidos muy conservada y bien conocida. Entre otras funciones, la ubiquitina es un jugador clave en el catabolismo de proteínas, ya que la conjugación con ubiquitina puede marcar una proteína para la degradación a través del proteosoma. Ubiquitina conjugada con o condensada a otras proteínas a través de la glicina carboxi-terminal puede ser separada por escisión por parte de proteasas celulares específicas de ubiquitina. Así, la fusión de una proteína al extremo carboxi de ubiquitina darán como resultado, habitualmente, una escisión proteolítica definida de la proteína de fusión en sus componentes cuando se expresa en una célula.

LC3 (proteínas de cadena ligera 3 asociadas a los microtúbulos) representa una proteína celular de 125 aminoácidos que cumple una diversidad de funciones

92

(longitud dada para LC3 bovina). Recientemente, se ha definido un papel fundamental de la proteína en la autofagia. Durante este proceso, LC3 es activada por la escisión carboxi-terminal. Con ello, se genera un nuevo extremo carboxi que consiste en glicina. LC3 se conjuga luego, a través de la glicina carboxi-terminal, a fosfatidiletanolamina presente en las membranas de vesículas autofágicas. Debido a este proceso, una proteína condensada al extremo carboxi de LC3 se separará por escisión por parte de una proteasa celular en una posición definida.

También más preferiblemente, la invención se refiere a un pestivirus, preferiblemente a BVDV de acuerdo con la invención, donde dicha o dichas mutaciones en la secuencia codificante de N^{pro} conducen a una poliproteína codificada, según se caracteriza por la siguiente fórmula, seleccionadas del grupo de:

- [N^{pro}]₂-[PS]_y-[C-term] y preferiblemente ME-[PS]_y-[C-term];
- [N^{pro}]₅-[PS]_y-[C-term] y preferiblemente MELFS-[PS]_y-[C-term];
- [N^{pro}]₇-[PS]_y-[C-term] y preferiblemente MELFSNE-[PS]_y-[C-term];
- [N^{pro}]₈-[PS]_y-[C-term] y preferiblemente MELFSNEL-[PS]_y-[C-term];
- [N^{pro}]₉-[PS]_y-[C-term] y preferiblemente MELFSNELL-[PS]_y-[C-term];
- [N^{pro}]₁₀-[PS]_y-[C-term] y preferiblemente MELFSNELLY-[PS]_y-[C-term];
- [N^{pro}]₁₁-[PS]_y-[C-term] y preferiblemente MELFSNELLYK-[PS]_y-[C-term]; y
- [N^{pro}]₁₂-[PS]_y-[C-term] y preferiblemente MELFSNELLYKT-[PS]_y-[C-term]

y donde las definiciones son como se han definido anteriormente. Las realizaciones preferiblemente descritas se refieren a BVDV.

Lo más preferiblemente, y es 0 (no está presente PS).

De acuerdo con otro aspecto, la invención se refiere a un pestivirus, preferiblemente a BVDV de acuerdo con la invención, donde dicha o dichas mutaciones en la secuencia codificante de N^{pro} conducen a una poliproteína codificada, según se caracteriza por la siguiente fórmula, seleccionadas del grupo de:

- M-[PS]₀-[C-term];
- MEL-[PS]₀-[C-term];
- MELF-[PS]₀-[C-term];
- MELFS-[PS]₀-[C-term];

5 MELFSN-[PS]₀-[C-term];
MELFSNE-[PS]₀-[C-term];
MELFSNEL-[PS]₀-[C-term];
MELFSNELL-[PS]₀-[C-term];
MELFSNELLY-[PS]₀-[C-term];
MELFSNELLYK-[PS]₀-[C-term];
MELFSNELLYKT-[PS]₀-[C-term]

De acuerdo con otro aspecto, la invención se refiere a un pestivirus, preferiblemente a BVDV de acuerdo con la invención, donde dicha o dichas mutaciones en la secuencia codificante de N^{pro} conducen a una poliproteína codificada, según se caracteriza por la siguiente fórmula, seleccionadas del grupo de:

15 MELI-[PS]₀-[C-term].
MELIS-[PS]₀-[C-term];
MELISN-[PS]₀-[C-term];
MELISNE-[PS]₀-[C-term];
MELISNEL-[PS]₀-[C-term];
MELISNELL-[PS]₀-[C-term];
MELISNELLY-[PS]₀-[C-term];
20 MELISNELLYK-[PS]₀-[C-term];
MELISNELLYKT-[PS]₀-[C-term];

De acuerdo con otro aspecto, la invención se refiere a un pestivirus, preferiblemente a BVDV de acuerdo con la invención, donde dicha o dichas mutaciones en la secuencia codificante de N^{pro} conducen a una poliproteína codificada, según se caracteriza por la siguiente fórmula, seleccionadas del grupo de:

30 MELIT-[PS]₀-[C-term];
MELITN-[PS]₀-[C-term];
MELITNE-[PS]₀-[C-term];
MELITNEL-[PS]₀-[C-term];
MELITNELL-[PS]₀-[C-term];
MELITNELLY-[PS]₀-[C-term];
MELITNELLYK-[PS]₀-[C-term];
MELITNELLYKT-[PS]₀-[C-term];

35 Otro aspecto importante de la invención descrita en esta memoria son

composiciones inmunogénicas que comprenden un pestivirus, en particular un BVDV de acuerdo con la invención y una solución. El especialista conoce componentes adicionales que pueden estar contenidos en dicha composición (véase también Remington's Pharmaceutical Sciences. (1990). 18ª ed. Mack Publ., Easton). El especialista puede utilizar soluciones estériles inyectables conocidas, fisiológicamente aceptables. Para preparar una solución lista para el uso para inyección parenteral o infusión, están fácilmente disponibles soluciones isotónicas acuosas, tales como, p. ej., solución salina o correspondientes soluciones de proteínas en el plasma. Las composiciones farmacéuticas pueden estar presentes en forma de liofilizados o preparaciones secas, las cuales se pueden reconstituir con una solución inyectable conocida, directamente antes del uso bajo condiciones estériles, p. ej. en forma de un kit de partes.

La preparación final de las composiciones inmunogénicas de la presente invención se preparan, p. ej., para inyección, mezclando dicho pestivirus, preferiblemente BVDV de acuerdo con la invención con una solución estéril fisiológicamente aceptable, de manera que se puede suplementar con sustancias de soporte y/o aditivos conocidos (p. ej. albúmina de suero, dextrosa, bisulfito de sodio, EDTA). Dicha solución se puede basar en un disolvente fisiológicamente aceptable, p. ej. una solución acuosa entre pH 7 y 8. El pH se puede estabilizar por un tampón farmacéuticamente aceptable. La solución también puede contener agentes estabilizadores adicionales, tales como un detergente, tal como Tween 20, albúmina de suero, tal como BSA (albúmina de suero bovina), ácido ascórbico y/o espermidina. La composición también puede comprender adyuvantes, p. ej. hidróxido de aluminio, aceites minerales u otros aceites o moléculas auxiliares añadidas a la vacuna o generadas por el cuerpo después de la respectiva inducción por componentes adicionales de este tipo, tales como, pero no limitados a interferones, interleuquinas o factores de crecimiento.

Por ejemplo, en una composición inmunogénica de acuerdo con la invención, el pestivirus, en particular el BVDV puede estar disuelto en:

30	<i>Pestivirus (preferiblemente BVDV)</i>	<i>10² – 10⁸ TCID₅₀</i>
	<i>SGS*</i>	<i>25 % v/v</i>
	<i>Medio de cultivo celular</i>	<i>csp 1 dosis</i>
35	<i>* SGS:</i>	<i>Composición por cada 2 ml</i>

gs

	<i>Sacarosa</i>	<i>75 mg</i>
	<i>Gelatina</i>	<i>20 mg</i>
	<i>Hidróxido de potasio</i>	<i>0,274 mg</i>
	<i>Ácido L- glutámico</i>	<i>0,72 mg</i>
5	<i>Dihidrógeno-fosfato de potasio</i>	<i>0,516 mg</i>
	<i>Fosfato dipotásico</i>	<i>1,254 mg</i>
	<i>Agua para inyección</i>	<i>csp 2 ml</i>

Si la composición inmunogénica se liofiliza o deshidrata primero por otros
10 métodos, entonces, antes de la vacunación, dicha composición se rehidrata en
soluciones acuosas (p. ej. solución salina, STP (solución salina tamponada con
fosfato)) o no acuosas (p. ej. emulsión en aceite (basada en aceite mineral o
basada en aceite vegetal/metabolizable/basado en emulsión sencilla o doble),
basado en aluminio, adyuvante basado en carbómero).

15 La composición inmunogénica de acuerdo con la invención es capaz de
inducir una respuesta inmunogénica en un animal. De manera más preferida, la
composición inmunogénica de acuerdo con la invención es una vacuna. Una
vacuna, según se entiende en esta memoria, comprende un pestivirus, en particular
BVDV de acuerdo con la invención y se define antes (sección "definiciones")

20 De manera más preferida, la composición inmunogénica de acuerdo con la
invención comprende, además, un vehículo o excipiente farmacéuticamente
aceptable. Antes se describen varios vehículos o excipientes. La composición
puede comprender, si está prevista en inyecciones o infusión, sustancias para
preparar soluciones isotónicas, conservantes, tales como p-hidroxibenzoatos,
25 estabilizadores, tales como sales de metales alcalinos de ácido
etilendiaminotetraacético, que posiblemente también contienen emulsionante y/o
dispersante.

La composición inmunogénica según la invención puede aplicarse por vía
oral, intradérmica, intratraqueal o intravaginal. Preferiblemente, la composición se
30 puede aplicar por vía intramuscular o intranasal. En el cuerpo de un animal, puede
resultar ventajoso aplicar las composiciones inmunogénicas, como se han descrito
anteriormente, mediante una inyección intravenosa o por inyección directa en los
tejidos diana. Para la aplicación sistémica, se prefieren las vías intravenosa,
intravascular, intramuscular, intranasal, intraarterial, intraperitoneal, oral o intratecal.
35 Se puede efectuar una aplicación más local por vía subcutánea, intradérmica,

g/b

intracutánea, intracardial, intralobular, intramedular, intrapulmonar o directamente en o cerca del tejido a tratar (tejido conjuntivo, óseo, muscular, nervioso o epitelial).
Dependiendo de la duración y eficacia de tratamiento deseados, las composiciones inmunogénicas de acuerdo con la invención se pueden administrar una o varias
5 veces, también de forma intermitente, por ejemplo sobre una base diaria durante varios días, semanas o meses y en diferentes dosificaciones.

La invención también se refiere al uso de un pestivirus, en particular BVDV de acuerdo con la invención en la fabricación de una vacuna para la profilaxis y el tratamiento de infecciones por pestivirus, en particular de infecciones por BVDV.

10 Otra parte importante de la invención es una molécula de polinucleótido que comprende el ácido nucleico que codifica un pestivirus, en particular un BVDV de acuerdo con la invención, o un fragmento, variante funcional, variante basada en el código degenerativo de ácidos nucleicos, molécula de fusión o un derivado químico del mismo. Preferiblemente, dicha molécula de polinucleótido es ADN. También
15 preferiblemente, dicha molécula de polinucleótido es ARN. En una realización más preferida, dicha molécula de polinucleótido comprende también la secuencia de nucleótidos de una región funcional 5'- y/o 3'-no traducida de un pestivirus, en particular de BVDV.

Hay varias secuencias de nucleótidos conocidas en la técnica que
20 representan la base para la producción de una molécula polinucleotídica que codifica un pestivirus atenuado de acuerdo con la presente invención. A continuación se indican ejemplos de secuencias de ácidos nucleicos de secuencias de tipo silvestre de varios miembros de pestivirus:

25	<u>Virus de la enfermedad de la frontera</u>	
	Cepa BD31	Nº de acceso a NCBI GenBank [U70263]
	Cepa X818	Nº de acceso a NCBI GenBank [AF037405]
	<u>Virus de la diarrea viral bovina 1</u>	
	Cepa NADL	Nº de acceso a NCBI GenBank [AF037405]
30	Cepa Osloss	Nº de acceso a NCBI GenBank [M96687]
	Cepa SD-1	Nº de acceso a NCBI GenBank [M96751]
	Cepa CP7	Nº de acceso a NCBI GenBank [U63479]
	<u>Virus de la diarrea viral bovina 2</u>	
	Cepa 890	Nº de acceso a NCBI GenBank [U18059]
35	Cepa C413	Nº de acceso a NCBI GenBank [AF002227]

92

	Cepa New York'93	Nº de acceso a NCBI GenBank [AF502399]
	<u>Virus de la fiebre porcina clásica</u>	
	Cepa Alfort 187	Nº de acceso a NCBI GenBank [X87939]
	Cepa Alfort-Tübingen	Nº de acceso a NCBI GenBank [J04358]
5	Cepa Brescia	Nº de acceso a NCBI GenBank [M31768]
	Cepa C	Nº de acceso NCBI GenBank [Z46258]

Las mutaciones/modificaciones de acuerdo con la invención relacionadas con la secuencia codificante de N^{pro} y E^{ms} se describen anteriormente con mayor
10 detalle. Poseyendo esta información, un especialista en la técnica es capaz de realizar la fabricación de cualquier polinucleótido/ácido nucleico que codifica un pestivirus de acuerdo con la presente invención. Además, esta persona es capaz de fabricar un pestivirus atenuado de acuerdo con la invención. Un método molecular para introducir una mutación en una secuencia de polinucleótido, la clonación y
15 amplificación de dicho polinucleótido mutado se proporcionan, por ejemplo, por Sambrook et al. 1989 o Ausubel et al. 1994.

Otro aspecto importante de la invención es un método para atenuar un pestivirus que produce un pestivirus de acuerdo con la invención, que comprende modificar la glicoproteína E^{ms} de dicho pestivirus de tal manera que dicho pestivirus
20 atenuado no produzca una glicoproteína E^{ms} dimérica. De acuerdo con otro aspecto, el extremo carboxi de la glicoproteína E^{ms} de dicho pestivirus está modificado por una delección, inserción o sustitución. De acuerdo con otro aspecto, está delecionado al menos el último resto de cisteína C-terminal de la glicoproteína E^{ms} de dicho pestivirus o se ha sustituido por un resto aminoacídico que no es Cys. De
25 acuerdo con otro aspecto, está delecionado al menos el último resto de cisteína C-terminal de la glicoproteína E^{ms} de dicho pestivirus. De acuerdo con otro aspecto, dicho pestivirus se selecciona entre el grupo consistente en CSFV, BVDV de tipo 1 y/o 2, y BDV. De acuerdo con otro aspecto, dicho pestivirus es un pestivirus CSF. De acuerdo con otro aspecto, al menos el resto de cisteína en la posición de
30 aminoácido 438 de acuerdo con la SEC ID Nº: 1 de la glicoproteína E^{ms} de dicho pestivirus CSFV se ha delecionado o sustituido por un resto distinto de cisteína. De acuerdo con otro aspecto, dicho pestivirus es un pestivirus BVD de tipo 1 y/o de tipo 2. De acuerdo con otro aspecto, al menos el resto de cisteína en la posición de aminoácido 441 de acuerdo con la SEC ID Nº: 4 (BVDV de tipo 1) o la SEC ID Nº:7
35 (BVDV de tipo 2) de la glicoproteína E^{ms} de dicho BVDV se ha delecionado o

478

sustituido por un resto distinto de cisteína. De acuerdo con otro aspecto, dicho pestivirus es un pestivirus BD. De acuerdo con otro aspecto, al menos el resto de cisteína en la posición de aminoácido 439 de acuerdo con la SEC ID N°: 10 de la glicoproteína E^{ms} de dicho BDV se ha delecionado o sustituido por un resto distinto de cisteína.

De acuerdo con otro aspecto, la presente invención proporciona un método para atenuar un pestivirus, caracterizado por que la glicoproteína E^{ms} se modifica de tal manera que la actividad RNasa que reside dentro de la E^{ms} se inactiva por una delección, inserción o sustitución, y por que dicho pestivirus no es capaz de formar ningún dímero de E^{ms}. De acuerdo con una realización preferida, dicho pestivirus se selecciona entre el grupo consistente en CSFV, BVDV y BDV, incluyendo cualquier subtipo de los mismos.

De acuerdo con otro aspecto, la presente invención proporciona un método para atenuar un pestivirus, caracterizado por que la glicoproteína E^{ms} se modifica por una delección, inserción o sustitución de tal forma que dicho pestivirus ya no puede formar ningún dímero de E^{ms} y por medio de la modificación de la proteína N^{pro} por una delección, inserción o sustitución de tal forma que la proteína N^{pro} esté inactivada.

De acuerdo con otro aspecto, dicho método comprende las etapas:

- a) transcripción inversa de una secuencia de nucleótidos de pestivirus de tipo silvestre en un ADNc;
- b) clonación de dicho ADNc;
- c) introducción de mutaciones seleccionadas entre el grupo de delecciones, mutaciones de inserción y/o mutaciones de sustitución en dicho ADNc, donde dichas mutaciones están localizadas en la secuencia que codifica la glicoproteína E^{ms}, o la secuencia codificante que codifica la glicoproteína E^{ms} y la proteasa N^{pro},
- d) e incorporación del ADNc en un plásmido o dentro de un virus de ADN capaz de dirigir la transcripción del ADNc de pestivirus en ARN in vitro o después de la infección de células adecuadas.

Otra realización importante de la invención es un método para el tratamiento de enfermedades causadas por un pestivirus, en el que un pestivirus de acuerdo con la invención o una composición de acuerdo con la invención se administra a un animal que lo necesita a una dosis adecuada, tal como se conoce por el especialista y se consigue la reducción de síntomas de dicha infección por

99

pestivirus.

Otra realización importante de la invención es un método para el tratamiento de enfermedades causadas por BVDV, en el que un BVDV de acuerdo con la invención o una composición de acuerdo con la invención se administra a un animal que lo necesita a una dosis adecuada, tal como se conoce por la persona experta y se consigue la reducción de síntomas de la infección por BVDV, tal como viremia y leucopenia y/o pirexia y/o diarrea .

EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar adicionalmente la presente invención; aunque los mismos no están contruidos como limitantes del alcance de la invención descrita en este documento.

EJEMPLO 1

El objetivo del estudio TV#26 era definir el resultado de signos clínicos después de la infección de cerdos con un mutante Alfort/Tubingen de CSFV que presentaba una delección del codón de cisteína en la posición 438 en el polipéptido (171 en la secuencia de E^{ms}). Esta mutación previene la dimerización de E^{ms} (EP #82(4)). Como controles se usaron una variante negativa para RNasa de CSFV Alfort/Tubingen con mutación H297K y virus de tipo silvestre.

En este estudio, 12 animales con un peso de aproximadamente 20 kg se dividieron en tres grupos de cuatro animales cada uno. Los mutantes de CSFV (primer grupo: TF #283(1) / segundo grupo: EP #82(4)) y el virus CSFV de tipo silvestre (tercer grupo: EP #98(1)) se aplicaron por vía intramuscular e intranasal el día 0 (0 dpi). Cada animal recibió 10⁶ KID₅₀ de virus en 1,5 ml de DMEM. Después de la infección, los animales se controlaron durante 22 días y se registraron las temperaturas rectales diariamente o un día sí y otro no. La puntuación clínica se determinó de acuerdo con Mittelholzer con modificaciones.

a) Virus para el estudio animal

1. TF #283 (1): CSFV Alfort/Tübingen, negativa para RNasa
2. EP#82(4): GSFV Alfort/Tübingen, incompetente para la dimerización de E^{ms}
3. EP#98(1): CSFV Alfort/Tübingen, virus de tipo silvestre.

Los mutantes muestran sólo una velocidad de crecimiento ligeramente reducida entre 24 y 70 h p.i. en el cultivo celular en comparación con la cepa parental. Tendrá que ensayarse en otros experimentos si esta diferencia es

significativa (Fig. 1).

Los mutantes de CSFV (primer grupo: TF #283(1) / segundo grupo: EP #82 (4)) y virus CSFV de tipo silvestre (EP #98(1)) se aplicaron por vía intramuscular y por vía intranasal el día 0 (0 dpi). Cada animal recibió 10^6 KID₅₀ de virus en 1,5 ml de DMEM. Dos tercios de la suspensión se aplicaron por vía intranasal (0,5 ml por orificio nasal). Para una mejor aplicación i.m., los últimos 0,5 ml de virus se rellenaron hasta 2 ml con DMEM y se inyectaron en el músculo braquiocefálico.

Para la confirmación del título del virus de exposición, se recogió 1 ml de suspensión de virus después de diferentes etapas de dilución y transporte:

- a) virus original (solución madre)
 - b) primera etapa de dilución con DMEM como diluyente para obtener una concentración de virus de $10^{5,824}$ KID₅₀/ml (10^6 KID₅₀/1,5 ml) directamente a -70°C
 - c) Esta muestra se llevó "en hielo" con el inóculo y se manipuló de la misma. Después de volver del establo, esta muestra se congeló a -70°C inmediatamente.
 - d) segunda etapa de dilución para aplicación i.m. (véase anteriormente)
- Después de volver del establo, esta muestra se congeló a -70°C inmediatamente. La confirmación del título aún no se ha terminado.

	TF #283(1) 4. pas (14.12.07)		EP #82(4) 7. pas (10.01.08)		EP#98(1) 1. pas (14.12.07)	
	esperado	determinado	esperado	determinado	esperado	determinado
virus original	10^6		$10^{6,25}$		$10^{6,125}$	
b	$10^{5,8}$		$10^{5,8}$		$10^{5,8}$	
c	$10^{5,8}$		$10^{5,8}$		$10^{5,8}$	
d	$10^{5,22}$		$10^{5,22}$		$10^{5,22}$	

Tab. 1: Título de preparaciones de virus de exposición

- b = directamente a -70°C después de la primera etapa de dilución (para aplicación intranasal)
- c = retorno al hielo
- d = segunda etapa de dilución (para aplicación i.m.)

PD

b) Programa de operación

Se recogió sangre de la vena yugular para el aislamiento de células sanguíneas, el recuento de leucocitos, el aislamiento del plasma, el análisis FACS y la preparación de suero de acuerdo con la tabla 3. Después de la infección, los animales se controlaron durante 22 días y las temperaturas rectales se registraron diariamente o, en la última etapa del experimento, un día sí y otro no.

	sangre entera para aislamiento de células sanguíneas + recuento de leucocitos + plasma	sangre entera para análisis FACS	Suero(SNT)
-1 dpi	X	X	X
0 dpi	Infección		
2 dpi	X		
5 dpi	X		
8 dpi	X	X	
9 dpi = término (grupo 3)	X (grupo 3)	X (grupo 3)	X (grupo 3)
12 dpi	X (grupo 1+2)	X (grupo 1+2)	
15 dpi	X (grupo 1+2)	X (grupo 1+2)	
22 dpi = término (grupo 1+2) 27.03.2008	X (grupo 1+2)	X (grupo 1+2)	X (grupo 1+2)

Tab. 2: Programa de operación para recoger sangre

c) Animales y observación durante el experimento

Doce animales con un peso medio de 20 kg llegaron al instituto el 28 de marzo de 2008. Los cerdos se dividieron en tres grupos diferentes de 4 animales. Después de seis días de aclimatación, los animales se infectaron con los virus mutantes y de tipo silvestre.

	Grupo		
	1	2	3
Virus	TF #283(1)	EP #82(4)	EP#98(1)
ID animal	841	847	574
	842	848	576
	843	849	593
	844	850	598

Tab. 3: asignación de los animales y virus de exposición de los tres grupos

En los cerdos se observó diariamente el estado de salud general. Los animales del grupo nº 3 expuestos al virus de tipo silvestre tuvieron que sacrificarse prematuramente el día 9 p.i. debido a que presentaron signos considerables de CSF. En los grupos infectados con el mutante negativo para RNasa y el mutante incompetente para la dimerización, todos los animales mostraron signos de enfermedad típica para CSF. En comparación con los animales infectados de tipo silvestre (grupo 3), la gravedad de los síntomas en el grupo 1 y 2 fue menos característica.

Se registró la puntuación clínica de acuerdo con Mittelholzer (con las siguientes modificaciones: defecación: heces blandas, cantidad normal = 0; cantidad reducida de heces, heces secas / finas = 1; sólo una pequeña cantidad de heces secas, cubiertas de fibrina, o diarrea = 2; sin heces, moco en el recto, o diarrea acuosa o con sangre = 3) para evaluar los signos patológicos.

		Grupo 1				Grupo 2				Grupo 3			
		841	842	843	844	847	848	849	850	574	576	593	598
días después de la infección	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	4	1	1	1	1	1	0	1	0	1	1	1	1
	5	2	2	3	2	5	3	3	3	3	3	3	4
	6	0	0	0	0	1	0	4	0	3	3	3	6
	7	1	1	1	0	0	0	2	0	5	4	7	7

Tab. 4: El animal se sacrificó con puntuación clínica para el grupo 1/2/3 de acuerdo con Mittelholzer

10

Aún no se ha terminado la detección de la viremia por medio de aislamiento de virus en preparaciones de frotis de leucocitos.

[illegible]

8 dpi												
9 dpi												
12 dpi												
15 dpi												
22 dpi												

Tab. 5: preparación de frotis de leucocitos

El animal se sacrificó

e) recuento de glóbulos blancos

5 El recuento de glóbulos blancos se determinó en un hemocitómetro, "cámara de Neubauer", por medio de un procedimiento de laboratorio convencional. Para todos los animales fue detectable una reducción del número de glóbulos blancos durante el estudio. Los animales supervivientes mostraron un aumento a valores casi normales hasta la terminación del estudio.

10

		Grupo 1				Grupo 2				Grupo 3			
		841	842	843	844	847	848	849	850	574	576	593	598
Post inf.	-1	11972	17527	11706	12722	19694	19694	19361	15944	20441	18371	20666	11361
	2	9896	9842	12027	9457	18194	15472	17333	9611	14555	16248	22055	12.500
	5	6664	7194	7861	10111	9694	9051	13111	11944	12472	15055	10055	8030
	8	13321	12399	8852	11130	14609	14542	16828	7583	5190	7612	10611	6430
	9	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	3429	7555	7194	5171
	12	11138	13729	12611	13527	20277	15083	25611	10833				
	15	12527	13861	18083	13722	22194	14906	27887	11194				
	22	11080	11885	13634	8850	24392	14049	30146	11366				

Tab. 6: recuento de glóbulos blancos

n.d. = no determinado

El animal se sacrificó

15 f) Ensayo de neutralización de suero

La determinación del título de anticuerpo aún no se ha terminado.

Los ensayos de neutralización de suero se realizarán usando SP50 como virus de ensayo el día -1 antes de la infección, 9 días después de la infección para el grupo 3 y 22 dpi para los grupos 1 y 2.

20

105

	Grupo 1				Grupo 2				Grupo 3			
	841	842	843	844	847	848	849	850	574	576	593	598
-1 dpi												
9 dpi	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.				
22 dpi												

Tab. 7: Títulos de anticuerpo contra SP50 determinado en SNT, n.d.= no determinado

Se proporcionan los valores recíprocos de diluciones de suero que neutralizan aprox 100 TCED50 de SP50.

5 g) Conclusión

Es evidente que la delección de cisteína nº 438 y por lo tanto la prevención de la formación de dímeros de E^{ms} (datos bioquímicos disponibles) conduce a la atenuación de CSFV. Esta atenuación casi nunca puede deberse a un retraso del crecimiento general del virus mutante, ya que sólo se observaron diferencias marginales entre las velocidades de crecimiento de los virus mutante y de tipo silvestre. El desarrollo e intensidad de las puntuaciones clínicas y fiebre así como el grado de reducción del número de glóbulos blancos son muy similares entre el virus mutante que carece de la actividad RNasa de E^{ms} y la variante con la delección que previene la formación del dímero de E^{ms}. Como se ha descubierto que la dimerización es crucial para las funciones biológicas pero no la actividad enzimática de otras RNasas, puede proponerse la hipótesis de que la atenuación de CSFV como consecuencia de la prevención de la formación de dímeros de E^{ms} y la anulación de la actividad RNasa se basan en los mismos principios de la interacción entre el virus y el hospedador, particularmente el bloqueo del efecto RNasa de E^{ms}. De esta manera, lo más probable es que la prevención de la formación de dímeros sea equivalente al bloqueo de la actividad RNasa, aunque el virus pueda expresar una RNasa activa.

pb

Referencias

- Ausubel, F.M. et al., Current Protocols in molecular biology. New York : Greene Publishing Associates and Wiley-Interscience. 1994 (updated)
- Baker, J.C. 1987. Bovine viral diarrhea virus: a review. J. Am. Vet. Med.Assoc. 190: 1449-1458.
- Becher, P., König, M., Paton, D.J., Thiel, H.J., 1995, Further characterization of border disease virus isolates: evidence for the presence of more than three species within the genus pesivirus. Virology 209 (1), 200-206.
- Chong, S., Williams, K.S., Wotkowicz, C., and Xu, M.Q.1998. Modulation of Protein Splicing of the *Saccharomyces cerevisiae* Vacuolar Membrane ATPase Intein. J. Biol. Chem. 273: 10567 - 10577.
- Donis, R.O., Corapi, W., and Dubovi, E.J. 1988. Neutralizing monoclonal antibodies to bovine viral diarrhea virus bind to the 56K to 58K glycoprotein. J. Gen. Virol. 69: 77-86.
- Fuerst T.R. et al. 1986. Eukaryotic transient expression system based on recombinant vaccinia virus that synthesizes bacteriophage T7 RNA polymerase. Proc. Natl. Acad. Sci. 83: 8122-8126.
- Heinz, F.X., Collett, M.S., Purcell, R.H., Cold, E.A., Howard, C.R., Houghton, M., Moormann, R.J.M., Rice, C.M., and Thiel, H.-J. 2000. Family Flaviviridae. PP 859-878. In: Virus Taxonomy (van Regenmortel, H.H.V., Fauquet, C.M., and Bishop, D.H.L, Eds.). Academic Press, San Diego.
- Hulst, M.M., Himes, G., Newbigin, E., Moormann, R.J.M. 1994. Glycoprotein E2 of classical swine fever virus: expression in insect cells and identification as a ribonuclease. Virology 200: 558-565.
- Hulst, M.M., F.E. Panoto, A. Hooekmann, H.G.P. van Gennip., and Moormann, R.J.M. 1998. Inactivation of the RNase activity of glycoprotein E^{ms} of classical swine fever virus results in a cytopathogenic virus. J. Virol. 72: 151-157.

107

Kit, M. and S. Kit. 1991. Sensitive glycoprotein gIII blocking ELISA to distinguish between pseudorabies (Aujeszky's disease) -infected and vaccinated pigs. *Veterinary Microbiology* 28:141-155.

Kunkel, T. A., J. D. Roberts, and R. A. Zakour. 1987. Rapid and efficient site-specific mutagenesis without phenotypic selection. *Methods Enzymol.* 154:367-392.

König, Matthias, 1994, Virus der klassischen Schweinepest: Untersuchungen zur Pathogenese und zur Induktion einer protektiven Immunantwort. Dissertation, Tierärztliche Hochschule Hannover, Germany.

Lindenbach, B.D., and Rice, C. M. 2001. The pestiviruses. In *Fields Virology*, eds. Knipe, D.M., & Howley, P.M. (Lippincott-Raven, Philadelphia), pp. 991-1042. Mayer, D., Hofmann, M.A., and Tratschin, J.D. 2004. Attenuation of classical swine fever virus by deletion of the viral N(pro) gene. *Vaccine.* 22:317-328.

Meyers, G., Rümenapf, T. and Thiel, H.-J. 1989. Molecular cloning and nucleotide sequence of the genome of hog cholera virus. *Virology* 171: 555-567.

Meyers, G., Saalmüller, A., and Büttner, M. (1999). Mutations abrogating the RNase activity in glycoprotein e(rns) of the pestivirus classical swine fever virus lead to virus attenuation. *J Virol* 73: 10224-10235.

Meyers, G., Tautz, N., Becher, P., Thiel, H.-J., & Kümmerer, B.M. 1996b. Recovery of cytopathogenic and noncytopathogenic bovine viral diarrhea viruses from cDNA constructs. *J. Virol.*, 70: 8606-8613.

Meyers, G., Thiel, H.-J., and Rümenapf, T. 1996a. Classical swine fever virus: Recovery of infectious viruses from cDNA constructs and generation of recombinant cytopathogenic swine fever virus. *J. Virol.* 67:7088-709526.

Meyers, G., Wirblich, C., Thiel, H.-J. and Thumfart, J.O. 2000. Rabbit hemorrhagic disease Virus: genome organization and polyprotein processing of a calicivirus studied after transient expression of cDNA constructs. *Virology* 276: 349-363.

Moennig, V. and Plagemann, J. 1992. The pestiviruses. *Adv. Virus Res.* 41: 53-91.

Paton, D.J., Lowings, J.P., Barrett, A.D. 1992. Epitope mapping of the gp53 envelope protein of bovine viral diarrhea virus. *Virology* 190: 763-772.

Pellerin, C. et. al. Identification of a new group of bovine viral diarrhea virus strains associated with severe outbreaks and high mortalities, *Virology* 203, 1994:260-268.

Porter, A.G. (1993). Picornavirus nonstructural proteins: emerging roles in virus replication and inhibition of host cell functions. *J. Virol.* **67**, 6917-6921.

Rüggli, N., Tratschin, J.D., Schweizer, M., McCullough, K.C., Hofmann, M.A., Summerfield, A. 2003. Classical swine fever virus interferes with cellular antiviral defense: evidence for a novel function of N(pro). *J. Virol.* **77**:7645-7654.

Rümenapf, T., Stark, R., Heimann, M., and Thiel, H.-J. 1998. N-terminal protease of pestiviruses: identification of putative catalytic residues by site directed mutagenesis. *J. Virol.* **72**: 2544-2547.

Rümenapf, T., Unger, G., Strauss, J.H., and Thiel, H.-J. 1993. Processing of the envelope glycoproteins of pestiviruses. *J. Virol.* **67**: 3288-3294. Schneider, R., G. Unger, R. Stark, E. Schneider-Scherzer, and H.-J. Thiel. 1993. Identification of a structural glycoprotein of an RNA virus as a ribonuclease. *Science* 261: 1169-1171.

Sambrook, J., Fritsch, E.F. & Maniatis, T., *Molecular Cloning: A Laboratory Manual* Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, New York, 1989

Stark, R., Meyers, G., Rümenapf, T., and Thiel, H.-J. (1993): Processing of pestivirus polyprotein: Cleavage site between autoprotease and nucleocapsid protein of classical swine fever virus. *J. Virol.*, **67**, 7088-7095. Thiel, H.-J., Plagemann, G.W., & Moennig, V. 1996. The pestiviruses. In *Fields Virology*, eds. Fields, B.N., Knipe, D.M., & Howley, P.M. (Lippincott-Raven, Philadelphia), pp.1059-1073.

Thiel, H.-J., Stark, R., Weiland, E., Rümenapf, T. & Meyers, G. 1991. Hog cholera virus: molecular composition of virions from a pestivirus. *J. Virol.* **65**: 4705-4712.31.

Tratschin, J.-D., Moser, C., Ruggli, N., and Hofmann, M.A. 1998. Classical swine fever virus leader proteinase Npro is not required for viral replication in cell culture. *J. Virol.* **72**, 7681-7684. van Rijn, P.A., van Gennip, H.G., de Meijer, E.J., Moormann, R.J. 1993. Epitope mapping of envelope glycoprotein E1 of hog cholera virus strain Brescia. *J. Gen. Virol.* **74**: 2053-2060.

Van Gennip H.G.P., Hesselink, A.T., Moormann, R.J.M., Hulst M. M. (2005). Dimerisation of glycoprotein Erns of classical swine fever virus is not essential for viral replication and infection. *Arch. Virology* 150, 2271-2286.

109

Weiland, E., Thiel, H.-J., Hess, G., and Weiland, F. (1989). Development of monoclonal neutralizing antibodies against bovine viral diarrhea virus after pretreatment of mice with normal bovine cells and cyclophosphamide. *J. Virol. Methods* 24: 237-244.

Weiland, E., Stark, R., Haas, B., Rümenapf, T., Meyers, G. and Thiel, H.-J. (1990). Pestivirus glycoprotein which induces neutralizing antibodies forms part of a disulfide-linked heterodimer. *J. Virology* 64, 3563-3569.

Weiland, E., Ahl, R., Stark, R., Weiland, F. and Thiel, H.-J. (1992). A second envelope glycoprotein mediates neutralization of a pestivirus, hog cholera virus. *J. Virology* 66, 3677-3682.

Windisch, J.M., Schneider, R., Stark, R., Weiland, E., Meyers, G., and Thiel, H.-J. 1996. RNase of classical swine fever virus: biochemical characterization and inhibition by virus-neutralizing monoclonal antibodies. *J. Virol.* 70: 352-358

Wiskerchen, M., Belzer, S.K., and Collett, M. S. 1991. Pestivirus gene expression: the first protein product of the bovine viral diarrhea virus large open reading frame, p20, possesses proteolytic activity *J. Virol.* 65:4508-4514.

110

REIVINDICACIONES

1. Una composición inmunogénica que comprende un pestivirus atenuado, donde dicho pestivirus atenuado no produce una glicoproteína E^{ms} dimérica.
- 5 2. La composición inmunogénica de acuerdo con la reivindicación 1, donde el extremo carboxi de la glicoproteína E^{ms} de dicho pestivirus atenuado está modificado por una delección, inserción o sustitución.
- 10 3. La composición inmunogénica de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, donde al menos el último resto de cisteína de la glicoproteína E^{ms} de dicho pestivirus atenuado se ha delecionado o sustituido por un resto aminoacídico que no es Cys.
- 15 4. La composición inmunogénica de acuerdo con la reivindicación 3, donde el último resto de cisteína de la glicoproteína E^{ms} de dicho pestivirus atenuado se ha delecionado.
- 20 5. La composición inmunogénica de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 4, donde dicho pestivirus atenuado es un virus de la diarrea viral bovina (BVDV), virus de la fiebre porcina clásica (CSFV) o virus de la enfermedad de la frontera (BDV).
- 25 6. La composición inmunogénica de acuerdo con la reivindicación 5:
 - a. donde al menos el resto de cisteína de la glicoproteína E^{ms} de dicho BVDV atenuado en la posición de aminoácido 441 de acuerdo con las SEC ID N°: 4 ó 7 se ha delecionado o sustituido con un resto que no es cisteína;
 - 30 b. donde al menos el resto de cisteína de la glicoproteína E^{ms} de dicho CSFV atenuado en la posición de aminoácido 438 de acuerdo con la SEC ID N°: 1 se ha delecionado o sustituido con un resto que no es cisteína;
 - 35 c. donde al menos el resto de cisteína de la glicoproteína E^{ms} de dicho BDV atenuado en la posición de aminoácido 439 de acuerdo con la SEC ID N°: 10 se ha delecionado o sustituido con un resto que no es cisteína.

7. La composición inmunogénica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde dicho pestivirus atenuado además tiene al menos una mutación en la proteína N^{pro}, donde dicha mutación en la proteína N^{pro} conduce a la inactivación de dicha proteína N^{pro}.

8. La composición inmunogénica de acuerdo con la reivindicación 7, donde dicha o dichas mutaciones en la N^{pro} conducen a una poliproteína codificada, según se caracteriza por la siguiente fórmula:

$$[N^{pro}]_x-[PS]_y-[C-term]$$

y donde:

[N^{pro}] se refiere a la porción N^{pro} de dicha poliproteína, donde "x" representa el número de aminoácidos de la N^{pro} presente en la poliproteína; y donde

[PS] se refiere a una señal de procesamiento seleccionada del grupo consistente en: ubiquitina, LC3, SUMO-1, NEDD8, GATE-16 o GABA(A)RAP), inteína, picornavirus 3C, caridovirus 2A, o p15 de virus de la enfermedad hemorrágica del conejo; y donde

"Y" puede ser = 0, lo que significa que no está presente una señal de procesamiento, o "Y" puede ser = 1, lo que significa que está presente una señal de procesamiento, y donde

[C-term] se refiere a la poliproteína completa del virus, excepto N^{pro}, pero que incluye la proteína (C) de la cápsida, la proteína E^{RNS} modificada y cualquier otra proteína presente en la poliproteína del virus, incluida la NS5B carboxi-terminal; y donde

si "y" es = 0, entonces "x" es 0 a 12, (significa que no está presente ningún aminoácido específico de N^{pro} o están presentes 1 a 12 aminoácidos de N^{pro}); y donde

si "y" es = 1, entonces "x" es 0 a 168; (significa que no está presente ningún aminoácido específico de N^{pro} o están presentes 1 a todos los 168 aminoácidos de N^{pro}).

9. La composición inmunogénica de acuerdo con la reivindicación 8, donde dicha o dichas mutaciones en la N^{pro} conducen a una poliproteína codificada, según se caracteriza por la siguiente fórmula:

$$[N^{pro}]_4-[PS]_0[C-term]$$

10. La composición inmunogénica de acuerdo con la reivindicación 8, donde dicha o dichas mutaciones en la N^{pro} conducen a una poliproteína codificada, según se caracteriza por la siguiente fórmula:

5
$$[N^{pro}]_4-[PS]_0-[C-term*].$$

y donde [C-term]* es = [C-term] donde en la proteína C del aminoácido en la posición 2 está cambiada de D a N.

11. La composición inmunogénica de acuerdo con la reivindicación 8, donde
10 dicho virus atenuado es BVDV, y donde dicha o dichas mutaciones en la N^{pro} conducen a una poliproteína codificada según se caracteriza por una fórmula seleccionada del grupo que consiste en:

$$[N^{pro}]_x-[PS]_0-MELF-[PS]_0-[C-term*];$$

y donde [C-term]* es = [C-term] donde en la proteína C del aminoácido en la
15 posición 2 está cambiada de D a N.

12. La composición inmunogénica de acuerdo con la reivindicación 8, donde dicha o dichas mutaciones en la N^{pro} conducen a una poliproteína codificada, según se caracteriza por una fórmula seleccionada entre el grupo consistente en:

20
$$[N^{pro}]_{22}-[PS]_1[C-term]$$

y donde PS es ubiquitina o LC3.

13. La composición inmunogénica de acuerdo con la reivindicación 12, donde [PS]₀ se ha reemplazado por [PS]₁, y donde dicho PS se selecciona entre el grupo
25 que consiste en: ubiquitina, LC3, SUMO-1, NEDD8, GATE-16 o GABA(A)RAP, inteína, picornavirus 3C, caridovirus 2A, aftovirus 2A y p15 de virus de la enfermedad hemorrágica del conejo.

14. La composición inmunogénica de acuerdo con una cualquiera de las
30 reivindicaciones 1 a 13, donde dicha composición comprende, además, un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

15. La composición inmunogénica de acuerdo con una cualquiera de las
35 reivindicaciones 1 ó 14, donde dicha composición comprende al menos dos pestivirus atenuados del mismo género.

1B

16. La composición inmunogénica de acuerdo con la reivindicación 15, donde dichos pestivirus atenuados son diferentes aislados o subtipos del mismo género.
- 5 17. La composición inmunogénica de acuerdo con la reivindicación 15 ó 16, donde dichos pestivirus atenuados están modificados en las mismas regiones codificantes de tal manera que ninguno de los virus atenuados puede revertir a un pestivirus patógeno por recombinación.
- 10 18. Las composiciones inmunogénicas de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, donde dicha composición inmunogénica es una vacuna para la profilaxis de una infección por pestivirus.
- 15 19. Un pestivirus atenuado, donde dicho pestivirus atenuado no produce una glicoproteína E^{ms} dimérica y tiene al menos una mutación en la proteína N^{pro}, donde dicha mutación en la proteína N^{pro} conduce a la inactivación de dicha proteína N^{pro}.
- 20 20. El pestivirus atenuado de acuerdo con la reivindicación 19, donde el extremo carboxi de la glicoproteína E^{ms} está modificado por una delección, inserción o sustitución, y dicha mutación en la N^{pro} se selecciona entre el grupo de delecciones, mutaciones de inserción y/o mutaciones de sustitución.
- 25 21. El pestivirus atenuado de acuerdo con la reivindicación 19 ó 20, donde al menos el último resto de cisteína de la glicoproteína E^{ms} se ha delecionado o sustituido por un resto aminoacídico que no es Cys.
- 30 22. El pestivirus atenuado de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 19 a 21, donde dicho pestivirus atenuado es un virus de la diarrea viral bovina (BVDV), virus de la fiebre porcina clásica (CSFV) o virus de la enfermedad de la frontera (BDV).
23. El pestivirus atenuado de acuerdo con la reivindicación 22:
- a. donde al menos el resto de cisteína de la glicoproteína E^{ms} de dicho BVDV atenuado en la posición de aminoácido 441 de acuerdo con las SEC ID N°: 4 ó 7 se ha delecionado o sustituido con un resto que
- 35

1M

no es cisteína;

b. donde al menos el resto de cisteína de la glicoproteína E^{ms} de dicho CSFV atenuado en la posición de aminoácido 438 de acuerdo con la SEC ID N°: 1 se ha deletado o sustituido con un resto que no es cisteína;

c. donde al menos el resto de cisteína de la glicoproteína E^{ms} de dicho BDV atenuado en la posición de aminoácido 439 de acuerdo con la SEC ID N°: 10 se ha deletado o sustituido con un resto que no es cisteína.

24. El virus atenuado de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 30 a 38, donde dicha o dichas mutaciones en la N^{pro} conducen a una poliproteína codificada, según se caracteriza por la siguiente fórmula:

$$[N^{pro}]_x-[PS]_y-[C-term]$$

y donde:

[N^{pro}] se refiere a la porción N^{pro} de dicha poliproteína, donde "x" representa el número de aminoácidos de la N^{pro} presente en la poliproteína; y donde

[PS] se refiere a una señal de procesamiento seleccionada del grupo consistente en: ubiquitina, LC3, SUMO-1, NEDD8, GATE-16 o GABA(A)RAP, inteína, picornavirus 3C, caridovirus 2A, aftovirus 2A o p15 de virus de la enfermedad hemorrágica del conejo; y donde

"Y" puede ser = 0, lo que significa que no está presente una señal de procesamiento, o "Y" puede ser = 1, lo que significa que está presente una señal de procesamiento, y donde

[C-term] se refiere a la poliproteína completa del virus, excepto N^{pro}, pero que incluye la región de la proteína (C) de la cápsida, la proteína E^{RNS} modificada y cualquier otra proteína presente en la poliproteína del virus, incluida la NS5B carboxi-terminal; y donde

si "y" es = 0, entonces "x" es 0 a 12, (significa que no está presente ningún aminoácido específico de N^{pro} o están presentes 1 a 12 aminoácidos de N^{pro}); y donde

si "y" es = 1, entonces "x" es 0 a 168; (significa que no está presente ningún aminoácido específico de N^{pro} o están presentes 1 a todos los 168 aminoácidos de N^{pro}).

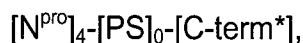
115

25. El virus atenuado de acuerdo con la reivindicación 24, donde dicha o dichas mutaciones en la N^{pro} conducen a una poliproteína codificada, según se caracteriza por la siguiente fórmula:



5

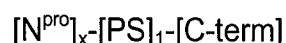
26. El virus atenuado de acuerdo con la reivindicación 24, donde dicha o dichas mutaciones en la N^{pro} conducen a una poliproteína codificada, según se caracteriza por la siguiente fórmula:



10 y donde [C-term]* es = [C-term] donde en la proteína C del aminoácido en la posición 2 está cambiada de D a N.

27. El virus atenuado de acuerdo con la reivindicación 24, donde dicha o dichas mutaciones en la N^{pro} conducen a una poliproteína codificada, según se caracteriza por la siguiente fórmula:

15



y donde PS se selecciona del grupo de ubiquitina o LC3.

28. Un BVDV atenuado recombinante, donde dicho BVDV atenuado no produce una glicoproteína E^{ms} dimérica.

20

29. El BVDV atenuado recombinante de acuerdo con la reivindicación 28, donde el extremo carboxi de la glicoproteína E^{ms} de dicho BVDV atenuado está modificado por una delección, inserción o sustitución.

25

30. El BVDV atenuado recombinante de acuerdo con la reivindicación 27 ó 28, donde al menos el último resto de cisteína de la glicoproteína E^{ms} de dicho BVDV atenuado se ha delecionado o sustituido por un resto aminoacídico que no es Cys.

30 31. El BVDV atenuado recombinante de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 28 a 30, donde al menos el resto de cisteína en la posición de aminoácido 441 de acuerdo con la SEC ID N°: 4 ó 7 se ha delecionado o sustituido con un resto que no es cisteína.

35 32. Un método para atenuar un pestivirus, que comprende modificar la

11b

glicoproteína E^{ms} de dicho pestivirus de tal manera que dicho pestivirus atenuado no produzca una glicoproteína E^{ms} dimérica.

33. El método de acuerdo con la reivindicación 32, donde el extremo carboxi de
5 la glicoproteína E^{ms} de dicho pestivirus atenuado está modificado por una delección, inserción o sustitución.

34. El método de acuerdo con la reivindicación 32 ó 33, donde al menos el
último resto de cisteína de la glicoproteína E^{ms} de dicho pestivirus atenuado se ha
10 delecionado o sustituido por un resto aminoacídico que no es Cys.

113

RESUMEN

La presente invención se refiere a pestivirus atenuados recombinantes, en particular a CSFV, BVDV o BDV atenuado recombinante, donde dicho pestivirus atenuado recombinante no produce una glicoproteína E^{ms} dimérica. La presente
5 invención también se refiere a composiciones inmunogénicas que comprenden dicho pestivirus así como a un método para atenuar un pestivirus que comprende la etapa de modificar la glicoproteína E^{ms} por medio de una delección, inserción o sustitución, donde dicha modificación produce una glicoproteína E^{ms} no dimérica.

10

15

20

25

30

FIGURAS

Figura 1:

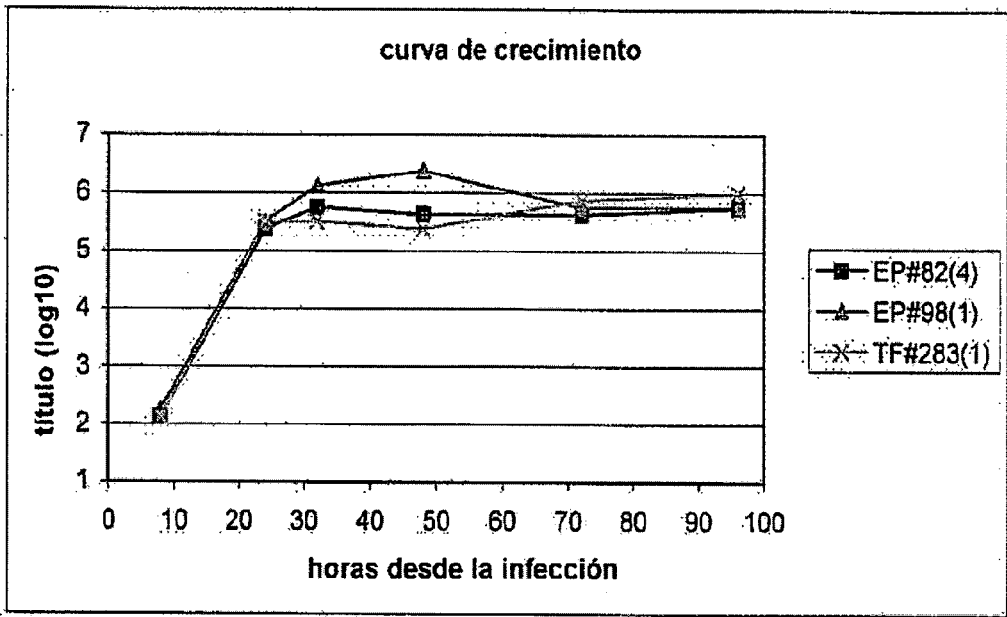
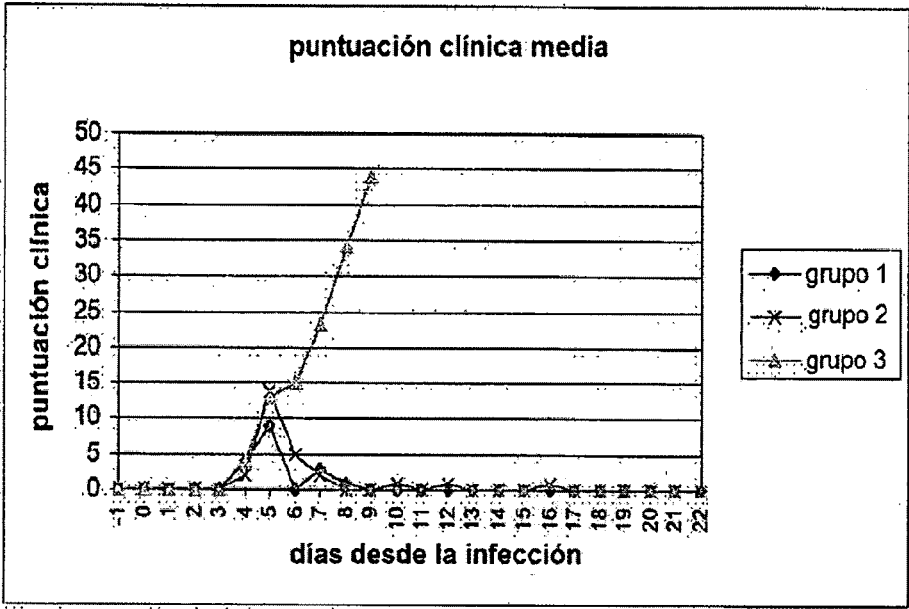


Figura 2:



14

Figura 3:

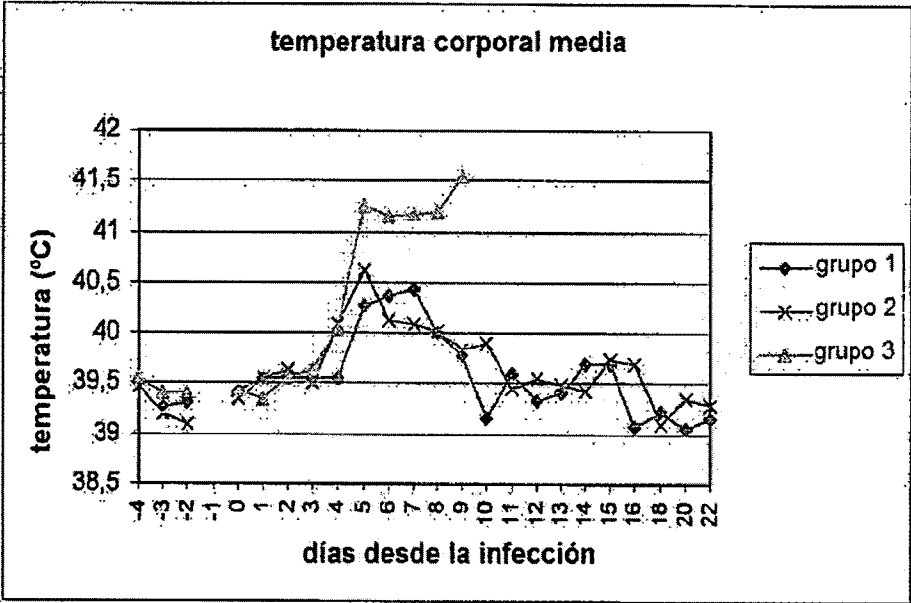
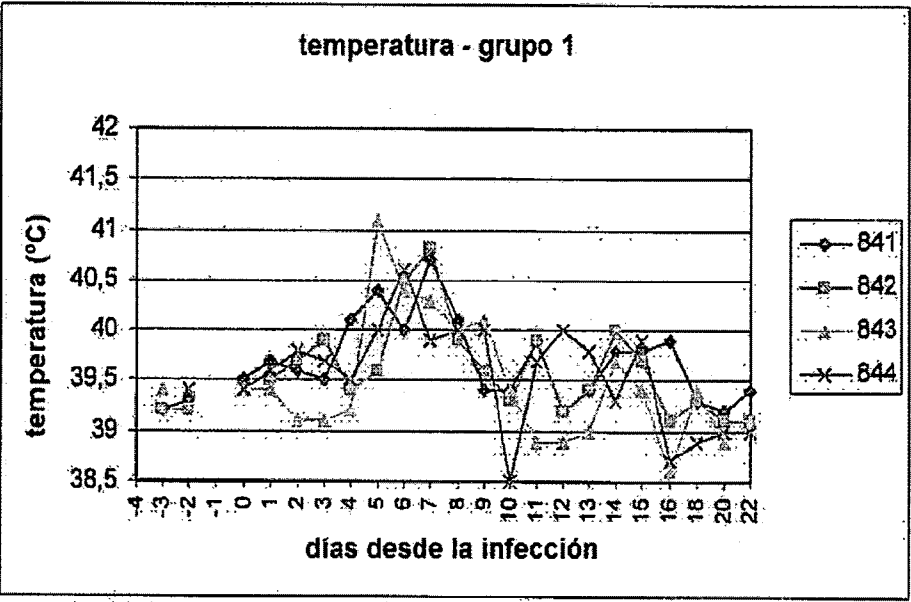


Figura 4:



120

Figura 5:

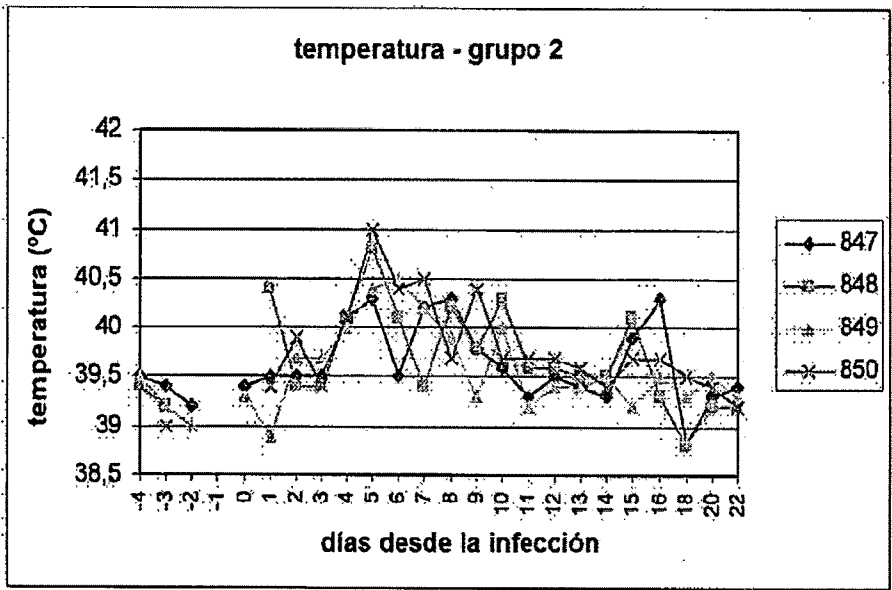


Figura 6:

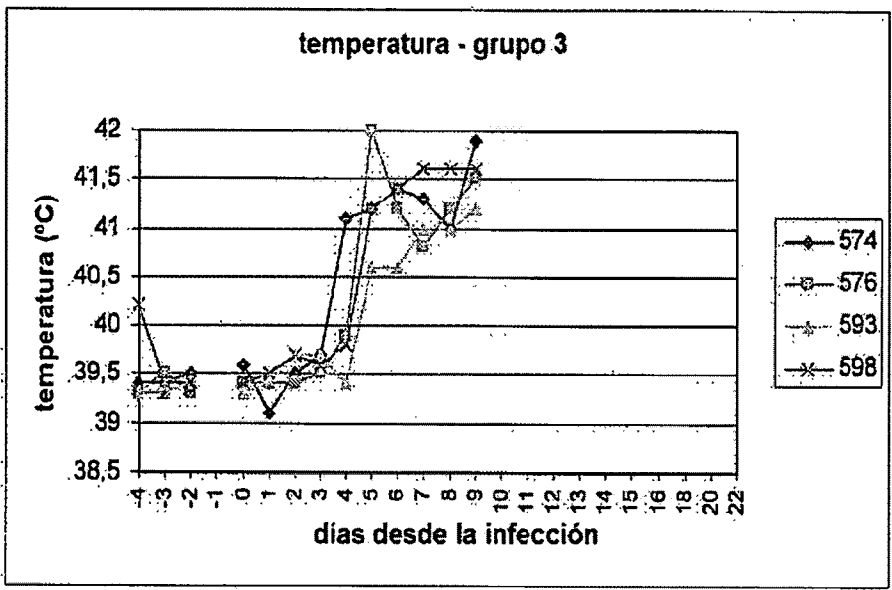


Figura 7:

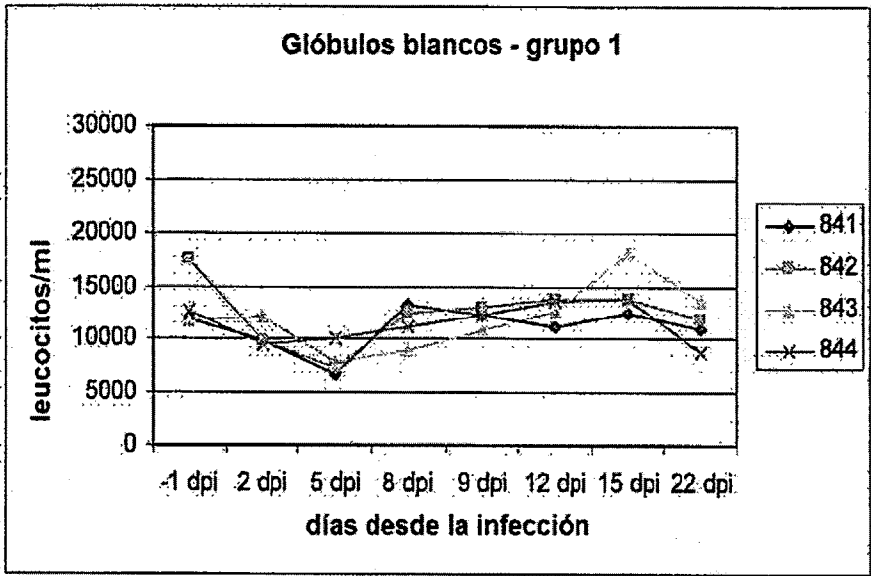
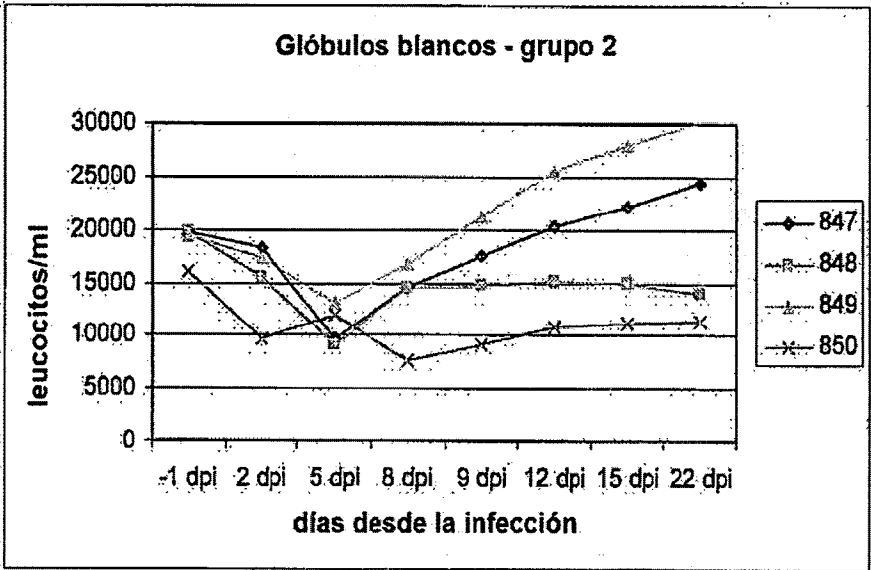
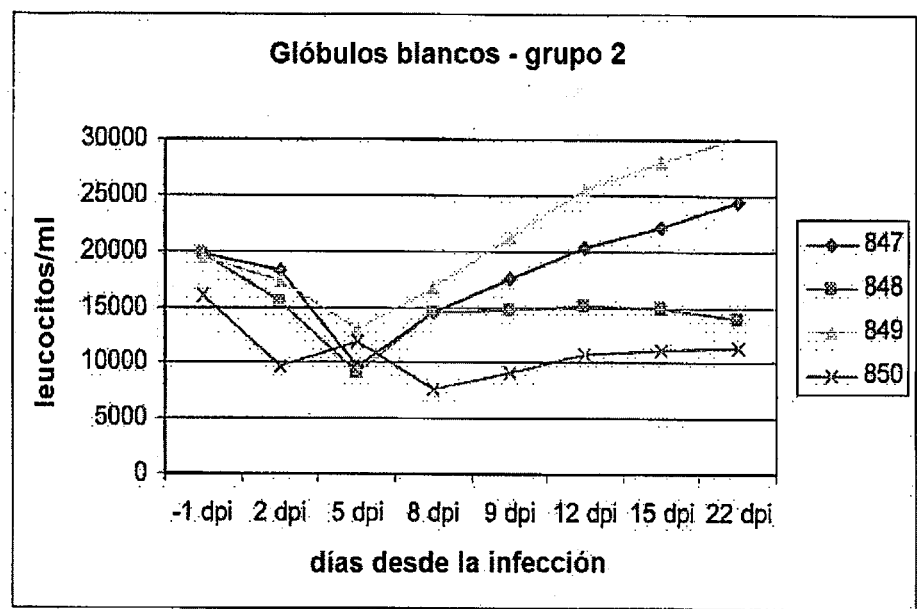


Figura 8:



1722

Figura 9:



123

SEQUENCE LISTING

<110> Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH

<120> Attenuated pestivirus

<130> P01-2389/WO/1

<160> 12

<170> PatentIn version 3.3

<210> 1

<211> 3898

<212> PRT

<213> CSFV

<400> 1

Met Glu Leu Asn His Phe Glu Leu Leu Tyr Lys Thr Ser Lys Gln Lys
1 5 10 15

Pro Val Gly Val Glu Glu Pro Val Tyr Asp Thr Ala Gly Arg Pro Leu
20 25 30

Phe Gly Asn Pro Ser Glu Val His Pro Gln Ser Thr Leu Lys Leu Pro
35 40 45

His Asp Arg Gly Arg Gly Asp Ile Arg Thr Thr Leu Arg Asp Leu Pro
50 55 60

Arg Lys Gly Asp Cys Arg Ser Gly Asn His Leu Gly Pro Val Ser Gly
65 70 75 80

Ile Tyr Ile Lys Pro Gly Pro Val Tyr Tyr Gln Asp Tyr Thr Gly Pro
85 90 95

Val Tyr His Arg Ala Pro Leu Glu Phe Phe Asp Glu Ala Gln Phe Cys
100 105 110

Glu Val Thr Lys Arg Ile Gly Arg Val Thr Gly Ser Asp Gly Lys Leu
115 120 125

Tyr His Ile Tyr Val Cys Val Asp Gly Cys Ile Leu Leu Lys Leu Ala
130 135 140

Lys Arg Gly Thr Pro Arg Thr Leu Lys Trp Ile Arg Asn Phe Thr Asn
145 150 155 160

Cys Pro Leu Trp Val Thr Ser Cys Ser Asp Asp Gly Ala Ser Gly Ser
165 170 175

124

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

125

Val Ile Glu Gly Pro Cys Asn Phe Asn Val Ser Val Glu Asp Ile Leu
420 425 430

Tyr Gly Asp His Glu Cys Gly Ser Leu Leu Gln Asp Thr Ala Leu Tyr
435 440 445

Leu Leu Asp Gly Met Thr Asn Thr Ile Glu Asn Ala Arg Gln Gly Ala
450 455 460

Ala Arg Val Thr Ser Trp Leu Gly Arg Gln Leu Ser Thr Ala Gly Lys
465 470 475 480

Lys Leu Glu Arg Arg Ser Lys Thr Trp Phe Gly Ala Tyr Ala Leu Ser
485 490 495

Pro Tyr Cys Asn Val Thr Arg Lys Ile Gly Tyr Ile Trp Tyr Thr Asn
500 505 510

Asn Cys Thr Pro Ala Cys Leu Pro Lys Asn Thr Lys Ile Ile Gly Pro
515 520 525

Gly Lys Phe Asp Thr Asn Ala Glu Asp Gly Lys Ile Leu His Glu Met
530 535 540

Gly Gly His Leu Ser Glu Phe Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Leu Ser
545 550 555 560

Asp Phe Ala Pro Glu Thr Ala Ser Thr Leu Tyr Leu Ile Leu His Tyr
565 570 575

Ala Ile Pro Gln Ser His Glu Glu Pro Glu Gly Cys Asp Thr Asn Gln
580 585 590

Leu Asn Leu Thr Val Lys Leu Arg Thr Glu Asp Val Val Pro Ser Ser
595 600 605

Val Trp Asn Ile Gly Lys Tyr Val Cys Val Arg Pro Asp Trp Trp Pro
610 615 620

Tyr Glu Thr Lys Val Ala Leu Leu Phe Glu Glu Ala Gly Gln Val Ile
625 630 635 640

Lys Leu Val Leu Arg Ala Leu Arg Asp Leu Thr Arg Val Trp Asn Ser
645 650 655

126

Ala Ser Thr Thr Ala Phe Leu Ile Cys Leu Ile Lys Val Leu Arg Gly
660 665 670

Gln Val Val Gln Gly Ile Ile Trp Leu Leu Leu Val Thr Gly Ala Gln
675 680 685

Gly Arg Leu Ala Cys Lys Glu Asp Tyr Arg Tyr Ala Ile Ser Ser Thr
690 695 700

Asn Glu Ile Gly Leu Leu Gly Ala Glu Gly Leu Thr Thr Thr Trp Lys
705 710 715 720

Glu Tyr Ser His Gly Leu Gln Leu Asp Asp Gly Thr Val Lys Ala Val
725 730 735

Cys Thr Ala Gly Ser Phe Lys Val Thr Ala Leu Asn Val Val Ser Arg
740 745 750

Arg Tyr Leu Ala Ser Leu His Lys Arg Ala Leu Pro Thr Ser Val Thr
755 760 765

Phe Glu Leu Leu Phe Asp Gly Thr Asn Pro Ala Ile Glu Glu Met Asp
770 775 780

Asp Asp Phe Gly Phe Gly Leu Cys Pro Phe Asp Thr Ser Pro Val Ile
785 790 795 800

Lys Gly Lys Tyr Asn Thr Thr Leu Leu Asn Gly Ser Ala Phe Tyr Leu
805 810 815

Val Cys Pro Ile Gly Trp Thr Gly Val Val Glu Cys Thr Ala Val Ser
820 825 830

Pro Thr Thr Leu Arg Thr Glu Val Val Lys Thr Phe Arg Arg Asp Lys
835 840 845

Pro Phe Pro His Arg Val Asp Cys Val Thr Thr Ile Val Glu Lys Glu
850 855 860

Asp Leu Phe His Cys Lys Leu Gly Gly Asn Trp Thr Cys Val Lys Gly
865 870 875 880

Asp Pro Val Thr Tyr Lys Gly Gly Gln Val Lys Gln Cys Arg Trp Cys
885 890 895

Gly Phe Glu Phe Lys Glu Pro Tyr Gly Leu Pro His Tyr Pro Ile Gly

12)

[illegible]

128

Val	Thr	Ser	Phe	Asp	Ile	Gln	Leu	Ala	Leu	Ala	Val	Val	Val	Val
1145						1150					1155			
Val	Val	Met	Leu	Leu	Ala	Lys	Arg	Asp	Pro	Thr	Thr	Phe	Pro	Leu
1160						1165					1170			
Val	Ile	Thr	Val	Ala	Thr	Leu	Arg	Thr	Ala	Lys	Ile	Thr	Asn	Gly
1175						1180					1185			
Phe	Ser	Thr	Asp	Leu	Val	Ile	Ala	Thr	Val	Ser	Ala	Ala	Leu	Leu
1190						1195					1200			
Thr	Trp	Thr	Tyr	Ile	Ser	Asp	Tyr	Tyr	Lys	Tyr	Lys	Thr	Trp	Leu
1205						1210					1215			
Gln	Tyr	Leu	Val	Ser	Thr	Val	Thr	Gly	Ile	Phe	Leu	Ile	Arg	Val
1220						1225					1230			
Leu	Lys	Gly	Ile	Gly	Glu	Leu	Asp	Leu	His	Ala	Pro	Thr	Leu	Pro
1235						1240					1245			
Ser	His	Arg	Pro	Leu	Phe	Tyr	Ile	Leu	Val	Tyr	Leu	Ile	Ser	Thr
1250						1255					1260			
Ala	Val	Val	Thr	Arg	Trp	Asn	Leu	Asp	Val	Ala	Gly	Leu	Leu	Leu
1265						1270					1275			
Gln	Cys	Val	Pro	Thr	Leu	Leu	Met	Val	Phe	Thr	Met	Trp	Ala	Asp
1280						1285					1290			
Ile	Leu	Thr	Leu	Ile	Leu	Ile	Leu	Pro	Thr	Tyr	Glu	Leu	Thr	Lys
1295						1300					1305			
Leu	Tyr	Tyr	Leu	Lys	Glu	Val	Lys	Ile	Gly	Ala	Glu	Arg	Gly	Trp
1310						1315					1320			
Leu	Trp	Lys	Thr	Asn	Tyr	Lys	Arg	Val	Asn	Asp	Ile	Tyr	Glu	Val
1325						1330					1335			
Asp	Gln	Thr	Ser	Glu	Gly	Val	Tyr	Leu	Phe	Pro	Ser	Lys	Gln	Arg
1340						1345					1350			
Thr	Ser	Ala	Ile	Thr	Ser	Thr	Met	Leu	Pro	Leu	Ile	Lys	Ala	Ile
1355						1360					1365			

129

Leu	Ile	Ser	Cys	Ile	Ser	Asn	Lys	Trp	Gln	Leu	Ile	Tyr	Leu	Leu
1370						1375					1380			
Tyr	Leu	Ile	Phe	Glu	Val	Ser	Tyr	Tyr	Leu	His	Lys	Lys	Val	Ile
1385						1390					1395			
Asp	Glu	Ile	Ala	Gly	Gly	Thr	Asn	Phe	Val	Ser	Arg	Leu	Val	Ala
1400						1405					1410			
Ala	Leu	Ile	Glu	Val	Asn	Trp	Ala	Phe	Asp	Asn	Glu	Glu	Val	Lys
1415						1420					1425			
Gly	Leu	Lys	Lys	Phe	Phe	Leu	Leu	Ser	Ser	Arg	Val	Lys	Glu	Leu
1430						1435					1440			
Ile	Ile	Lys	His	Lys	Val	Arg	Asn	Glu	Val	Val	Val	Arg	Trp	Phe
1445						1450					1455			
Gly	Asp	Glu	Glu	Ile	Tyr	Gly	Met	Pro	Lys	Leu	Ile	Gly	Leu	Val
1460						1465					1470			
Lys	Ala	Ala	Thr	Leu	Ser	Arg	Asn	Lys	His	Cys	Met	Leu	Cys	Thr
1475						1480					1485			
Val	Cys	Glu	Asp	Arg	Asp	Trp	Arg	Gly	Glu	Thr	Cys	Pro	Lys	Cys
1490						1495					1500			
Gly	Arg	Phe	Gly	Pro	Pro	Val	Val	Cys	Gly	Met	Thr	Leu	Ala	Asp
1505						1510					1515			
Phe	Glu	Glu	Lys	His	Tyr	Lys	Arg	Ile	Phe	Ile	Arg	Glu	Asp	Gln
1520						1525					1530			
Ser	Gly	Gly	Pro	Leu	Arg	Glu	Glu	His	Ala	Gly	Tyr	Leu	Gln	Tyr
1535						1540					1545			
Lys	Ala	Arg	Gly	Gln	Leu	Phe	Leu	Arg	Asn	Leu	Pro	Val	Leu	Ala
1550						1555					1560			
Thr	Lys	Val	Lys	Met	Leu	Leu	Val	Gly	Asn	Leu	Gly	Thr	Glu	Ile
1565						1570					1575			
Gly	Asp	Leu	Glu	His	Leu	Gly	Trp	Val	Leu	Arg	Gly	Pro	Ala	Val
1580						1585					1590			

180

Cys Lys Lys Val Thr Glu His Glu Arg Cys Thr Thr Ser Ile Met
1595 1600 1605

Asp Lys Leu Thr Ala Phe Phe Gly Val Met Pro Arg Gly Thr Thr
1610 1615 1620

Pro Arg Ala Pro Val Arg Phe Pro Thr Ser Leu Leu Lys Ile Arg
1625 1630 1635

Arg Gly Leu Glu Thr Gly Trp Ala Tyr Thr His Gln Gly Gly Ile
1640 1645 1650

Ser Ser Val Asp His Val Thr Cys Gly Lys Asp Leu Leu Val Cys
1655 1660 1665

Asp Thr Met Gly Arg Thr Arg Val Val Cys Gln Ser Asn Asn Lys
1670 1675 1680

Met Thr Asp Glu Ser Glu Tyr Gly Val Lys Thr Asp Ser Gly Cys
1685 1690 1695

Pro Glu Gly Ala Arg Cys Tyr Val Phe Asn Pro Glu Ala Val Asn
1700 1705 1710

Ile Ser Gly Thr Lys Gly Ala Met Val His Leu Gln Lys Thr Gly
1715 1720 1725

Gly Glu Phe Thr Cys Val Thr Ala Ser Gly Thr Pro Ala Phe Phe
1730 1735 1740

Asp Leu Lys Asn Leu Lys Gly Trp Ser Gly Leu Pro Ile Phe Glu
1745 1750 1755

Ala Ser Ser Gly Arg Val Val Gly Arg Val Lys Val Gly Lys Asn
1760 1765 1770

Glu Asp Ser Lys Pro Thr Lys Leu Met Ser Gly Ile Gln Thr Val
1775 1780 1785

Ser Lys Ser Ala Thr Asp Leu Thr Glu Met Val Lys Lys Ile Thr
1790 1795 1800

Thr Met Asn Arg Gly Glu Phe Arg Gln Ile Thr Leu Ala Thr Gly
1805 1810 1815

Ala Gly Lys Thr Thr Glu Leu Pro Arg Ser Val Ile Glu Glu Ile

[3]

	1820					1825					1830				
Gly	Arg	His	Lys	Arg	Val	Leu	Val	Leu	Ile	Pro	Leu	Arg	Ala	Ala	
	1835					1840					1845				
Ala	Glu	Ser	Val	Tyr	Gln	Tyr	Met	Arg	Gln	Lys	His	Pro	Ser	Ile	
	1850					1855					1860				
Ala	Phe	Asn	Leu	Arg	Ile	Gly	Glu	Met	Lys	Glu	Gly	Asp	Met	Ala	
	1865					1870					1875				
Thr	Gly	Ile	Thr	Tyr	Ala	Ser	Tyr	Gly	Tyr	Phe	Cys	Gln	Met	Ser	
	1880					1885					1890				
Gln	Pro	Lys	Leu	Arg	Ala	Ala	Met	Val	Glu	Tyr	Ser	Phe	Ile	Phe	
	1895					1900					1905				
Leu	Asp	Glu	Tyr	His	Cys	Ala	Thr	Pro	Glu	Gln	Leu	Ala	Ile	Met	
	1910					1915					1920				
Gly	Lys	Ile	His	Arg	Phe	Ser	Glu	Asn	Leu	Arg	Val	Val	Ala	Met	
	1925					1930					1935				
Thr	Ala	Thr	Pro	Ala	Gly	Thr	Val	Thr	Thr	Thr	Gly	Gln	Lys	His	
	1940					1945					1950				
Pro	Ile	Glu	Glu	Phe	Ile	Ala	Pro	Glu	Val	Met	Lys	Gly	Glu	Asp	
	1955					1960					1965				
Leu	Gly	Ser	Glu	Tyr	Leu	Asp	Ile	Ala	Gly	Leu	Lys	Ile	Pro	Val	
	1970					1975					1980				
Glu	Glu	Met	Lys	Asn	Asn	Met	Leu	Val	Phe	Val	Pro	Thr	Arg	Asn	
	1985					1990					1995				
Met	Ala	Val	Glu	Ala	Ala	Lys	Lys	Leu	Lys	Ala	Lys	Gly	Tyr	Asn	
	2000					2005					2010				
Ser	Gly	Tyr	Tyr	Tyr	Ser	Gly	Glu	Asp	Pro	Ser	Asn	Leu	Arg	Val	
	2015					2020					2025				
Val	Thr	Ser	Gln	Ser	Pro	Tyr	Val	Val	Val	Ala	Thr	Asn	Ala	Ile	
	2030					2035					2040				
Glu	Ser	Gly	Val	Thr	Leu	Pro	Asp	Leu	Asp	Val	Val	Val	Asp	Thr	
	2045					2050					2055				

132

Gly	Leu	Lys	Cys	Glu	Lys	Arg	Ile	Arg	Leu	Ser	Pro	Lys	Met	Pro
2060						2065					2070			
Phe	Ile	Val	Thr	Gly	Leu	Lys	Arg	Met	Ala	Val	Thr	Ile	Gly	Glu
2075						2080					2085			
Gln	Ala	Gln	Arg	Arg	Gly	Arg	Val	Gly	Arg	Val	Lys	Pro	Gly	Arg
2090						2095					2100			
Tyr	Tyr	Arg	Ser	Gln	Glu	Thr	Pro	Val	Gly	Ser	Lys	Asp	Tyr	His
2105						2110					2115			
Tyr	Asp	Leu	Leu	Gln	Ala	Gln	Arg	Tyr	Gly	Ile	Glu	Asp	Gly	Ile
2120						2125					2130			
Asn	Ile	Thr	Lys	Ser	Phe	Arg	Glu	Met	Asn	Tyr	Asp	Trp	Ser	Leu
2135						2140					2145			
Tyr	Glu	Glu	Asp	Ser	Leu	Met	Ile	Thr	Gln	Leu	Glu	Ile	Leu	Asn
2150						2155					2160			
Asn	Leu	Leu	Ile	Ser	Glu	Glu	Leu	Pro	Met	Ala	Val	Lys	Asn	Ile
2165						2170					2175			
Met	Ala	Arg	Thr	Asp	His	Pro	Glu	Pro	Ile	Gln	Leu	Ala	Tyr	Asn
2180						2185					2190			
Ser	Tyr	Glu	Thr	Gln	Val	Pro	Val	Leu	Phe	Pro	Lys	Ile	Arg	Asn
2195						2200					2205			
Gly	Glu	Val	Thr	Asp	Thr	Tyr	Asp	Asn	Tyr	Thr	Phe	Leu	Asn	Ala
2210						2215					2220			
Arg	Lys	Leu	Gly	Asp	Asp	Val	Pro	Pro	Tyr	Val	Tyr	Ala	Thr	Glu
2225						2230					2235			
Asp	Glu	Asp	Leu	Ala	Val	Glu	Leu	Leu	Gly	Leu	Asp	Trp	Pro	Asp
2240						2245					2250			
Pro	Gly	Asn	Gln	Gly	Thr	Val	Glu	Ala	Gly	Arg	Ala	Leu	Lys	Gln
2255						2260					2265			
Val	Val	Gly	Leu	Ser	Thr	Ala	Glu	Asn	Ala	Leu	Leu	Val	Ala	Leu
2270						2275					2280			

Phe Gly	Tyr Val Gly Tyr	Gln	Ala Leu Ser Lys	Arg	His Ile Pro
2285		2290		2295	
Val Val	Thr Asp Ile Tyr	Ser	Val Glu Asp His	Arg	Leu Glu Asp
2300		2305		2310	
Thr Thr	His Leu Gln Tyr	Ala	Pro Asn Ala Ile	Lys	Thr Glu Gly
2315		2320		2325	
Lys Glu	Thr Glu Leu Lys	Glu	Leu Ala Gln Gly	Asp	Val Gln Arg
2330		2335		2340	
Cys Val	Glu Ala Val Thr	Asn	Tyr Ala Arg Glu	Gly	Ile Gln Phe
2345		2350		2355	
Met Lys	Ser Gln Ala Leu	Lys	Val Arg Glu Thr	Pro	Thr Tyr Lys
2360		2365		2370	
Glu Thr	Met Asn Thr Val	Ala	Asp Tyr Val Lys	Lys	Phe Ile Glu
2375		2380		2385	
Ala Leu	Thr Asp Ser Lys	Glu	Asp Ile Ile Lys	Tyr	Gly Leu Trp
2390		2395		2400	
Gly Ala	His Thr Ala Leu	Tyr	Lys Ser Ile Gly	Ala	Arg Leu Gly
2405		2410		2415	
His Glu	Thr Ala Phe Ala	Thr	Leu Val Val Lys	Trp	Leu Ala Phe
2420		2425		2430	
Gly Gly	Glu Ser Ile Ser	Asp	His Ile Lys Gln	Ala	Ala Thr Asp
2435		2440		2445	
Leu Val	Val Tyr Tyr Ile	Ile	Asn Arg Pro Gln	Phe	Pro Gly Asp
2450		2455		2460	
Thr Glu	Thr Gln Gln Glu	Gly	Arg Lys Phe Val	Ala	Ser Leu Leu
2465		2470		2475	
Val Ser	Ala Leu Ala Thr	Tyr	Thr Tyr Lys Ser	Trp	Asn Tyr Asn
2480		2485		2490	
Asn Leu	Ser Lys Ile Val	Glu	Pro Ala Leu Ala	Thr	Leu Pro Tyr
2495		2500		2505	

134

Ala Ala Lys Ala Leu Lys Leu Phe Ala Pro Thr Arg Leu Glu Ser
2510 2515 2520

Val Val Ile Leu Ser Thr Ala Ile Tyr Lys Thr Tyr Leu Ser Ile
2525 2530 2535

Arg Arg Gly Lys Ser Asp Gly Leu Leu Gly Thr Gly Val Ser Ala
2540 2545 2550

Ala Met Glu Ile Met Ser Gln Asn Pro Val Ser Val Gly Ile Ala
2555 2560 2565

Val Met Leu Gly Val Gly Ala Val Ala Ala His Asn Ala Ile Glu
2570 2575 2580

Ala Ser Glu Gln Lys Arg Thr Leu Leu Met Lys Val Phe Val Lys
2585 2590 2595

Asn Phe Leu Asp Gln Ala Ala Thr Asp Glu Leu Val Lys Glu Ser
2600 2605 2610

Pro Glu Lys Ile Ile Met Ala Leu Phe Glu Ala Val Gln Thr Val
2615 2620 2625

Gly Asn Pro Leu Arg Leu Val Tyr His Leu Tyr Gly Val Phe Tyr
2630 2635 2640

Lys Gly Trp Glu Ala Lys Glu Leu Ala Gln Arg Thr Ala Gly Arg
2645 2650 2655

Asn Leu Phe Thr Leu Ile Met Phe Glu Ala Val Glu Leu Leu Gly
2660 2665 2670

Val Asp Ser Glu Gly Lys Ile Arg Gln Leu Ser Ser Asn Tyr Ile
2675 2680 2685

Leu Glu Leu Leu Tyr Lys Phe Arg Asp Asn Ile Lys Ser Ser Val
2690 2695 2700

Arg Glu Ile Ala Ile Ser Trp Ala Pro Ala Pro Phe Ser Cys Asp
2705 2710 2715

Trp Thr Pro Thr Asp Asp Arg Ile Gly Leu Pro His Asp Asn Tyr
2720 2725 2730

Leu Arg Val Glu Thr Lys Cys Pro Cys Gly Tyr Arg Met Lys Ala

BS

2735		2740		2745	
Val Lys Asn Cys Ala Gly Glu Leu Arg Leu Leu Glu Glu Gly Gly	2750	2755		2760	
Ser Phe Leu Cys Arg Asn Lys Phe Gly Arg Gly Ser Gln Asn Tyr	2765	2770		2775	
Arg Val Thr Lys Tyr Tyr Asp Asp Asn Leu Ser Glu Ile Lys Pro	2780	2785		2790	
Val Ile Arg Met Glu Gly His Val Glu Leu Tyr Tyr Lys Gly Ala	2795	2800		2805	
Thr Ile Lys Leu Asp Phe Asn Asn Ser Lys Thr Val Leu Ala Thr	2810	2815		2820	
Asp Lys Trp Glu Val Asp His Ser Thr Leu Val Arg Ala Leu Lys	2825	2830		2835	
Arg Tyr Thr Gly Ala Gly Tyr Arg Gly Ala Tyr Leu Gly Glu Lys	2840	2845		2850	
Pro Asn His Lys His Leu Ile Gln Arg Asp Cys Ala Thr Leu Thr	2855	2860		2865	
Lys Asp Lys Val Cys Phe Ile Lys Met Lys Arg Gly Cys Ala Phe	2870	2875		2880	
Thr Tyr Asp Leu Ser Leu His Asn Leu Thr Arg Leu Ile Glu Leu	2885	2890		2895	
Val His Lys Asn Asn Leu Glu Asp Arg Glu Ile Pro Ala Val Thr	2900	2905		2910	
Val Thr Thr Trp Leu Ala Tyr Thr Phe Val Asn Glu Asp Ile Gly	2915	2920		2925	
Thr Ile Lys Pro Thr Phe Gly Glu Lys Val Thr Pro Glu Lys Gln	2930	2935		2940	
Glu Glu Val Val Leu Gln Pro Ala Val Val Val Asp Thr Thr Asp	2945	2950		2955	
Val Ala Val Thr Val Val Gly Glu Thr Ser Thr Met Thr Thr Gly	2960	2965		2970	

138

Glu	Thr	Pro	Thr	Thr	Phe	Thr	Ser	Leu	Gly	Ser	Asp	Ser	Lys	Val
2975						2980					2985			
Arg	Gln	Val	Leu	Lys	Leu	Gly	Val	Asp	Asp	Gly	Gln	Tyr	Pro	Gly
2990						2995					3000			
Pro	Asn	Gln	Gln	Arg	Ala	Ser	Leu	Leu	Glu	Ala	Ile	Gln	Gly	Val
3005						3010					3015			
Asp	Glu	Arg	Pro	Ser	Val	Leu	Ile	Leu	Gly	Ser	Asp	Lys	Ala	Thr
3020						3025					3030			
Ser	Asn	Arg	Val	Lys	Thr	Ala	Lys	Asn	Val	Lys	Ile	Tyr	Arg	Ser
3035						3040					3045			
Arg	Asp	Pro	Leu	Glu	Leu	Arg	Glu	Met	Met	Lys	Arg	Gly	Lys	Ile
3050						3055					3060			
Leu	Val	Val	Ala	Leu	Ser	Arg	Val	Asp	Thr	Ala	Leu	Leu	Lys	Phe
3065						3070					3075			
Val	Asp	Tyr	Lys	Gly	Thr	Phe	Leu	Thr	Arg	Glu	Thr	Leu	Glu	Ala
3080						3085					3090			
Leu	Ser	Leu	Gly	Lys	Pro	Lys	Lys	Arg	Asp	Ile	Thr	Lys	Ala	Glu
3095						3100					3105			
Ala	Gln	Trp	Leu	Leu	Arg	Leu	Glu	Asp	Gln	Ile	Glu	Glu	Leu	Pro
3110						3115					3120			
Asp	Trp	Phe	Ala	Ala	Lys	Glu	Pro	Ile	Phe	Leu	Glu	Ala	Asn	Ile
3125						3130					3135			
Lys	Arg	Asp	Lys	Tyr	His	Leu	Val	Gly	Asp	Ile	Ala	Thr	Ile	Lys
3140						3145					3150			
Glu	Lys	Ala	Lys	Gln	Leu	Gly	Ala	Thr	Asp	Ser	Thr	Lys	Ile	Ser
3155						3160					3165			
Lys	Glu	Val	Gly	Ala	Lys	Val	Tyr	Ser	Met	Lys	Leu	Ser	Asn	Trp
3170						3175					3180			
Val	Ile	Gln	Glu	Glu	Asn	Lys	Gln	Gly	Ser	Leu	Ala	Pro	Leu	Phe
3185						3190					3195			

137

Glu	Glu	Leu	Leu	Gln	Gln	Cys	Pro	Pro	Gly	Gly	Gln	Asn	Lys	Thr
3200						3205					3210			
Thr	His	Met	Val	Ser	Ala	Tyr	Gln	Leu	Ala	Gln	Gly	Asn	Trp	Val
3215						3220					3225			
Pro	Val	Ser	Cys	His	Val	Phe	Met	Gly	Thr	Ile	Pro	Ala	Arg	Arg
3230						3235					3240			
Thr	Lys	Thr	His	Pro	Tyr	Glu	Ala	Tyr	Val	Lys	Leu	Arg	Glu	Leu
3245						3250					3255			
Val	Asp	Glu	His	Lys	Met	Lys	Ala	Leu	Cys	Gly	Gly	Ser	Gly	Leu
3260						3265					3270			
Ser	Lys	His	Asn	Glu	Trp	Val	Ile	Gly	Lys	Val	Lys	Tyr	Gln	Gly
3275						3280					3285			
Asn	Leu	Arg	Thr	Lys	His	Met	Leu	Asn	Pro	Gly	Lys	Val	Ala	Glu
3290						3295					3300			
Gln	Leu	His	Arg	Glu	Gly	Tyr	Arg	His	Asn	Val	Tyr	Asn	Lys	Thr
3305						3310					3315			
Ile	Gly	Ser	Val	Met	Thr	Ala	Thr	Gly	Ile	Arg	Leu	Glu	Lys	Leu
3320						3325					3330			
Pro	Val	Val	Arg	Ala	Gln	Thr	Asp	Thr	Thr	Asn	Phe	His	Gln	Ala
3335						3340					3345			
Ile	Arg	Asp	Lys	Ile	Asp	Lys	Glu	Glu	Asn	Leu	Gln	Thr	Pro	Gly
3350						3355					3360			
Leu	His	Lys	Lys	Leu	Met	Glu	Val	Phe	Asn	Ala	Leu	Lys	Arg	Pro
3365						3370					3375			
Glu	Leu	Glu	Ala	Ser	Tyr	Asp	Ala	Val	Asp	Trp	Glu	Glu	Leu	Glu
3380						3385					3390			
Arg	Gly	Ile	Asn	Arg	Lys	Gly	Ala	Ala	Gly	Phe	Phe	Glu	Arg	Lys
3395						3400					3405			
Asn	Ile	Gly	Glu	Val	Leu	Asp	Ser	Glu	Lys	Asn	Lys	Val	Glu	Glu
3410						3415					3420			

Val Ile Asp Ser Leu Lys Lys Gly Arg Asn Ile Arg Tyr Tyr Glu
3425 3430 3435

Thr Ala Ile Pro Lys Asn Glu Lys Arg Asp Val Asn Asp Asp Trp
3440 3445 3450

Thr Ala Gly Asp Phe Val Asp Glu Lys Lys Pro Arg Val Ile Gln
3455 3460 3465

Tyr Pro Glu Ala Lys Thr Arg Leu Ala Ile Thr Lys Val Met Tyr
3470 3475 3480

Lys Trp Val Lys Gln Lys Pro Val Val Ile Pro Gly Tyr Glu Gly
3485 3490 3495

Lys Thr Pro Leu Phe Gln Ile Phe Asp Lys Val Lys Lys Glu Trp
3500 3505 3510

Asp Gln Phe Gln Asn Pro Val Ala Val Ser Phe Asp Thr Lys Ala
3515 3520 3525

Trp Asp Thr Gln Val Thr Thr Arg Asp Leu Glu Leu Ile Arg Asp
3530 3535 3540

Ile Gln Lys Phe Tyr Phe Lys Lys Lys Trp His Lys Phe Ile Asp
3545 3550 3555

Thr Leu Thr Lys His Met Ser Glu Val Pro Val Ile Ser Ala Asp
3560 3565 3570

Gly Glu Val Tyr Ile Arg Lys Gly Gln Arg Gly Ser Gly Gln Pro
3575 3580 3585

Asp Thr Ser Ala Gly Asn Ser Met Leu Asn Val Leu Thr Met Val
3590 3595 3600

Tyr Ala Phe Cys Glu Ala Thr Gly Val Pro Tyr Lys Ser Phe Asp
3605 3610 3615

Arg Val Ala Lys Ile His Val Cys Gly Asp Asp Gly Phe Leu Ile
3620 3625 3630

Thr Glu Arg Ala Leu Gly Glu Lys Phe Ala Ser Lys Gly Val Gln
3635 3640 3645

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

3650		3655		3660
Lys Met	Lys Val Ala Tyr	Gln Phe Asp Asp Ile	Glu Phe Cys Ser	
3665		3670	3675	
His Thr	Pro Val Gln Val	Arg Trp Ser Asp Asn	Thr Ser Ser Tyr	
3680		3685	3690	
Met Pro	Gly Arg Asn Thr	Thr Thr Ile Leu Ala	Lys Met Ala Thr	
3695		3700	3705	
Arg Leu	Asp Ser Ser Gly	Glu Arg Gly Thr Ile	Ala Tyr Glu Lys	
3710		3715	3720	
Ala Val	Ala Phe Ser Phe	Leu Leu Met Tyr Ser	Trp Asn Pro Leu	
3725		3730	3735	
Ile Arg	Arg Ile Cys Leu	Leu Val Leu Ser Thr	Glu Leu Gln Val	
3740		3745	3750	
Arg Pro	Gly Lys Ser Thr	Thr Tyr Tyr Tyr Glu	Gly Asp Pro Ile	
3755		3760	3765	
Ser Ala	Tyr Lys Glu Val	Ile Gly His Asn Leu	Phe Asp Leu Lys	
3770		3775	3780	
Arg Thr	Ser Phe Glu Lys	Leu Ala Lys Leu Asn	Leu Ser Met Ser	
3785		3790	3795	
Thr Leu	Gly Val Trp Thr	Arg His Thr Ser Lys	Arg Leu Leu Gln	
3800		3805	3810	
Asp Cys	Val Asn Val Gly	Thr Lys Glu Gly Asn	Trp Leu Val Asn	
3815		3820	3825	
Ala Asp	Arg Leu Val Ser	Ser Lys Thr Gly Asn	Arg Tyr Ile Pro	
3830		3835	3840	
Gly Glu	Gly His Thr Leu	Gln Gly Lys His Tyr	Glu Glu Leu Ile	
3845		3850	3855	
Leu Ala	Arg Lys Pro Ile	Gly Asn Phe Glu Gly	Thr Asp Arg Tyr	
3860		3865	3870	
Asn Leu	Gly Pro Ile Val	Asn Val Val Leu Arg	Arg Leu Lys Ile	
3875		3880	3885	

Met Met Met Ala Leu Ile Gly Arg Gly Val
 3890 3895

<210> 2
 <211> 3897
 <212> PRT
 <213> CSFV

<400> 2

Met Glu Leu Asn His Phe Glu Leu Leu Tyr Lys Thr Ser Lys Gln Lys
 1 5 10 15

Pro Val Gly Val Glu Glu Pro Val Tyr Asp Thr Ala Gly Arg Pro Leu
 20 25 30

Phe Gly Asn Pro Ser Glu Val His Pro Gln Ser Thr Leu Lys Leu Pro
 35 40 45

His Asp Arg Gly Arg Gly Asp Ile Arg Thr Thr Leu Arg Asp Leu Pro
 50 55 60

Arg Lys Gly Asp Cys Arg Ser Gly Asn His Leu Gly Pro Val Ser Gly
 65 70 75 80

Ile Tyr Ile Lys Pro Gly Pro Val Tyr Tyr Gln Asp Tyr Thr Gly Pro
 85 90 95

Val Tyr His Arg Ala Pro Leu Glu Phe Phe Asp Glu Ala Gln Phe Cys
 100 105 110

Glu Val Thr Lys Arg Ile Gly Arg Val Thr Gly Ser Asp Gly Lys Leu
 115 120 125

Tyr His Ile Tyr Val Cys Val Asp Gly Cys Ile Leu Leu Lys Leu Ala
 130 135 140

Lys Arg Gly Thr Pro Arg Thr Leu Lys Trp Ile Arg Asn Phe Thr Asn
 145 150 155 160

Cys Pro Leu Trp Val Thr Ser Cys Ser Asp Asp Gly Ala Ser Gly Ser
 165 170 175

Lys Asp Lys Lys Pro Asp Arg Met Asn Lys Gly Lys Leu Lys Ile Ala
 180 185 190

141

Pro Arg Glu His Glu Lys Asp Ser Lys Thr Lys Pro Pro Asp Ala Thr
195 200 205

Ile Val Val Glu Gly Val Lys Tyr Gln Ile Lys Lys Lys Gly Lys Val
210 215 220

Lys Gly Lys Asn Thr Gln Asp Gly Leu Tyr His Asn Lys Asn Lys Pro
225 230 235 240

Pro Glu Ser Arg Lys Lys Leu Glu Lys Ala Leu Leu Ala Trp Ala Val
245 250 255

Ile Thr Ile Leu Leu Tyr Gln Pro Val Ala Ala Glu Asn Ile Thr Gln
260 265 270

Trp Asn Leu Ser Asp Asn Gly Thr Asn Gly Ile Gln Arg Ala Met Tyr
275 280 285

Leu Arg Gly Val Asn Arg Ser Leu His Gly Ile Trp Pro Glu Lys Ile
290 295 300

Cys Lys Gly Val Pro Thr His Leu Ala Thr Asp Thr Glu Leu Lys Glu
305 310 315 320

Ile Arg Gly Met Met Asp Ala Ser Glu Arg Thr Asn Tyr Thr Cys Cys
325 330 335

Arg Leu Gln Arg His Glu Trp Asn Lys His Gly Trp Cys Asn Trp Tyr
340 345 350

Asn Ile Asp Pro Trp Ile Gln Leu Met Asn Arg Thr Gln Thr Asn Leu
355 360 365

Thr Glu Gly Pro Pro Asp Lys Glu Cys Ala Val Thr Cys Arg Tyr Asp
370 375 380

Lys Asn Thr Asp Val Asn Val Val Thr Gln Ala Arg Asn Arg Pro Thr
385 390 395 400

Thr Leu Thr Gly Cys Lys Lys Gly Lys Asn Phe Ser Phe Ala Gly Thr
405 410 415

Val Ile Glu Gly Pro Cys Asn Phe Asn Val Ser Val Glu Asp Ile Leu
420 425 430

Tyr Gly Asp His Glu Gly Ser Leu Leu Gln Asp Thr Ala Leu Tyr Leu

435					440					445					
Leu	Asp	Gly	Met	Thr	Asn	Thr	Ile	Glu	Asn	Ala	Arg	Gln	Gly	Ala	Ala
450						455				460					
Arg	Val	Thr	Ser	Trp	Leu	Gly	Arg	Gln	Leu	Ser	Thr	Ala	Gly	Lys	Lys
465						470				475				480	
Leu	Glu	Arg	Arg	Ser	Lys	Thr	Trp	Phe	Gly	Ala	Tyr	Ala	Leu	Ser	Pro
				485				490						495	
Tyr	Cys	Asn	Val	Thr	Arg	Lys	Ile	Gly	Tyr	Ile	Trp	Tyr	Thr	Asn	Asn
		500						505				510			
Cys	Thr	Pro	Ala	Cys	Leu	Pro	Lys	Asn	Thr	Lys	Ile	Ile	Gly	Pro	Gly
		515						520				525			
Lys	Phe	Asp	Thr	Asn	Ala	Glu	Asp	Gly	Lys	Ile	Leu	His	Glu	Met	Gly
530						535				540					
Gly	His	Leu	Ser	Glu	Phe	Leu	Leu	Leu	Ser	Leu	Val	Ile	Leu	Ser	Asp
545				550						555				560	
Phe	Ala	Pro	Glu	Thr	Ala	Ser	Thr	Leu	Tyr	Leu	Ile	Leu	His	Tyr	Ala
				565				570						575	
Ile	Pro	Gln	Ser	His	Glu	Glu	Pro	Glu	Gly	Cys	Asp	Thr	Asn	Gln	Leu
		580						585				590			
Asn	Leu	Thr	Val	Lys	Leu	Arg	Thr	Glu	Asp	Val	Val	Pro	Ser	Ser	Val
		595				600						605			
Trp	Asn	Ile	Gly	Lys	Tyr	Val	Cys	Val	Arg	Pro	Asp	Trp	Trp	Pro	Tyr
610						615				620					
Glu	Thr	Lys	Val	Ala	Leu	Leu	Phe	Glu	Glu	Ala	Gly	Gln	Val	Ile	Lys
625				630						635				640	
Leu	Val	Leu	Arg	Ala	Leu	Arg	Asp	Leu	Thr	Arg	Val	Trp	Asn	Ser	Ala
				645				650						655	
Ser	Thr	Thr	Ala	Phe	Leu	Ile	Cys	Leu	Ile	Lys	Val	Leu	Arg	Gly	Gln
		660						665				670			
Val	Val	Gln	Gly	Ile	Ile	Trp	Leu	Leu	Leu	Val	Thr	Gly	Ala	Gln	Gly
675						680						685			

143

Arg Leu Ala Cys Lys Glu Asp Tyr Arg Tyr Ala Ile Ser Ser Thr Asn
690 695 700

Glu Ile Gly Leu Leu Gly Ala Glu Gly Leu Thr Thr Thr Trp Lys Glu
705 710 715 720

Tyr Ser His Gly Leu Gln Leu Asp Asp Gly Thr Val Lys Ala Val Cys
725 730 735

Thr Ala Gly Ser Phe Lys Val Thr Ala Leu Asn Val Val Ser Arg Arg
740 745 750

Tyr Leu Ala Ser Leu His Lys Arg Ala Leu Pro Thr Ser Val Thr Phe
755 760 765

Glu Leu Leu Phe Asp Gly Thr Asn Pro Ala Ile Glu Glu Met Asp Asp
770 775 780

Asp Phe Gly Phe Gly Leu Cys Pro Phe Asp Thr Ser Pro Val Ile Lys
785 790 795 800

Gly Lys Tyr Asn Thr Thr Leu Leu Asn Gly Ser Ala Phe Tyr Leu Val
805 810 815

Cys Pro Ile Gly Trp Thr Gly Val Val Glu Cys Thr Ala Val Ser Pro
820 825 830

Thr Thr Leu Arg Thr Glu Val Val Lys Thr Phe Arg Arg Asp Lys Pro
835 840 845

Phe Pro His Arg Val Asp Cys Val Thr Thr Ile Val Glu Lys Glu Asp
850 855 860

Leu Phe His Cys Lys Leu Gly Gly Asn Trp Thr Cys Val Lys Gly Asp
865 870 875 880

Pro Val Thr Tyr Lys Gly Gly Gln Val Lys Gln Cys Arg Trp Cys Gly
885 890 895

Phe Glu Phe Lys Glu Pro Tyr Gly Leu Pro His Tyr Pro Ile Gly Lys
900 905 910

Cys Ile Leu Thr Asn Glu Thr Gly Tyr Arg Val Val Asp Ser Thr Asp
915 920 925

144

Cys Asn Arg Asp Gly Val Val Ile Ser Thr Glu Gly Glu His Glu Cys
 930 935 940

Leu Ile Gly Asn Thr Thr Val Lys Val His Ala Leu Asp Glu Arg Leu
 945 950 955 960

Gly Pro Met Pro Cys Arg Pro Lys Glu Ile Val Ser Ser Glu Gly Pro
 965 970 975

Val Arg Lys Thr Ser Cys Thr Phe Asn Tyr Thr Lys Thr Leu Arg Asn
 980 985 990

Lys Tyr Tyr Glu Pro Arg Asp Ser Tyr Phe Gln Gln Tyr Met Leu Lys
 995 1000 1005

Gly Glu Tyr Gln Tyr Trp Phe Asn Leu Asp Val Thr Asp His His
 1010 1015 1020

Thr Asp Tyr Phe Ala Glu Phe Val Val Leu Val Val Val Ala Leu
 1025 1030 1035

Leu Gly Gly Arg Tyr Val Leu Trp Leu Ile Val Thr Tyr Ile Ile
 1040 1045 1050

Leu Thr Glu Gln Leu Ala Ala Gly Leu Gln Leu Gly Gln Gly Glu
 1055 1060 1065

Val Val Leu Ile Gly Asn Leu Ile Thr His Thr Asp Asn Glu Val
 1070 1075 1080

Val Val Tyr Phe Leu Leu Leu Tyr Leu Val Ile Arg Asp Glu Pro
 1085 1090 1095

Ile Lys Lys Trp Ile Leu Leu Leu Phe His Ala Met Thr Asn Asn
 1100 1105 1110

Pro Val Lys Thr Ile Thr Val Ala Leu Leu Met Ile Ser Gly Val
 1115 1120 1125

Ala Lys Gly Gly Lys Ile Asp Gly Gly Trp Gln Arg Gln Pro Val
 1130 1135 1140

Thr Ser Phe Asp Ile Gln Leu Ala Leu Ala Val Val Val Val Val
 1145 1150 1155

MS

Val	Met	Leu	Leu	Ala	Lys	Arg	Asp	Pro	Thr	Thr	Phe	Pro	Leu	Val
1160						1165					1170			
Ile	Thr	Val	Ala	Thr	Leu	Arg	Thr	Ala	Lys	Ile	Thr	Asn	Gly	Phe
1175						1180					1185			
Ser	Thr	Asp	Leu	Val	Ile	Ala	Thr	Val	Ser	Ala	Ala	Leu	Leu	Thr
1190						1195					1200			
Trp	Thr	Tyr	Ile	Ser	Asp	Tyr	Tyr	Lys	Tyr	Lys	Thr	Trp	Leu	Gln
1205						1210					1215			
Tyr	Leu	Val	Ser	Thr	Val	Thr	Gly	Ile	Phe	Leu	Ile	Arg	Val	Leu
1220						1225					1230			
Lys	Gly	Ile	Gly	Glu	Leu	Asp	Leu	His	Ala	Pro	Thr	Leu	Pro	Ser
1235						1240					1245			
His	Arg	Pro	Leu	Phe	Tyr	Ile	Leu	Val	Tyr	Leu	Ile	Ser	Thr	Ala
1250						1255					1260			
Val	Val	Thr	Arg	Trp	Asn	Leu	Asp	Val	Ala	Gly	Leu	Leu	Leu	Gln
1265						1270					1275			
Cys	Val	Pro	Thr	Leu	Leu	Met	Val	Phe	Thr	Met	Trp	Ala	Asp	Ile
1280						1285					1290			
Leu	Thr	Leu	Ile	Leu	Ile	Leu	Pro	Thr	Tyr	Glu	Leu	Thr	Lys	Leu
1295						1300					1305			
Tyr	Tyr	Leu	Lys	Glu	Val	Lys	Ile	Gly	Ala	Glu	Arg	Gly	Trp	Leu
1310						1315					1320			
Trp	Lys	Thr	Asn	Tyr	Lys	Arg	Val	Asn	Asp	Ile	Tyr	Glu	Val	Asp
1325						1330					1335			
Gln	Thr	Ser	Glu	Gly	Val	Tyr	Leu	Phe	Pro	Ser	Lys	Gln	Arg	Thr
1340						1345					1350			
Ser	Ala	Ile	Thr	Ser	Thr	Met	Leu	Pro	Leu	Ile	Lys	Ala	Ile	Leu
1355						1360					1365			
Ile	Ser	Cys	Ile	Ser	Asn	Lys	Trp	Gln	Leu	Ile	Tyr	Leu	Leu	Tyr
1370						1375					1380			
Leu	Ile	Phe	Glu	Val	Ser	Tyr	Tyr	Leu	His	Lys	Lys	Val	Ile	Asp

1385		1390		1395
Glu Ile Ala Gly Gly Thr Asn Phe Val Ser Arg Leu Val Ala Ala	1400	1405		1410
Leu Ile Glu Val Asn Trp Ala Phe Asp Asn Glu Glu Val Lys Gly	1415	1420		1425
Leu Lys Lys Phe Phe Leu Leu Ser Ser Arg Val Lys Glu Leu Ile	1430	1435		1440
Ile Lys His Lys Val Arg Asn Glu Val Val Val Arg Trp Phe Gly	1445	1450		1455
Asp Glu Glu Ile Tyr Gly Met Pro Lys Leu Ile Gly Leu Val Lys	1460	1465		1470
Ala Ala Thr Leu Ser Arg Asn Lys His Cys Met Leu Cys Thr Val	1475	1480		1485
Cys Glu Asp Arg Asp Trp Arg Gly Glu Thr Cys Pro Lys Cys Gly	1490	1495		1500
Arg Phe Gly Pro Pro Val Val Cys Gly Met Thr Leu Ala Asp Phe	1505	1510		1515
Glu Glu Lys His Tyr Lys Arg Ile Phe Ile Arg Glu Asp Gln Ser	1520	1525		1530
Gly Gly Pro Leu Arg Glu Glu His Ala Gly Tyr Leu Gln Tyr Lys	1535	1540		1545
Ala Arg Gly Gln Leu Phe Leu Arg Asn Leu Pro Val Leu Ala Thr	1550	1555		1560
Lys Val Lys Met Leu Leu Val Gly Asn Leu Gly Thr Glu Ile Gly	1565	1570		1575
Asp Leu Glu His Leu Gly Trp Val Leu Arg Gly Pro Ala Val Cys	1580	1585		1590
Lys Lys Val Thr Glu His Glu Arg Cys Thr Thr Ser Ile Met Asp	1595	1600		1605
Lys Leu Thr Ala Phe Phe Gly Val Met Pro Arg Gly Thr Thr Pro	1610	1615		1620

147

Arg	Ala	Pro	Val	Arg	Phe	Pro	Thr	Ser	Leu	Leu	Lys	Ile	Arg	Arg
1625						1630					1635			
Gly	Leu	Glu	Thr	Gly	Trp	Ala	Tyr	Thr	His	Gln	Gly	Gly	Ile	Ser
1640						1645					1650			
Ser	Val	Asp	His	Val	Thr	Cys	Gly	Lys	Asp	Leu	Leu	Val	Cys	Asp
1655						1660					1665			
Thr	Met	Gly	Arg	Thr	Arg	Val	Val	Cys	Gln	Ser	Asn	Asn	Lys	Met
1670						1675					1680			
Thr	Asp	Glu	Ser	Glu	Tyr	Gly	Val	Lys	Thr	Asp	Ser	Gly	Cys	Pro
1685						1690					1695			
Glu	Gly	Ala	Arg	Cys	Tyr	Val	Phe	Asn	Pro	Glu	Ala	Val	Asn	Ile
1700						1705					1710			
Ser	Gly	Thr	Lys	Gly	Ala	Met	Val	His	Leu	Gln	Lys	Thr	Gly	Gly
1715						1720					1725			
Glu	Phe	Thr	Cys	Val	Thr	Ala	Ser	Gly	Thr	Pro	Ala	Phe	Phe	Asp
1730						1735					1740			
Leu	Lys	Asn	Leu	Lys	Gly	Trp	Ser	Gly	Leu	Pro	Ile	Phe	Glu	Ala
1745						1750					1755			
Ser	Ser	Gly	Arg	Val	Val	Gly	Arg	Val	Lys	Val	Gly	Lys	Asn	Glu
1760						1765					1770			
Asp	Ser	Lys	Pro	Thr	Lys	Leu	Met	Ser	Gly	Ile	Gln	Thr	Val	Ser
1775						1780					1785			
Lys	Ser	Ala	Thr	Asp	Leu	Thr	Glu	Met	Val	Lys	Lys	Ile	Thr	Thr
1790						1795					1800			
Met	Asn	Arg	Gly	Glu	Phe	Arg	Gln	Ile	Thr	Leu	Ala	Thr	Gly	Ala
1805						1810					1815			
Gly	Lys	Thr	Thr	Glu	Leu	Pro	Arg	Ser	Val	Ile	Glu	Glu	Ile	Gly
1820						1825					1830			
Arg	His	Lys	Arg	Val	Leu	Val	Leu	Ile	Pro	Leu	Arg	Ala	Ala	Ala
1835						1840					1845			

Glu	Ser	Val	Tyr	Gln	Tyr	Met	Arg	Gln	Lys	His	Pro	Ser	Ile	Ala
1850						1855					1860			
Phe	Asn	Leu	Arg	Ile	Gly	Glu	Met	Lys	Glu	Gly	Asp	Met	Ala	Thr
1865						1870					1875			
Gly	Ile	Thr	Tyr	Ala	Ser	Tyr	Gly	Tyr	Phe	Cys	Gln	Met	Ser	Gln
1880						1885					1890			
Pro	Lys	Leu	Arg	Ala	Ala	Met	Val	Glu	Tyr	Ser	Phe	Ile	Phe	Leu
1895						1900					1905			
Asp	Glu	Tyr	His	Cys	Ala	Thr	Pro	Glu	Gln	Leu	Ala	Ile	Met	Gly
1910						1915					1920			
Lys	Ile	His	Arg	Phe	Ser	Glu	Asn	Leu	Arg	Val	Val	Ala	Met	Thr
1925						1930					1935			
Ala	Thr	Pro	Ala	Gly	Thr	Val	Thr	Thr	Thr	Gly	Gln	Lys	His	Pro
1940						1945					1950			
Ile	Glu	Glu	Phe	Ile	Ala	Pro	Glu	Val	Met	Lys	Gly	Glu	Asp	Leu
1955						1960					1965			
Gly	Ser	Glu	Tyr	Leu	Asp	Ile	Ala	Gly	Leu	Lys	Ile	Pro	Val	Glu
1970						1975					1980			
Glu	Met	Lys	Asn	Asn	Met	Leu	Val	Phe	Val	Pro	Thr	Arg	Asn	Met
1985						1990					1995			
Ala	Val	Glu	Ala	Ala	Lys	Lys	Leu	Lys	Ala	Lys	Gly	Tyr	Asn	Ser
2000						2005					2010			
Gly	Tyr	Tyr	Tyr	Ser	Gly	Glu	Asp	Pro	Ser	Asn	Leu	Arg	Val	Val
2015						2020					2025			
Thr	Ser	Gln	Ser	Pro	Tyr	Val	Val	Val	Ala	Thr	Asn	Ala	Ile	Glu
2030						2035					2040			
Ser	Gly	Val	Thr	Leu	Pro	Asp	Leu	Asp	Val	Val	Val	Asp	Thr	Gly
2045						2050					2055			
Leu	Lys	Cys	Glu	Lys	Arg	Ile	Arg	Leu	Ser	Pro	Lys	Met	Pro	Phe
2060						2065					2070			

Ile	Val	Thr	Gly	Leu	Lys	Arg	Met	Ala	Val	Thr	Ile	Gly	Glu	Gln
2075						2080					2085			
Ala	Gln	Arg	Arg	Gly	Arg	Val	Gly	Arg	Val	Lys	Pro	Gly	Arg	Tyr
2090						2095					2100			
Tyr	Arg	Ser	Gln	Glu	Thr	Pro	Val	Gly	Ser	Lys	Asp	Tyr	His	Tyr
2105						2110					2115			
Asp	Leu	Leu	Gln	Ala	Gln	Arg	Tyr	Gly	Ile	Glu	Asp	Gly	Ile	Asn
2120						2125					2130			
Ile	Thr	Lys	Ser	Phe	Arg	Glu	Met	Asn	Tyr	Asp	Trp	Ser	Leu	Tyr
2135						2140					2145			
Glu	Glu	Asp	Ser	Leu	Met	Ile	Thr	Gln	Leu	Glu	Ile	Leu	Asn	Asn
2150						2155					2160			
Leu	Leu	Ile	Ser	Glu	Glu	Leu	Pro	Met	Ala	Val	Lys	Asn	Ile	Met
2165						2170					2175			
Ala	Arg	Thr	Asp	His	Pro	Glu	Pro	Ile	Gln	Leu	Ala	Tyr	Asn	Ser
2180						2185					2190			
Tyr	Glu	Thr	Gln	Val	Pro	Val	Leu	Phe	Pro	Lys	Ile	Arg	Asn	Gly
2195						2200					2205			
Glu	Val	Thr	Asp	Thr	Tyr	Asp	Asn	Tyr	Thr	Phe	Leu	Asn	Ala	Arg
2210						2215					2220			
Lys	Leu	Gly	Asp	Asp	Val	Pro	Pro	Tyr	Val	Tyr	Ala	Thr	Glu	Asp
2225						2230					2235			
Glu	Asp	Leu	Ala	Val	Glu	Leu	Leu	Gly	Leu	Asp	Trp	Pro	Asp	Pro
2240						2245					2250			
Gly	Asn	Gln	Gly	Thr	Val	Glu	Ala	Gly	Arg	Ala	Leu	Lys	Gln	Val
2255						2260					2265			
Val	Gly	Leu	Ser	Thr	Ala	Glu	Asn	Ala	Leu	Leu	Val	Ala	Leu	Phe
2270						2275					2280			
Gly	Tyr	Val	Gly	Tyr	Gln	Ala	Leu	Ser	Lys	Arg	His	Ile	Pro	Val
2285						2290					2295			
Val	Thr	Asp	Ile	Tyr	Ser	Val	Glu	Asp	His	Arg	Leu	Glu	Asp	Thr

Arg Gly	Lys Ser	Asp Gly	Leu	Leu Gly	Thr Gly	Val	Ser Ala	Ala	
2540			2545			2550			
Met Glu	Ile Met	Ser Gln	Asn	Pro Val	Ser Val	Gly	Ile Ala	Val	
2555			2560			2565			
Met Leu	Gly Val	Gly Ala	Val	Ala Ala	His Asn	Ala	Ile Glu	Ala	
2570			2575			2580			
Ser Glu	Gln Lys	Arg Thr	Leu	Leu Met	Lys Val	Phe	Val Lys	Asn	
2585			2590			2595			
Phe Leu	Asp Gln	Ala Ala	Thr	Asp Glu	Leu Val	Lys	Glu Ser	Pro	
2600			2605			2610			
Glu Lys	Ile Ile	Met Ala	Leu	Phe Glu	Ala Val	Gln	Thr Val	Gly	
2615			2620			2625			
Asn Pro	Leu Arg	Leu Val	Tyr	His Leu	Tyr Gly	Val	Phe Tyr	Lys	
2630			2635			2640			
Gly Trp	Glu Ala	Lys Glu	Leu	Ala Gln	Arg Thr	Ala	Gly Arg	Asn	
2645			2650			2655			
Leu Phe	Thr Leu	Ile Met	Phe	Glu Ala	Val Glu	Leu	Leu Gly	Val	
2660			2665			2670			
Asp Ser	Glu Gly	Lys Ile	Arg	Gln Leu	Ser Ser	Asn	Tyr Ile	Leu	
2675			2680			2685			
Glu Leu	Leu Tyr	Lys Phe	Arg	Asp Asn	Ile Lys	Ser	Ser Val	Arg	
2690			2695			2700			
Glu Ile	Ala Ile	Ser Trp	Ala	Pro Ala	Pro Phe	Ser	Cys Asp	Trp	
2705			2710			2715			
Thr Pro	Thr Asp	Asp Arg	Ile	Gly Leu	Pro His	Asp	Asn Tyr	Leu	
2720			2725			2730			
Arg Val	Glu Thr	Lys Cys	Pro	Cys Gly	Tyr Arg	Met	Lys Ala	Val	
2735			2740			2745			
Lys Asn	Cys Ala	Gly Glu	Leu	Arg Leu	Leu Glu	Glu	Gly Gly	Ser	
2750			2755			2760			

Phe	Leu	Cys	Arg	Asn	Lys	Phe	Gly	Arg	Gly	Ser	Gln	Asn	Tyr	Arg
2765						2770					2775			
Val	Thr	Lys	Tyr	Tyr	Asp	Asp	Asn	Leu	Ser	Glu	Ile	Lys	Pro	Val
2780						2785					2790			
Ile	Arg	Met	Glu	Gly	His	Val	Glu	Leu	Tyr	Tyr	Lys	Gly	Ala	Thr
2795						2800					2805			
Ile	Lys	Leu	Asp	Phe	Asn	Asn	Ser	Lys	Thr	Val	Leu	Ala	Thr	Asp
2810						2815					2820			
Lys	Trp	Glu	Val	Asp	His	Ser	Thr	Leu	Val	Arg	Ala	Leu	Lys	Arg
2825						2830					2835			
Tyr	Thr	Gly	Ala	Gly	Tyr	Arg	Gly	Ala	Tyr	Leu	Gly	Glu	Lys	Pro
2840						2845					2850			
Asn	His	Lys	His	Leu	Ile	Gln	Arg	Asp	Cys	Ala	Thr	Leu	Thr	Lys
2855						2860					2865			
Asp	Lys	Val	Cys	Phe	Ile	Lys	Met	Lys	Arg	Gly	Cys	Ala	Phe	Thr
2870						2875					2880			
Tyr	Asp	Leu	Ser	Leu	His	Asn	Leu	Thr	Arg	Leu	Ile	Glu	Leu	Val
2885						2890					2895			
His	Lys	Asn	Asn	Leu	Glu	Asp	Arg	Glu	Ile	Pro	Ala	Val	Thr	Val
2900						2905					2910			
Thr	Thr	Trp	Leu	Ala	Tyr	Thr	Phe	Val	Asn	Glu	Asp	Ile	Gly	Thr
2915						2920					2925			
Ile	Lys	Pro	Thr	Phe	Gly	Glu	Lys	Val	Thr	Pro	Glu	Lys	Gln	Glu
2930						2935					2940			
Glu	Val	Val	Leu	Gln	Pro	Ala	Val	Val	Val	Asp	Thr	Thr	Asp	Val
2945						2950					2955			
Ala	Val	Thr	Val	Val	Gly	Glu	Thr	Ser	Thr	Met	Thr	Thr	Gly	Glu
2960						2965					2970			
Thr	Pro	Thr	Thr	Phe	Thr	Ser	Leu	Gly	Ser	Asp	Ser	Lys	Val	Arg
2975						2980					2985			

153

Gln	Val	Leu	Lys	Leu	Gly	Val	Asp	Asp	Gly	Gln	Tyr	Pro	Gly	Pro
2990						2995					3000			
Asn	Gln	Gln	Arg	Ala	Ser	Leu	Leu	Glu	Ala	Ile	Gln	Gly	Val	Asp
3005						3010					3015			
Glu	Arg	Pro	Ser	Val	Leu	Ile	Leu	Gly	Ser	Asp	Lys	Ala	Thr	Ser
3020						3025					3030			
Asn	Arg	Val	Lys	Thr	Ala	Lys	Asn	Val	Lys	Ile	Tyr	Arg	Ser	Arg
3035						3040					3045			
Asp	Pro	Leu	Glu	Leu	Arg	Glu	Met	Met	Lys	Arg	Gly	Lys	Ile	Leu
3050						3055					3060			
Val	Val	Ala	Leu	Ser	Arg	Val	Asp	Thr	Ala	Leu	Leu	Lys	Phe	Val
3065						3070					3075			
Asp	Tyr	Lys	Gly	Thr	Phe	Leu	Thr	Arg	Glu	Thr	Leu	Glu	Ala	Leu
3080						3085					3090			
Ser	Leu	Gly	Lys	Pro	Lys	Lys	Arg	Asp	Ile	Thr	Lys	Ala	Glu	Ala
3095						3100					3105			
Gln	Trp	Leu	Leu	Arg	Leu	Glu	Asp	Gln	Ile	Glu	Glu	Leu	Pro	Asp
3110						3115					3120			
Trp	Phe	Ala	Ala	Lys	Glu	Pro	Ile	Phe	Leu	Glu	Ala	Asn	Ile	Lys
3125						3130					3135			
Arg	Asp	Lys	Tyr	His	Leu	Val	Gly	Asp	Ile	Ala	Thr	Ile	Lys	Glu
3140						3145					3150			
Lys	Ala	Lys	Gln	Leu	Gly	Ala	Thr	Asp	Ser	Thr	Lys	Ile	Ser	Lys
3155						3160					3165			
Glu	Val	Gly	Ala	Lys	Val	Tyr	Ser	Met	Lys	Leu	Ser	Asn	Trp	Val
3170						3175					3180			
Ile	Gln	Glu	Glu	Asn	Lys	Gln	Gly	Ser	Leu	Ala	Pro	Leu	Phe	Glu
3185						3190					3195			
Glu	Leu	Leu	Gln	Gln	Cys	Pro	Pro	Gly	Gly	Gln	Asn	Lys	Thr	Thr
3200						3205					3210			
His	Met	Val	Ser	Ala	Tyr	Gln	Leu	Ala	Gln	Gly	Asn	Trp	Val	Pro

154

3215	3220	3225
Val Ser Cys His Val Phe Met Gly Thr Ile Pro Ala Arg Arg Thr 3230 3235 3240		
Lys Thr His Pro Tyr Glu Ala Tyr Val Lys Leu Arg Glu Leu Val 3245 3250 3255		
Asp Glu His Lys Met Lys Ala Leu Cys Gly Gly Ser Gly Leu Ser 3260 3265 3270		
Lys His Asn Glu Trp Val Ile Gly Lys Val Lys Tyr Gln Gly Asn 3275 3280 3285		
Leu Arg Thr Lys His Met Leu Asn Pro Gly Lys Val Ala Glu Gln 3290 3295 3300		
Leu His Arg Glu Gly Tyr Arg His Asn Val Tyr Asn Lys Thr Ile 3305 3310 3315		
Gly Ser Val Met Thr Ala Thr Gly Ile Arg Leu Glu Lys Leu Pro 3320 3325 3330		
Val Val Arg Ala Gln Thr Asp Thr Thr Asn Phe His Gln Ala Ile 3335 3340 3345		
Arg Asp Lys Ile Asp Lys Glu Glu Asn Leu Gln Thr Pro Gly Leu 3350 3355 3360		
His Lys Lys Leu Met Glu Val Phe Asn Ala Leu Lys Arg Pro Glu 3365 3370 3375		
Leu Glu Ala Ser Tyr Asp Ala Val Asp Trp Glu Glu Leu Glu Arg 3380 3385 3390		
Gly Ile Asn Arg Lys Gly Ala Ala Gly Phe Phe Glu Arg Lys Asn 3395 3400 3405		
Ile Gly Glu Val Leu Asp Ser Glu Lys Asn Lys Val Glu Glu Val 3410 3415 3420		
Ile Asp Ser Leu Lys Lys Gly Arg Asn Ile Arg Tyr Tyr Glu Thr 3425 3430 3435		
Ala Ile Pro Lys Asn Glu Lys Arg Asp Val Asn Asp Asp Trp Thr 3440 3445 3450		

155

Ala	Gly	Asp	Phe	Val	Asp	Glu	Lys	Lys	Pro	Arg	Val	Ile	Gln	Tyr
3455						3460					3465			
Pro	Glu	Ala	Lys	Thr	Arg	Leu	Ala	Ile	Thr	Lys	Val	Met	Tyr	Lys
3470						3475					3480			
Trp	Val	Lys	Gln	Lys	Pro	Val	Val	Ile	Pro	Gly	Tyr	Glu	Gly	Lys
3485						3490					3495			
Thr	Pro	Leu	Phe	Gln	Ile	Phe	Asp	Lys	Val	Lys	Lys	Glu	Trp	Asp
3500						3505					3510			
Gln	Phe	Gln	Asn	Pro	Val	Ala	Val	Ser	Phe	Asp	Thr	Lys	Ala	Trp
3515						3520					3525			
Asp	Thr	Gln	Val	Thr	Thr	Arg	Asp	Leu	Glu	Leu	Ile	Arg	Asp	Ile
3530						3535					3540			
Gln	Lys	Phe	Tyr	Phe	Lys	Lys	Lys	Trp	His	Lys	Phe	Ile	Asp	Thr
3545						3550					3555			
Leu	Thr	Lys	His	Met	Ser	Glu	Val	Pro	Val	Ile	Ser	Ala	Asp	Gly
3560						3565					3570			
Glu	Val	Tyr	Ile	Arg	Lys	Gly	Gln	Arg	Gly	Ser	Gly	Gln	Pro	Asp
3575						3580					3585			
Thr	Ser	Ala	Gly	Asn	Ser	Met	Leu	Asn	Val	Leu	Thr	Met	Val	Tyr
3590						3595					3600			
Ala	Phe	Cys	Glu	Ala	Thr	Gly	Val	Pro	Tyr	Lys	Ser	Phe	Asp	Arg
3605						3610					3615			
Val	Ala	Lys	Ile	His	Val	Cys	Gly	Asp	Asp	Gly	Phe	Leu	Ile	Thr
3620						3625					3630			
Glu	Arg	Ala	Leu	Gly	Glu	Lys	Phe	Ala	Ser	Lys	Gly	Val	Gln	Ile
3635						3640					3645			
Leu	Tyr	Glu	Ala	Gly	Lys	Pro	Gln	Lys	Ile	Thr	Glu	Gly	Asp	Lys
3650						3655					3660			
Met	Lys	Val	Ala	Tyr	Gln	Phe	Asp	Asp	Ile	Glu	Phe	Cys	Ser	His
3665						3670					3675			

Thr	Pro	Val	Gln	Val	Arg	Trp	Ser	Asp	Asn	Thr	Ser	Tyr	Met	
3680						3685					3690			
Pro	Gly	Arg	Asn	Thr	Thr	Thr	Ile	Leu	Ala	Lys	Met	Ala	Thr	Arg
3695						3700					3705			
Leu	Asp	Ser	Ser	Gly	Glu	Arg	Gly	Thr	Ile	Ala	Tyr	Glu	Lys	Ala
3710						3715					3720			
Val	Ala	Phe	Ser	Phe	Leu	Leu	Met	Tyr	Ser	Trp	Asn	Pro	Leu	Ile
3725						3730					3735			
Arg	Arg	Ile	Cys	Leu	Leu	Val	Leu	Ser	Thr	Glu	Leu	Gln	Val	Arg
3740						3745					3750			
Pro	Gly	Lys	Ser	Thr	Thr	Tyr	Tyr	Tyr	Glu	Gly	Asp	Pro	Ile	Ser
3755						3760					3765			
Ala	Tyr	Lys	Glu	Val	Ile	Gly	His	Asn	Leu	Phe	Asp	Leu	Lys	Arg
3770						3775					3780			
Thr	Ser	Phe	Glu	Lys	Leu	Ala	Lys	Leu	Asn	Leu	Ser	Met	Ser	Thr
3785						3790					3795			
Leu	Gly	Val	Trp	Thr	Arg	His	Thr	Ser	Lys	Arg	Leu	Leu	Gln	Asp
3800						3805					3810			
Cys	Val	Asn	Val	Gly	Thr	Lys	Glu	Gly	Asn	Trp	Leu	Val	Asn	Ala
3815						3820					3825			
Asp	Arg	Leu	Val	Ser	Ser	Lys	Thr	Gly	Asn	Arg	Tyr	Ile	Pro	Gly
3830						3835					3840			
Glu	Gly	His	Thr	Leu	Gln	Gly	Lys	His	Tyr	Glu	Glu	Leu	Ile	Leu
3845						3850					3855			
Ala	Arg	Lys	Pro	Ile	Gly	Asn	Phe	Glu	Gly	Thr	Asp	Arg	Tyr	Asn
3860						3865					3870			
Leu	Gly	Pro	Ile	Val	Asn	Val	Val	Leu	Arg	Arg	Leu	Lys	Ile	Met
3875						3880					3885			
Met	Met	Ala	Leu	Ile	Gly	Arg	Gly	Val						
3890						3895								

185

<210> 3
<211> 3898
<212> PRT
<213> CSFV

<400> 3

Met Glu Leu Asn His Phe Glu Leu Leu Tyr Lys Thr Ser Lys Gln Lys
1 5 10 15

Pro Val Gly Val Glu Glu Pro Val Tyr Asp Thr Ala Gly Arg Pro Leu
20 25 30

Phe Gly Asn Pro Ser Glu Val His Pro Gln Ser Thr Leu Lys Leu Pro
35 40 45

His Asp Arg Gly Arg Gly Asp Ile Arg Thr Thr Leu Arg Asp Leu Pro
50 55 60

Arg Lys Gly Asp Cys Arg Ser Gly Asn His Leu Gly Pro Val Ser Gly
65 70 75 80

Ile Tyr Ile Lys Pro Gly Pro Val Tyr Tyr Gln Asp Tyr Thr Gly Pro
85 90 95

Val Tyr His Arg Ala Pro Leu Glu Phe Phe Asp Glu Ala Gln Phe Cys
100 105 110

Glu Val Thr Lys Arg Ile Gly Arg Val Thr Gly Ser Asp Gly Lys Leu
115 120 125

Tyr His Ile Tyr Val Cys Val Asp Gly Cys Ile Leu Leu Lys Leu Ala
130 135 140

Lys Arg Gly Thr Pro Arg Thr Leu Lys Trp Ile Arg Asn Phe Thr Asn
145 150 155 160

Cys Pro Leu Trp Val Thr Ser Cys Ser Asp Asp Gly Ala Ser Gly Ser
165 170 175

Lys Asp Lys Lys Pro Asp Arg Met Asn Lys Gly Lys Leu Lys Ile Ala
180 185 190

Pro Arg Glu His Glu Lys Asp Ser Lys Thr Lys Pro Pro Asp Ala Thr
195 200 205

Ile Val Val Glu Gly Val Lys Tyr Gln Ile Lys Lys Lys Gly Lys Val
210 215 220

158

Lys	Gly	Lys	Asn	Thr	Gln	Asp	Gly	Leu	Tyr	His	Asn	Lys	Asn	Lys	Pro
225					230					235					240
Pro	Glu	Ser	Arg	Lys	Lys	Leu	Glu	Lys	Ala	Leu	Leu	Ala	Trp	Ala	Val
				245					250					255	
Ile	Thr	Ile	Leu	Leu	Tyr	Gln	Pro	Val	Ala	Ala	Glu	Asn	Ile	Thr	Gln
			260					265					270		
Trp	Asn	Leu	Ser	Asp	Asn	Gly	Thr	Asn	Gly	Ile	Gln	Arg	Ala	Met	Tyr
		275					280					285			
Leu	Arg	Gly	Val	Asn	Arg	Ser	Leu	His	Gly	Ile	Trp	Pro	Glu	Lys	Ile
	290					295					300				
Cys	Lys	Gly	Val	Pro	Thr	His	Leu	Ala	Thr	Asp	Thr	Glu	Leu	Lys	Glu
305					310					315					320
Ile	Arg	Gly	Met	Met	Asp	Ala	Ser	Glu	Arg	Thr	Asn	Tyr	Thr	Cys	Cys
				325					330					335	
Arg	Leu	Gln	Arg	His	Glu	Trp	Asn	Lys	His	Gly	Trp	Cys	Asn	Trp	Tyr
			340					345					350		
Asn	Ile	Asp	Pro	Trp	Ile	Gln	Leu	Met	Asn	Arg	Thr	Gln	Thr	Asn	Leu
		355					360					365			
Thr	Glu	Gly	Pro	Pro	Asp	Lys	Glu	Cys	Ala	Val	Thr	Cys	Arg	Tyr	Asp
	370					375					380				
Lys	Asn	Thr	Asp	Val	Asn	Val	Val	Thr	Gln	Ala	Arg	Asn	Arg	Pro	Thr
385					390					395					400
Thr	Leu	Thr	Gly	Cys	Lys	Lys	Gly	Lys	Asn	Phe	Ser	Phe	Ala	Gly	Thr
				405					410					415	
Val	Ile	Glu	Gly	Pro	Cys	Asn	Phe	Asn	Val	Ser	Val	Glu	Asp	Ile	Leu
			420					425					430		
Tyr	Gly	Asp	His	Glu	Ser	Gly	Ser	Leu	Leu	Gln	Asp	Thr	Ala	Leu	Tyr
		435					440					445			
Leu	Leu	Asp	Gly	Met	Thr	Asn	Thr	Ile	Glu	Asn	Ala	Arg	Gln	Gly	Ala
	450					455					460				

159

Ala Arg Val Thr Ser Trp Leu Gly Arg Gln Leu Ser Thr Ala Gly Lys
465 470 475 480

Lys Leu Glu Arg Arg Ser Lys Thr Trp Phe Gly Ala Tyr Ala Leu Ser
485 490 495

Pro Tyr Cys Asn Val Thr Arg Lys Ile Gly Tyr Ile Trp Tyr Thr Asn
500 505 510

Asn Cys Thr Pro Ala Cys Leu Pro Lys Asn Thr Lys Ile Ile Gly Pro
515 520 525

Gly Lys Phe Asp Thr Asn Ala Glu Asp Gly Lys Ile Leu His Glu Met
530 535 540

Gly Gly His Leu Ser Glu Phe Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Leu Ser
545 550 555 560

Asp Phe Ala Pro Glu Thr Ala Ser Thr Leu Tyr Leu Ile Leu His Tyr
565 570 575

Ala Ile Pro Gln Ser His Glu Glu Pro Glu Gly Cys Asp Thr Asn Gln
580 585 590

Leu Asn Leu Thr Val Lys Leu Arg Thr Glu Asp Val Val Pro Ser Ser
595 600 605

Val Trp Asn Ile Gly Lys Tyr Val Cys Val Arg Pro Asp Trp Trp Pro
610 615 620

Tyr Glu Thr Lys Val Ala Leu Leu Phe Glu Glu Ala Gly Gln Val Ile
625 630 635 640

Lys Leu Val Leu Arg Ala Leu Arg Asp Leu Thr Arg Val Trp Asn Ser
645 650 655

Ala Ser Thr Thr Ala Phe Leu Ile Cys Leu Ile Lys Val Leu Arg Gly
660 665 670

Gln Val Val Gln Gly Ile Ile Trp Leu Leu Leu Val Thr Gly Ala Gln
675 680 685

Gly Arg Leu Ala Cys Lys Glu Asp Tyr Arg Tyr Ala Ile Ser Ser Thr
690 695 700

160

Asn Glu Ile Gly Leu Leu Gly Ala Glu Gly Leu Thr Thr Thr Trp Lys
705 710 715 720

Glu Tyr Ser His Gly Leu Gln Leu Asp Asp Gly Thr Val Lys Ala Val
725 730 735

Cys Thr Ala Gly Ser Phe Lys Val Thr Ala Leu Asn Val Val Ser Arg
740 745 750

Arg Tyr Leu Ala Ser Leu His Lys Arg Ala Leu Pro Thr Ser Val Thr
755 760 765

Phe Glu Leu Leu Phe Asp Gly Thr Asn Pro Ala Ile Glu Glu Met Asp
770 775 780

Asp Asp Phe Gly Phe Gly Leu Cys Pro Phe Asp Thr Ser Pro Val Ile
785 790 795 800

Lys Gly Lys Tyr Asn Thr Thr Leu Leu Asn Gly Ser Ala Phe Tyr Leu
805 810 815

Val Cys Pro Ile Gly Trp Thr Gly Val Val Glu Cys Thr Ala Val Ser
820 825 830

Pro Thr Thr Leu Arg Thr Glu Val Val Lys Thr Phe Arg Arg Asp Lys
835 840 845

Pro Phe Pro His Arg Val Asp Cys Val Thr Thr Ile Val Glu Lys Glu
850 855 860

Asp Leu Phe His Cys Lys Leu Gly Gly Asn Trp Thr Cys Val Lys Gly
865 870 875 880

Asp Pro Val Thr Tyr Lys Gly Gly Gln Val Lys Gln Cys Arg Trp Cys
885 890 895

Gly Phe Glu Phe Lys Glu Pro Tyr Gly Leu Pro His Tyr Pro Ile Gly
900 905 910

Lys Cys Ile Leu Thr Asn Glu Thr Gly Tyr Arg Val Val Asp Ser Thr
915 920 925

Asp Cys Asn Arg Asp Gly Val Val Ile Ser Thr Glu Gly Glu His Glu
930 935 940

Cys Leu Ile Gly Asn Thr Thr Val Lys Val His Ala Leu Asp Glu Arg

161

945		950		955		960
Leu Gly Pro Met	Pro Cys Arg Pro Lys Glu Ile Val Ser Ser Glu Gly					
	965		970		975	
Pro Val Arg Lys Thr Ser Cys Thr Phe Asn Tyr Thr Lys Thr Leu Arg						
	980		985		990	
Asn Lys Tyr Tyr Glu Pro Arg Asp Ser Tyr Phe Gln Gln Tyr Met Leu						
	995		1000		1005	
Lys Gly Glu Tyr Gln Tyr Trp Phe Asn Leu Asp Val Thr Asp His						
	1010		1015		1020	
His Thr Asp Tyr Phe Ala Glu Phe Val Val Leu Val Val Val Ala						
	1025		1030		1035	
Leu Leu Gly Gly Arg Tyr Val Leu Trp Leu Ile Val Thr Tyr Ile						
	1040		1045		1050	
Ile Leu Thr Glu Gln Leu Ala Ala Gly Leu Gln Leu Gly Gln Gly						
	1055		1060		1065	
Glu Val Val Leu Ile Gly Asn Leu Ile Thr His Thr Asp Asn Glu						
	1070		1075		1080	
Val Val Val Tyr Phe Leu Leu Leu Tyr Leu Val Ile Arg Asp Glu						
	1085		1090		1095	
Pro Ile Lys Lys Trp Ile Leu Leu Leu Phe His Ala Met Thr Asn						
	1100		1105		1110	
Asn Pro Val Lys Thr Ile Thr Val Ala Leu Leu Met Ile Ser Gly						
	1115		1120		1125	
Val Ala Lys Gly Gly Lys Ile Asp Gly Gly Trp Gln Arg Gln Pro						
	1130		1135		1140	
Val Thr Ser Phe Asp Ile Gln Leu Ala Leu Ala Val Val Val Val						
	1145		1150		1155	
Val Val Met Leu Leu Ala Lys Arg Asp Pro Thr Thr Phe Pro Leu						
	1160		1165		1170	
Val Ile Thr Val Ala Thr Leu Arg Thr Ala Lys Ile Thr Asn Gly						
	1175		1180		1185	

1625

Phe	Ser	Thr	Asp	Leu	Val	Ile	Ala	Thr	Val	Ser	Ala	Ala	Leu	Leu
1190						1195					1200			
Thr	Trp	Thr	Tyr	Ile	Ser	Asp	Tyr	Tyr	Lys	Tyr	Lys	Thr	Trp	Leu
1205						1210					1215			
Gln	Tyr	Leu	Val	Ser	Thr	Val	Thr	Gly	Ile	Phe	Leu	Ile	Arg	Val
1220						1225					1230			
Leu	Lys	Gly	Ile	Gly	Glu	Leu	Asp	Leu	His	Ala	Pro	Thr	Leu	Pro
1235						1240					1245			
Ser	His	Arg	Pro	Leu	Phe	Tyr	Ile	Leu	Val	Tyr	Leu	Ile	Ser	Thr
1250						1255					1260			
Ala	Val	Val	Thr	Arg	Trp	Asn	Leu	Asp	Val	Ala	Gly	Leu	Leu	Leu
1265						1270					1275			
Gln	Cys	Val	Pro	Thr	Leu	Leu	Met	Val	Phe	Thr	Met	Trp	Ala	Asp
1280						1285					1290			
Ile	Leu	Thr	Leu	Ile	Leu	Ile	Leu	Pro	Thr	Tyr	Glu	Leu	Thr	Lys
1295						1300					1305			
Leu	Tyr	Tyr	Leu	Lys	Glu	Val	Lys	Ile	Gly	Ala	Glu	Arg	Gly	Trp
1310						1315					1320			
Leu	Trp	Lys	Thr	Asn	Tyr	Lys	Arg	Val	Asn	Asp	Ile	Tyr	Glu	Val
1325						1330					1335			
Asp	Gln	Thr	Ser	Glu	Gly	Val	Tyr	Leu	Phe	Pro	Ser	Lys	Gln	Arg
1340						1345					1350			
Thr	Ser	Ala	Ile	Thr	Ser	Thr	Met	Leu	Pro	Leu	Ile	Lys	Ala	Ile
1355						1360					1365			
Leu	Ile	Ser	Cys	Ile	Ser	Asn	Lys	Trp	Gln	Leu	Ile	Tyr	Leu	Leu
1370						1375					1380			
Tyr	Leu	Ile	Phe	Glu	Val	Ser	Tyr	Tyr	Leu	His	Lys	Lys	Val	Ile
1385						1390					1395			
Asp	Glu	Ile	Ala	Gly	Gly	Thr	Asn	Phe	Val	Ser	Arg	Leu	Val	Ala
1400						1405					1410			

Ala	Leu	Ile	Glu	Val	Asn	Trp	Ala	Phe	Asp	Asn	Glu	Glu	Val	Lys
1415						1420					1425			
Gly	Leu	Lys	Lys	Phe	Phe	Leu	Leu	Ser	Ser	Arg	Val	Lys	Glu	Leu
1430						1435					1440			
Ile	Ile	Lys	His	Lys	Val	Arg	Asn	Glu	Val	Val	Val	Arg	Trp	Phe
1445						1450					1455			
Gly	Asp	Glu	Glu	Ile	Tyr	Gly	Met	Pro	Lys	Leu	Ile	Gly	Leu	Val
1460						1465					1470			
Lys	Ala	Ala	Thr	Leu	Ser	Arg	Asn	Lys	His	Cys	Met	Leu	Cys	Thr
1475						1480					1485			
Val	Cys	Glu	Asp	Arg	Asp	Trp	Arg	Gly	Glu	Thr	Cys	Pro	Lys	Cys
1490						1495					1500			
Gly	Arg	Phe	Gly	Pro	Pro	Val	Val	Cys	Gly	Met	Thr	Leu	Ala	Asp
1505						1510					1515			
Phe	Glu	Glu	Lys	His	Tyr	Lys	Arg	Ile	Phe	Ile	Arg	Glu	Asp	Gln
1520						1525					1530			
Ser	Gly	Gly	Pro	Leu	Arg	Glu	Glu	His	Ala	Gly	Tyr	Leu	Gln	Tyr
1535						1540					1545			
Lys	Ala	Arg	Gly	Gln	Leu	Phe	Leu	Arg	Asn	Leu	Pro	Val	Leu	Ala
1550						1555					1560			
Thr	Lys	Val	Lys	Met	Leu	Leu	Val	Gly	Asn	Leu	Gly	Thr	Glu	Ile
1565						1570					1575			
Gly	Asp	Leu	Glu	His	Leu	Gly	Trp	Val	Leu	Arg	Gly	Pro	Ala	Val
1580						1585					1590			
Cys	Lys	Lys	Val	Thr	Glu	His	Glu	Arg	Cys	Thr	Thr	Ser	Ile	Met
1595						1600					1605			
Asp	Lys	Leu	Thr	Ala	Phe	Phe	Gly	Val	Met	Pro	Arg	Gly	Thr	Thr
1610						1615					1620			
Pro	Arg	Ala	Pro	Val	Arg	Phe	Pro	Thr	Ser	Leu	Leu	Lys	Ile	Arg
1625						1630					1635			

167

Arg	Gly	Leu	Glu	Thr	Gly	Trp	Ala	Tyr	Thr	His	Gln	Gly	Gly	Ile
1640						1645					1650			
Ser	Ser	Val	Asp	His	Val	Thr	Cys	Gly	Lys	Asp	Leu	Leu	Val	Cys
1655						1660					1665			
Asp	Thr	Met	Gly	Arg	Thr	Arg	Val	Val	Cys	Gln	Ser	Asn	Asn	Lys
1670						1675					1680			
Met	Thr	Asp	Glu	Ser	Glu	Tyr	Gly	Val	Lys	Thr	Asp	Ser	Gly	Cys
1685						1690					1695			
Pro	Glu	Gly	Ala	Arg	Cys	Tyr	Val	Phe	Asn	Pro	Glu	Ala	Val	Asn
1700						1705					1710			
Ile	Ser	Gly	Thr	Lys	Gly	Ala	Met	Val	His	Leu	Gln	Lys	Thr	Gly
1715						1720					1725			
Gly	Glu	Phe	Thr	Cys	Val	Thr	Ala	Ser	Gly	Thr	Pro	Ala	Phe	Phe
1730						1735					1740			
Asp	Leu	Lys	Asn	Leu	Lys	Gly	Trp	Ser	Gly	Leu	Pro	Ile	Phe	Glu
1745						1750					1755			
Ala	Ser	Ser	Gly	Arg	Val	Val	Gly	Arg	Val	Lys	Val	Gly	Lys	Asn
1760						1765					1770			
Glu	Asp	Ser	Lys	Pro	Thr	Lys	Leu	Met	Ser	Gly	Ile	Gln	Thr	Val
1775						1780					1785			
Ser	Lys	Ser	Ala	Thr	Asp	Leu	Thr	Glu	Met	Val	Lys	Lys	Ile	Thr
1790						1795					1800			
Thr	Met	Asn	Arg	Gly	Glu	Phe	Arg	Gln	Ile	Thr	Leu	Ala	Thr	Gly
1805						1810					1815			
Ala	Gly	Lys	Thr	Thr	Glu	Leu	Pro	Arg	Ser	Val	Ile	Glu	Glu	Ile
1820						1825					1830			
Gly	Arg	His	Lys	Arg	Val	Leu	Val	Leu	Ile	Pro	Leu	Arg	Ala	Ala
1835						1840					1845			
Ala	Glu	Ser	Val	Tyr	Gln	Tyr	Met	Arg	Gln	Lys	His	Pro	Ser	Ile
1850						1855					1860			
Ala	Phe	Asn	Leu	Arg	Ile	Gly	Glu	Met	Lys	Glu	Gly	Asp	Met	Ala

65

1865		1870		1875
Thr Gly Ile Thr Tyr Ala Ser Tyr Gly Tyr Phe Cys Gln Met Ser				
1880		1885		1890
Gln Pro Lys Leu Arg Ala Ala Met Val Glu Tyr Ser Phe Ile Phe				
1895		1900		1905
Leu Asp Glu Tyr His Cys Ala Thr Pro Glu Gln Leu Ala Ile Met				
1910		1915		1920
Gly Lys Ile His Arg Phe Ser Glu Asn Leu Arg Val Val Ala Met				
1925		1930		1935
Thr Ala Thr Pro Ala Gly Thr Val Thr Thr Thr Gly Gln Lys His				
1940		1945		1950
Pro Ile Glu Glu Phe Ile Ala Pro Glu Val Met Lys Gly Glu Asp				
1955		1960		1965
Leu Gly Ser Glu Tyr Leu Asp Ile Ala Gly Leu Lys Ile Pro Val				
1970		1975		1980
Glu Glu Met Lys Asn Asn Met Leu Val Phe Val Pro Thr Arg Asn				
1985		1990		1995
Met Ala Val Glu Ala Ala Lys Lys Leu Lys Ala Lys Gly Tyr Asn				
2000		2005		2010
Ser Gly Tyr Tyr Tyr Ser Gly Glu Asp Pro Ser Asn Leu Arg Val				
2015		2020		2025
Val Thr Ser Gln Ser Pro Tyr Val Val Val Ala Thr Asn Ala Ile				
2030		2035		2040
Glu Ser Gly Val Thr Leu Pro Asp Leu Asp Val Val Val Asp Thr				
2045		2050		2055
Gly Leu Lys Cys Glu Lys Arg Ile Arg Leu Ser Pro Lys Met Pro				
2060		2065		2070
Phe Ile Val Thr Gly Leu Lys Arg Met Ala Val Thr Ile Gly Glu				
2075		2080		2085
Gln Ala Gln Arg Arg Gly Arg Val Gly Arg Val Lys Pro Gly Arg				
2090		2095		2100

166

Tyr	Tyr	Arg	Ser	Gln	Glu	Thr	Pro	Val	Gly	Ser	Lys	Asp	Tyr	His
2105						2110					2115			
Tyr	Asp	Leu	Leu	Gln	Ala	Gln	Arg	Tyr	Gly	Ile	Glu	Asp	Gly	Ile
2120						2125					2130			
Asn	Ile	Thr	Lys	Ser	Phe	Arg	Glu	Met	Asn	Tyr	Asp	Trp	Ser	Leu
2135						2140					2145			
Tyr	Glu	Glu	Asp	Ser	Leu	Met	Ile	Thr	Gln	Leu	Glu	Ile	Leu	Asn
2150						2155					2160			
Asn	Leu	Leu	Ile	Ser	Glu	Glu	Leu	Pro	Met	Ala	Val	Lys	Asn	Ile
2165						2170					2175			
Met	Ala	Arg	Thr	Asp	His	Pro	Glu	Pro	Ile	Gln	Leu	Ala	Tyr	Asn
2180						2185					2190			
Ser	Tyr	Glu	Thr	Gln	Val	Pro	Val	Leu	Phe	Pro	Lys	Ile	Arg	Asn
2195						2200					2205			
Gly	Glu	Val	Thr	Asp	Thr	Tyr	Asp	Asn	Tyr	Thr	Phe	Leu	Asn	Ala
2210						2215					2220			
Arg	Lys	Leu	Gly	Asp	Asp	Val	Pro	Pro	Tyr	Val	Tyr	Ala	Thr	Glu
2225						2230					2235			
Asp	Glu	Asp	Leu	Ala	Val	Glu	Leu	Leu	Gly	Leu	Asp	Trp	Pro	Asp
2240						2245					2250			
Pro	Gly	Asn	Gln	Gly	Thr	Val	Glu	Ala	Gly	Arg	Ala	Leu	Lys	Gln
2255						2260					2265			
Val	Val	Gly	Leu	Ser	Thr	Ala	Glu	Asn	Ala	Leu	Leu	Val	Ala	Leu
2270						2275					2280			
Phe	Gly	Tyr	Val	Gly	Tyr	Gln	Ala	Leu	Ser	Lys	Arg	His	Ile	Pro
2285						2290					2295			
Val	Val	Thr	Asp	Ile	Tyr	Ser	Val	Glu	Asp	His	Arg	Leu	Glu	Asp
2300						2305					2310			
Thr	Thr	His	Leu	Gln	Tyr	Ala	Pro	Asn	Ala	Ile	Lys	Thr	Glu	Gly
2315						2320					2325			

167

Lys	Glu	Thr	Glu	Leu	Lys	Glu	Leu	Ala	Gln	Gly	Asp	Val	Gln	Arg
2330						2335					2340			
Cys	Val	Glu	Ala	Val	Thr	Asn	Tyr	Ala	Arg	Glu	Gly	Ile	Gln	Phe
2345						2350					2355			
Met	Lys	Ser	Gln	Ala	Leu	Lys	Val	Arg	Glu	Thr	Pro	Thr	Tyr	Lys
2360						2365					2370			
Glu	Thr	Met	Asn	Thr	Val	Ala	Asp	Tyr	Val	Lys	Lys	Phe	Ile	Glu
2375						2380					2385			
Ala	Leu	Thr	Asp	Ser	Lys	Glu	Asp	Ile	Ile	Lys	Tyr	Gly	Leu	Trp
2390						2395					2400			
Gly	Ala	His	Thr	Ala	Leu	Tyr	Lys	Ser	Ile	Gly	Ala	Arg	Leu	Gly
2405						2410					2415			
His	Glu	Thr	Ala	Phe	Ala	Thr	Leu	Val	Val	Lys	Trp	Leu	Ala	Phe
2420						2425					2430			
Gly	Gly	Glu	Ser	Ile	Ser	Asp	His	Ile	Lys	Gln	Ala	Ala	Thr	Asp
2435						2440					2445			
Leu	Val	Val	Tyr	Tyr	Ile	Ile	Asn	Arg	Pro	Gln	Phe	Pro	Gly	Asp
2450						2455					2460			
Thr	Glu	Thr	Gln	Gln	Glu	Gly	Arg	Lys	Phe	Val	Ala	Ser	Leu	Leu
2465						2470					2475			
Val	Ser	Ala	Leu	Ala	Thr	Tyr	Thr	Tyr	Lys	Ser	Trp	Asn	Tyr	Asn
2480						2485					2490			
Asn	Leu	Ser	Lys	Ile	Val	Glu	Pro	Ala	Leu	Ala	Thr	Leu	Pro	Tyr
2495						2500					2505			
Ala	Ala	Lys	Ala	Leu	Lys	Leu	Phe	Ala	Pro	Thr	Arg	Leu	Glu	Ser
2510						2515					2520			
Val	Val	Ile	Leu	Ser	Thr	Ala	Ile	Tyr	Lys	Thr	Tyr	Leu	Ser	Ile
2525						2530					2535			
Arg	Arg	Gly	Lys	Ser	Asp	Gly	Leu	Leu	Gly	Thr	Gly	Val	Ser	Ala
2540						2545					2550			

128

Ala Met	Glu Ile Met Ser	Gln	Asn Pro Val Ser	Val	Gly Ile Ala
2555		2560		2565	
Val Met	Leu Gly Val Gly	Ala	Val Ala Ala His	Asn	Ala Ile Glu
2570		2575		2580	
Ala Ser	Glu Gln Lys Arg	Thr	Leu Leu Met Lys	Val	Phe Val Lys
2585		2590		2595	
Asn Phe	Leu Asp Gln Ala	Ala	Thr Asp Glu Leu	Val	Lys Glu Ser
2600		2605		2610	
Pro Glu	Lys Ile Ile Met	Ala	Leu Phe Glu Ala	Val	Gln Thr Val
2615		2620		2625	
Gly Asn	Pro Leu Arg Leu	Val	Tyr His Leu Tyr	Gly	Val Phe Tyr
2630		2635		2640	
Lys Gly	Trp Glu Ala Lys	Glu	Leu Ala Gln Arg	Thr	Ala Gly Arg
2645		2650		2655	
Asn Leu	Phe Thr Leu Ile	Met	Phe Glu Ala Val	Glu	Leu Leu Gly
2660		2665		2670	
Val Asp	Ser Glu Gly Lys	Ile	Arg Gln Leu Ser	Ser	Asn Tyr Ile
2675		2680		2685	
Leu Glu	Leu Leu Tyr Lys	Phe	Arg Asp Asn Ile	Lys	Ser Ser Val
2690		2695		2700	
Arg Glu	Ile Ala Ile Ser	Trp	Ala Pro Ala Pro	Phe	Ser Cys Asp
2705		2710		2715	
Trp Thr	Pro Thr Asp Asp	Arg	Ile Gly Leu Pro	His	Asp Asn Tyr
2720		2725		2730	
Leu Arg	Val Glu Thr Lys	Cys	Pro Cys Gly Tyr	Arg	Met Lys Ala
2735		2740		2745	
Val Lys	Asn Cys Ala Gly	Glu	Leu Arg Leu Leu	Glu	Glu Gly Gly
2750		2755		2760	
Ser Phe	Leu Cys Arg Asn	Lys	Phe Gly Arg Gly	Ser	Gln Asn Tyr
2765		2770		2775	
Arg Val	Thr Lys Tyr Tyr	Asp	Asp Asn Leu Ser	Glu	Ile Lys Pro

169

2780		2785		2790
Val Ile Arg Met Glu Gly His	Val Glu Leu Tyr Tyr	Lys Gly Ala		
2795	2800	2805		
Thr Ile Lys Leu Asp Phe Asn	Asn Ser Lys Thr Val	Leu Ala Thr		
2810	2815	2820		
Asp Lys Trp Glu Val Asp His	Ser Thr Leu Val Arg	Ala Leu Lys		
2825	2830	2835		
Arg Tyr Thr Gly Ala Gly Tyr	Arg Gly Ala Tyr Leu	Gly Glu Lys		
2840	2845	2850		
Pro Asn His Lys His Leu Ile	Gln Arg Asp Cys Ala	Thr Leu Thr		
2855	2860	2865		
Lys Asp Lys Val Cys Phe Ile	Lys Met Lys Arg Gly	Cys Ala Phe		
2870	2875	2880		
Thr Tyr Asp Leu Ser Leu His	Asn Leu Thr Arg Leu	Ile Glu Leu		
2885	2890	2895		
Val His Lys Asn Asn Leu Glu	Asp Arg Glu Ile Pro	Ala Val Thr		
2900	2905	2910		
Val Thr Thr Trp Leu Ala Tyr	Thr Phe Val Asn Glu	Asp Ile Gly		
2915	2920	2925		
Thr Ile Lys Pro Thr Phe Gly	Glu Lys Val Thr Pro	Glu Lys Gln		
2930	2935	2940		
Glu Glu Val Val Leu Gln Pro	Ala Val Val Val Asp	Thr Thr Asp		
2945	2950	2955		
Val Ala Val Thr Val Val Gly	Glu Thr Ser Thr Met	Thr Thr Gly		
2960	2965	2970		
Glu Thr Pro Thr Thr Phe Thr	Ser Leu Gly Ser Asp	Ser Lys Val		
2975	2980	2985		
Arg Gln Val Leu Lys Leu Gly	Val Asp Asp Gly Gln	Tyr Pro Gly		
2990	2995	3000		
Pro Asn Gln Gln Arg Ala Ser	Leu Leu Glu Ala Ile	Gln Gly Val		
3005	3010	3015		

VAD

Asp	Glu	Arg	Pro	Ser	Val	Leu	Ile	Leu	Gly	Ser	Asp	Lys	Ala	Thr
3020						3025					3030			
Ser	Asn	Arg	Val	Lys	Thr	Ala	Lys	Asn	Val	Lys	Ile	Tyr	Arg	Ser
3035						3040					3045			
Arg	Asp	Pro	Leu	Glu	Leu	Arg	Glu	Met	Met	Lys	Arg	Gly	Lys	Ile
3050						3055					3060			
Leu	Val	Val	Ala	Leu	Ser	Arg	Val	Asp	Thr	Ala	Leu	Leu	Lys	Phe
3065						3070					3075			
Val	Asp	Tyr	Lys	Gly	Thr	Phe	Leu	Thr	Arg	Glu	Thr	Leu	Glu	Ala
3080						3085					3090			
Leu	Ser	Leu	Gly	Lys	Pro	Lys	Lys	Arg	Asp	Ile	Thr	Lys	Ala	Glu
3095						3100					3105			
Ala	Gln	Trp	Leu	Leu	Arg	Leu	Glu	Asp	Gln	Ile	Glu	Glu	Leu	Pro
3110						3115					3120			
Asp	Trp	Phe	Ala	Ala	Lys	Glu	Pro	Ile	Phe	Leu	Glu	Ala	Asn	Ile
3125						3130					3135			
Lys	Arg	Asp	Lys	Tyr	His	Leu	Val	Gly	Asp	Ile	Ala	Thr	Ile	Lys
3140						3145					3150			
Glu	Lys	Ala	Lys	Gln	Leu	Gly	Ala	Thr	Asp	Ser	Thr	Lys	Ile	Ser
3155						3160					3165			
Lys	Glu	Val	Gly	Ala	Lys	Val	Tyr	Ser	Met	Lys	Leu	Ser	Asn	Trp
3170						3175					3180			
Val	Ile	Gln	Glu	Glu	Asn	Lys	Gln	Gly	Ser	Leu	Ala	Pro	Leu	Phe
3185						3190					3195			
Glu	Glu	Leu	Leu	Gln	Gln	Cys	Pro	Pro	Gly	Gly	Gln	Asn	Lys	Thr
3200						3205					3210			
Thr	His	Met	Val	Ser	Ala	Tyr	Gln	Leu	Ala	Gln	Gly	Asn	Trp	Val
3215						3220					3225			
Pro	Val	Ser	Cys	His	Val	Phe	Met	Gly	Thr	Ile	Pro	Ala	Arg	Arg
3230						3235					3240			

571

Thr	Lys	Thr	His	Pro	Tyr	Glu	Ala	Tyr	Val	Lys	Leu	Arg	Glu	Leu
3245						3250					3255			
Val	Asp	Glu	His	Lys	Met	Lys	Ala	Leu	Cys	Gly	Gly	Ser	Gly	Leu
3260						3265					3270			
Ser	Lys	His	Asn	Glu	Trp	Val	Ile	Gly	Lys	Val	Lys	Tyr	Gln	Gly
3275						3280					3285			
Asn	Leu	Arg	Thr	Lys	His	Met	Leu	Asn	Pro	Gly	Lys	Val	Ala	Glu
3290						3295					3300			
Gln	Leu	His	Arg	Glu	Gly	Tyr	Arg	His	Asn	Val	Tyr	Asn	Lys	Thr
3305						3310					3315			
Ile	Gly	Ser	Val	Met	Thr	Ala	Thr	Gly	Ile	Arg	Leu	Glu	Lys	Leu
3320						3325					3330			
Pro	Val	Val	Arg	Ala	Gln	Thr	Asp	Thr	Thr	Asn	Phe	His	Gln	Ala
3335						3340					3345			
Ile	Arg	Asp	Lys	Ile	Asp	Lys	Glu	Glu	Asn	Leu	Gln	Thr	Pro	Gly
3350						3355					3360			
Leu	His	Lys	Lys	Leu	Met	Glu	Val	Phe	Asn	Ala	Leu	Lys	Arg	Pro
3365						3370					3375			
Glu	Leu	Glu	Ala	Ser	Tyr	Asp	Ala	Val	Asp	Trp	Glu	Glu	Leu	Glu
3380						3385					3390			
Arg	Gly	Ile	Asn	Arg	Lys	Gly	Ala	Ala	Gly	Phe	Phe	Glu	Arg	Lys
3395						3400					3405			
Asn	Ile	Gly	Glu	Val	Leu	Asp	Ser	Glu	Lys	Asn	Lys	Val	Glu	Glu
3410						3415					3420			
Val	Ile	Asp	Ser	Leu	Lys	Lys	Gly	Arg	Asn	Ile	Arg	Tyr	Tyr	Glu
3425						3430					3435			
Thr	Ala	Ile	Pro	Lys	Asn	Glu	Lys	Arg	Asp	Val	Asn	Asp	Asp	Trp
3440						3445					3450			
Thr	Ala	Gly	Asp	Phe	Val	Asp	Glu	Lys	Lys	Pro	Arg	Val	Ile	Gln
3455						3460					3465			

152

Tyr Pro Glu Ala Lys Thr Arg Leu Ala Ile Thr Lys Val Met Tyr
3470 3475 3480

Lys Trp Val Lys Gln Lys Pro Val Val Ile Pro Gly Tyr Glu Gly
3485 3490 3495

Lys Thr Pro Leu Phe Gln Ile Phe Asp Lys Val Lys Lys Glu Trp
3500 3505 3510

Asp Gln Phe Gln Asn Pro Val Ala Val Ser Phe Asp Thr Lys Ala
3515 3520 3525

Trp Asp Thr Gln Val Thr Thr Arg Asp Leu Glu Leu Ile Arg Asp
3530 3535 3540

Ile Gln Lys Phe Tyr Phe Lys Lys Lys Trp His Lys Phe Ile Asp
3545 3550 3555

Thr Leu Thr Lys His Met Ser Glu Val Pro Val Ile Ser Ala Asp
3560 3565 3570

Gly Glu Val Tyr Ile Arg Lys Gly Gln Arg Gly Ser Gly Gln Pro
3575 3580 3585

Asp Thr Ser Ala Gly Asn Ser Met Leu Asn Val Leu Thr Met Val
3590 3595 3600

Tyr Ala Phe Cys Glu Ala Thr Gly Val Pro Tyr Lys Ser Phe Asp
3605 3610 3615

Arg Val Ala Lys Ile His Val Cys Gly Asp Asp Gly Phe Leu Ile
3620 3625 3630

Thr Glu Arg Ala Leu Gly Glu Lys Phe Ala Ser Lys Gly Val Gln
3635 3640 3645

Ile Leu Tyr Glu Ala Gly Lys Pro Gln Lys Ile Thr Glu Gly Asp
3650 3655 3660

Lys Met Lys Val Ala Tyr Gln Phe Asp Asp Ile Glu Phe Cys Ser
3665 3670 3675

His Thr Pro Val Gln Val Arg Trp Ser Asp Asn Thr Ser Ser Tyr
3680 3685 3690

Met Pro Gly Arg Asn Thr Thr Thr Ile Leu Ala Lys Met Ala Thr

173

3695		3700		3705
Arg Leu Asp Ser Ser Gly Glu Arg Gly Thr Ile Ala Tyr Glu Lys				
3710		3715		3720
Ala Val Ala Phe Ser Phe Leu Leu Met Tyr Ser Trp Asn Pro Leu				
3725		3730		3735
Ile Arg Arg Ile Cys Leu Leu Val Leu Ser Thr Glu Leu Gln Val				
3740		3745		3750
Arg Pro Gly Lys Ser Thr Thr Tyr Tyr Tyr Glu Gly Asp Pro Ile				
3755		3760		3765
Ser Ala Tyr Lys Glu Val Ile Gly His Asn Leu Phe Asp Leu Lys				
3770		3775		3780
Arg Thr Ser Phe Glu Lys Leu Ala Lys Leu Asn Leu Ser Met Ser				
3785		3790		3795
Thr Leu Gly Val Trp Thr Arg His Thr Ser Lys Arg Leu Leu Gln				
3800		3805		3810
Asp Cys Val Asn Val Gly Thr Lys Glu Gly Asn Trp Leu Val Asn				
3815		3820		3825
Ala Asp Arg Leu Val Ser Ser Lys Thr Gly Asn Arg Tyr Ile Pro				
3830		3835		3840
Gly Glu Gly His Thr Leu Gln Gly Lys His Tyr Glu Glu Leu Ile				
3845		3850		3855
Leu Ala Arg Lys Pro Ile Gly Asn Phe Glu Gly Thr Asp Arg Tyr				
3860		3865		3870
Asn Leu Gly Pro Ile Val Asn Val Val Leu Arg Arg Leu Lys Ile				
3875		3880		3885
Met Met Met Ala Leu Ile Gly Arg Gly Val				
3890		3895		

<210> 4
<211> 3898
<212> PRT
<213> BV DV

<400> 4

124

Met Glu Leu Ile Thr Asn Glu Leu Leu Tyr Lys Thr Tyr Lys Gln Lys
1 5 10 15

Pro Ala Gly Val Glu Glu Pro Val Tyr Asp Gln Ala Gly Asn Pro Leu
20 25 30

Phe Gly Glu Arg Gly Val Val His Pro Gln Ala Thr Leu Lys Leu Pro
35 40 45

His Lys Arg Gly Glu Ser Glu Val Pro Thr Asn Leu Ala Ser Leu Pro
50 55 60

Lys Arg Gly Asp Cys Arg Ser Gly Asn Ser Lys Gly Pro Val Ser Gly
65 70 75 80

Ile Tyr Leu Lys Pro Gly Pro Leu Phe Tyr Gln Asp Tyr Lys Gly Pro
85 90 95

Val Tyr His Arg Ala Pro Leu Glu Leu Phe Gln Glu Thr Ser Met Cys
100 105 110

Glu Thr Thr Lys Arg Ile Gly Arg Val Thr Gly Ser Asp Ser Lys Leu
115 120 125

Tyr His Ile Tyr Val Cys Ile Asp Gly Cys Ile Ile Ile Lys Ser Ala
130 135 140

Thr Lys Asp His Gln Lys Val Phe Lys Trp Val His Asn Lys Leu Asn
145 150 155 160

Cys Pro Leu Trp Val Thr Ser Cys Ser Asp Thr Asn Ala Glu Gly Ala
165 170 175

Thr Arg Lys Lys Gln Gln Lys Pro Asp Arg Leu Glu Lys Gly Arg Met
180 185 190

Lys Ile Thr Pro Lys Glu Ser Glu Lys Asp Ser Lys Thr Lys Pro Pro
195 200 205

Asp Ala Thr Ile Val Val Asp Gly Val Lys Tyr Gln Val Lys Lys Lys
210 215 220

Gly Lys Val Lys Ser Lys Asn Thr Gln Asp Gly Leu Tyr His Asn Lys
225 230 235 240

DS

Asn Lys Pro Gln Glu Ser Arg Lys Lys Leu Glu Lys Ala Leu Leu Ala
245 250 255

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

Ile Thr Gln Trp Asn Leu Gln Asp Asn Gly Thr Glu Gly Ile Gln Arg
275 280 285

Ala Met Phe Gln Arg Gly Val Asn Arg Ser Leu His Gly Ile Trp Pro
290 295 300

Glu Lys Ile Cys Thr Gly Val Pro Ser His Leu Ala Thr Asp Thr Glu
305 310 315 320

Leu Lys Ala Ile His Gly Met Met Asp Ala Ser Glu Lys Thr Asn Tyr
325 330 335

Thr Cys Cys Arg Leu Gln Arg His Glu Trp Asn Lys His Gly Trp Cys
340 345 350

Asn Trp Tyr Asn Ile Glu Pro Trp Ile Leu Leu Met Asn Lys Thr Gln
355 360 365

Ala Asn Leu Thr Glu Gly Gln Pro Pro Arg Glu Cys Ala Val Thr Cys
370 375 380

Arg Tyr Asp Arg Asp Ser Asp Leu Asn Ile Val Thr Gln Ala Arg Asp
385 390 395 400

Ser Pro Thr Pro Leu Thr Gly Cys Lys Lys Gly Lys Asn Phe Ser Phe
405 410 415

Ala Gly Val Leu Val Gln Gly Pro Cys Asn Phe Glu Ile Ala Ala Ser
420 425 430

Asp Val Leu Phe Lys Glu His Asp Cys Thr Gly Met Ile Gln Asp Thr
435 440 445

Ala His Tyr Leu Val Asp Gly Leu Thr Asn Ser Leu Glu Ser Ala Arg
450 455 460

Gln Gly Thr Ala Lys Leu Thr Thr Trp Leu Gly Arg Gln Leu Arg Ile
465 470 475 480

Leu Gly Lys Lys Leu Glu Asn Lys Ser Lys Thr Trp Phe Gly Ala Tyr

126

485										490					495				
Ala	Ala	Ser	Pro	Tyr	Cys	Glu	Val	Glu	Arg	Arg	Leu	Gly	Tyr	Ile	Trp				
			500					505					510						
Tyr	Thr	Lys	Asn	Cys	Thr	Pro	Ala	Cys	Leu	Pro	Lys	Asn	Thr	Lys	Ile				
		515					520					525							
Val	Gly	Pro	Gly	Lys	Phe	Asp	Thr	Asn	Ala	Glu	Asp	Gly	Lys	Leu	Leu				
	530					535					540								
His	Glu	Met	Gly	Gly	His	Leu	Ser	Glu	Val	Leu	Leu	Leu	Ser	Val	Val				
545					550					555					560				
Val	Leu	Ser	Asp	Phe	Ala	Pro	Glu	Thr	Ala	Ser	Ile	Val	Tyr	Leu	Ile				
				565					570					575					
Leu	His	Phe	Thr	Ile	Pro	Gln	Gly	His	Thr	Asp	Ile	Glu	Asp	Cys	Asp				
			580					585					590						
Lys	Asn	Gln	Leu	Asn	Leu	Thr	Val	Gly	Leu	Thr	Thr	Ala	Glu	Val	Val				
		595					600					605							
Pro	Ser	Ser	Val	Trp	Asn	Leu	Gly	Lys	Tyr	Val	Cys	Val	Arg	Pro	Asp				
	610					615					620								
Trp	Trp	Pro	Tyr	Glu	Thr	Ala	Thr	Val	Leu	Val	Phe	Glu	Glu	Val	Gly				
625					630					635					640				
Gln	Val	Ile	Lys	Leu	Val	Leu	Arg	Ala	Leu	Arg	Asp	Leu	Thr	Arg	Ile				
				645					650					655					
Trp	Thr	Ala	Ala	Thr	Thr	Thr	Ala	Phe	Leu	Val	Cys	Met	Val	Lys	Val				
			660					665					670						
Val	Arg	Gly	Gln	Val	Leu	Gln	Gly	Ile	Leu	Trp	Leu	Met	Leu	Ile	Thr				
		675					680					685							
Gly	Ala	Gln	Gly	Tyr	Pro	Asp	Cys	Lys	Pro	Asp	Phe	Ser	Tyr	Ala	Ile				
	690					695					700								
Ala	Lys	Asn	Asp	Glu	Ile	Gly	Pro	Leu	Gly	Ala	Thr	Gly	Leu	Thr	Thr				
705					710					715					720				
Gln	Trp	Tyr	Lys	Tyr	Ser	Asp	Glu	Met	Arg	Leu	Gln	Asp	Thr	Val	Val				
				725					730					735					

HS

Thr Val Trp Cys Lys Asn Gly Glu Phe Arg His Leu Ile Thr Cys Glu
740 745 750

Arg Glu Ala Arg Tyr Leu Ala Ile Leu His Thr Arg Ala Leu Pro Thr
755 760 765

Ser Val Val Phe Glu Lys Ile Ile Asn Gly Lys Glu Gln Glu Asp Ile
770 775 780

Val Glu Met Ser Asp Asn Phe Glu Phe Gly Leu Cys Pro Cys Asp Ala
785 790 795 800

Lys Pro Leu Val Arg Gly Lys Phe Asn Val Thr Leu Leu Asn Gly Pro
805 810 815

Ala Phe Gln Met Val Cys Pro Ile Gly Trp Thr Gly Thr Val Ser Cys
820 825 830

Thr Leu Ala Asn Lys Asp Thr Leu Ala Thr Thr Val Val Arg Thr Tyr
835 840 845

Lys Arg Asp Lys Pro Phe Pro Tyr Arg Gln Gly Cys Ile Thr Gln Lys
850 855 860

Thr Ile Gly Glu Asp Leu Tyr Asp Cys Val Leu Gly Gly Asn Trp Thr
865 870 875 880

Cys Val Pro Gly Asn Gln Leu Arg Tyr Val Gly Gly Pro Val Glu Ser
885 890 895

Cys Lys Trp Cys Gly Tyr Lys Phe Asp Lys Ser Glu Gly Leu Pro His
900 905 910

Phe Pro Ile Gly Lys Cys Lys Leu Lys Asn Glu Ser Gly Tyr Arg Gln
915 920 925

Val Asp Glu Thr Ser Cys Asn Arg Asp Gly Val Ala Ile Val Pro Ser
930 935 940

Gly Leu Val Lys Cys Lys Ile Gly Asn Thr Val Val Gln Val Ile Ala
945 950 955 960

Met Asp Asp Lys Leu Gly Pro Met Pro Cys Arg Pro His Glu Ile Ile
965 970 975

178

Ser Ser Glu Gly Pro Val Glu Lys Thr Ala Cys Thr Phe Asn Tyr Ala
980 985 990

Arg Thr Leu Lys Asn Lys Tyr Phe Glu Pro Arg Asp Asn Tyr Phe Gln
995 1000 1005

Gln Tyr Met Leu Lys Gly Glu Tyr Gln Tyr Trp Phe Asp Leu Glu
1010 1015 1020

Ile Thr Asp His His Arg Asp Tyr Phe Ala Glu Ser Leu Leu Val
1025 1030 1035

Ile Val Val Ala Leu Leu Gly Gly Arg Tyr Val Leu Trp Leu Leu
1040 1045 1050

Val Thr Tyr Met Ile Leu Ser Glu Gln Met Thr Leu Gly Ala Gln
1055 1060 1065

Tyr Gly Ala Gly Glu Ile Val Met Met Gly Asn Leu Leu Thr His
1070 1075 1080

Asp Ser Ile Glu Val Val Thr Tyr Phe Leu Leu Leu Tyr Leu Leu
1085 1090 1095

Leu Arg Glu Glu Asn Ile Lys Lys Trp Val Ile Leu Ile Tyr His
1100 1105 1110

Ile Ile Val Met His Pro Leu Lys Ser Met Thr Val Ile Leu Leu
1115 1120 1125

Met Val Gly Gly Met Ala Lys Ala Glu Pro Asp Thr Gln Ser Tyr
1130 1135 1140

Leu Glu Arg Val Asp Leu Ser Phe Thr Met Ile Thr Leu Ile Val
1145 1150 1155

Val Gly Leu Val Ile Ala Arg Arg Asp Pro Thr Val Val Pro Leu
1160 1165 1170

Val Thr Ile Val Ala Ala Leu Lys Ile Thr Gly Leu Gly Phe Gly
1175 1180 1185

Pro Gly Val Asp Val Ala Met Ala Val Leu Thr Leu Thr Leu Leu
1190 1195 1200

139

Met	Val	Ser	Tyr	Val	Thr	Asp	Tyr	Phe	Arg	Tyr	Lys	Arg	Trp	Leu
1205						1210					1215			
Gln	Cys	Ile	Leu	Ser	Leu	Val	Ala	Gly	Val	Phe	Leu	Ile	Arg	Ser
1220						1225					1230			
Leu	Lys	His	Leu	Gly	Glu	Ile	Glu	Thr	Pro	Glu	Leu	Thr	Ile	Pro
1235						1240					1245			
Asn	Trp	Arg	Pro	Leu	Thr	Phe	Ile	Leu	Leu	Tyr	Leu	Thr	Ser	Ala
1250						1255					1260			
Thr	Val	Val	Thr	Arg	Trp	Lys	Val	Asp	Ile	Ala	Gly	Ile	Leu	Leu
1265						1270					1275			
Gln	Gly	Ala	Pro	Ile	Leu	Leu	Leu	Ile	Ala	Thr	Leu	Trp	Ala	Asp
1280						1285					1290			
Phe	Leu	Thr	Leu	Val	Leu	Ile	Leu	Pro	Thr	Tyr	Glu	Leu	Val	Lys
1295						1300					1305			
Leu	Tyr	Tyr	Leu	Lys	Asn	Ile	Lys	Thr	Asp	Val	Glu	Arg	Ser	Trp
1310						1315					1320			
Leu	Gly	Gly	Leu	Asp	Tyr	Lys	Thr	Ile	Asp	Ser	Val	Tyr	Asp	Val
1325						1330					1335			
Asp	Glu	Ser	Gly	Glu	Gly	Val	Tyr	Leu	Phe	Pro	Ser	Arg	Gln	Asp
1340						1345					1350			
Gly	Lys	Lys	Asn	Thr	Ser	Ile	Leu	Leu	Pro	Leu	Ile	Arg	Ala	Thr
1355						1360					1365			
Leu	Ile	Ser	Cys	Val	Ser	Ser	Lys	Trp	Gln	Met	Val	Tyr	Met	Ala
1370						1375					1380			
Tyr	Leu	Thr	Leu	Asp	Phe	Met	Tyr	Tyr	Met	His	Arg	Lys	Val	Ile
1385						1390					1395			
Glu	Glu	Ile	Ser	Gly	Gly	Thr	Asn	Val	Ile	Ser	Arg	Val	Ile	Ala
1400						1405					1410			
Ala	Leu	Ile	Glu	Leu	Asn	Trp	Ser	Met	Glu	Glu	Glu	Glu	Ser	Lys
1415						1420					1425			
Gly	Leu	Lys	Lys	Phe	Phe	Val	Leu	Ser	Gly	Arg	Val	Arg	Asn	Leu

880

1430		1435		1440
Ile Ile Lys His Lys Val Arg Asn Gln Thr Val Ala Ser Trp Tyr				
1445		1450		1455
Gly Glu Glu Glu Val Tyr Gly Leu Pro Lys Val Val Thr Ile Ile				
1460		1465		1470
Arg Ala Cys Thr Leu Asn Lys Asn Lys His Cys Ile Ile Cys Thr				
1475		1480		1485
Val Cys Glu Ala Lys Lys Trp Lys Gly Gly Asn Cys Pro Lys Cys				
1490		1495		1500
Gly Arg His Gly Lys Pro Ile Thr Cys Gly Met Thr Leu Ala Asp				
1505		1510		1515
Phe Glu Glu Arg His Tyr Lys Arg Ile Phe Ile Arg Glu Gly Thr				
1520		1525		1530
Phe Glu Gly Pro Phe Arg Gln Glu Tyr Asn Gly Phe Val Gln Tyr				
1535		1540		1545
Ala Ala Arg Gly Gln Leu Phe Leu Arg Asn Leu Pro Ile Leu Ala				
1550		1555		1560
Thr Lys Val Lys Met Leu Met Val Gly Asn Leu Gly Glu Glu Ile				
1565		1570		1575
Gly Asp Leu Glu His Leu Gly Trp Ile Leu Arg Gly Pro Ala Val				
1580		1585		1590
Cys Lys Lys Ile Thr Glu His Glu Lys Cys His Val Ser Ile Leu				
1595		1600		1605
Asp Lys Leu Thr Ala Phe Phe Gly Val Met Pro Arg Gly Thr Thr				
1610		1615		1620
Pro Arg Ala Pro Val Arg Phe Pro Thr Ala Leu Leu Lys Val Arg				
1625		1630		1635
Arg Gly Leu Glu Thr Gly Trp Ala Tyr Thr His Gln Gly Gly Ile				
1640		1645		1650
Ser Ser Val Asp His Val Thr Ala Gly Lys Asp Leu Leu Val Cys				
1655		1660		1665

Asp	Ser	Met	Gly	Arg	Thr	Arg	Val	Val	Cys	Gln	Ser	Asn	Asn	Lys
1670						1675					1680			
Leu	Thr	Asp	Glu	Thr	Glu	Tyr	Gly	Val	Lys	Thr	Asp	Ser	Gly	Cys
1685						1690					1695			
Pro	Asp	Gly	Ala	Arg	Cys	Tyr	Val	Leu	Asn	Pro	Glu	Ala	Val	Asn
1700						1705					1710			
Ile	Ser	Gly	Ser	Lys	Gly	Ala	Val	Val	His	Leu	Gln	Lys	Thr	Gly
1715						1720					1725			
Gly	Glu	Phe	Thr	Cys	Val	Thr	Ala	Ser	Gly	Thr	Pro	Ala	Phe	Phe
1730						1735					1740			
Asp	Leu	Lys	Asn	Leu	Lys	Gly	Trp	Ser	Gly	Leu	Pro	Ile	Tyr	Glu
1745						1750					1755			
Ala	Ser	Ser	Gly	Arg	Val	Val	Gly	Arg	Val	Lys	Val	Gly	Lys	Asn
1760						1765					1770			
Glu	Glu	Ser	Lys	Pro	Thr	Lys	Leu	Met	Ser	Gly	Ile	Gln	Thr	Val
1775						1780					1785			
Ser	Lys	Ser	Thr	Ala	Asp	Leu	Thr	Glu	Met	Val	Lys	Lys	Ile	Thr
1790						1795					1800			
Ser	Met	Asn	Arg	Gly	Asp	Phe	Lys	Gln	Ile	Thr	Leu	Ala	Thr	Gly
1805						1810					1815			
Ala	Gly	Lys	Thr	Thr	Glu	Leu	Pro	Lys	Ala	Val	Ile	Glu	Glu	Ile
1820						1825					1830			
Gly	Arg	His	Lys	Arg	Val	Leu	Val	Leu	Ile	Pro	Leu	Arg	Ala	Ala
1835						1840					1845			
Ala	Glu	Ser	Val	Tyr	Gln	Tyr	Met	Arg	Leu	Lys	His	Pro	Ser	Ile
1850						1855					1860			
Ser	Phe	Asn	Leu	Arg	Ile	Gly	Asp	Met	Lys	Glu	Gly	Asp	Met	Ala
1865						1870					1875			
Thr	Gly	Ile	Thr	Tyr	Ala	Ser	Tyr	Gly	Tyr	Phe	Cys	Gln	Met	Gln
1880						1885					1890			

182

Gln Pro	Lys Leu Arg Ala Ala	Met Val Glu Tyr Ser	Tyr Ile Phe
1895	1900	1905	
Leu Asp	Glu Tyr His Cys Ala	Thr Pro Glu Gln Leu	Ala Val Ile
1910	1915	1920	
Gly Lys	Ile His Arg Phe Ser	Glu Ser Ile Arg Val	Val Ala Met
1925	1930	1935	
Thr Ala	Thr Pro Ala Gly Ser	Val Thr Thr Thr Gly	Gln Lys His
1940	1945	1950	
Pro Ile	Glu Glu Phe Ile Ala	Pro Glu Val Met Lys	Gly Glu Asp
1955	1960	1965	
Leu Gly	Ser Gln Phe Leu Asp	Ile Ala Gly Leu Lys	Ile Pro Val
1970	1975	1980	
Glu Glu	Met Lys Gly Asn Met	Leu Val Phe Val Pro	Thr Arg Asn
1985	1990	1995	
Met Ala	Val Asp Val Ala Lys	Lys Leu Lys Ala Lys	Gly Tyr Asn
2000	2005	2010	
Ser Gly	Tyr Tyr Tyr Ser Gly	Glu Asp Pro Ala Asn	Leu Arg Val
2015	2020	2025	
Val Thr	Ser Gln Ser Pro Tyr	Val Val Val Ala Thr	Asn Ala Ile
2030	2035	2040	
Glu Ser	Gly Val Thr Leu Pro	Asp Leu Asp Thr Val	Val Asp Thr
2045	2050	2055	
Gly Leu	Lys Cys Glu Lys Arg	Val Arg Val Ser Ser	Lys Ile Pro
2060	2065	2070	
Phe Ile	Val Thr Gly Leu Lys	Arg Met Ala Val Thr	Val Gly Glu
2075	2080	2085	
Gln Ala	Gln Arg Arg Gly Arg	Val Gly Arg Val Lys	Pro Gly Arg
2090	2095	2100	
Tyr Tyr	Arg Ser Gln Glu Thr	Ala Thr Gly Ser Lys	Asp Tyr His
2105	2110	2115	

183

Tyr Asp Leu Leu Gln Ala Gln Arg Tyr Gly Ile Glu Asp Gly Ile
2120 2125 2130

Asn Ile Thr Lys Ser Phe Arg Glu Met Asn Tyr Asp Trp Ser Leu
2135 2140 2145

Tyr Glu Glu Asp Ser Leu Leu Ile Thr Gln Leu Glu Ile Leu Asn
2150 2155 2160

Asn Leu Leu Ile Ser Glu Asp Leu Pro Ala Ala Val Lys Asn Ile
2165 2170 2175

Met Ala Arg Thr Asp His Pro Glu Pro Ile Gln Leu Ala Tyr Asn
2180 2185 2190

Ser Tyr Glu Val Gln Val Pro Val Leu Phe Pro Lys Ile Arg Asn
2195 2200 2205

Gly Glu Val Thr Asp Thr Tyr Glu Asn Tyr Ser Phe Leu Asn Ala
2210 2215 2220

Arg Lys Leu Gly Glu Asp Val Pro Thr Tyr Ile Tyr Ala Thr Glu
2225 2230 2235

Asp Glu Asp Leu Ala Val Asp Leu Leu Gly Leu Asp Trp Pro Asp
2240 2245 2250

Pro Gly Asn Gln Gln Val Val Glu Thr Gly Lys Ala Leu Lys Gln
2255 2260 2265

Val Val Gly Leu Ser Ser Ala Glu Asn Ala Leu Leu Ile Ala Leu
2270 2275 2280

Phe Gly Tyr Val Gly Tyr Gln Ala Leu Ser Lys Arg His Val Pro
2285 2290 2295

Met Ile Thr Asp Ile Tyr Thr Ile Glu Asp Gln Arg Leu Glu Asp
2300 2305 2310

Thr Thr His Leu Gln Tyr Ala Pro Asn Ala Ile Arg Thr Glu Gly
2315 2320 2325

Lys Glu Thr Glu Leu Lys Glu Leu Ala Val Gly Asp Leu Asp Lys
2330 2335 2340

Ile Met Gly Ser Ile Ser Asp Tyr Ala Ser Gly Gly Leu Glu Phe

709

2345	2350	2355
Val Arg Ser Gln Ala Glu Lys	Ile Arg Ser Ala Pro	Thr Phe Lys
2360	2365	2370
Glu Asn Val Glu Thr Ala Lys	Gly Tyr Val Gln Lys	Phe Ile Asp
2375	2380	2385
Ala Leu Ile Glu Asn Lys Glu	Thr Ile Ile Arg Tyr	Gly Leu Trp
2390	2395	2400
Gly Thr His Thr Ala Leu Tyr	Lys Ser Ile Ala Ala	Arg Leu Gly
2405	2410	2415
His Glu Thr Ala Phe Ala Thr	Leu Val Val Lys Trp	Leu Ala Phe
2420	2425	2430
Gly Gly Glu Ser Val Ser Asp	His Val Arg Gln Ala	Ala Val Asp
2435	2440	2445
Leu Val Val Tyr Tyr Val Met	Asn Lys Pro Ser Phe	Pro Gly Asp
2450	2455	2460
Ser Glu Thr Gln Gln Glu Gly	Arg Arg Phe Val Ala	Ser Leu Phe
2465	2470	2475
Ile Ser Ala Leu Ala Thr Tyr	Thr Tyr Lys Ser Trp	Asn Tyr His
2480	2485	2490
Asn Leu Ser Lys Val Val Glu	Pro Ala Leu Ala Tyr	Leu Pro Tyr
2495	2500	2505
Ala Thr Ser Ala Leu Lys Met	Phe Thr Pro Thr Arg	Leu Glu Ser
2510	2515	2520
Val Val Ile Leu Ser Thr Thr	Ile Tyr Lys Thr Tyr	Leu Ser Ile
2525	2530	2535
Arg Lys Gly Lys Ser Asp Gly	Leu Leu Gly Thr Gly	Ile Ser Ala
2540	2545	2550
Ala Met Glu Ile Leu Ser Gln	Asn Pro Val Ser Val	Gly Ile Ser
2555	2560	2565
Val Met Leu Gly Val Gly Ala	Ile Ala Ala His Asn	Ala Ile Glu
2570	2575	2580

175

Ser Ser Glu Gln Lys Arg Thr Leu Leu Met Lys Val Phe Val Lys
2585 2590 2595

Asn Phe Leu Asp Gln Ala Ala Thr Asp Glu Leu Val Lys Glu Asn
2600 2605 2610

Pro Glu Lys Ile Ile Met Ala Leu Phe Glu Ala Val Gln Thr Ile
2615 2620 2625

Gly Asn Pro Leu Arg Leu Ile Tyr His Leu Tyr Gly Val Tyr Tyr
2630 2635 2640

Lys Gly Trp Glu Ala Lys Glu Leu Ser Glu Arg Thr Ala Gly Arg
2645 2650 2655

Asn Leu Phe Thr Leu Ile Met Phe Glu Ala Phe Glu Leu Leu Gly
2660 2665 2670

Met Asp Ser Glu Gly Lys Ile Arg Asn Leu Ser Gly Asn Tyr Ile
2675 2680 2685

Leu Asp Leu Ile Tyr Ser Leu His Lys Gln Ile Asn Arg Gly Leu
2690 2695 2700

Lys Lys Ile Val Leu Gly Trp Ala Pro Ala Pro Phe Ser Cys Asp
2705 2710 2715

Trp Thr Pro Ser Asp Gly Arg Ile Arg Leu Pro Thr Asp Asn Tyr
2720 2725 2730

Leu Arg Val Glu Thr Lys Cys Pro Cys Gly Tyr Glu Met Lys Ala
2735 2740 2745

Leu Arg Asn Val Ser Gly Ser Leu Thr Lys Val Glu Glu Lys Gly
2750 2755 2760

Pro Phe Leu Cys Arg Asn Arg Pro Gly Arg Gly Pro Val Asn Tyr
2765 2770 2775

Arg Val Thr Lys Tyr Tyr Asp Asp Asn Leu Thr Glu Ile Lys Pro
2780 2785 2790

Val Ala Lys Leu Glu Gly Leu Val Glu His Tyr Tyr Lys Gly Val
2795 2800 2805

186

Thr Ala Arg Ile Asp Tyr Asp Lys Gly Lys Met Leu Val Ala Thr
2810 2815 2820

Asp Lys Trp Glu Val Glu His Gly Thr Val Thr Arg Leu Ala Lys
2825 2830 2835

Arg Tyr Ser Gly Val Gly Phe Lys Gly Ala Tyr Leu Gly Asp Glu
2840 2845 2850

Pro Asn Tyr Arg Asp Leu Val Glu Arg Asp Cys Ala Thr Ile Thr
2855 2860 2865

Lys Asn Thr Val Gln Phe Leu Lys Met Lys Lys Gly Cys Ala Phe
2870 2875 2880

Thr Tyr Asp Leu Thr Leu Ser Asn Leu Thr Arg Leu Ile Glu Leu
2885 2890 2895

Val His Arg Asn Asn Leu Glu Glu Lys Asp Ile Pro Ala Ala Thr
2900 2905 2910

Val Thr Thr Trp Leu Ala Tyr Thr Phe Val Asn Glu Asp Val Gly
2915 2920 2925

Thr Ile Arg Pro Val Leu Gly Glu Arg Val Ile Ala Asp Pro Val
2930 2935 2940

Val Asp Val Asn Leu Gln Pro Glu Val Gln Val Asp Thr Ser Glu
2945 2950 2955

Val Gly Ile Thr Leu Val Gly Lys Ala Ala Leu Met Thr Thr Gly
2960 2965 2970

Thr Thr Pro Val Val Glu Lys Thr Glu Pro Ser Ala Ser Ala Ser
2975 2980 2985

Pro Ser Ser Ile Lys Ile Gly Leu Asp Gln Gly Ser Tyr Pro Gly
2990 2995 3000

Pro Gly Leu Gln Asp Arg Thr Leu Val Asp Glu Ile His Ser Lys
3005 3010 3015

Asp Glu Arg Pro Phe Val Leu Val Leu Gly Ser Lys Asn Ser Met
3020 3025 3030

1785

Ser Asn Arg Ala Lys Thr Ala Lys Asn Ile Asn Leu Tyr Thr Gly
3035 3040 3045

Lys Asp Pro Arg Glu Ile Arg Asp Leu Met Ala Gln Gly Arg Met
3050 3055 3060

Leu Val Val Ala Leu Arg Gly Phe Asn Pro Glu Leu Ser Glu Leu
3065 3070 3075

Val Asp Phe Lys Gly Thr Phe Leu Asp Arg Glu Ala Leu Glu Ala
3080 3085 3090

Leu Ser Leu Gly Arg Pro Arg Pro Lys Gln Val Thr Thr Ser Thr
3095 3100 3105

Val Arg Glu Leu Leu Glu Gln Glu Glu Gln Val Glu Val Pro Asn
3110 3115 3120

Trp Phe Gly Ala Asp Asp Pro Val Phe Leu Glu Val Ala Leu Lys
3125 3130 3135

Gly Asp Lys Tyr His Leu Val Gly Asp Val Asp Lys Val Lys Asp
3140 3145 3150

Gln Ala Lys Gly Leu Gly Ala Thr Asp Gln Thr Arg Ile Val Lys
3155 3160 3165

Glu Val Gly Ala Arg Thr Tyr Thr Met Lys Leu Ser Ser Trp Phe
3170 3175 3180

Leu Gln Ala Ser Asn Lys Gln Met Ser Leu Thr Pro Leu Phe Glu
3185 3190 3195

Glu Leu Leu Leu Arg Cys Pro Pro Lys Ala Lys Asn Asn Lys Gly
3200 3205 3210

His Met Ala Ser Ala Tyr Gln Leu Ala Gln Gly Asn Trp Glu Pro
3215 3220 3225

Leu Asp Cys Gly Val Tyr Leu Gly Thr Ile Pro Ala Arg Arg Val
3230 3235 3240

Lys Ile His Pro Tyr Glu Ala Tyr Leu Lys Leu Lys Asp Leu Leu
3245 3250 3255

Glu Glu Glu Glu Lys Lys Pro Lys Ser Arg Asp Thr Val Ile Arg

188

3260		3265		3270
Glu His Asn Lys Trp Ile Leu Lys Lys Val Arg His Gln Gly Asn				
3275		3280		3285
Leu Asn Thr Lys Lys Ile Leu Asn Pro Gly Lys Leu Ser Glu Gln				
3290		3295		3300
Leu Asp Arg Glu Gly His Lys Arg Asn Ile Tyr Asn Asn Gln Ile				
3305		3310		3315
Gly Thr Ile Leu Thr Gly Ala Gly Val Arg Leu Glu Lys Leu Pro				
3320		3325		3330
Val Val Arg Ala Gln Thr Asp Thr Lys Ser Phe His Glu Ala Ile				
3335		3340		3345
Arg Asp Lys Ile Asp Lys Asn Glu Asn Gln Gln Ser Pro Gly Leu				
3350		3355		3360
His Gly Lys Leu Leu Glu Ile Phe His Thr Ile Ala Gln Pro Ser				
3365		3370		3375
Leu Arg His Thr Tyr Gly Glu Val Thr Trp Glu Gln Leu Glu Ala				
3380		3385		3390
Gly Ile Asn Arg Lys Gly Ala Ala Gly Phe Leu Glu Lys Lys Asn				
3395		3400		3405
Val Gly Glu Val Leu Asp Ser Glu Lys His Leu Val Glu Gln Leu				
3410		3415		3420
Ile Arg Asp Leu Lys Ala Gly Arg Lys Ile Arg Tyr Tyr Glu Thr				
3425		3430		3435
Ala Ile Pro Lys Asn Glu Lys Arg Asp Val Ser Asp Asp Trp Gln				
3440		3445		3450
Ala Gly Asp Leu Val Asp Glu Lys Lys Pro Arg Val Ile Gln Tyr				
3455		3460		3465
Pro Glu Ala Lys Thr Arg Leu Ala Ile Thr Lys Val Met Tyr Asn				
3470		3475		3480
Trp Val Lys Gln Gln Pro Val Val Ile Pro Gly Tyr Glu Gly Lys				
3485		3490		3495

189

Thr	Pro	Leu	Phe	Asn	Ile	Phe	Asn	Lys	Val	Arg	Lys	Glu	Trp	Asp
3500						3505					3510			
Leu	Phe	Asn	Glu	Pro	Val	Ala	Val	Ser	Phe	Asp	Thr	Lys	Ala	Trp
3515						3520					3525			
Asp	Thr	Gln	Val	Thr	Ser	Lys	Asp	Leu	Arg	Leu	Ile	Gly	Glu	Ile
3530						3535					3540			
Gln	Lys	Tyr	Tyr	Tyr	Arg	Lys	Glu	Trp	His	Lys	Phe	Ile	Asp	Thr
3545						3550					3555			
Ile	Thr	Asp	His	Met	Val	Glu	Val	Pro	Val	Ile	Thr	Ala	Asp	Gly
3560						3565					3570			
Glu	Val	Tyr	Ile	Arg	Asn	Gly	Gln	Arg	Gly	Ser	Gly	Gln	Pro	Asp
3575						3580					3585			
Thr	Ser	Ala	Gly	Asn	Ser	Met	Leu	Asn	Val	Leu	Thr	Met	Met	Tyr
3590						3595					3600			
Ala	Phe	Cys	Glu	Ser	Thr	Gly	Ile	Pro	Tyr	Lys	Ser	Phe	Asn	Arg
3605						3610					3615			
Val	Ala	Arg	Ile	His	Val	Cys	Gly	Asp	Asp	Gly	Phe	Leu	Ile	Thr
3620						3625					3630			
Glu	Arg	Gly	Leu	Gly	Leu	Lys	Phe	Ala	Asn	Asn	Gly	Met	Gln	Ile
3635						3640					3645			
Leu	His	Glu	Ala	Gly	Lys	Pro	Gln	Lys	Ile	Thr	Glu	Gly	Glu	Arg
3650						3655					3660			
Met	Lys	Val	Ala	Tyr	Arg	Phe	Glu	Asp	Ile	Glu	Phe	Cys	Ser	His
3665						3670					3675			
Thr	Pro	Val	Pro	Val	Arg	Trp	Ser	Asp	Asn	Thr	Ser	Ser	Tyr	Met
3680						3685					3690			
Ala	Gly	Arg	Asp	Thr	Ala	Ile	Ile	Leu	Ser	Lys	Met	Ala	Thr	Arg
3695						3700					3705			
Leu	Asp	Ser	Ser	Gly	Glu	Arg	Gly	Thr	Thr	Ala	Tyr	Glu	Lys	Ala
3710						3715					3720			

190

Val Ala Phe Ser Phe Leu Leu Met Tyr Ser Trp Asn Pro Leu Val
3725 3730 3735

Arg Arg Ile Cys Leu Leu Val Leu Ser Gln Gln Pro Glu Thr Ala
3740 3745 3750

Pro Ser Thr Gln Thr Thr Tyr Tyr Tyr Lys Gly Asp Pro Ile Gly
3755 3760 3765

Ala Tyr Lys Asp Val Ile Gly Lys Asn Leu Ser Glu Leu Lys Arg
3770 3775 3780

Thr Gly Phe Glu Lys Leu Ala Asn Leu Asn Leu Ser Leu Ser Thr
3785 3790 3795

Leu Gly Ile Trp Ser Lys His Thr Ser Lys Arg Ile Ile Gln Asp
3800 3805 3810

Cys Val Thr Ile Gly Lys Glu Glu Gly Asn Trp Leu Val Asn Ala
3815 3820 3825

Asp Arg Leu Ile Ser Ser Lys Thr Gly His Leu Tyr Ile Pro Asp
3830 3835 3840

Lys Gly Tyr Thr Leu Gln Gly Lys His Tyr Glu Gln Leu Gln Leu
3845 3850 3855

Gln Ala Arg Thr Ser Pro Ile Met Gly Val Gly Thr Glu Arg Tyr
3860 3865 3870

Lys Leu Gly Pro Ile Val Asn Leu Leu Leu Arg Arg Leu Lys Val
3875 3880 3885

Leu Leu Met Ala Ala Val Gly Ala Ser Ser
3890 3895

<210> 5
<211> 3897
<212> PRT
<213> BVDV

<400> 5

Met Glu Leu Ile Thr Asn Glu Leu Leu Tyr Lys Thr Tyr Lys Gln Lys
1 5 10 15

Pro Ala Gly Val Glu Glu Pro Val Tyr Asp Gln Ala Gly Asn Pro Leu

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

192

Ile Thr Gln Trp Asn Leu Gln Asp Asn Gly Thr Glu Gly Ile Gln Arg
275 280 285

Ala Met Phe Gln Arg Gly Val Asn Arg Ser Leu His Gly Ile Trp Pro
290 295 300

Glu Lys Ile Cys Thr Gly Val Pro Ser His Leu Ala Thr Asp Thr Glu
305 310 315 320

Leu Lys Ala Ile His Gly Met Met Asp Ala Ser Glu Lys Thr Asn Tyr
325 330 335

Thr Cys Cys Arg Leu Gln Arg His Glu Trp Asn Lys His Gly Trp Cys
340 345 350

Asn Trp Tyr Asn Ile Glu Pro Trp Ile Leu Leu Met Asn Lys Thr Gln
355 360 365

Ala Asn Leu Thr Glu Gly Gln Pro Pro Arg Glu Cys Ala Val Thr Cys
370 375 380

Arg Tyr Asp Arg Asp Ser Asp Leu Asn Ile Val Thr Gln Ala Arg Asp
385 390 395 400

Ser Pro Thr Pro Leu Thr Gly Cys Lys Lys Gly Lys Asn Phe Ser Phe
405 410 415

Ala Gly Val Leu Val Gln Gly Pro Cys Asn Phe Glu Ile Ala Ala Ser
420 425 430

Asp Val Leu Phe Lys Glu His Asp Thr Gly Met Ile Gln Asp Thr Ala
435 440 445

His Tyr Leu Val Asp Gly Leu Thr Asn Ser Leu Glu Ser Ala Arg Gln
450 455 460

Gly Thr Ala Lys Leu Thr Thr Trp Leu Gly Arg Gln Leu Arg Ile Leu
465 470 475 480

Gly Lys Lys Leu Glu Asn Lys Ser Lys Thr Trp Phe Gly Ala Tyr Ala
485 490 495

Ala Ser Pro Tyr Cys Glu Val Glu Arg Arg Leu Gly Tyr Ile Trp Tyr
500 505 510

Thr	Lys	Asn	Cys	Thr	Pro	Ala	Cys	Leu	Pro	Lys	Asn	Thr	Lys	Ile	Val
		515					520					525			
Gly	Pro	Gly	Lys	Phe	Asp	Thr	Asn	Ala	Glu	Asp	Gly	Lys	Leu	Leu	His
	530					535					540				
Glu	Met	Gly	Gly	His	Leu	Ser	Glu	Val	Leu	Leu	Leu	Ser	Val	Val	Val
545					550					555					560
Leu	Ser	Asp	Phe	Ala	Pro	Glu	Thr	Ala	Ser	Ile	Val	Tyr	Leu	Ile	Leu
				565					570					575	
His	Phe	Thr	Ile	Pro	Gln	Gly	His	Thr	Asp	Ile	Glu	Asp	Cys	Asp	Lys
			580					585					590		
Asn	Gln	Leu	Asn	Leu	Thr	Val	Gly	Leu	Thr	Thr	Ala	Glu	Val	Val	Pro
		595					600					605			
Ser	Ser	Val	Trp	Asn	Leu	Gly	Lys	Tyr	Val	Cys	Val	Arg	Pro	Asp	Trp
	610					615					620				
Trp	Pro	Tyr	Glu	Thr	Ala	Thr	Val	Leu	Val	Phe	Glu	Glu	Val	Gly	Gln
625					630					635					640
Val	Ile	Lys	Leu	Val	Leu	Arg	Ala	Leu	Arg	Asp	Leu	Thr	Arg	Ile	Trp
			645						650					655	
Thr	Ala	Ala	Thr	Thr	Thr	Ala	Phe	Leu	Val	Cys	Met	Val	Lys	Val	Val
			660					665					670		
Arg	Gly	Gln	Val	Leu	Gln	Gly	Ile	Leu	Trp	Leu	Met	Leu	Ile	Thr	Gly
		675					680					685			
Ala	Gln	Gly	Tyr	Pro	Asp	Cys	Lys	Pro	Asp	Phe	Ser	Tyr	Ala	Ile	Ala
	690					695					700				
Lys	Asn	Asp	Glu	Ile	Gly	Pro	Leu	Gly	Ala	Thr	Gly	Leu	Thr	Thr	Gln
705					710					715					720
Trp	Tyr	Lys	Tyr	Ser	Asp	Glu	Met	Arg	Leu	Gln	Asp	Thr	Val	Val	Thr
				725					730					735	
Val	Trp	Cys	Lys	Asn	Gly	Glu	Phe	Arg	His	Leu	Ile	Thr	Cys	Glu	Arg
			740					745					750		

Glu Ala Arg Tyr Leu Ala Ile Leu His Thr Arg Ala Leu Pro Thr Ser
755 760 765

Val Val Phe Glu Lys Ile Ile Asn Gly Lys Glu Gln Glu Asp Ile Val
770 775 780

Glu Met Ser Asp Asn Phe Glu Phe Gly Leu Cys Pro Cys Asp Ala Lys
785 790 795 800

Pro Leu Val Arg Gly Lys Phe Asn Val Thr Leu Leu Asn Gly Pro Ala
805 810 815

Phe Gln Met Val Cys Pro Ile Gly Trp Thr Gly Thr Val Ser Cys Thr
820 825 830

Leu Ala Asn Lys Asp Thr Leu Ala Thr Thr Val Val Arg Thr Tyr Lys
835 840 845

Arg Asp Lys Pro Phe Pro Tyr Arg Gln Gly Cys Ile Thr Gln Lys Thr
850 855 860

Ile Gly Glu Asp Leu Tyr Asp Cys Val Leu Gly Gly Asn Trp Thr Cys
865 870 875 880

Val Pro Gly Asn Gln Leu Arg Tyr Val Gly Gly Pro Val Glu Ser Cys
885 890 895

Lys Trp Cys Gly Tyr Lys Phe Asp Lys Ser Glu Gly Leu Pro His Phe
900 905 910

Pro Ile Gly Lys Cys Lys Leu Lys Asn Glu Ser Gly Tyr Arg Gln Val
915 920 925

Asp Glu Thr Ser Cys Asn Arg Asp Gly Val Ala Ile Val Pro Ser Gly
930 935 940

Leu Val Lys Cys Lys Ile Gly Asn Thr Val Val Gln Val Ile Ala Met
945 950 955 960

Asp Asp Lys Leu Gly Pro Met Pro Cys Arg Pro His Glu Ile Ile Ser
965 970 975

Ser Glu Gly Pro Val Glu Lys Thr Ala Cys Thr Phe Asn Tyr Ala Arg
980 985 990

Thr Leu Lys Asn Lys Tyr Phe Glu Pro Arg Asp Asn Tyr Phe Gln Gln

195

995						1000					1005			
Tyr	Met	Leu	Lys	Gly	Glu	Tyr	Gln	Tyr	Trp	Phe	Asp	Leu	Glu	Ile
	1010					1015					1020			
Thr	Asp	His	His	Arg	Asp	Tyr	Phe	Ala	Glu	Ser	Leu	Leu	Val	Ile
	1025					1030					1035			
Val	Val	Ala	Leu	Leu	Gly	Gly	Arg	Tyr	Val	Leu	Trp	Leu	Leu	Val
	1040					1045					1050			
Thr	Tyr	Met	Ile	Leu	Ser	Glu	Gln	Met	Thr	Leu	Gly	Ala	Gln	Tyr
	1055					1060					1065			
Gly	Ala	Gly	Glu	Ile	Val	Met	Met	Gly	Asn	Leu	Leu	Thr	His	Asp
	1070					1075					1080			
Ser	Ile	Glu	Val	Val	Thr	Tyr	Phe	Leu	Leu	Leu	Tyr	Leu	Leu	Leu
	1085					1090					1095			
Arg	Glu	Glu	Asn	Ile	Lys	Lys	Trp	Val	Ile	Leu	Ile	Tyr	His	Ile
	1100					1105					1110			
Ile	Val	Met	His	Pro	Leu	Lys	Ser	Met	Thr	Val	Ile	Leu	Leu	Met
	1115					1120					1125			
Val	Gly	Gly	Met	Ala	Lys	Ala	Glu	Pro	Asp	Thr	Gln	Ser	Tyr	Leu
	1130					1135					1140			
Glu	Arg	Val	Asp	Leu	Ser	Phe	Thr	Met	Ile	Thr	Leu	Ile	Val	Val
	1145					1150					1155			
Gly	Leu	Val	Ile	Ala	Arg	Arg	Asp	Pro	Thr	Val	Val	Pro	Leu	Val
	1160					1165					1170			
Thr	Ile	Val	Ala	Ala	Leu	Lys	Ile	Thr	Gly	Leu	Gly	Phe	Gly	Pro
	1175					1180					1185			
Gly	Val	Asp	Val	Ala	Met	Ala	Val	Leu	Thr	Leu	Thr	Leu	Leu	Met
	1190					1195					1200			
Val	Ser	Tyr	Val	Thr	Asp	Tyr	Phe	Arg	Tyr	Lys	Arg	Trp	Leu	Gln
	1205					1210					1215			
Cys	Ile	Leu	Ser	Leu	Val	Ala	Gly	Val	Phe	Leu	Ile	Arg	Ser	Leu
	1220					1225					1230			

Lys	His	Leu	Gly	Glu	Ile	Glu	Thr	Pro	Glu	Leu	Thr	Ile	Pro	Asn
1235						1240						1245		
Trp	Arg	Pro	Leu	Thr	Phe	Ile	Leu	Leu	Tyr	Leu	Thr	Ser	Ala	Thr
1250						1255						1260		
Val	Val	Thr	Arg	Trp	Lys	Val	Asp	Ile	Ala	Gly	Ile	Leu	Leu	Gln
1265						1270						1275		
Gly	Ala	Pro	Ile	Leu	Leu	Leu	Ile	Ala	Thr	Leu	Trp	Ala	Asp	Phe
1280						1285						1290		
Leu	Thr	Leu	Val	Leu	Ile	Leu	Pro	Thr	Tyr	Glu	Leu	Val	Lys	Leu
1295						1300						1305		
Tyr	Tyr	Leu	Lys	Asn	Ile	Lys	Thr	Asp	Val	Glu	Arg	Ser	Trp	Leu
1310						1315						1320		
Gly	Gly	Leu	Asp	Tyr	Lys	Thr	Ile	Asp	Ser	Val	Tyr	Asp	Val	Asp
1325						1330						1335		
Glu	Ser	Gly	Glu	Gly	Val	Tyr	Leu	Phe	Pro	Ser	Arg	Gln	Asp	Gly
1340						1345						1350		
Lys	Lys	Asn	Thr	Ser	Ile	Leu	Leu	Pro	Leu	Ile	Arg	Ala	Thr	Leu
1355						1360						1365		
Ile	Ser	Cys	Val	Ser	Ser	Lys	Trp	Gln	Met	Val	Tyr	Met	Ala	Tyr
1370						1375						1380		
Leu	Thr	Leu	Asp	Phe	Met	Tyr	Tyr	Met	His	Arg	Lys	Val	Ile	Glu
1385						1390						1395		
Glu	Ile	Ser	Gly	Gly	Thr	Asn	Val	Ile	Ser	Arg	Val	Ile	Ala	Ala
1400						1405						1410		
Leu	Ile	Glu	Leu	Asn	Trp	Ser	Met	Glu	Glu	Glu	Glu	Ser	Lys	Gly
1415						1420						1425		
Leu	Lys	Lys	Phe	Phe	Val	Leu	Ser	Gly	Arg	Val	Arg	Asn	Leu	Ile
1430						1435						1440		
Ile	Lys	His	Lys	Val	Arg	Asn	Gln	Thr	Val	Ala	Ser	Trp	Tyr	Gly
1445						1450						1455		

197

Glu Glu Glu Val Tyr Gly Leu Pro Lys Val Val Thr Ile Ile Arg
1460 1465 1470

Ala Cys Thr Leu Asn Lys Asn Lys His Cys Ile Ile Cys Thr Val
1475 1480 1485

Cys Glu Ala Lys Lys Trp Lys Gly Gly Asn Cys Pro Lys Cys Gly
1490 1495 1500

Arg His Gly Lys Pro Ile Thr Cys Gly Met Thr Leu Ala Asp Phe
1505 1510 1515

Glu Glu Arg His Tyr Lys Arg Ile Phe Ile Arg Glu Gly Thr Phe
1520 1525 1530

Glu Gly Pro Phe Arg Gln Glu Tyr Asn Gly Phe Val Gln Tyr Ala
1535 1540 1545

Ala Arg Gly Gln Leu Phe Leu Arg Asn Leu Pro Ile Leu Ala Thr
1550 1555 1560

Lys Val Lys Met Leu Met Val Gly Asn Leu Gly Glu Glu Ile Gly
1565 1570 1575

Asp Leu Glu His Leu Gly Trp Ile Leu Arg Gly Pro Ala Val Cys
1580 1585 1590

Lys Lys Ile Thr Glu His Glu Lys Cys His Val Ser Ile Leu Asp
1595 1600 1605

Lys Leu Thr Ala Phe Phe Gly Val Met Pro Arg Gly Thr Thr Pro
1610 1615 1620

Arg Ala Pro Val Arg Phe Pro Thr Ala Leu Leu Lys Val Arg Arg
1625 1630 1635

Gly Leu Glu Thr Gly Trp Ala Tyr Thr His Gln Gly Gly Ile Ser
1640 1645 1650

Ser Val Asp His Val Thr Ala Gly Lys Asp Leu Leu Val Cys Asp
1655 1660 1665

Ser Met Gly Arg Thr Arg Val Val Cys Gln Ser Asn Asn Lys Leu
1670 1675 1680

Thr Asp Glu Thr Glu Tyr Gly Val Lys Thr Asp Ser Gly Cys Pro
1685 1690 1695

Asp Gly Ala Arg Cys Tyr Val Leu Asn Pro Glu Ala Val Asn Ile
1700 1705 1710

Ser Gly Ser Lys Gly Ala Val Val His Leu Gln Lys Thr Gly Gly
1715 1720 1725

Glu Phe Thr Cys Val Thr Ala Ser Gly Thr Pro Ala Phe Phe Asp
1730 1735 1740

Leu Lys Asn Leu Lys Gly Trp Ser Gly Leu Pro Ile Tyr Glu Ala
1745 1750 1755

Ser Ser Gly Arg Val Val Gly Arg Val Lys Val Gly Lys Asn Glu
1760 1765 1770

Glu Ser Lys Pro Thr Lys Leu Met Ser Gly Ile Gln Thr Val Ser
1775 1780 1785

Lys Ser Thr Ala Asp Leu Thr Glu Met Val Lys Lys Ile Thr Ser
1790 1795 1800

Met Asn Arg Gly Asp Phe Lys Gln Ile Thr Leu Ala Thr Gly Ala
1805 1810 1815

Gly Lys Thr Thr Glu Leu Pro Lys Ala Val Ile Glu Glu Ile Gly
1820 1825 1830

Arg His Lys Arg Val Leu Val Leu Ile Pro Leu Arg Ala Ala Ala
1835 1840 1845

Glu Ser Val Tyr Gln Tyr Met Arg Leu Lys His Pro Ser Ile Ser
1850 1855 1860

Phe Asn Leu Arg Ile Gly Asp Met Lys Glu Gly Asp Met Ala Thr
1865 1870 1875

Gly Ile Thr Tyr Ala Ser Tyr Gly Tyr Phe Cys Gln Met Gln Gln
1880 1885 1890

Pro Lys Leu Arg Ala Ala Met Val Glu Tyr Ser Tyr Ile Phe Leu
1895 1900 1905

Asp Glu Tyr His Cys Ala Thr Pro Glu Gln Leu Ala Val Ile Gly

	1910					1915					1920				
Lys	Ile 1925	His	Arg	Phe	Ser	Glu 1930	Ser	Ile	Arg	Val	Val 1935	Ala	Met	Thr	
Ala	Thr 1940	Pro	Ala	Gly	Ser	Val 1945	Thr	Thr	Thr	Gly	Gln 1950	Lys	His	Pro	
Ile	Glu 1955	Glu	Phe	Ile	Ala	Pro 1960	Glu	Val	Met	Lys	Gly 1965	Glu	Asp	Leu	
Gly	Ser 1970	Gln	Phe	Leu	Asp	Ile 1975	Ala	Gly	Leu	Lys	Ile 1980	Pro	Val	Glu	
Glu	Met 1985	Lys	Gly	Asn	Met	Leu 1990	Val	Phe	Val	Pro	Thr 1995	Arg	Asn	Met	
Ala	Val 2000	Asp	Val	Ala	Lys	Lys 2005	Leu	Lys	Ala	Lys	Gly 2010	Tyr	Asn	Ser	
Gly	Tyr 2015	Tyr	Tyr	Ser	Gly	Glu 2020	Asp	Pro	Ala	Asn	Leu 2025	Arg	Val	Val	
Thr	Ser 2030	Gln	Ser	Pro	Tyr	Val 2035	Val	Val	Ala	Thr	Asn 2040	Ala	Ile	Glu	
Ser	Gly 2045	Val	Thr	Leu	Pro	Asp 2050	Leu	Asp	Thr	Val	Val 2055	Asp	Thr	Gly	
Leu	Lys 2060	Cys	Glu	Lys	Arg	Val 2065	Arg	Val	Ser	Ser	Lys 2070	Ile	Pro	Phe	
Ile	Val 2075	Thr	Gly	Leu	Lys	Arg 2080	Met	Ala	Val	Thr	Val 2085	Gly	Glu	Gln	
Ala	Gln 2090	Arg	Arg	Gly	Arg	Val 2095	Gly	Arg	Val	Lys	Pro 2100	Gly	Arg	Tyr	
Tyr	Arg 2105	Ser	Gln	Glu	Thr	Ala 2110	Thr	Gly	Ser	Lys	Asp 2115	Tyr	His	Tyr	
Asp	Leu 2120	Leu	Gln	Ala	Gln	Arg 2125	Tyr	Gly	Ile	Glu	Asp 2130	Gly	Ile	Asn	
Ile	Thr 2135	Lys	Ser	Phe	Arg	Glu 2140	Met	Asn	Tyr	Asp	Trp 2145	Ser	Leu	Tyr	

200

Glu Glu Asp Ser Leu Leu Ile Thr Gln Leu Glu Ile Leu Asn Asn
2150 2155 2160

Leu Leu Ile Ser Glu Asp Leu Pro Ala Ala Val Lys Asn Ile Met
2165 2170 2175

Ala Arg Thr Asp His Pro Glu Pro Ile Gln Leu Ala Tyr Asn Ser
2180 2185 2190

Tyr Glu Val Gln Val Pro Val Leu Phe Pro Lys Ile Arg Asn Gly
2195 2200 2205

Glu Val Thr Asp Thr Tyr Glu Asn Tyr Ser Phe Leu Asn Ala Arg
2210 2215 2220

Lys Leu Gly Glu Asp Val Pro Thr Tyr Ile Tyr Ala Thr Glu Asp
2225 2230 2235

Glu Asp Leu Ala Val Asp Leu Leu Gly Leu Asp Trp Pro Asp Pro
2240 2245 2250

Gly Asn Gln Gln Val Val Glu Thr Gly Lys Ala Leu Lys Gln Val
2255 2260 2265

Val Gly Leu Ser Ser Ala Glu Asn Ala Leu Leu Ile Ala Leu Phe
2270 2275 2280

Gly Tyr Val Gly Tyr Gln Ala Leu Ser Lys Arg His Val Pro Met
2285 2290 2295

Ile Thr Asp Ile Tyr Thr Ile Glu Asp Gln Arg Leu Glu Asp Thr
2300 2305 2310

Thr His Leu Gln Tyr Ala Pro Asn Ala Ile Arg Thr Glu Gly Lys
2315 2320 2325

Glu Thr Glu Leu Lys Glu Leu Ala Val Gly Asp Leu Asp Lys Ile
2330 2335 2340

Met Gly Ser Ile Ser Asp Tyr Ala Ser Gly Gly Leu Glu Phe Val
2345 2350 2355

Arg Ser Gln Ala Glu Lys Ile Arg Ser Ala Pro Thr Phe Lys Glu
2360 2365 2370

201

Asn Val Glu Thr Ala Lys Gly Tyr Val Gln Lys Phe Ile Asp Ala
2375 2380 2385

Leu Ile Glu Asn Lys Glu Thr Ile Ile Arg Tyr Gly Leu Trp Gly
2390 2395 2400

Thr His Thr Ala Leu Tyr Lys Ser Ile Ala Ala Arg Leu Gly His
2405 2410 2415

Glu Thr Ala Phe Ala Thr Leu Val Val Lys Trp Leu Ala Phe Gly
2420 2425 2430

Gly Glu Ser Val Ser Asp His Val Arg Gln Ala Ala Val Asp Leu
2435 2440 2445

Val Val Tyr Tyr Val Met Asn Lys Pro Ser Phe Pro Gly Asp Ser
2450 2455 2460

Glu Thr Gln Gln Glu Gly Arg Arg Phe Val Ala Ser Leu Phe Ile
2465 2470 2475

Ser Ala Leu Ala Thr Tyr Thr Tyr Lys Ser Trp Asn Tyr His Asn
2480 2485 2490

Leu Ser Lys Val Val Glu Pro Ala Leu Ala Tyr Leu Pro Tyr Ala
2495 2500 2505

Thr Ser Ala Leu Lys Met Phe Thr Pro Thr Arg Leu Glu Ser Val
2510 2515 2520

Val Ile Leu Ser Thr Thr Ile Tyr Lys Thr Tyr Leu Ser Ile Arg
2525 2530 2535

Lys Gly Lys Ser Asp Gly Leu Leu Gly Thr Gly Ile Ser Ala Ala
2540 2545 2550

Met Glu Ile Leu Ser Gln Asn Pro Val Ser Val Gly Ile Ser Val
2555 2560 2565

Met Leu Gly Val Gly Ala Ile Ala Ala His Asn Ala Ile Glu Ser
2570 2575 2580

Ser Glu Gln Lys Arg Thr Leu Leu Met Lys Val Phe Val Lys Asn
2585 2590 2595

Phe Leu Asp Gln Ala Ala Thr Asp Glu Leu Val Lys Glu Asn Pro
2600 2605 2610

Glu Lys Ile Ile Met Ala Leu Phe Glu Ala Val Gln Thr Ile Gly
2615 2620 2625

Asn Pro Leu Arg Leu Ile Tyr His Leu Tyr Gly Val Tyr Tyr Lys
2630 2635 2640

Gly Trp Glu Ala Lys Glu Leu Ser Glu Arg Thr Ala Gly Arg Asn
2645 2650 2655

Leu Phe Thr Leu Ile Met Phe Glu Ala Phe Glu Leu Leu Gly Met
2660 2665 2670

Asp Ser Glu Gly Lys Ile Arg Asn Leu Ser Gly Asn Tyr Ile Leu
2675 2680 2685

Asp Leu Ile Tyr Ser Leu His Lys Gln Ile Asn Arg Gly Leu Lys
2690 2695 2700

Lys Ile Val Leu Gly Trp Ala Pro Ala Pro Phe Ser Cys Asp Trp
2705 2710 2715

Thr Pro Ser Asp Gly Arg Ile Arg Leu Pro Thr Asp Asn Tyr Leu
2720 2725 2730

Arg Val Glu Thr Lys Cys Pro Cys Gly Tyr Glu Met Lys Ala Leu
2735 2740 2745

Arg Asn Val Ser Gly Ser Leu Thr Lys Val Glu Glu Lys Gly Pro
2750 2755 2760

Phe Leu Cys Arg Asn Arg Pro Gly Arg Gly Pro Val Asn Tyr Arg
2765 2770 2775

Val Thr Lys Tyr Tyr Asp Asp Asn Leu Thr Glu Ile Lys Pro Val
2780 2785 2790

Ala Lys Leu Glu Gly Leu Val Glu His Tyr Tyr Lys Gly Val Thr
2795 2800 2805

Ala Arg Ile Asp Tyr Asp Lys Gly Lys Met Leu Val Ala Thr Asp
2810 2815 2820

Lys Trp Glu Val Glu His Gly Thr Val Thr Arg Leu Ala Lys Arg

203

2825		2830		2835
Tyr Ser Gly Val Gly Phe Lys Gly Ala Tyr Leu Gly Asp Glu Pro				
2840		2845		2850
Asn Tyr Arg Asp Leu Val Glu Arg Asp Cys Ala Thr Ile Thr Lys				
2855		2860		2865
Asn Thr Val Gln Phe Leu Lys Met Lys Lys Gly Cys Ala Phe Thr				
2870		2875		2880
Tyr Asp Leu Thr Leu Ser Asn Leu Thr Arg Leu Ile Glu Leu Val				
2885		2890		2895
His Arg Asn Asn Leu Glu Glu Lys Asp Ile Pro Ala Ala Thr Val				
2900		2905		2910
Thr Thr Trp Leu Ala Tyr Thr Phe Val Asn Glu Asp Val Gly Thr				
2915		2920		2925
Ile Arg Pro Val Leu Gly Glu Arg Val Ile Ala Asp Pro Val Val				
2930		2935		2940
Asp Val Asn Leu Gln Pro Glu Val Gln Val Asp Thr Ser Glu Val				
2945		2950		2955
Gly Ile Thr Leu Val Gly Lys Ala Ala Leu Met Thr Thr Gly Thr				
2960		2965		2970
Thr Pro Val Val Glu Lys Thr Glu Pro Ser Ala Ser Ala Ser Pro				
2975		2980		2985
Ser Ser Ile Lys Ile Gly Leu Asp Gln Gly Ser Tyr Pro Gly Pro				
2990		2995		3000
Gly Leu Gln Asp Arg Thr Leu Val Asp Glu Ile His Ser Lys Asp				
3005		3010		3015
Glu Arg Pro Phe Val Leu Val Leu Gly Ser Lys Asn Ser Met Ser				
3020		3025		3030
Asn Arg Ala Lys Thr Ala Lys Asn Ile Asn Leu Tyr Thr Gly Lys				
3035		3040		3045
Asp Pro Arg Glu Ile Arg Asp Leu Met Ala Gln Gly Arg Met Leu				
3050		3055		3060

204

Val	Val	Ala	Leu	Arg	Gly	Phe	Asn	Pro	Glu	Leu	Ser	Glu	Leu	Val
3065						3070					3075			
Asp	Phe	Lys	Gly	Thr	Phe	Leu	Asp	Arg	Glu	Ala	Leu	Glu	Ala	Leu
3080						3085					3090			
Ser	Leu	Gly	Arg	Pro	Arg	Pro	Lys	Gln	Val	Thr	Thr	Ser	Thr	Val
3095						3100					3105			
Arg	Glu	Leu	Leu	Glu	Gln	Glu	Glu	Gln	Val	Glu	Val	Pro	Asn	Trp
3110						3115					3120			
Phe	Gly	Ala	Asp	Asp	Pro	Val	Phe	Leu	Glu	Val	Ala	Leu	Lys	Gly
3125						3130					3135			
Asp	Lys	Tyr	His	Leu	Val	Gly	Asp	Val	Asp	Lys	Val	Lys	Asp	Gln
3140						3145					3150			
Ala	Lys	Gly	Leu	Gly	Ala	Thr	Asp	Gln	Thr	Arg	Ile	Val	Lys	Glu
3155						3160					3165			
Val	Gly	Ala	Arg	Thr	Tyr	Thr	Met	Lys	Leu	Ser	Ser	Trp	Phe	Leu
3170						3175					3180			
Gln	Ala	Ser	Asn	Lys	Gln	Met	Ser	Leu	Thr	Pro	Leu	Phe	Glu	Glu
3185						3190					3195			
Leu	Leu	Leu	Arg	Cys	Pro	Pro	Lys	Ala	Lys	Asn	Asn	Lys	Gly	His
3200						3205					3210			
Met	Ala	Ser	Ala	Tyr	Gln	Leu	Ala	Gln	Gly	Asn	Trp	Glu	Pro	Leu
3215						3220					3225			
Asp	Cys	Gly	Val	Tyr	Leu	Gly	Thr	Ile	Pro	Ala	Arg	Arg	Val	Lys
3230						3235					3240			
Ile	His	Pro	Tyr	Glu	Ala	Tyr	Leu	Lys	Leu	Lys	Asp	Leu	Leu	Glu
3245						3250					3255			
Glu	Glu	Glu	Lys	Lys	Pro	Lys	Ser	Arg	Asp	Thr	Val	Ile	Arg	Glu
3260						3265					3270			
His	Asn	Lys	Trp	Ile	Leu	Lys	Lys	Val	Arg	His	Gln	Gly	Asn	Leu
3275						3280					3285			

25

Asn Thr Lys Lys Ile Leu Asn Pro Gly Lys Leu Ser Glu Gln Leu
3290 3295 3300

Asp Arg Glu Gly His Lys Arg Asn Ile Tyr Asn Asn Gln Ile Gly
3305 3310 3315

Thr Ile Leu Thr Gly Ala Gly Val Arg Leu Glu Lys Leu Pro Val
3320 3325 3330

Val Arg Ala Gln Thr Asp Thr Lys Ser Phe His Glu Ala Ile Arg
3335 3340 3345

Asp Lys Ile Asp Lys Asn Glu Asn Gln Gln Ser Pro Gly Leu His
3350 3355 3360

Gly Lys Leu Leu Glu Ile Phe His Thr Ile Ala Gln Pro Ser Leu
3365 3370 3375

Arg His Thr Tyr Gly Glu Val Thr Trp Glu Gln Leu Glu Ala Gly
3380 3385 3390

Ile Asn Arg Lys Gly Ala Ala Gly Phe Leu Glu Lys Lys Asn Val
3395 3400 3405

Gly Glu Val Leu Asp Ser Glu Lys His Leu Val Glu Gln Leu Ile
3410 3415 3420

Arg Asp Leu Lys Ala Gly Arg Lys Ile Arg Tyr Tyr Glu Thr Ala
3425 3430 3435

Ile Pro Lys Asn Glu Lys Arg Asp Val Ser Asp Asp Trp Gln Ala
3440 3445 3450

Gly Asp Leu Val Asp Glu Lys Lys Pro Arg Val Ile Gln Tyr Pro
3455 3460 3465

Glu Ala Lys Thr Arg Leu Ala Ile Thr Lys Val Met Tyr Asn Trp
3470 3475 3480

Val Lys Gln Gln Pro Val Val Ile Pro Gly Tyr Glu Gly Lys Thr
3485 3490 3495

Pro Leu Phe Asn Ile Phe Asn Lys Val Arg Lys Glu Trp Asp Leu
3500 3505 3510

20

Phe Asn Glu Pro Val Ala Val Ser Phe Asp Thr Lys Ala Trp Asp
3515 3520 3525

Thr Gln Val Thr Ser Lys Asp Leu Arg Leu Ile Gly Glu Ile Gln
3530 3535 3540

Lys Tyr Tyr Tyr Arg Lys Glu Trp His Lys Phe Ile Asp Thr Ile
3545 3550 3555

Thr Asp His Met Val Glu Val Pro Val Ile Thr Ala Asp Gly Glu
3560 3565 3570

Val Tyr Ile Arg Asn Gly Gln Arg Gly Ser Gly Gln Pro Asp Thr
3575 3580 3585

Ser Ala Gly Asn Ser Met Leu Asn Val Leu Thr Met Met Tyr Ala
3590 3595 3600

Phe Cys Glu Ser Thr Gly Ile Pro Tyr Lys Ser Phe Asn Arg Val
3605 3610 3615

Ala Arg Ile His Val Cys Gly Asp Asp Gly Phe Leu Ile Thr Glu
3620 3625 3630

Arg Gly Leu Gly Leu Lys Phe Ala Asn Asn Gly Met Gln Ile Leu
3635 3640 3645

His Glu Ala Gly Lys Pro Gln Lys Ile Thr Glu Gly Glu Arg Met
3650 3655 3660

Lys Val Ala Tyr Arg Phe Glu Asp Ile Glu Phe Cys Ser His Thr
3665 3670 3675

Pro Val Pro Val Arg Trp Ser Asp Asn Thr Ser Ser Tyr Met Ala
3680 3685 3690

Gly Arg Asp Thr Ala Ile Ile Leu Ser Lys Met Ala Thr Arg Leu
3695 3700 3705

Asp Ser Ser Gly Glu Arg Gly Thr Thr Ala Tyr Glu Lys Ala Val
3710 3715 3720

Ala Phe Ser Phe Leu Leu Met Tyr Ser Trp Asn Pro Leu Val Arg
3725 3730 3735

Arg Ile Cys Leu Leu Val Leu Ser Gln Gln Pro Glu Thr Ala Pro

207

3740

3745

3750

Ser Thr Gln Thr Thr Tyr Tyr Tyr Lys Gly Asp Pro Ile Gly Ala
3755 3760 3765

Tyr Lys Asp Val Ile Gly Lys Asn Leu Ser Glu Leu Lys Arg Thr
3770 3775 3780

Gly Phe Glu Lys Leu Ala Asn Leu Asn Leu Ser Leu Ser Thr Leu
3785 3790 3795

Gly Ile Trp Ser Lys His Thr Ser Lys Arg Ile Ile Gln Asp Cys
3800 3805 3810

Val Thr Ile Gly Lys Glu Glu Gly Asn Trp Leu Val Asn Ala Asp
3815 3820 3825

Arg Leu Ile Ser Ser Lys Thr Gly His Leu Tyr Ile Pro Asp Lys
3830 3835 3840

Gly Tyr Thr Leu Gln Gly Lys His Tyr Glu Gln Leu Gln Leu Gln
3845 3850 3855

Ala Arg Thr Ser Pro Ile Met Gly Val Gly Thr Glu Arg Tyr Lys
3860 3865 3870

Leu Gly Pro Ile Val Asn Leu Leu Leu Arg Arg Leu Lys Val Leu
3875 3880 3885

Leu Met Ala Ala Val Gly Ala Ser Ser
3890 3895

<210> 6
<211> 3898
<212> PRT
<213> BVDV

<400> 6

Met Glu Leu Ile Thr Asn Glu Leu Leu Tyr Lys Thr Tyr Lys Gln Lys
1 5 10 15

Pro Ala Gly Val Glu Glu Pro Val Tyr Asp Gln Ala Gly Asn Pro Leu
20 25 30

Phe Gly Glu Arg Gly Val Val His Pro Gln Ala Thr Leu Lys Leu Pro
35 40 45

208

His Lys Arg Gly Glu Ser Glu Val Pro Thr Asn Leu Ala Ser Leu Pro
50 55 60

Lys Arg Gly Asp Cys Arg Ser Gly Asn Ser Lys Gly Pro Val Ser Gly
65 70 75 80

Ile Tyr Leu Lys Pro Gly Pro Leu Phe Tyr Gln Asp Tyr Lys Gly Pro
85 90 95

Val Tyr His Arg Ala Pro Leu Glu Leu Phe Gln Glu Thr Ser Met Cys
100 105 110

Glu Thr Thr Lys Arg Ile Gly Arg Val Thr Gly Ser Asp Ser Lys Leu
115 120 125

Tyr His Ile Tyr Val Cys Ile Asp Gly Cys Ile Ile Ile Lys Ser Ala
130 135 140

Thr Lys Asp His Gln Lys Val Phe Lys Trp Val His Asn Lys Leu Asn
145 150 155 160

Cys Pro Leu Trp Val Thr Ser Cys Ser Asp Thr Asn Ala Glu Gly Ala
165 170 175

Thr Arg Lys Lys Gln Gln Lys Pro Asp Arg Leu Glu Lys Gly Arg Met
180 185 190

Lys Ile Thr Pro Lys Glu Ser Glu Lys Asp Ser Lys Thr Lys Pro Pro
195 200 205

Asp Ala Thr Ile Val Val Asp Gly Val Lys Tyr Gln Val Lys Lys Lys
210 215 220

Gly Lys Val Lys Ser Lys Asn Thr Gln Asp Gly Leu Tyr His Asn Lys
225 230 235 240

Asn Lys Pro Gln Glu Ser Arg Lys Lys Leu Glu Lys Ala Leu Leu Ala
245 250 255

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

Ile Thr Gln Trp Asn Leu Gln Asp Asn Gly Thr Glu Gly Ile Gln Arg
275 280 285

209

Ala Met Phe Gln Arg Gly Val Asn Arg Ser Leu His Gly Ile Trp Pro
290 295 300

Glu Lys Ile Cys Thr Gly Val Pro Ser His Leu Ala Thr Asp Thr Glu
305 310 315 320

Leu Lys Ala Ile His Gly Met Met Asp Ala Ser Glu Lys Thr Asn Tyr
325 330 335

Thr Cys Cys Arg Leu Gln Arg His Glu Trp Asn Lys His Gly Trp Cys
340 345 350

Asn Trp Tyr Asn Ile Glu Pro Trp Ile Leu Leu Met Asn Lys Thr Gln
355 360 365

Ala Asn Leu Thr Glu Gly Gln Pro Pro Arg Glu Cys Ala Val Thr Cys
370 375 380

Arg Tyr Asp Arg Asp Ser Asp Leu Asn Ile Val Thr Gln Ala Arg Asp
385 390 395 400

Ser Pro Thr Pro Leu Thr Gly Cys Lys Lys Gly Lys Asn Phe Ser Phe
405 410 415

Ala Gly Val Leu Val Gln Gly Pro Cys Asn Phe Glu Ile Ala Ala Ser
420 425 430

Asp Val Leu Phe Lys Glu His Asp Ser Thr Gly Met Ile Gln Asp Thr
435 440 445

Ala His Tyr Leu Val Asp Gly Leu Thr Asn Ser Leu Glu Ser Ala Arg
450 455 460

Gln Gly Thr Ala Lys Leu Thr Thr Trp Leu Gly Arg Gln Leu Arg Ile
465 470 475 480

Leu Gly Lys Lys Leu Glu Asn Lys Ser Lys Thr Trp Phe Gly Ala Tyr
485 490 495

Ala Ala Ser Pro Tyr Cys Glu Val Glu Arg Arg Leu Gly Tyr Ile Trp
500 505 510

Tyr Thr Lys Asn Cys Thr Pro Ala Cys Leu Pro Lys Asn Thr Lys Ile
515 520 525

Val Gly Pro Gly Lys Phe Asp Thr Asn Ala Glu Asp Gly Lys Leu Leu

530		535		540															
His	Glu	Met	Gly	Gly	His	Leu	Ser	Glu	Val	Leu	Leu	Leu	Ser	Val	Val				
545					550					555					560				
Val	Leu	Ser	Asp	Phe	Ala	Pro	Glu	Thr	Ala	Ser	Ile	Val	Tyr	Leu	Ile				
				565					570					575					
Leu	His	Phe	Thr	Ile	Pro	Gln	Gly	His	Thr	Asp	Ile	Glu	Asp	Cys	Asp				
			580					585					590						
Lys	Asn	Gln	Leu	Asn	Leu	Thr	Val	Gly	Leu	Thr	Thr	Ala	Glu	Val	Val				
		595					600					605							
Pro	Ser	Ser	Val	Trp	Asn	Leu	Gly	Lys	Tyr	Val	Cys	Val	Arg	Pro	Asp				
	610					615					620								
Trp	Trp	Pro	Tyr	Glu	Thr	Ala	Thr	Val	Leu	Val	Phe	Glu	Glu	Val	Gly				
625					630					635					640				
Gln	Val	Ile	Lys	Leu	Val	Leu	Arg	Ala	Leu	Arg	Asp	Leu	Thr	Arg	Ile				
				645					650					655					
Trp	Thr	Ala	Ala	Thr	Thr	Thr	Ala	Phe	Leu	Val	Cys	Met	Val	Lys	Val				
			660					665					670						
Val	Arg	Gly	Gln	Val	Leu	Gln	Gly	Ile	Leu	Trp	Leu	Met	Leu	Ile	Thr				
		675					680					685							
Gly	Ala	Gln	Gly	Tyr	Pro	Asp	Cys	Lys	Pro	Asp	Phe	Ser	Tyr	Ala	Ile				
	690					695					700								
Ala	Lys	Asn	Asp	Glu	Ile	Gly	Pro	Leu	Gly	Ala	Thr	Gly	Leu	Thr	Thr				
705					710					715					720				
Gln	Trp	Tyr	Lys	Tyr	Ser	Asp	Glu	Met	Arg	Leu	Gln	Asp	Thr	Val	Val				
				725					730					735					
Thr	Val	Trp	Cys	Lys	Asn	Gly	Glu	Phe	Arg	His	Leu	Ile	Thr	Cys	Glu				
			740					745					750						
Arg	Glu	Ala	Arg	Tyr	Leu	Ala	Ile	Leu	His	Thr	Arg	Ala	Leu	Pro	Thr				
		755					760					765							
Ser	Val	Val	Phe	Glu	Lys	Ile	Ile	Asn	Gly	Lys	Glu	Gln	Glu	Asp	Ile				
	770					775					780								

211

Val Glu Met Ser Asp Asn Phe Glu Phe Gly Leu Cys Pro Cys Asp Ala
785 790 795 800

Lys Pro Leu Val Arg Gly Lys Phe Asn Val Thr Leu Leu Asn Gly Pro
805 810 815

Ala Phe Gln Met Val Cys Pro Ile Gly Trp Thr Gly Thr Val Ser Cys
820 825 830

Thr Leu Ala Asn Lys Asp Thr Leu Ala Thr Thr Val Val Arg Thr Tyr
835 840 845

Lys Arg Asp Lys Pro Phe Pro Tyr Arg Gln Gly Cys Ile Thr Gln Lys
850 855 860

Thr Ile Gly Glu Asp Leu Tyr Asp Cys Val Leu Gly Gly Asn Trp Thr
865 870 875 880

Cys Val Pro Gly Asn Gln Leu Arg Tyr Val Gly Gly Pro Val Glu Ser
885 890 895

Cys Lys Trp Cys Gly Tyr Lys Phe Asp Lys Ser Glu Gly Leu Pro His
900 905 910

Phe Pro Ile Gly Lys Cys Lys Leu Lys Asn Glu Ser Gly Tyr Arg Gln
915 920 925

Val Asp Glu Thr Ser Cys Asn Arg Asp Gly Val Ala Ile Val Pro Ser
930 935 940

Gly Leu Val Lys Cys Lys Ile Gly Asn Thr Val Val Gln Val Ile Ala
945 950 955 960

Met Asp Asp Lys Leu Gly Pro Met Pro Cys Arg Pro His Glu Ile Ile
965 970 975

Ser Ser Glu Gly Pro Val Glu Lys Thr Ala Cys Thr Phe Asn Tyr Ala
980 985 990

Arg Thr Leu Lys Asn Lys Tyr Phe Glu Pro Arg Asp Asn Tyr Phe Gln
995 1000 1005

Gln Tyr Met Leu Lys Gly Glu Tyr Gln Tyr Trp Phe Asp Leu Glu
1010 1015 1020

212

Ile Thr Asp His His Arg Asp Tyr Phe Ala Glu Ser Leu Leu Val
1025 1030 1035

Ile Val Val Ala Leu Leu Gly Gly Arg Tyr Val Leu Trp Leu Leu
1040 1045 1050

Val Thr Tyr Met Ile Leu Ser Glu Gln Met Thr Leu Gly Ala Gln
1055 1060 1065

Tyr Gly Ala Gly Glu Ile Val Met Met Gly Asn Leu Leu Thr His
1070 1075 1080

Asp Ser Ile Glu Val Val Thr Tyr Phe Leu Leu Leu Tyr Leu Leu
1085 1090 1095

Leu Arg Glu Glu Asn Ile Lys Lys Trp Val Ile Leu Ile Tyr His
1100 1105 1110

Ile Ile Val Met His Pro Leu Lys Ser Met Thr Val Ile Leu Leu
1115 1120 1125

Met Val Gly Gly Met Ala Lys Ala Glu Pro Asp Thr Gln Ser Tyr
1130 1135 1140

Leu Glu Arg Val Asp Leu Ser Phe Thr Met Ile Thr Leu Ile Val
1145 1150 1155

Val Gly Leu Val Ile Ala Arg Arg Asp Pro Thr Val Val Pro Leu
1160 1165 1170

Val Thr Ile Val Ala Ala Leu Lys Ile Thr Gly Leu Gly Phe Gly
1175 1180 1185

Pro Gly Val Asp Val Ala Met Ala Val Leu Thr Leu Thr Leu Leu
1190 1195 1200

Met Val Ser Tyr Val Thr Asp Tyr Phe Arg Tyr Lys Arg Trp Leu
1205 1210 1215

Gln Cys Ile Leu Ser Leu Val Ala Gly Val Phe Leu Ile Arg Ser
1220 1225 1230

Leu Lys His Leu Gly Glu Ile Glu Thr Pro Glu Leu Thr Ile Pro
1235 1240 1245

213

Asn Trp Arg Pro Leu Thr Phe Ile Leu Leu Tyr Leu Thr Ser Ala
1250 1255 1260

Thr Val Val Thr Arg Trp Lys Val Asp Ile Ala Gly Ile Leu Leu
1265 1270 1275

Gln Gly Ala Pro Ile Leu Leu Leu Ile Ala Thr Leu Trp Ala Asp
1280 1285 1290

Phe Leu Thr Leu Val Leu Ile Leu Pro Thr Tyr Glu Leu Val Lys
1295 1300 1305

Leu Tyr Tyr Leu Lys Asn Ile Lys Thr Asp Val Glu Arg Ser Trp
1310 1315 1320

Leu Gly Gly Leu Asp Tyr Lys Thr Ile Asp Ser Val Tyr Asp Val
1325 1330 1335

Asp Glu Ser Gly Glu Gly Val Tyr Leu Phe Pro Ser Arg Gln Asp
1340 1345 1350

Gly Lys Lys Asn Thr Ser Ile Leu Leu Pro Leu Ile Arg Ala Thr
1355 1360 1365

Leu Ile Ser Cys Val Ser Ser Lys Trp Gln Met Val Tyr Met Ala
1370 1375 1380

Tyr Leu Thr Leu Asp Phe Met Tyr Tyr Met His Arg Lys Val Ile
1385 1390 1395

Glu Glu Ile Ser Gly Gly Thr Asn Val Ile Ser Arg Val Ile Ala
1400 1405 1410

Ala Leu Ile Glu Leu Asn Trp Ser Met Glu Glu Glu Glu Ser Lys
1415 1420 1425

Gly Leu Lys Lys Phe Phe Val Leu Ser Gly Arg Val Arg Asn Leu
1430 1435 1440

Ile Ile Lys His Lys Val Arg Asn Gln Thr Val Ala Ser Trp Tyr
1445 1450 1455

Gly Glu Glu Glu Val Tyr Gly Leu Pro Lys Val Val Thr Ile Ile
1460 1465 1470

Arg Ala Cys Thr Leu Asn Lys Asn Lys His Cys Ile Ile Cys Thr

1475		1480		1485
Val Cys Glu Ala Lys Lys Trp	Lys Gly Gly Asn Cys	Pro Lys Cys		
1490	1495	1500		
Gly Arg His Gly Lys Pro Ile	Thr Cys Gly Met Thr	Leu Ala Asp		
1505	1510	1515		
Phe Glu Glu Arg His Tyr Lys	Arg Ile Phe Ile Arg	Glu Gly Thr		
1520	1525	1530		
Phe Glu Gly Pro Phe Arg Gln	Glu Tyr Asn Gly Phe	Val Gln Tyr		
1535	1540	1545		
Ala Ala Arg Gly Gln Leu Phe	Leu Arg Asn Leu Pro	Ile Leu Ala		
1550	1555	1560		
Thr Lys Val Lys Met Leu Met	Val Gly Asn Leu Gly	Glu Glu Ile		
1565	1570	1575		
Gly Asp Leu Glu His Leu Gly	Trp Ile Leu Arg Gly	Pro Ala Val		
1580	1585	1590		
Cys Lys Lys Ile Thr Glu His	Glu Lys Cys His Val	Ser Ile Leu		
1595	1600	1605		
Asp Lys Leu Thr Ala Phe Phe	Gly Val Met Pro Arg	Gly Thr Thr		
1610	1615	1620		
Pro Arg Ala Pro Val Arg Phe	Pro Thr Ala Leu Leu	Lys Val Arg		
1625	1630	1635		
Arg Gly Leu Glu Thr Gly Trp	Ala Tyr Thr His Gln	Gly Gly Ile		
1640	1645	1650		
Ser Ser Val Asp His Val Thr	Ala Gly Lys Asp Leu	Leu Val Cys		
1655	1660	1665		
Asp Ser Met Gly Arg Thr Arg	Val Val Cys Gln Ser	Asn Asn Lys		
1670	1675	1680		
Leu Thr Asp Glu Thr Glu Tyr	Gly Val Lys Thr Asp	Ser Gly Cys		
1685	1690	1695		
Pro Asp Gly Ala Arg Cys Tyr	Val Leu Asn Pro Glu	Ala Val Asn		
1700	1705	1710		

215

Ile Ser Gly Ser Lys Gly Ala Val Val His Leu Gln Lys Thr Gly
1715 1720 1725

Gly Glu Phe Thr Cys Val Thr Ala Ser Gly Thr Pro Ala Phe Phe
1730 1735 1740

Asp Leu Lys Asn Leu Lys Gly Trp Ser Gly Leu Pro Ile Tyr Glu
1745 1750 1755

Ala Ser Ser Gly Arg Val Val Gly Arg Val Lys Val Gly Lys Asn
1760 1765 1770

Glu Glu Ser Lys Pro Thr Lys Leu Met Ser Gly Ile Gln Thr Val
1775 1780 1785

Ser Lys Ser Thr Ala Asp Leu Thr Glu Met Val Lys Lys Ile Thr
1790 1795 1800

Ser Met Asn Arg Gly Asp Phe Lys Gln Ile Thr Leu Ala Thr Gly
1805 1810 1815

Ala Gly Lys Thr Thr Glu Leu Pro Lys Ala Val Ile Glu Glu Ile
1820 1825 1830

Gly Arg His Lys Arg Val Leu Val Leu Ile Pro Leu Arg Ala Ala
1835 1840 1845

Ala Glu Ser Val Tyr Gln Tyr Met Arg Leu Lys His Pro Ser Ile
1850 1855 1860

Ser Phe Asn Leu Arg Ile Gly Asp Met Lys Glu Gly Asp Met Ala
1865 1870 1875

Thr Gly Ile Thr Tyr Ala Ser Tyr Gly Tyr Phe Cys Gln Met Gln
1880 1885 1890

Gln Pro Lys Leu Arg Ala Ala Met Val Glu Tyr Ser Tyr Ile Phe
1895 1900 1905

Leu Asp Glu Tyr His Cys Ala Thr Pro Glu Gln Leu Ala Val Ile
1910 1915 1920

Gly Lys Ile His Arg Phe Ser Glu Ser Ile Arg Val Val Ala Met
1925 1930 1935

Thr	Ala	Thr	Pro	Ala	Gly	Ser	Val	Thr	Thr	Thr	Gly	Gln	Lys	His
1940						1945					1950			
Pro	Ile	Glu	Glu	Phe	Ile	Ala	Pro	Glu	Val	Met	Lys	Gly	Glu	Asp
1955						1960					1965			
Leu	Gly	Ser	Gln	Phe	Leu	Asp	Ile	Ala	Gly	Leu	Lys	Ile	Pro	Val
1970						1975					1980			
Glu	Glu	Met	Lys	Gly	Asn	Met	Leu	Val	Phe	Val	Pro	Thr	Arg	Asn
1985						1990					1995			
Met	Ala	Val	Asp	Val	Ala	Lys	Lys	Leu	Lys	Ala	Lys	Gly	Tyr	Asn
2000						2005					2010			
Ser	Gly	Tyr	Tyr	Tyr	Ser	Gly	Glu	Asp	Pro	Ala	Asn	Leu	Arg	Val
2015						2020					2025			
Val	Thr	Ser	Gln	Ser	Pro	Tyr	Val	Val	Val	Ala	Thr	Asn	Ala	Ile
2030						2035					2040			
Glu	Ser	Gly	Val	Thr	Leu	Pro	Asp	Leu	Asp	Thr	Val	Val	Asp	Thr
2045						2050					2055			
Gly	Leu	Lys	Cys	Glu	Lys	Arg	Val	Arg	Val	Ser	Ser	Lys	Ile	Pro
2060						2065					2070			
Phe	Ile	Val	Thr	Gly	Leu	Lys	Arg	Met	Ala	Val	Thr	Val	Gly	Glu
2075						2080					2085			
Gln	Ala	Gln	Arg	Arg	Gly	Arg	Val	Gly	Arg	Val	Lys	Pro	Gly	Arg
2090						2095					2100			
Tyr	Tyr	Arg	Ser	Gln	Glu	Thr	Ala	Thr	Gly	Ser	Lys	Asp	Tyr	His
2105						2110					2115			
Tyr	Asp	Leu	Leu	Gln	Ala	Gln	Arg	Tyr	Gly	Ile	Glu	Asp	Gly	Ile
2120						2125					2130			
Asn	Ile	Thr	Lys	Ser	Phe	Arg	Glu	Met	Asn	Tyr	Asp	Trp	Ser	Leu
2135						2140					2145			
Tyr	Glu	Glu	Asp	Ser	Leu	Leu	Ile	Thr	Gln	Leu	Glu	Ile	Leu	Asn
2150						2155					2160			

217

Asn Leu Leu Ile Ser Glu Asp Leu Pro Ala Ala Val Lys Asn Ile
2165 2170 2175

Met Ala Arg Thr Asp His Pro Glu Pro Ile Gln Leu Ala Tyr Asn
2180 2185 2190

Ser Tyr Glu Val Gln Val Pro Val Leu Phe Pro Lys Ile Arg Asn
2195 2200 2205

Gly Glu Val Thr Asp Thr Tyr Glu Asn Tyr Ser Phe Leu Asn Ala
2210 2215 2220

Arg Lys Leu Gly Glu Asp Val Pro Thr Tyr Ile Tyr Ala Thr Glu
2225 2230 2235

Asp Glu Asp Leu Ala Val Asp Leu Leu Gly Leu Asp Trp Pro Asp
2240 2245 2250

Pro Gly Asn Gln Gln Val Val Glu Thr Gly Lys Ala Leu Lys Gln
2255 2260 2265

Val Val Gly Leu Ser Ser Ala Glu Asn Ala Leu Leu Ile Ala Leu
2270 2275 2280

Phe Gly Tyr Val Gly Tyr Gln Ala Leu Ser Lys Arg His Val Pro
2285 2290 2295

Met Ile Thr Asp Ile Tyr Thr Ile Glu Asp Gln Arg Leu Glu Asp
2300 2305 2310

Thr Thr His Leu Gln Tyr Ala Pro Asn Ala Ile Arg Thr Glu Gly
2315 2320 2325

Lys Glu Thr Glu Leu Lys Glu Leu Ala Val Gly Asp Leu Asp Lys
2330 2335 2340

Ile Met Gly Ser Ile Ser Asp Tyr Ala Ser Gly Gly Leu Glu Phe
2345 2350 2355

Val Arg Ser Gln Ala Glu Lys Ile Arg Ser Ala Pro Thr Phe Lys
2360 2365 2370

Glu Asn Val Glu Thr Ala Lys Gly Tyr Val Gln Lys Phe Ile Asp
2375 2380 2385

Ala Leu Ile Glu Asn Lys Glu Thr Ile Ile Arg Tyr Gly Leu Trp

2390		2395		2400
Gly Thr His Thr Ala Leu Tyr Lys Ser Ile Ala Ala Arg Leu Gly	2405	2410	2415	
His Glu Thr Ala Phe Ala Thr Leu Val Val Lys Trp Leu Ala Phe	2420	2425	2430	
Gly Gly Glu Ser Val Ser Asp His Val Arg Gln Ala Ala Val Asp	2435	2440	2445	
Leu Val Val Tyr Tyr Val Met Asn Lys Pro Ser Phe Pro Gly Asp	2450	2455	2460	
Ser Glu Thr Gln Gln Glu Gly Arg Arg Phe Val Ala Ser Leu Phe	2465	2470	2475	
Ile Ser Ala Leu Ala Thr Tyr Thr Tyr Lys Ser Trp Asn Tyr His	2480	2485	2490	
Asn Leu Ser Lys Val Val Glu Pro Ala Leu Ala Tyr Leu Pro Tyr	2495	2500	2505	
Ala Thr Ser Ala Leu Lys Met Phe Thr Pro Thr Arg Leu Glu Ser	2510	2515	2520	
Val Val Ile Leu Ser Thr Thr Ile Tyr Lys Thr Tyr Leu Ser Ile	2525	2530	2535	
Arg Lys Gly Lys Ser Asp Gly Leu Leu Gly Thr Gly Ile Ser Ala	2540	2545	2550	
Ala Met Glu Ile Leu Ser Gln Asn Pro Val Ser Val Gly Ile Ser	2555	2560	2565	
Val Met Leu Gly Val Gly Ala Ile Ala Ala His Asn Ala Ile Glu	2570	2575	2580	
Ser Ser Glu Gln Lys Arg Thr Leu Leu Met Lys Val Phe Val Lys	2585	2590	2595	
Asn Phe Leu Asp Gln Ala Ala Thr Asp Glu Leu Val Lys Glu Asn	2600	2605	2610	
Pro Glu Lys Ile Ile Met Ala Leu Phe Glu Ala Val Gln Thr Ile	2615	2620	2625	

Gly Asn Pro Leu Arg Leu Ile Tyr His Leu Tyr Gly Val Tyr Tyr
2630 2635 2640

Lys Gly Trp Glu Ala Lys Glu Leu Ser Glu Arg Thr Ala Gly Arg
2645 2650 2655

Asn Leu Phe Thr Leu Ile Met Phe Glu Ala Phe Glu Leu Leu Gly
2660 2665 2670

Met Asp Ser Glu Gly Lys Ile Arg Asn Leu Ser Gly Asn Tyr Ile
2675 2680 2685

Leu Asp Leu Ile Tyr Ser Leu His Lys Gln Ile Asn Arg Gly Leu
2690 2695 2700

Lys Lys Ile Val Leu Gly Trp Ala Pro Ala Pro Phe Ser Cys Asp
2705 2710 2715

Trp Thr Pro Ser Asp Gly Arg Ile Arg Leu Pro Thr Asp Asn Tyr
2720 2725 2730

Leu Arg Val Glu Thr Lys Cys Pro Cys Gly Tyr Glu Met Lys Ala
2735 2740 2745

Leu Arg Asn Val Ser Gly Ser Leu Thr Lys Val Glu Glu Lys Gly
2750 2755 2760

Pro Phe Leu Cys Arg Asn Arg Pro Gly Arg Gly Pro Val Asn Tyr
2765 2770 2775

Arg Val Thr Lys Tyr Tyr Asp Asp Asn Leu Thr Glu Ile Lys Pro
2780 2785 2790

Val Ala Lys Leu Glu Gly Leu Val Glu His Tyr Tyr Lys Gly Val
2795 2800 2805

Thr Ala Arg Ile Asp Tyr Asp Lys Gly Lys Met Leu Val Ala Thr
2810 2815 2820

Asp Lys Trp Glu Val Glu His Gly Thr Val Thr Arg Leu Ala Lys
2825 2830 2835

Arg Tyr Ser Gly Val Gly Phe Lys Gly Ala Tyr Leu Gly Asp Glu
2840 2845 2850

220

Pro Asn Tyr Arg Asp Leu Val Glu Arg Asp Cys Ala Thr Ile Thr
2855 2860 2865

Lys Asn Thr Val Gln Phe Leu Lys Met Lys Lys Gly Cys Ala Phe
2870 2875 2880

Thr Tyr Asp Leu Thr Leu Ser Asn Leu Thr Arg Leu Ile Glu Leu
2885 2890 2895

Val His Arg Asn Asn Leu Glu Glu Lys Asp Ile Pro Ala Ala Thr
2900 2905 2910

Val Thr Thr Trp Leu Ala Tyr Thr Phe Val Asn Glu Asp Val Gly
2915 2920 2925

Thr Ile Arg Pro Val Leu Gly Glu Arg Val Ile Ala Asp Pro Val
2930 2935 2940

Val Asp Val Asn Leu Gln Pro Glu Val Gln Val Asp Thr Ser Glu
2945 2950 2955

Val Gly Ile Thr Leu Val Gly Lys Ala Ala Leu Met Thr Thr Gly
2960 2965 2970

Thr Thr Pro Val Val Glu Lys Thr Glu Pro Ser Ala Ser Ala Ser
2975 2980 2985

Pro Ser Ser Ile Lys Ile Gly Leu Asp Gln Gly Ser Tyr Pro Gly
2990 2995 3000

Pro Gly Leu Gln Asp Arg Thr Leu Val Asp Glu Ile His Ser Lys
3005 3010 3015

Asp Glu Arg Pro Phe Val Leu Val Leu Gly Ser Lys Asn Ser Met
3020 3025 3030

Ser Asn Arg Ala Lys Thr Ala Lys Asn Ile Asn Leu Tyr Thr Gly
3035 3040 3045

Lys Asp Pro Arg Glu Ile Arg Asp Leu Met Ala Gln Gly Arg Met
3050 3055 3060

Leu Val Val Ala Leu Arg Gly Phe Asn Pro Glu Leu Ser Glu Leu
3065 3070 3075

Val Asp Phe Lys Gly Thr Phe Leu Asp Arg Glu Ala Leu Glu Ala
3080 3085 3090

Leu Ser Leu Gly Arg Pro Arg Pro Lys Gln Val Thr Thr Ser Thr
3095 3100 3105

Val Arg Glu Leu Leu Glu Gln Glu Glu Gln Val Glu Val Pro Asn
3110 3115 3120

Trp Phe Gly Ala Asp Asp Pro Val Phe Leu Glu Val Ala Leu Lys
3125 3130 3135

Gly Asp Lys Tyr His Leu Val Gly Asp Val Asp Lys Val Lys Asp
3140 3145 3150

Gln Ala Lys Gly Leu Gly Ala Thr Asp Gln Thr Arg Ile Val Lys
3155 3160 3165

Glu Val Gly Ala Arg Thr Tyr Thr Met Lys Leu Ser Ser Trp Phe
3170 3175 3180

Leu Gln Ala Ser Asn Lys Gln Met Ser Leu Thr Pro Leu Phe Glu
3185 3190 3195

Glu Leu Leu Leu Arg Cys Pro Pro Lys Ala Lys Asn Asn Lys Gly
3200 3205 3210

His Met Ala Ser Ala Tyr Gln Leu Ala Gln Gly Asn Trp Glu Pro
3215 3220 3225

Leu Asp Cys Gly Val Tyr Leu Gly Thr Ile Pro Ala Arg Arg Val
3230 3235 3240

Lys Ile His Pro Tyr Glu Ala Tyr Leu Lys Leu Lys Asp Leu Leu
3245 3250 3255

Glu Glu Glu Glu Lys Lys Pro Lys Ser Arg Asp Thr Val Ile Arg
3260 3265 3270

Glu His Asn Lys Trp Ile Leu Lys Lys Val Arg His Gln Gly Asn
3275 3280 3285

Leu Asn Thr Lys Lys Ile Leu Asn Pro Gly Lys Leu Ser Glu Gln
3290 3295 3300

Leu Asp Arg Glu Gly His Lys Arg Asn Ile Tyr Asn Asn Gln Ile

3305		3310		3315
Gly Thr	Ile Leu Thr	Gly Ala	Gly Val Arg Leu	Glu Lys Leu Pro
3320		3325		3330
Val Val	Arg Ala Gln Thr	Asp Thr	Lys Ser Phe	His Glu Ala Ile
3335		3340		3345
Arg Asp	Lys Ile Asp Lys	Asn Glu	Asn Gln Gln	Ser Pro Gly Leu
3350		3355		3360
His Gly	Lys Leu Leu Glu	Ile Phe	His Thr Ile	Ala Gln Pro Ser
3365		3370		3375
Leu Arg	His Thr Tyr Gly	Glu Val	Thr Trp Glu	Gln Leu Glu Ala
3380		3385		3390
Gly Ile	Asn Arg Lys Gly	Ala Ala	Gly Phe Leu	Glu Lys Lys Asn
3395		3400		3405
Val Gly	Glu Val Leu Asp	Ser Glu	Lys His Leu	Val Glu Gln Leu
3410		3415		3420
Ile Arg	Asp Leu Lys Ala	Gly Arg	Lys Ile Arg	Tyr Tyr Glu Thr
3425		3430		3435
Ala Ile	Pro Lys Asn Glu	Lys Arg	Asp Val Ser	Asp Asp Trp Gln
3440		3445		3450
Ala Gly	Asp Leu Val Asp	Glu Lys	Lys Pro Arg	Val Ile Gln Tyr
3455		3460		3465
Pro Glu	Ala Lys Thr Arg	Leu Ala	Ile Thr Lys	Val Met Tyr Asn
3470		3475		3480
Trp Val	Lys Gln Gln Pro	Val Val	Ile Pro Gly	Tyr Glu Gly Lys
3485		3490		3495
Thr Pro	Leu Phe Asn Ile	Phe Asn	Lys Val Arg	Lys Glu Trp Asp
3500		3505		3510
Leu Phe	Asn Glu Pro Val	Ala Val	Ser Phe Asp	Thr Lys Ala Trp
3515		3520		3525
Asp Thr	Gln Val Thr Ser	Lys Asp	Leu Arg Leu	Ile Gly Glu Ile
3530		3535		3540

223

Gln	Lys	Tyr	Tyr	Tyr	Arg	Lys	Glu	Trp	His	Lys	Phe	Ile	Asp	Thr
3545						3550					3555			
Ile	Thr	Asp	His	Met	Val	Glu	Val	Pro	Val	Ile	Thr	Ala	Asp	Gly
3560						3565					3570			
Glu	Val	Tyr	Ile	Arg	Asn	Gly	Gln	Arg	Gly	Ser	Gly	Gln	Pro	Asp
3575						3580					3585			
Thr	Ser	Ala	Gly	Asn	Ser	Met	Leu	Asn	Val	Leu	Thr	Met	Met	Tyr
3590						3595					3600			
Ala	Phe	Cys	Glu	Ser	Thr	Gly	Ile	Pro	Tyr	Lys	Ser	Phe	Asn	Arg
3605						3610					3615			
Val	Ala	Arg	Ile	His	Val	Cys	Gly	Asp	Asp	Gly	Phe	Leu	Ile	Thr
3620						3625					3630			
Glu	Arg	Gly	Leu	Gly	Leu	Lys	Phe	Ala	Asn	Asn	Gly	Met	Gln	Ile
3635						3640					3645			
Leu	His	Glu	Ala	Gly	Lys	Pro	Gln	Lys	Ile	Thr	Glu	Gly	Glu	Arg
3650						3655					3660			
Met	Lys	Val	Ala	Tyr	Arg	Phe	Glu	Asp	Ile	Glu	Phe	Cys	Ser	His
3665						3670					3675			
Thr	Pro	Val	Pro	Val	Arg	Trp	Ser	Asp	Asn	Thr	Ser	Ser	Tyr	Met
3680						3685					3690			
Ala	Gly	Arg	Asp	Thr	Ala	Ile	Ile	Leu	Ser	Lys	Met	Ala	Thr	Arg
3695						3700					3705			
Leu	Asp	Ser	Ser	Gly	Glu	Arg	Gly	Thr	Thr	Ala	Tyr	Glu	Lys	Ala
3710						3715					3720			
Val	Ala	Phe	Ser	Phe	Leu	Leu	Met	Tyr	Ser	Trp	Asn	Pro	Leu	Val
3725						3730					3735			
Arg	Arg	Ile	Cys	Leu	Leu	Val	Leu	Ser	Gln	Gln	Pro	Glu	Thr	Ala
3740						3745					3750			
Pro	Ser	Thr	Gln	Thr	Thr	Tyr	Tyr	Tyr	Lys	Gly	Asp	Pro	Ile	Gly
3755						3760					3765			

224

Ala Tyr Lys Asp Val Ile Gly Lys Asn Leu Ser Glu Leu Lys Arg
3770 3775 3780

Thr Gly Phe Glu Lys Leu Ala Asn Leu Asn Leu Ser Leu Ser Thr
3785 3790 3795

Leu Gly Ile Trp Ser Lys His Thr Ser Lys Arg Ile Ile Gln Asp
3800 3805 3810

Cys Val Thr Ile Gly Lys Glu Glu Gly Asn Trp Leu Val Asn Ala
3815 3820 3825

Asp Arg Leu Ile Ser Ser Lys Thr Gly His Leu Tyr Ile Pro Asp
3830 3835 3840

Lys Gly Tyr Thr Leu Gln Gly Lys His Tyr Glu Gln Leu Gln Leu
3845 3850 3855

Gln Ala Arg Thr Ser Pro Ile Met Gly Val Gly Thr Glu Arg Tyr
3860 3865 3870

Lys Leu Gly Pro Ile Val Asn Leu Leu Leu Arg Arg Leu Lys Val
3875 3880 3885

Leu Leu Met Ala Ala Val Gly Ala Ser Ser
3890 3895

<210> 7
<211> 3913
<212> PRT
<213> BV DV

<400> 7

Met Glu Leu Phe Ser Asn Glu Leu Leu Tyr Lys Thr Tyr Lys Gln Lys
1 5 10 15

Pro Ala Gly Val Val Glu Pro Val Tyr Asp Val Asn Gly Arg Pro Leu
20 25 30

Phe Gly Glu Ser Ser Asp Leu His Pro Gln Ser Thr Leu Lys Leu Pro
35 40 45

His Gln Arg Gly Ser Ala Asn Ile Leu Thr Asn Ala Arg Ser Leu Pro
50 55 60

Arg Lys Gly Asp Cys Arg Arg Gly Asn Val Tyr Gly Pro Val Ser Gly

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

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

Thr Cys Cys Arg Leu Gln Arg His Glu Trp Asn Lys His Gly Trp Cys
 340 345 350

Asn Trp Phe His Ile Glu Pro Trp Ile Trp Leu Met Asn Lys Thr Gln
 355 360 365

Asn Asn Leu Thr Glu Gly Gln Pro Leu Arg Glu Cys Ala Val Thr Cys
 370 375 380

Arg Tyr Asp Lys Glu Thr Glu Leu Asn Ile Val Thr Gln Ala Arg Asp
 385 390 395 400

Arg Pro Thr Thr Leu Thr Gly Cys Lys Lys Gly Lys Asn Phe Ser Phe
 405 410 415

Ala Gly Val Ile Leu Asp Gly Pro Cys Asn Phe Lys Val Ser Val Glu
 420 425 430

Asp Val Leu Phe Lys Glu His Asp Cys Gly Asn Met Leu Gln Glu Thr
 435 440 445

Ala Ile Gln Leu Leu Asp Gly Ala Thr Asn Thr Ile Glu Gly Ala Arg
 450 455 460

Val Gly Thr Ala Lys Leu Thr Thr Trp Leu Gly Lys Gln Leu Gly Ile
 465 470 475 480

Leu Gly Lys Lys Leu Glu Asn Lys Ser Lys Ala Trp Phe Gly Ala His
 485 490 495

Ala Ala Ser Pro Tyr Cys Gly Val Glu Arg Lys Ile Gly Tyr Val Trp
 500 505 510

Tyr Thr Lys Asn Cys Thr Pro Ala Cys Leu Pro Arg Asn Thr Arg Ile
 515 520 525

Ile Gly Pro Gly Lys Phe Asp Thr Asn Ala Glu Asp Gly Lys Ile Leu
 530 535 540

His Glu Met Gly Gly His Leu Ser Glu Phe Val Leu Leu Ser Leu Val
 545 550 555 560

Val Leu Ser Asp Phe Ala Pro Glu Thr Ala Ser Val Ile Tyr Leu Val
565 570 575

Leu His Phe Ala Ile Pro Gln Ser His Val Asp Val Asp Thr Cys Asp
580 585 590

Lys Asn Gln Leu Asn Leu Thr Val Ala Thr Thr Val Ala Glu Val Ile
595 600 605

Pro Gly Thr Val Trp Asn Leu Gly Lys Tyr Val Cys Ile Arg Pro Asp
610 615 620

Trp Trp Pro Tyr Glu Thr Thr Thr Val Phe Val Ile Glu Glu Ala Gly
625 630 635 640

Gln Val Ile Lys Leu Met Leu Arg Ala Ile Arg Asp Leu Thr Arg Ile
645 650 655

Trp Asn Ala Ala Thr Thr Thr Ala Phe Leu Ile Phe Leu Val Lys Ala
660 665 670

Leu Arg Gly Gln Leu Ile Gln Gly Leu Leu Trp Leu Met Leu Ile Thr
675 680 685

Gly Ala Gln Gly Phe Pro Glu Cys Lys Glu Gly Phe Gln Tyr Ala Ile
690 695 700

Ser Lys Asp Arg Lys Met Gly Leu Leu Gly Pro Glu Ser Leu Thr Thr
705 710 715 720

Thr Trp His Leu Pro Thr Lys Lys Ile Val Asp Ser Met Val His Val
725 730 735

Trp Cys Glu Gly Lys Asp Leu Lys Ile Leu Lys Met Cys Thr Lys Glu
740 745 750

Glu Arg Tyr Leu Val Ala Val His Glu Arg Ala Leu Ser Thr Ser Ala
755 760 765

Glu Phe Met Gln Ile Ser Asp Gly Thr Ile Gly Pro Asp Val Ile Asp
770 775 780

Met Pro Asp Asp Phe Glu Phe Gly Leu Cys Pro Cys Asp Ser Lys Pro
785 790 795 800

Val Ile Lys Gly Lys Phe Asn Ala Ser Leu Leu Asn Gly Pro Ala Phe
805 810 815

Gln Met Val Cys Pro Gln Gly Trp Thr Gly Thr Ile Glu Cys Thr Leu
820 825 830

Ala Asn Gln Asp Thr Leu Asp Thr Thr Val Ile Arg Thr Tyr Arg Arg
835 840 845

Thr Thr Pro Phe Gln Arg Arg Lys Trp Cys Thr Tyr Glu Lys Ile Ile
850 855 860

Gly Glu Asp Ile Tyr Glu Cys Ile Leu Gly Gly Asn Trp Thr Cys Ile
865 870 875 880

Thr Gly Asp His Ser Arg Leu Lys Asp Gly Pro Ile Lys Lys Cys Lys
885 890 895

Trp Cys Gly His Asp Phe Val Asn Ser Glu Gly Leu Pro His Tyr Pro
900 905 910

Ile Gly Lys Cys Met Leu Ile Asn Glu Ser Gly Tyr Arg Tyr Val Asp
915 920 925

Asp Thr Ser Cys Asp Arg Gly Gly Val Ala Ile Val Pro Ser Gly Thr
930 935 940

Val Lys Cys Arg Ile Gly Asn Val Thr Val Gln Val Ile Ala Thr Asn
945 950 955 960

Asn Asp Leu Gly Pro Met Pro Cys Ser Pro Ala Glu Val Ile Ala Ser
965 970 975

Glu Gly Pro Val Glu Lys Thr Ala Cys Thr Phe Asn Tyr Ser Arg Thr
980 985 990

Leu Pro Asn Lys Tyr Tyr Glu Pro Arg Asp Arg Tyr Phe Gln Gln Tyr
995 1000 1005

Met Leu Lys Gly Glu Trp Gln Tyr Trp Phe Asp Leu Asp Ser Val
1010 1015 1020

Asp His His Lys Asp Tyr Phe Ser Glu Phe Ile Ile Ile Ala Val
1025 1030 1035

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

1040		1045		1050
Tyr Thr Ile Leu Ser Glu Gln Met Ala Met Gly Ala Gly Val Asn				
1055		1060		1065
Thr Glu Glu Ile Val Met Ile Gly Asn Leu Leu Thr Asp Ser Asp				
1070		1075		1080
Ile Glu Val Val Val Tyr Phe Leu Leu Leu Tyr Leu Ile Val Lys				
1085		1090		1095
Glu Glu Leu Ala Arg Lys Trp Ile Ile Leu Val Tyr His Ile Leu				
1100		1105		1110
Val Ala Asn Pro Met Lys Thr Ile Gly Val Val Leu Leu Met Leu				
1115		1120		1125
Gly Gly Val Val Lys Ala Ser Arg Ile Asn Ala Asp Asp Gln Ser				
1130		1135		1140
Ala Met Asp Pro Cys Phe Leu Leu Val Thr Gly Val Val Ala Val				
1145		1150		1155
Leu Met Ile Ala Arg Arg Glu Pro Ala Thr Leu Pro Leu Ile Val				
1160		1165		1170
Ala Leu Leu Ala Ile Arg Thr Ser Gly Phe Leu Leu Pro Ala Ser				
1175		1180		1185
Ile Asp Val Thr Val Ala Val Val Leu Ile Val Leu Leu Leu Ala				
1190		1195		1200
Ser Tyr Ile Thr Asp Tyr Phe Arg Tyr Lys Lys Trp Leu Gln Leu				
1205		1210		1215
Leu Phe Ser Leu Ile Ala Gly Ile Phe Ile Ile Arg Ser Leu Lys				
1220		1225		1230
His Ile Asn Gln Met Glu Val Pro Glu Ile Ser Met Pro Ser Trp				
1235		1240		1245
Arg Pro Leu Ala Leu Val Leu Phe Tyr Ile Thr Ser Thr Ala Ile				
1250		1255		1260
Thr Thr Asn Trp Asp Ile Asp Leu Ala Gly Phe Leu Leu Gln Trp				
1265		1270		1275

Ala Pro	Ala Val	Ile Met	Met	Ala Thr	Met Trp	Ala	Asp Phe	Leu
1280			1285			1290		
Thr Leu	Ile Ile	Val Leu	Pro	Ser Tyr	Glu Leu	Ser	Lys Leu	Tyr
1295			1300			1305		
Phe Leu	Lys Asn	Val Arg	Thr	Asp Val	Glu Lys	Asn	Trp Leu	Gly
1310			1315			1320		
Lys Val	Lys Tyr	Arg Gln	Ile	Ser Ser	Val Tyr	Asp	Ile Cys	Asp
1325			1330			1335		
Ser Glu	Glu Ala	Val Tyr	Leu	Phe Pro	Ser Arg	His	Lys Ser	Gly
1340			1345			1350		
Ser Arg	Pro Asp	Phe Ile	Leu	Pro Phe	Leu Lys	Ala	Val Leu	Ile
1355			1360			1365		
Ser Cys	Ile Ser	Ser Gln	Trp	Gln Val	Val Tyr	Ile	Ser Tyr	Leu
1370			1375			1380		
Ile Leu	Glu Ile	Thr Tyr	Tyr	Met His	Arg Lys	Ile	Ile Asp	Glu
1385			1390			1395		
Val Ser	Gly Gly	Ala Asn	Phe	Leu Ser	Arg Leu	Ile	Ala Ala	Ile
1400			1405			1410		
Ile Glu	Leu Asn	Trp Ala	Ile	Asp Asp	Glu Glu	Cys	Lys Gly	Leu
1415			1420			1425		
Lys Lys	Leu Tyr	Leu Leu	Ser	Gly Arg	Val Lys	Asn	Leu Ile	Val
1430			1435			1440		
Lys His	Lys Val	Arg Asn	Glu	Ala Val	His Arg	Trp	Phe Gly	Glu
1445			1450			1455		
Glu Glu	Ile Tyr	Gly Ala	Pro	Lys Val	Ile Thr	Ile	Ile Lys	Ala
1460			1465			1470		
Ser Thr	Leu Ser	Lys Asn	Arg	His Cys	Ile Ile	Cys	Thr Ile	Cys
1475			1480			1485		
Glu Gly	Lys Glu	Trp Asn	Gly	Ala Asn	Cys Pro	Lys	Cys Gly	Arg
1490			1495			1500		

231

Gln Gly	Lys Pro Ile Thr	Cys Gly Met Thr Leu	Ala Asp Phe Glu
1505		1510	1515
Glu Lys	His Tyr Lys Lys	Ile Phe Ile Arg Glu	Glu Ser Ser Cys
1520		1525	1530
Pro Val	Pro Phe Asp Pro	Ser Cys His Cys Asn	Tyr Phe Arg His
1535		1540	1545
Asp Gly	Pro Phe Arg Lys	Glu Tyr Lys Gly Tyr	Val Gln Tyr Thr
1550		1555	1560
Ala Arg	Gly Gln Leu Phe	Leu Arg Asn Leu Pro	Ile Leu Ala Thr
1565		1570	1575
Lys Met	Lys Leu Leu Met	Val Gly Asn Leu Gly	Ala Glu Ile Gly
1580		1585	1590
Asp Leu	Glu His Leu Gly	Trp Val Leu Arg Gly	Pro Ala Val Cys
1595		1600	1605
Lys Lys	Ile Thr Asn His	Glu Lys Cys His Val	Asn Ile Met Asp
1610		1615	1620
Lys Leu	Thr Ala Phe Phe	Gly Ile Met Pro Arg	Gly Thr Thr Pro
1625		1630	1635
Arg Ala	Pro Val Arg Phe	Pro Thr Ala Leu Leu	Lys Val Arg Arg
1640		1645	1650
Gly Leu	Glu Thr Gly Trp	Ala Tyr Thr His Gln	Gly Gly Ile Ser
1655		1660	1665
Ser Val	Asp His Val Thr	Ala Gly Lys Asp Leu	Leu Val Cys Asp
1670		1675	1680
Ser Met	Gly Arg Thr Arg	Val Val Cys His Ser	Asn Asn Lys Met
1685		1690	1695
Thr Asp	Glu Thr Glu Tyr	Gly Ile Lys Thr Asp	Ser Gly Cys Pro
1700		1705	1710
Glu Gly	Ala Arg Cys Tyr	Val Leu Asn Pro Glu	Ala Val Asn Ile
1715		1720	1725

232

Ser Gly Thr Lys Gly Ala Met Val His Leu Gln Lys Thr Gly Gly
1730 1735 1740

Glu Phe Thr Cys Val Thr Ala Ser Gly Thr Pro Ala Phe Phe Asp
1745 1750 1755

Leu Lys Asn Leu Lys Gly Trp Ser Gly Leu Pro Ile Phe Glu Ala
1760 1765 1770

Ser Ser Gly Arg Val Val Gly Arg Val Lys Val Gly Lys Asn Glu
1775 1780 1785

Asp Ser Lys Pro Thr Lys Leu Met Ser Gly Ile Gln Thr Val Ser
1790 1795 1800

Lys Asn Gln Thr Asp Leu Ala Asp Ile Val Lys Lys Leu Thr Ser
1805 1810 1815

Met Asn Arg Gly Glu Phe Lys Gln Ile Thr Leu Ala Thr Gly Ala
1820 1825 1830

Gly Lys Thr Thr Glu Leu Pro Arg Ser Val Ile Glu Glu Ile Gly
1835 1840 1845

Arg His Lys Arg Val Leu Val Leu Ile Pro Leu Arg Ala Ala Ala
1850 1855 1860

Glu Ser Val Tyr Gln Tyr Met Arg Val Lys Tyr Pro Ser Ile Ser
1865 1870 1875

Phe Asn Leu Arg Ile Gly Asp Met Lys Glu Gly Asp Met Ala Thr
1880 1885 1890

Gly Ile Thr Tyr Ala Ser Tyr Gly Tyr Phe Cys Gln Leu Pro Gln
1895 1900 1905

Pro Lys Leu Arg Ala Ala Met Val Glu Tyr Ser Tyr Ile Phe Leu
1910 1915 1920

Asp Glu Tyr His Cys Ala Thr Pro Glu Gln Leu Ala Ile Ile Gly
1925 1930 1935

Lys Ile His Arg Phe Ala Glu Asn Leu Arg Val Val Ala Met Thr
1940 1945 1950

Ala Thr Pro Ala Gly Thr Val Thr Thr Thr Gly Gln Lys His Pro

1955	1960	1965
Ile Glu 1970	Glu Phe Ile Ala Pro 1975	Glu Val Met Lys Gly 1980
Gly Ser 1985	Glu Tyr Leu Asp Ile 1990	Ala Gly Leu Lys Ile 1995
Glu Met 2000	Lys Gly Asn Met Leu 2005	Val Phe Ala Pro Thr 2010
Ala Val 2015	Glu Thr Ala Lys Lys 2020	Leu Lys Ala Lys Gly 2025
Gly Tyr 2030	Tyr Tyr Ser Gly Glu 2035	Asn Pro Glu Asn Leu 2040
Thr Ser 2045	Gln Ser Pro Tyr Val 2050	Val Val Ala Thr Asn 2055
Ser Gly 2060	Val Thr Leu Pro Asp 2065	Leu Asp Thr Val Val 2070
Leu Lys 2075	Cys Glu Lys Arg Val 2080	Arg Ile Ser Ser Lys 2085
Ile Val 2090	Thr Gly Leu Lys Arg 2095	Met Ala Val Thr Ile 2100
Ala Gln 2105	Arg Arg Gly Arg Val 2110	Gly Arg Val Lys Pro 2115
Tyr Arg 2120	Ser Gln Glu Thr Ala 2125	Ser Gly Ser Lys Asp 2130
Asp Leu 2135	Leu Gln Ala Gln Arg 2140	Tyr Gly Ile Glu Asp 2145
Val Thr 2150	Lys Ser Phe Arg Glu 2155	Met Asn Tyr Asp Trp 2160
Glu Glu 2165	Asp Ser Leu Met Ile 2170	Thr Gln Leu Glu Val 2175
Leu Leu 2180	Ile Ser Glu Asp Leu 2185	Pro Ala Ala Val Lys 2190
		Asn Ile Met

Ala Arg Thr Asp His Pro Glu Pro Ile Gln Leu Ala Tyr Asn Ser
2195 2200 2205

Tyr Glu Asn Gln Ile Pro Val Leu Phe Pro Lys Ile Lys Asn Gly
2210 2215 2220

Glu Val Thr Asp Ser Tyr Glu Asn Tyr Thr Tyr Leu Asn Ala Arg
2225 2230 2235

Lys Leu Gly Glu Asp Val Pro Ala Tyr Val Tyr Ala Thr Glu Asp
2240 2245 2250

Glu Asp Leu Ala Val Asp Leu Leu Gly Met Asp Trp Pro Asp Pro
2255 2260 2265

Gly Asn Gln Gln Val Val Glu Thr Gly Arg Ala Leu Lys Gln Val
2270 2275 2280

Thr Gly Leu Ser Thr Ala Glu Asn Ala Leu Leu Ile Ala Leu Phe
2285 2290 2295

Gly Tyr Val Gly Tyr Gln Thr Leu Ser Lys Arg His Ile Pro Met
2300 2305 2310

Ile Thr Asp Ile Tyr Thr Leu Glu Asp His Arg Leu Glu Asp Thr
2315 2320 2325

Thr His Leu Gln Phe Ala Pro Asn Ala Ile Arg Thr Asp Gly Lys
2330 2335 2340

Asp Ser Glu Leu Lys Glu Leu Ala Val Gly Asp Leu Asp Lys Tyr
2345 2350 2355

Val Asp Ala Leu Val Asp Tyr Ser Lys Gln Gly Met Lys Phe Ile
2360 2365 2370

Lys Val Gln Ala Glu Lys Val Arg Asp Ser Gln Ser Thr Lys Glu
2375 2380 2385

Gly Leu Gln Thr Ile Lys Glu Tyr Val Asp Lys Phe Ile Gln Ser
2390 2395 2400

Leu Thr Glu Asn Lys Glu Glu Ile Ile Arg Tyr Gly Leu Trp Gly
2405 2410 2415

Val His Thr Ala Leu Tyr Lys Ser Leu Ala Ala Arg Leu Gly His
2420 2425 2430

Glu Thr Ala Phe Ala Thr Leu Val Val Lys Trp Leu Ala Phe Gly
2435 2440 2445

Gly Glu Thr Val Ser Ala His Ile Lys Gln Val Ala Val Asp Leu
2450 2455 2460

Val Val Tyr Tyr Ile Ile Asn Lys Pro Ser Phe Pro Gly Asp Thr
2465 2470 2475

Glu Thr Gln Gln Glu Gly Arg Arg Phe Val Ala Ser Leu Phe Ile
2480 2485 2490

Ser Ala Leu Ala Thr Tyr Thr Tyr Lys Thr Trp Asn Tyr Asn Asn
2495 2500 2505

Leu Gln Arg Val Val Glu Pro Ala Leu Ala Tyr Leu Pro Tyr Ala
2510 2515 2520

Thr Ser Ala Leu Lys Leu Phe Thr Pro Thr Arg Leu Glu Ser Val
2525 2530 2535

Val Ile Leu Ser Ser Thr Ile Tyr Lys Thr Tyr Leu Ser Ile Arg
2540 2545 2550

Lys Gly Lys Ser Asp Gly Leu Leu Gly Thr Gly Ile Ser Ala Ala
2555 2560 2565

Met Glu Ile Leu Asn Gln Asn Pro Ile Ser Val Gly Ile Ser Val
2570 2575 2580

Met Leu Gly Val Gly Ala Ile Ala Ala His Asn Ala Ile Glu Ser
2585 2590 2595

Ser Glu Gln Lys Arg Thr Leu Leu Met Lys Val Phe Val Lys Asn
2600 2605 2610

Phe Leu Asp Gln Ala Ala Thr Asp Glu Leu Val Lys Glu Asn Pro
2615 2620 2625

Glu Lys Ile Ile Met Ala Leu Phe Glu Ala Val Gln Thr Ile Gly
2630 2635 2640

Asn Pro Leu Arg Leu Ile Tyr His Leu Tyr Gly Val Tyr Tyr Lys
2645 2650 2655

Gly Trp Glu Ala Lys Glu Leu Ala Glu Lys Thr Ala Gly Arg Asn
2660 2665 2670

Leu Phe Thr Leu Ile Met Phe Glu Ala Phe Glu Leu Leu Gly Met
2675 2680 2685

Asp Ser Glu Gly Lys Ile Arg Asn Leu Ser Gly Asn Tyr Ile Leu
2690 2695 2700

Asp Leu Ile Phe Asn Leu His Asn Lys Leu Asn Lys Gly Leu Lys
2705 2710 2715

Lys Leu Val Leu Gly Trp Ala Pro Ala Pro Leu Ser Cys Asp Trp
2720 2725 2730

Thr Pro Ser Asp Glu Arg Ile Ser Leu Pro His Asn Asn Tyr Leu
2735 2740 2745

Arg Val Glu Thr Arg Cys Pro Cys Gly Tyr Glu Met Lys Ala Ile
2750 2755 2760

Lys Asn Val Ala Gly Lys Leu Thr Lys Val Glu Glu Lys Gly Ser
2765 2770 2775

Phe Leu Cys Arg Asn Arg Leu Gly Arg Gly Pro Pro Asn Phe Lys
2780 2785 2790

Val Thr Lys Phe Tyr Asp Asp Asn Leu Ile Glu Val Lys Pro Val
2795 2800 2805

Ala Arg Leu Glu Gly Gln Val Asp Leu Tyr Tyr Lys Gly Val Thr
2810 2815 2820

Ala Lys Leu Asp Tyr Asn Asn Gly Lys Val Leu Leu Ala Thr Asn
2825 2830 2835

Lys Trp Glu Val Asp His Ala Phe Leu Thr Arg Leu Val Lys Lys
2840 2845 2850

His Thr Gly Ile Gly Phe Lys Gly Ala Tyr Leu Gly Asp Arg Pro
2855 2860 2865

Asp His Gln Asp Leu Val Asp Arg Asp Cys Ala Thr Ile Thr Lys

237

2870		2875		2880
Asn Ser Val Gln Phe Leu Lys Met Lys Lys Gly Cys Ala Phe Thr				
2885		2890		2895
Tyr Asp Leu Thr Ile Ser Asn Leu Val Arg Leu Ile Glu Leu Val				
2900		2905		2910
His Lys Asn Asn Leu Gln Glu Arg Glu Ile Pro Thr Val Thr Val				
2915		2920		2925
Thr Thr Trp Leu Ala Tyr Ser Phe Val Asn Glu Asp Leu Gly Thr				
2930		2935		2940
Ile Lys Pro Val Leu Gly Glu Lys Val Ile Pro Glu Pro Pro Glu				
2945		2950		2955
Glu Leu Ser Leu Gln Pro Thr Val Arg Leu Val Thr Thr Glu Thr				
2960		2965		2970
Ala Ile Thr Ile Thr Gly Glu Ala Glu Val Met Thr Thr Gly Ile				
2975		2980		2985
Thr Pro Val Val Glu Met Lys Glu Glu Pro Gln Leu Asp His Gln				
2990		2995		3000
Ser Thr Thr Leu Lys Val Gly Leu Lys Glu Gly Glu Tyr Pro Gly				
3005		3010		3015
Pro Gly Val Asn Pro Asn His Leu Ala Glu Val Ile Asp Glu Lys				
3020		3025		3030
Asp Asp Arg Pro Phe Val Leu Ile Ile Gly Asn Lys Gly Ser Thr				
3035		3040		3045
Ser Asn Arg Ala Arg Thr Ala Lys Asn Ile Arg Leu Tyr Lys Gly				
3050		3055		3060
Asn Asn Pro Arg Glu Ile Arg Asp Leu Met Ser Gln Gly Arg Ile				
3065		3070		3075
Leu Thr Val Ala Leu Lys Glu Leu Asp Pro Glu Leu Lys Glu Leu				
3080		3085		3090
Val Asp Tyr Lys Gly Thr Phe Leu Asn Arg Glu Ala Leu Glu Ala				
3095		3100		3105

Leu Ser 3110	Leu Gly Lys Pro 3115	Ile Lys Arg Lys Thr Thr 3120	Thr Ala Met
Ile Arg 3125	Arg Leu Ile Glu Pro 3130	Glu Val Glu Glu Glu 3135	Leu Pro Asp
Trp Phe 3140	Gln Ala Glu Glu Pro 3145	Leu Phe Leu Glu Ala 3150	Lys Ile Gln
Asn Asp 3155	Leu Tyr His Leu Ile 3160	Gly Ser Val Asp Ser 3165	Ile Lys Ser
Lys Ala 3170	Lys Glu Leu Gly Ala 3175	Thr Asp Asn Thr Lys 3180	Ile Val Lys
Glu Val 3185	Gly Ala Arg Thr Tyr 3190	Thr Met Lys Leu Ser 3195	Ser Trp Ser
Thr Gln 3200	Val Thr Lys Lys Gln 3205	Met Ser Leu Ala Pro 3210	Leu Phe Glu
Glu Leu 3215	Leu Leu Lys Cys Pro 3220	Pro Cys Ser Lys Ile 3225	Ser Lys Gly
His Met 3230	Val Ser Ala Tyr Gln 3235	Leu Ala Gln Gly Asn 3240	Trp Glu Pro
Leu Gly 3245	Cys Gly Val Tyr Met 3250	Gly Thr Ile Pro Ala 3255	Arg Arg Leu
Lys Ile 3260	His Pro Tyr Glu Ala 3265	Tyr Leu Lys Leu Lys 3270	Glu Leu Val
Glu Val 3275	Glu Ser Ser Arg Ala 3280	Thr Ala Lys Glu Ser 3285	Ile Ile Arg
Glu His 3290	Asn Thr Trp Ile Leu 3295	Arg Lys Val Arg His 3300	Glu Gly Asn
Leu Arg 3305	Thr Lys Ser Met Ile 3310	Asn Pro Gly Lys Ile 3315	Ser Asp Gln
Leu Cys 3320	Arg Asp Gly His Lys 3325	Arg Asn Ile Tyr Asn 3330	Lys Ile Ile

Gly Ser Thr Met Ala Ser Ala Gly Ile Arg Leu Glu Lys Leu Pro
3335 3340 3345

Val Val Arg Ala Gln Thr Asp Thr Thr Ser Phe His Gln Ala Ile
3350 3355 3360

Arg Glu Lys Ile Asp Lys Thr Glu Asn Lys Gln Thr Pro Glu Leu
3365 3370 3375

His Glu Glu Leu Met Lys Val Phe Asp Cys Leu Lys Ile Pro Glu
3380 3385 3390

Leu Lys Glu Ser Tyr Asp Glu Val Ser Trp Glu Gln Leu Glu Ala
3395 3400 3405

Gly Ile Asn Arg Lys Gly Ala Ala Gly Tyr Leu Glu Ser Lys Asn
3410 3415 3420

Ile Gly Glu Val Leu Asp Thr Glu Lys His Ile Val Glu Gln Leu
3425 3430 3435

Ile Lys Asp Leu Arg Lys Gly Lys Lys Ile Arg Tyr Tyr Glu Thr
3440 3445 3450

Ala Ile Pro Lys Asn Glu Lys Arg Asp Val Ser Asp Asp Trp Glu
3455 3460 3465

Ala Gly Glu Phe Val Asp Glu Lys Lys Pro Arg Val Ile Gln Tyr
3470 3475 3480

Pro Asp Ala Lys Val Arg Leu Ala Ile Thr Lys Val Met Tyr Lys
3485 3490 3495

Trp Val Lys Gln Lys Pro Val Val Ile Pro Gly Tyr Glu Gly Lys
3500 3505 3510

Thr Pro Leu Phe Asp Ile Phe Asn Lys Val Lys Lys Glu Trp Asp
3515 3520 3525

Ser Phe Gln Asp Pro Val Ala Val Ser Phe Asp Thr Lys Ala Trp
3530 3535 3540

Asp Thr Gln Val Thr Ser Arg Asp Leu Met Leu Ile Lys Asp Ile
3545 3550 3555

Gln Lys Tyr Tyr Phe Lys Arg Ser Ile His Lys Phe Leu Asp Thr
3560 3565 3570

Ile Thr Glu His Met Val Glu Val Pro Val Ile Thr Ala Asp Gly
3575 3580 3585

Glu Val Tyr Ile Arg Asn Gly Gln Arg Gly Ser Gly Gln Pro Asp
3590 3595 3600

Thr Ser Ala Gly Asn Ser Met Leu Asn Val Leu Thr Met Ile Tyr
3605 3610 3615

Ala Phe Cys Lys Ser Thr Gly Ile Pro Tyr Arg Gly Phe Ser Arg
3620 3625 3630

Val Ala Arg Ile His Val Cys Gly Asp Asp Gly Phe Leu Ile Thr
3635 3640 3645

Glu Arg Gly Leu Gly Leu Lys Phe Ser Glu Lys Gly Met Gln Ile
3650 3655 3660

Leu His Glu Ala Gly Lys Pro Gln Lys Ile Thr Glu Gly Asp Lys
3665 3670 3675

Met Lys Val Ala Tyr Arg Phe Glu Asp Ile Glu Phe Cys Ser His
3680 3685 3690

Thr Pro Val Pro Val Arg Trp Ala Asp Asn Thr Ser Ser Tyr Met
3695 3700 3705

Ala Gly Arg Ser Thr Ala Thr Ile Leu Ala Lys Met Ala Thr Arg
3710 3715 3720

Leu Asp Ser Ser Gly Glu Arg Gly Ser Thr Ala Tyr Glu Lys Ala
3725 3730 3735

Val Ala Phe Ser Phe Leu Leu Met Tyr Ser Trp Asn Pro Val Val
3740 3745 3750

Arg Arg Ile Cys Leu Leu Val Leu Ser Gln Phe Pro Glu Ile Ser
3755 3760 3765

Pro Ser Lys Asn Thr Ile Tyr Tyr Tyr Gln Gly Asp Pro Ile Ala
3770 3775 3780

Ala Tyr Arg Glu Val Ile Gly Lys Gln Leu Cys Glu Leu Lys Arg

241

3785 3790 3795

Thr Gly Phe Glu Lys Leu Ala Gly Leu Asn Leu Ser Met Thr Thr
3800 3805 3810

Leu Gly Ile Trp Thr Lys His Thr Ser Lys Arg Leu Ile Gln Asp
3815 3820 3825

Cys Val Glu Ile Gly Lys Arg Glu Gly Asn Trp Leu Val Asn Ala
3830 3835 3840

Asp Arg Leu Ile Ala Gly Lys Thr Gly Lys Phe Tyr Ile Pro Ser
3845 3850 3855

Thr Gly Val Thr Leu Leu Gly Lys His Tyr Glu Glu Ile Asn Leu
3860 3865 3870

Lys Gln Lys Ala Ala Gln Pro Pro Ile Glu Gly Val Asp Arg Tyr
3875 3880 3885

Lys Leu Gly Pro Ile Val Asn Val Ile Leu Arg Arg Leu Arg Val
3890 3895 3900

Met Leu Met Thr Val Ala Ser Gly Ser Trp
3905 3910

<210> 8
<211> 3912
<212> PRT
<213> BV DV

<400> 8

Met Glu Leu Phe Ser Asn Glu Leu Leu Tyr Lys Thr Tyr Lys Gln Lys
1 5 10 15

Pro Ala Gly Val Val Glu Pro Val Tyr Asp Val Asn Gly Arg Pro Leu
20 25 30

Phe Gly Glu Ser Ser Asp Leu His Pro Gln Ser Thr Leu Lys Leu Pro
35 40 45

His Gln Arg Gly Ser Ala Asn Ile Leu Thr Asn Ala Arg Ser Leu Pro
50 55 60

Arg Lys Gly Asp Cys Arg Arg Gly Asn Val Tyr Gly Pro Val Ser Gly
65 70 75 80

242

Ile Tyr Ile Lys Pro Gly Pro Ile Tyr Tyr Gln Asp Tyr Val Gly Pro
85 90 95

Val Tyr His Arg Ala Pro Leu Glu Leu Cys Arg Glu Ala Ser Met Cys
100 105 110

Glu Thr Thr Arg Arg Val Gly Arg Val Thr Gly Ser Asp Gly Lys Leu
115 120 125

Tyr His Ile Tyr Ile Cys Ile Asp Gly Cys Ile Leu Leu Lys Arg Ala
130 135 140

Thr Arg Asn Gln Pro Glu Val Leu Lys Trp Val Tyr Asn Arg Leu Asn
145 150 155 160

Cys Pro Leu Trp Val Thr Ser Cys Ser Asp Glu Gly Ser Lys Gly Ala
165 170 175

Thr Ser Lys Lys Gln Pro Lys Pro Asp Arg Ile Glu Lys Gly Lys Met
180 185 190

Lys Ile Ala Pro Lys Glu Thr Glu Lys Asp Cys Lys Thr Arg Pro Pro
195 200 205

Asp Ala Thr Ile Val Val Glu Gly Val Lys Tyr Gln Val Lys Lys Lys
210 215 220

Gly Lys Val Arg Gly Lys Asn Thr Gln Asp Gly Leu Tyr His Asn Lys
225 230 235 240

Asn Lys Pro Pro Glu Ser Arg Lys Lys Leu Glu Lys Ala Leu Leu Ala
245 250 255

Trp Ala Ile Leu Ala Ala Val Leu Leu Gln Leu Val Thr Gly Glu Asn
260 265 270

Ile Thr Gln Trp Asn Leu Met Asp Asn Gly Thr Glu Gly Ile Gln Gln
275 280 285

Ala Met Phe Leu Arg Gly Val Asn Arg Ser Leu His Gly Ile Trp Pro
290 295 300

Glu Lys Ile Cys Thr Gly Val Pro Thr His Leu Ala Thr Asp Tyr Glu
305 310 315 320

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

Thr Cys Cys Arg Leu Gln Arg His Glu Trp Asn Lys His Gly Trp Cys
 340 345 350

Asn Trp Phe His Ile Glu Pro Trp Ile Trp Leu Met Asn Lys Thr Gln
 355 360 365

Asn Asn Leu Thr Glu Gly Gln Pro Leu Arg Glu Cys Ala Val Thr Cys
 370 375 380

Arg Tyr Asp Lys Glu Thr Glu Leu Asn Ile Val Thr Gln Ala Arg Asp
 385 390 395 400

Arg Pro Thr Thr Leu Thr Gly Cys Lys Lys Gly Lys Asn Phe Ser Phe
 405 410 415

Ala Gly Val Ile Leu Asp Gly Pro Cys Asn Phe Lys Val Ser Val Glu
 420 425 430

Asp Val Leu Phe Lys Glu His Asp Gly Asn Met Leu Gln Glu Thr Ala
 435 440 445

Ile Gln Leu Leu Asp Gly Ala Thr Asn Thr Ile Glu Gly Ala Arg Val
 450 455 460

Gly Thr Ala Lys Leu Thr Thr Trp Leu Gly Lys Gln Leu Gly Ile Leu
 465 470 475 480

Gly Lys Lys Leu Glu Asn Lys Ser Lys Ala Trp Phe Gly Ala His Ala
 485 490 495

Ala Ser Pro Tyr Cys Gly Val Glu Arg Lys Ile Gly Tyr Val Trp Tyr
 500 505 510

Thr Lys Asn Cys Thr Pro Ala Cys Leu Pro Arg Asn Thr Arg Ile Ile
 515 520 525

Gly Pro Gly Lys Phe Asp Thr Asn Ala Glu Asp Gly Lys Ile Leu His
 530 535 540

Glu Met Gly Gly His Leu Ser Glu Phe Val Leu Leu Ser Leu Val Val
 545 550 555 560

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

565	570	575
His Phe Ala Ile Pro Gln Ser His Val Asp Val Asp Thr Cys Asp Lys		
580	585	590
Asn Gln Leu Asn Leu Thr Val Ala Thr Thr Val Ala Glu Val Ile Pro		
595	600	605
Gly Thr Val Trp Asn Leu Gly Lys Tyr Val Cys Ile Arg Pro Asp Trp		
610	615	620
Trp Pro Tyr Glu Thr Thr Thr Val Phe Val Ile Glu Glu Ala Gly Gln		
625	630	635
Val Ile Lys Leu Met Leu Arg Ala Ile Arg Asp Leu Thr Arg Ile Trp		
645	650	655
Asn Ala Ala Thr Thr Thr Ala Phe Leu Ile Phe Leu Val Lys Ala Leu		
660	665	670
Arg Gly Gln Leu Ile Gln Gly Leu Leu Trp Leu Met Leu Ile Thr Gly		
675	680	685
Ala Gln Gly Phe Pro Glu Cys Lys Glu Gly Phe Gln Tyr Ala Ile Ser		
690	695	700
Lys Asp Arg Lys Met Gly Leu Leu Gly Pro Glu Ser Leu Thr Thr Thr		
705	710	715
Trp His Leu Pro Thr Lys Lys Ile Val Asp Ser Met Val His Val Trp		
725	730	735
Cys Glu Gly Lys Asp Leu Lys Ile Leu Lys Met Cys Thr Lys Glu Glu		
740	745	750
Arg Tyr Leu Val Ala Val His Glu Arg Ala Leu Ser Thr Ser Ala Glu		
755	760	765
Phe Met Gln Ile Ser Asp Gly Thr Ile Gly Pro Asp Val Ile Asp Met		
770	775	780
Pro Asp Asp Phe Glu Phe Gly Leu Cys Pro Cys Asp Ser Lys Pro Val		
785	790	795
Ile Lys Gly Lys Phe Asn Ala Ser Leu Leu Asn Gly Pro Ala Phe Gln		
805	810	815

Met Val Cys Pro Gln Gly Trp Thr Gly Thr Ile Glu Cys Thr Leu Ala
820 825 830

Asn Gln Asp Thr Leu Asp Thr Thr Val Ile Arg Thr Tyr Arg Arg Thr
835 840 845

Thr Pro Phe Gln Arg Arg Lys Trp Cys Thr Tyr Glu Lys Ile Ile Gly
850 855 860

Glu Asp Ile Tyr Glu Cys Ile Leu Gly Gly Asn Trp Thr Cys Ile Thr
865 870 875 880

Gly Asp His Ser Arg Leu Lys Asp Gly Pro Ile Lys Lys Cys Lys Trp
885 890 895

Cys Gly His Asp Phe Val Asn Ser Glu Gly Leu Pro His Tyr Pro Ile
900 905 910

Gly Lys Cys Met Leu Ile Asn Glu Ser Gly Tyr Arg Tyr Val Asp Asp
915 920 925

Thr Ser Cys Asp Arg Gly Gly Val Ala Ile Val Pro Ser Gly Thr Val
930 935 940

Lys Cys Arg Ile Gly Asn Val Thr Val Gln Val Ile Ala Thr Asn Asn
945 950 955 960

Asp Leu Gly Pro Met Pro Cys Ser Pro Ala Glu Val Ile Ala Ser Glu
965 970 975

Gly Pro Val Glu Lys Thr Ala Cys Thr Phe Asn Tyr Ser Arg Thr Leu
980 985 990

Pro Asn Lys Tyr Tyr Glu Pro Arg Asp Arg Tyr Phe Gln Gln Tyr Met
995 1000 1005

Leu Lys Gly Glu Trp Gln Tyr Trp Phe Asp Leu Asp Ser Val Asp
1010 1015 1020

His His Lys Asp Tyr Phe Ser Glu Phe Ile Ile Ile Ala Val Val
1025 1030 1035

Ala Leu Leu Gly Gly Lys Tyr Val Leu Trp Leu Leu Ile Thr Tyr
1040 1045 1050

216

Thr Ile Leu Ser Glu Gln Met Ala Met Gly Ala Gly Val Asn Thr
1055 1060 1065

Glu Glu Ile Val Met Ile Gly Asn Leu Leu Thr Asp Ser Asp Ile
1070 1075 1080

Glu Val Val Val Tyr Phe Leu Leu Leu Tyr Leu Ile Val Lys Glu
1085 1090 1095

Glu Leu Ala Arg Lys Trp Ile Ile Leu Val Tyr His Ile Leu Val
1100 1105 1110

Ala Asn Pro Met Lys Thr Ile Gly Val Val Leu Leu Met Leu Gly
1115 1120 1125

Gly Val Val Lys Ala Ser Arg Ile Asn Ala Asp Asp Gln Ser Ala
1130 1135 1140

Met Asp Pro Cys Phe Leu Leu Val Thr Gly Val Val Ala Val Leu
1145 1150 1155

Met Ile Ala Arg Arg Glu Pro Ala Thr Leu Pro Leu Ile Val Ala
1160 1165 1170

Leu Leu Ala Ile Arg Thr Ser Gly Phe Leu Leu Pro Ala Ser Ile
1175 1180 1185

Asp Val Thr Val Ala Val Val Leu Ile Val Leu Leu Leu Ala Ser
1190 1195 1200

Tyr Ile Thr Asp Tyr Phe Arg Tyr Lys Lys Trp Leu Gln Leu Leu
1205 1210 1215

Phe Ser Leu Ile Ala Gly Ile Phe Ile Ile Arg Ser Leu Lys His
1220 1225 1230

Ile Asn Gln Met Glu Val Pro Glu Ile Ser Met Pro Ser Trp Arg
1235 1240 1245

Pro Leu Ala Leu Val Leu Phe Tyr Ile Thr Ser Thr Ala Ile Thr
1250 1255 1260

Thr Asn Trp Asp Ile Asp Leu Ala Gly Phe Leu Leu Gln Trp Ala
1265 1270 1275

28A

Pro Ala Val Ile Met Met Ala Thr Met Trp Ala Asp Phe Leu Thr
1280 1285 1290

Leu Ile Ile Val Leu Pro Ser Tyr Glu Leu Ser Lys Leu Tyr Phe
1295 1300 1305

Leu Lys Asn Val Arg Thr Asp Val Glu Lys Asn Trp Leu Gly Lys
1310 1315 1320

Val Lys Tyr Arg Gln Ile Ser Ser Val Tyr Asp Ile Cys Asp Ser
1325 1330 1335

Glu Glu Ala Val Tyr Leu Phe Pro Ser Arg His Lys Ser Gly Ser
1340 1345 1350

Arg Pro Asp Phe Ile Leu Pro Phe Leu Lys Ala Val Leu Ile Ser
1355 1360 1365

Cys Ile Ser Ser Gln Trp Gln Val Val Tyr Ile Ser Tyr Leu Ile
1370 1375 1380

Leu Glu Ile Thr Tyr Tyr Met His Arg Lys Ile Ile Asp Glu Val
1385 1390 1395

Ser Gly Gly Ala Asn Phe Leu Ser Arg Leu Ile Ala Ala Ile Ile
1400 1405 1410

Glu Leu Asn Trp Ala Ile Asp Asp Glu Glu Cys Lys Gly Leu Lys
1415 1420 1425

Lys Leu Tyr Leu Leu Ser Gly Arg Val Lys Asn Leu Ile Val Lys
1430 1435 1440

His Lys Val Arg Asn Glu Ala Val His Arg Trp Phe Gly Glu Glu
1445 1450 1455

Glu Ile Tyr Gly Ala Pro Lys Val Ile Thr Ile Ile Lys Ala Ser
1460 1465 1470

Thr Leu Ser Lys Asn Arg His Cys Ile Ile Cys Thr Ile Cys Glu
1475 1480 1485

Gly Lys Glu Trp Asn Gly Ala Asn Cys Pro Lys Cys Gly Arg Gln
1490 1495 1500

Gly Lys Pro Ile Thr Cys Gly Met Thr Leu Ala Asp Phe Glu Glu

278

1505		1510		1515
Lys His Tyr Lys Lys Ile Phe	Ile Arg Glu Glu Ser	Ser Cys Pro		
1520	1525	1530		
Val Pro Phe Asp Pro Ser Cys	His Cys Asn Tyr Phe	Arg His Asp		
1535	1540	1545		
Gly Pro Phe Arg Lys Glu Tyr	Lys Gly Tyr Val Gln	Tyr Thr Ala		
1550	1555	1560		
Arg Gly Gln Leu Phe Leu Arg	Asn Leu Pro Ile Leu	Ala Thr Lys		
1565	1570	1575		
Met Lys Leu Leu Met Val Gly	Asn Leu Gly Ala Glu	Ile Gly Asp		
1580	1585	1590		
Leu Glu His Leu Gly Trp Val	Leu Arg Gly Pro Ala	Val Cys Lys		
1595	1600	1605		
Lys Ile Thr Asn His Glu Lys	Cys His Val Asn Ile	Met Asp Lys		
1610	1615	1620		
Leu Thr Ala Phe Phe Gly Ile	Met Pro Arg Gly Thr	Thr Pro Arg		
1625	1630	1635		
Ala Pro Val Arg Phe Pro Thr	Ala Leu Leu Lys Val	Arg Arg Gly		
1640	1645	1650		
Leu Glu Thr Gly Trp Ala Tyr	Thr His Gln Gly Gly	Ile Ser Ser		
1655	1660	1665		
Val Asp His Val Thr Ala Gly	Lys Asp Leu Leu Val	Cys Asp Ser		
1670	1675	1680		
Met Gly Arg Thr Arg Val Val	Cys His Ser Asn Asn	Lys Met Thr		
1685	1690	1695		
Asp Glu Thr Glu Tyr Gly Ile	Lys Thr Asp Ser Gly	Cys Pro Glu		
1700	1705	1710		
Gly Ala Arg Cys Tyr Val Leu	Asn Pro Glu Ala Val	Asn Ile Ser		
1715	1720	1725		
Gly Thr Lys Gly Ala Met Val	His Leu Gln Lys Thr	Gly Gly Glu		
1730	1735	1740		

Phe Thr Cys Val Thr Ala Ser Gly Thr Pro Ala Phe Phe Asp Leu	1745	1750	1755
Lys Asn Leu Lys Gly Trp Ser Gly Leu Pro Ile Phe Glu Ala Ser	1760	1765	1770
Ser Gly Arg Val Val Gly Arg Val Lys Val Gly Lys Asn Glu Asp	1775	1780	1785
Ser Lys Pro Thr Lys Leu Met Ser Gly Ile Gln Thr Val Ser Lys	1790	1795	1800
Asn Gln Thr Asp Leu Ala Asp Ile Val Lys Lys Leu Thr Ser Met	1805	1810	1815
Asn Arg Gly Glu Phe Lys Gln Ile Thr Leu Ala Thr Gly Ala Gly	1820	1825	1830
Lys Thr Thr Glu Leu Pro Arg Ser Val Ile Glu Glu Ile Gly Arg	1835	1840	1845
His Lys Arg Val Leu Val Leu Ile Pro Leu Arg Ala Ala Ala Glu	1850	1855	1860
Ser Val Tyr Gln Tyr Met Arg Val Lys Tyr Pro Ser Ile Ser Phe	1865	1870	1875
Asn Leu Arg Ile Gly Asp Met Lys Glu Gly Asp Met Ala Thr Gly	1880	1885	1890
Ile Thr Tyr Ala Ser Tyr Gly Tyr Phe Cys Gln Leu Pro Gln Pro	1895	1900	1905
Lys Leu Arg Ala Ala Met Val Glu Tyr Ser Tyr Ile Phe Leu Asp	1910	1915	1920
Glu Tyr His Cys Ala Thr Pro Glu Gln Leu Ala Ile Ile Gly Lys	1925	1930	1935
Ile His Arg Phe Ala Glu Asn Leu Arg Val Val Ala Met Thr Ala	1940	1945	1950
Thr Pro Ala Gly Thr Val Thr Thr Thr Gly Gln Lys His Pro Ile	1955	1960	1965

Glu Glu Phe Ile Ala Pro Glu Val Met Lys Gly Glu Asp Leu Gly
1970 1975 1980

Ser Glu Tyr Leu Asp Ile Ala Gly Leu Lys Ile Pro Thr Glu Glu
1985 1990 1995

Met Lys Gly Asn Met Leu Val Phe Ala Pro Thr Arg Asn Met Ala
2000 2005 2010

Val Glu Thr Ala Lys Lys Leu Lys Ala Lys Gly Tyr Asn Ser Gly
2015 2020 2025

Tyr Tyr Tyr Ser Gly Glu Asn Pro Glu Asn Leu Arg Val Val Thr
2030 2035 2040

Ser Gln Ser Pro Tyr Val Val Val Ala Thr Asn Ala Ile Glu Ser
2045 2050 2055

Gly Val Thr Leu Pro Asp Leu Asp Thr Val Val Asp Thr Gly Leu
2060 2065 2070

Lys Cys Glu Lys Arg Val Arg Ile Ser Ser Lys Met Pro Phe Ile
2075 2080 2085

Val Thr Gly Leu Lys Arg Met Ala Val Thr Ile Gly Glu Gln Ala
2090 2095 2100

Gln Arg Arg Gly Arg Val Gly Arg Val Lys Pro Gly Arg Tyr Tyr
2105 2110 2115

Arg Ser Gln Glu Thr Ala Ser Gly Ser Lys Asp Tyr His Tyr Asp
2120 2125 2130

Leu Leu Gln Ala Gln Arg Tyr Gly Ile Glu Asp Gly Ile Asn Val
2135 2140 2145

Thr Lys Ser Phe Arg Glu Met Asn Tyr Asp Trp Ser Leu Tyr Glu
2150 2155 2160

Glu Asp Ser Leu Met Ile Thr Gln Leu Glu Val Leu Asn Asn Leu
2165 2170 2175

Leu Ile Ser Glu Asp Leu Pro Ala Ala Val Lys Asn Ile Met Ala
2180 2185 2190

281

Arg Thr Asp His Pro Glu Pro Ile Gln Leu Ala Tyr Asn Ser Tyr
2195 2200 2205

Glu Asn Gln Ile Pro Val Leu Phe Pro Lys Ile Lys Asn Gly Glu
2210 2215 2220

Val Thr Asp Ser Tyr Glu Asn Tyr Thr Tyr Leu Asn Ala Arg Lys
2225 2230 2235

Leu Gly Glu Asp Val Pro Ala Tyr Val Tyr Ala Thr Glu Asp Glu
2240 2245 2250

Asp Leu Ala Val Asp Leu Leu Gly Met Asp Trp Pro Asp Pro Gly
2255 2260 2265

Asn Gln Gln Val Val Glu Thr Gly Arg Ala Leu Lys Gln Val Thr
2270 2275 2280

Gly Leu Ser Thr Ala Glu Asn Ala Leu Leu Ile Ala Leu Phe Gly
2285 2290 2295

Tyr Val Gly Tyr Gln Thr Leu Ser Lys Arg His Ile Pro Met Ile
2300 2305 2310

Thr Asp Ile Tyr Thr Leu Glu Asp His Arg Leu Glu Asp Thr Thr
2315 2320 2325

His Leu Gln Phe Ala Pro Asn Ala Ile Arg Thr Asp Gly Lys Asp
2330 2335 2340

Ser Glu Leu Lys Glu Leu Ala Val Gly Asp Leu Asp Lys Tyr Val
2345 2350 2355

Asp Ala Leu Val Asp Tyr Ser Lys Gln Gly Met Lys Phe Ile Lys
2360 2365 2370

Val Gln Ala Glu Lys Val Arg Asp Ser Gln Ser Thr Lys Glu Gly
2375 2380 2385

Leu Gln Thr Ile Lys Glu Tyr Val Asp Lys Phe Ile Gln Ser Leu
2390 2395 2400

Thr Glu Asn Lys Glu Glu Ile Ile Arg Tyr Gly Leu Trp Gly Val
2405 2410 2415

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

2420		2425		2430
Thr Ala Phe Ala Thr Leu Val Val Lys Trp Leu Ala Phe Gly Gly	2435	2440		2445
Glu Thr Val Ser Ala His Ile Lys Gln Val Ala Val Asp Leu Val	2450	2455		2460
Val Tyr Tyr Ile Ile Asn Lys Pro Ser Phe Pro Gly Asp Thr Glu	2465	2470		2475
Thr Gln Gln Glu Gly Arg Arg Phe Val Ala Ser Leu Phe Ile Ser	2480	2485		2490
Ala Leu Ala Thr Tyr Thr Tyr Lys Thr Trp Asn Tyr Asn Asn Leu	2495	2500		2505
Gln Arg Val Val Glu Pro Ala Leu Ala Tyr Leu Pro Tyr Ala Thr	2510	2515		2520
Ser Ala Leu Lys Leu Phe Thr Pro Thr Arg Leu Glu Ser Val Val	2525	2530		2535
Ile Leu Ser Ser Thr Ile Tyr Lys Thr Tyr Leu Ser Ile Arg Lys	2540	2545		2550
Gly Lys Ser Asp Gly Leu Leu Gly Thr Gly Ile Ser Ala Ala Met	2555	2560		2565
Glu Ile Leu Asn Gln Asn Pro Ile Ser Val Gly Ile Ser Val Met	2570	2575		2580
Leu Gly Val Gly Ala Ile Ala Ala His Asn Ala Ile Glu Ser Ser	2585	2590		2595
Glu Gln Lys Arg Thr Leu Leu Met Lys Val Phe Val Lys Asn Phe	2600	2605		2610
Leu Asp Gln Ala Ala Thr Asp Glu Leu Val Lys Glu Asn Pro Glu	2615	2620		2625
Lys Ile Ile Met Ala Leu Phe Glu Ala Val Gln Thr Ile Gly Asn	2630	2635		2640
Pro Leu Arg Leu Ile Tyr His Leu Tyr Gly Val Tyr Tyr Lys Gly	2645	2650		2655

Trp	Glu	Ala	Lys	Glu	Leu	Ala	Glu	Lys	Thr	Ala	Gly	Arg	Asn	Leu
2660						2665					2670			
Phe	Thr	Leu	Ile	Met	Phe	Glu	Ala	Phe	Glu	Leu	Leu	Gly	Met	Asp
2675						2680					2685			
Ser	Glu	Gly	Lys	Ile	Arg	Asn	Leu	Ser	Gly	Asn	Tyr	Ile	Leu	Asp
2690						2695					2700			
Leu	Ile	Phe	Asn	Leu	His	Asn	Lys	Leu	Asn	Lys	Gly	Leu	Lys	Lys
2705						2710					2715			
Leu	Val	Leu	Gly	Trp	Ala	Pro	Ala	Pro	Leu	Ser	Cys	Asp	Trp	Thr
2720						2725					2730			
Pro	Ser	Asp	Glu	Arg	Ile	Ser	Leu	Pro	His	Asn	Asn	Tyr	Leu	Arg
2735						2740					2745			
Val	Glu	Thr	Arg	Cys	Pro	Cys	Gly	Tyr	Glu	Met	Lys	Ala	Ile	Lys
2750						2755					2760			
Asn	Val	Ala	Gly	Lys	Leu	Thr	Lys	Val	Glu	Glu	Lys	Gly	Ser	Phe
2765						2770					2775			
Leu	Cys	Arg	Asn	Arg	Leu	Gly	Arg	Gly	Pro	Pro	Asn	Phe	Lys	Val
2780						2785					2790			
Thr	Lys	Phe	Tyr	Asp	Asp	Asn	Leu	Ile	Glu	Val	Lys	Pro	Val	Ala
2795						2800					2805			
Arg	Leu	Glu	Gly	Gln	Val	Asp	Leu	Tyr	Tyr	Lys	Gly	Val	Thr	Ala
2810						2815					2820			
Lys	Leu	Asp	Tyr	Asn	Asn	Gly	Lys	Val	Leu	Leu	Ala	Thr	Asn	Lys
2825						2830					2835			
Trp	Glu	Val	Asp	His	Ala	Phe	Leu	Thr	Arg	Leu	Val	Lys	Lys	His
2840						2845					2850			
Thr	Gly	Ile	Gly	Phe	Lys	Gly	Ala	Tyr	Leu	Gly	Asp	Arg	Pro	Asp
2855						2860					2865			
His	Gln	Asp	Leu	Val	Asp	Arg	Asp	Cys	Ala	Thr	Ile	Thr	Lys	Asn
2870						2875					2880			

254

Ser Val Gln Phe Leu Lys Met Lys Lys Gly Cys Ala Phe Thr Tyr
2885 2890 2895

Asp Leu Thr Ile Ser Asn Leu Val Arg Leu Ile Glu Leu Val His
2900 2905 2910

Lys Asn Asn Leu Gln Glu Arg Glu Ile Pro Thr Val Thr Val Thr
2915 2920 2925

Thr Trp Leu Ala Tyr Ser Phe Val Asn Glu Asp Leu Gly Thr Ile
2930 2935 2940

Lys Pro Val Leu Gly Glu Lys Val Ile Pro Glu Pro Pro Glu Glu
2945 2950 2955

Leu Ser Leu Gln Pro Thr Val Arg Leu Val Thr Thr Glu Thr Ala
2960 2965 2970

Ile Thr Ile Thr Gly Glu Ala Glu Val Met Thr Thr Gly Ile Thr
2975 2980 2985

Pro Val Val Glu Met Lys Glu Glu Pro Gln Leu Asp His Gln Ser
2990 2995 3000

Thr Thr Leu Lys Val Gly Leu Lys Glu Gly Glu Tyr Pro Gly Pro
3005 3010 3015

Gly Val Asn Pro Asn His Leu Ala Glu Val Ile Asp Glu Lys Asp
3020 3025 3030

Asp Arg Pro Phe Val Leu Ile Ile Gly Asn Lys Gly Ser Thr Ser
3035 3040 3045

Asn Arg Ala Arg Thr Ala Lys Asn Ile Arg Leu Tyr Lys Gly Asn
3050 3055 3060

Asn Pro Arg Glu Ile Arg Asp Leu Met Ser Gln Gly Arg Ile Leu
3065 3070 3075

Thr Val Ala Leu Lys Glu Leu Asp Pro Glu Leu Lys Glu Leu Val
3080 3085 3090

Asp Tyr Lys Gly Thr Phe Leu Asn Arg Glu Ala Leu Glu Ala Leu
3095 3100 3105

255

Ser Leu Gly Lys Pro Ile Lys Arg Lys Thr Thr Thr Ala Met Ile
3110 3115 3120

Arg Arg Leu Ile Glu Pro Glu Val Glu Glu Glu Leu Pro Asp Trp
3125 3130 3135

Phe Gln Ala Glu Glu Pro Leu Phe Leu Glu Ala Lys Ile Gln Asn
3140 3145 3150

Asp Leu Tyr His Leu Ile Gly Ser Val Asp Ser Ile Lys Ser Lys
3155 3160 3165

Ala Lys Glu Leu Gly Ala Thr Asp Asn Thr Lys Ile Val Lys Glu
3170 3175 3180

Val Gly Ala Arg Thr Tyr Thr Met Lys Leu Ser Ser Trp Ser Thr
3185 3190 3195

Gln Val Thr Lys Lys Gln Met Ser Leu Ala Pro Leu Phe Glu Glu
3200 3205 3210

Leu Leu Leu Lys Cys Pro Pro Cys Ser Lys Ile Ser Lys Gly His
3215 3220 3225

Met Val Ser Ala Tyr Gln Leu Ala Gln Gly Asn Trp Glu Pro Leu
3230 3235 3240

Gly Cys Gly Val Tyr Met Gly Thr Ile Pro Ala Arg Arg Leu Lys
3245 3250 3255

Ile His Pro Tyr Glu Ala Tyr Leu Lys Leu Lys Glu Leu Val Glu
3260 3265 3270

Val Glu Ser Ser Arg Ala Thr Ala Lys Glu Ser Ile Ile Arg Glu
3275 3280 3285

His Asn Thr Trp Ile Leu Arg Lys Val Arg His Glu Gly Asn Leu
3290 3295 3300

Arg Thr Lys Ser Met Ile Asn Pro Gly Lys Ile Ser Asp Gln Leu
3305 3310 3315

Cys Arg Asp Gly His Lys Arg Asn Ile Tyr Asn Lys Ile Ile Gly
3320 3325 3330

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

256

3335						3340						3345							
Val	Arg	Ala	Gln	Thr	Asp	Thr	Thr	Ser	Phe	His	Gln	Ala	Ile	Arg					
3350						3355					3360								
Glu	Lys	Ile	Asp	Lys	Thr	Glu	Asn	Lys	Gln	Thr	Pro	Glu	Leu	His					
3365						3370					3375								
Glu	Glu	Leu	Met	Lys	Val	Phe	Asp	Cys	Leu	Lys	Ile	Pro	Glu	Leu					
3380						3385					3390								
Lys	Glu	Ser	Tyr	Asp	Glu	Val	Ser	Trp	Glu	Gln	Leu	Glu	Ala	Gly					
3395						3400					3405								
Ile	Asn	Arg	Lys	Gly	Ala	Ala	Gly	Tyr	Leu	Glu	Ser	Lys	Asn	Ile					
3410						3415					3420								
Gly	Glu	Val	Leu	Asp	Thr	Glu	Lys	His	Ile	Val	Glu	Gln	Leu	Ile					
3425						3430					3435								
Lys	Asp	Leu	Arg	Lys	Gly	Lys	Lys	Ile	Arg	Tyr	Tyr	Glu	Thr	Ala					
3440						3445					3450								
Ile	Pro	Lys	Asn	Glu	Lys	Arg	Asp	Val	Ser	Asp	Asp	Trp	Glu	Ala					
3455						3460					3465								
Gly	Glu	Phe	Val	Asp	Glu	Lys	Lys	Pro	Arg	Val	Ile	Gln	Tyr	Pro					
3470						3475					3480								
Asp	Ala	Lys	Val	Arg	Leu	Ala	Ile	Thr	Lys	Val	Met	Tyr	Lys	Trp					
3485						3490					3495								
Val	Lys	Gln	Lys	Pro	Val	Val	Ile	Pro	Gly	Tyr	Glu	Gly	Lys	Thr					
3500						3505					3510								
Pro	Leu	Phe	Asp	Ile	Phe	Asn	Lys	Val	Lys	Lys	Glu	Trp	Asp	Ser					
3515						3520					3525								
Phe	Gln	Asp	Pro	Val	Ala	Val	Ser	Phe	Asp	Thr	Lys	Ala	Trp	Asp					
3530						3535					3540								
Thr	Gln	Val	Thr	Ser	Arg	Asp	Leu	Met	Leu	Ile	Lys	Asp	Ile	Gln					
3545						3550					3555								
Lys	Tyr	Tyr	Phe	Lys	Arg	Ser	Ile	His	Lys	Phe	Leu	Asp	Thr	Ile					
3560						3565					3570								

Thr Glu His Met Val Glu Val Pro Val Ile Thr Ala Asp Gly Glu
3575 3580 3585

Val Tyr Ile Arg Asn Gly Gln Arg Gly Ser Gly Gln Pro Asp Thr
3590 3595 3600

Ser Ala Gly Asn Ser Met Leu Asn Val Leu Thr Met Ile Tyr Ala
3605 3610 3615

Phe Cys Lys Ser Thr Gly Ile Pro Tyr Arg Gly Phe Ser Arg Val
3620 3625 3630

Ala Arg Ile His Val Cys Gly Asp Asp Gly Phe Leu Ile Thr Glu
3635 3640 3645

Arg Gly Leu Gly Leu Lys Phe Ser Glu Lys Gly Met Gln Ile Leu
3650 3655 3660

His Glu Ala Gly Lys Pro Gln Lys Ile Thr Glu Gly Asp Lys Met
3665 3670 3675

Lys Val Ala Tyr Arg Phe Glu Asp Ile Glu Phe Cys Ser His Thr
3680 3685 3690

Pro Val Pro Val Arg Trp Ala Asp Asn Thr Ser Ser Tyr Met Ala
3695 3700 3705

Gly Arg Ser Thr Ala Thr Ile Leu Ala Lys Met Ala Thr Arg Leu
3710 3715 3720

Asp Ser Ser Gly Glu Arg Gly Ser Thr Ala Tyr Glu Lys Ala Val
3725 3730 3735

Ala Phe Ser Phe Leu Leu Met Tyr Ser Trp Asn Pro Val Val Arg
3740 3745 3750

Arg Ile Cys Leu Leu Val Leu Ser Gln Phe Pro Glu Ile Ser Pro
3755 3760 3765

Ser Lys Asn Thr Ile Tyr Tyr Tyr Gln Gly Asp Pro Ile Ala Ala
3770 3775 3780

Tyr Arg Glu Val Ile Gly Lys Gln Leu Cys Glu Leu Lys Arg Thr
3785 3790 3795

Gly Phe Glu Lys Leu Ala Gly Leu Asn Leu Ser Met Thr Thr Leu
3800 3805 3810

Gly Ile Trp Thr Lys His Thr Ser Lys Arg Leu Ile Gln Asp Cys
3815 3820 3825

Val Glu Ile Gly Lys Arg Glu Gly Asn Trp Leu Val Asn Ala Asp
3830 3835 3840

Arg Leu Ile Ala Gly Lys Thr Gly Lys Phe Tyr Ile Pro Ser Thr
3845 3850 3855

Gly Val Thr Leu Leu Gly Lys His Tyr Glu Glu Ile Asn Leu Lys
3860 3865 3870

Gln Lys Ala Ala Gln Pro Pro Ile Glu Gly Val Asp Arg Tyr Lys
3875 3880 3885

Leu Gly Pro Ile Val Asn Val Ile Leu Arg Arg Leu Arg Val Met
3890 3895 3900

Leu Met Thr Val Ala Ser Gly Ser Trp
3905 3910

<210> 9
<211> 3913
<212> PRT
<213> BVDV

<400> 9

Met Glu Leu Phe Ser Asn Glu Leu Leu Tyr Lys Thr Tyr Lys Gln Lys
1 5 10 15

Pro Ala Gly Val Val Glu Pro Val Tyr Asp Val Asn Gly Arg Pro Leu
20 25 30

Phe Gly Glu Ser Ser Asp Leu His Pro Gln Ser Thr Leu Lys Leu Pro
35 40 45

His Gln Arg Gly Ser Ala Asn Ile Leu Thr Asn Ala Arg Ser Leu Pro
50 55 60

Arg Lys Gly Asp Cys Arg Arg Gly Asn Val Tyr Gly Pro Val Ser Gly
65 70 75 80

Ile Tyr Ile Lys Pro Gly Pro Ile Tyr Tyr Gln Asp Tyr Val Gly Pro

85

90

95

Val Tyr His Arg Ala Pro Leu Glu Leu Cys Arg Glu Ala Ser Met Cys
 100 105 110

Glu Thr Thr Arg Arg Val Gly Arg Val Thr Gly Ser Asp Gly Lys Leu
 115 120 125

Tyr His Ile Tyr Ile Cys Ile Asp Gly Cys Ile Leu Leu Lys Arg Ala
 130 135 140

Thr Arg Asn Gln Pro Glu Val Leu Lys Trp Val Tyr Asn Arg Leu Asn
 145 150 155 160

Cys Pro Leu Trp Val Thr Ser Cys Ser Asp Glu Gly Ser Lys Gly Ala
 165 170 175

Thr Ser Lys Lys Gln Pro Lys Pro Asp Arg Ile Glu Lys Gly Lys Met
 180 185 190

Lys Ile Ala Pro Lys Glu Thr Glu Lys Asp Cys Lys Thr Arg Pro Pro
 195 200 205

Asp Ala Thr Ile Val Val Glu Gly Val Lys Tyr Gln Val Lys Lys Lys
 210 215 220

Gly Lys Val Arg Gly Lys Asn Thr Gln Asp Gly Leu Tyr His Asn Lys
 225 230 235 240

Asn Lys Pro Pro Glu Ser Arg Lys Lys Leu Glu Lys Ala Leu Leu Ala
 245 250 255

Trp Ala Ile Leu Ala Ala Val Leu Leu Gln Leu Val Thr Gly Glu Asn
 260 265 270

Ile Thr Gln Trp Asn Leu Met Asp Asn Gly Thr Glu Gly Ile Gln Gln
 275 280 285

Ala Met Phe Leu Arg Gly Val Asn Arg Ser Leu His Gly Ile Trp Pro
 290 295 300

Glu Lys Ile Cys Thr Gly Val Pro Thr His Leu Ala Thr Asp Tyr Glu
 305 310 315 320

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

260

Thr Cys Cys Arg Leu Gln Arg His Glu Trp Asn Lys His Gly Trp Cys
340 345 350

Asn Trp Phe His Ile Glu Pro Trp Ile Trp Leu Met Asn Lys Thr Gln
355 360 365

Asn Asn Leu Thr Glu Gly Gln Pro Leu Arg Glu Cys Ala Val Thr Cys
370 375 380

Arg Tyr Asp Lys Glu Thr Glu Leu Asn Ile Val Thr Gln Ala Arg Asp
385 390 395 400

Arg Pro Thr Thr Leu Thr Gly Cys Lys Lys Gly Lys Asn Phe Ser Phe
405 410 415

Ala Gly Val Ile Leu Asp Gly Pro Cys Asn Phe Lys Val Ser Val Glu
420 425 430

Asp Val Leu Phe Lys Glu His Asp Ser Gly Asn Met Leu Gln Glu Thr
435 440 445

Ala Ile Gln Leu Leu Asp Gly Ala Thr Asn Thr Ile Glu Gly Ala Arg
450 455 460

Val Gly Thr Ala Lys Leu Thr Thr Trp Leu Gly Lys Gln Leu Gly Ile
465 470 475 480

Leu Gly Lys Lys Leu Glu Asn Lys Ser Lys Ala Trp Phe Gly Ala His
485 490 495

Ala Ala Ser Pro Tyr Cys Gly Val Glu Arg Lys Ile Gly Tyr Val Trp
500 505 510

Tyr Thr Lys Asn Cys Thr Pro Ala Cys Leu Pro Arg Asn Thr Arg Ile
515 520 525

Ile Gly Pro Gly Lys Phe Asp Thr Asn Ala Glu Asp Gly Lys Ile Leu
530 535 540

His Glu Met Gly Gly His Leu Ser Glu Phe Val Leu Leu Ser Leu Val
545 550 555 560

Val Leu Ser Asp Phe Ala Pro Glu Thr Ala Ser Val Ile Tyr Leu Val
565 570 575

Leu His Phe Ala Ile Pro Gln Ser His Val Asp Val Asp Thr Cys Asp
 580 585 590

Lys Asn Gln Leu Asn Leu Thr Val Ala Thr Thr Val Ala Glu Val Ile
 595 600 605

Pro Gly Thr Val Trp Asn Leu Gly Lys Tyr Val Cys Ile Arg Pro Asp
 610 615 620

Trp Trp Pro Tyr Glu Thr Thr Thr Val Phe Val Ile Glu Glu Ala Gly
 625 630 635 640

Gln Val Ile Lys Leu Met Leu Arg Ala Ile Arg Asp Leu Thr Arg Ile
 645 650 655

Trp Asn Ala Ala Thr Thr Thr Ala Phe Leu Ile Phe Leu Val Lys Ala
 660 665 670

Leu Arg Gly Gln Leu Ile Gln Gly Leu Leu Trp Leu Met Leu Ile Thr
 675 680 685

Gly Ala Gln Gly Phe Pro Glu Cys Lys Glu Gly Phe Gln Tyr Ala Ile
 690 695 700

Ser Lys Asp Arg Lys Met Gly Leu Leu Gly Pro Glu Ser Leu Thr Thr
 705 710 715 720

Thr Trp His Leu Pro Thr Lys Lys Ile Val Asp Ser Met Val His Val
 725 730 735

Trp Cys Glu Gly Lys Asp Leu Lys Ile Leu Lys Met Cys Thr Lys Glu
 740 745 750

Glu Arg Tyr Leu Val Ala Val His Glu Arg Ala Leu Ser Thr Ser Ala
 755 760 765

Glu Phe Met Gln Ile Ser Asp Gly Thr Ile Gly Pro Asp Val Ile Asp
 770 775 780

Met Pro Asp Asp Phe Glu Phe Gly Leu Cys Pro Cys Asp Ser Lys Pro
 785 790 795 800

Val Ile Lys Gly Lys Phe Asn Ala Ser Leu Leu Asn Gly Pro Ala Phe
 805 810 815

262

Gln Met Val Cys Pro Gln Gly Trp Thr Gly Thr Ile Glu Cys Thr Leu
820 825 830

Ala Asn Gln Asp Thr Leu Asp Thr Thr Val Ile Arg Thr Tyr Arg Arg
835 840 845

Thr Thr Pro Phe Gln Arg Arg Lys Trp Cys Thr Tyr Glu Lys Ile Ile
850 855 860

Gly Glu Asp Ile Tyr Glu Cys Ile Leu Gly Gly Asn Trp Thr Cys Ile
865 870 875 880

Thr Gly Asp His Ser Arg Leu Lys Asp Gly Pro Ile Lys Lys Cys Lys
885 890 895

Trp Cys Gly His Asp Phe Val Asn Ser Glu Gly Leu Pro His Tyr Pro
900 905 910

Ile Gly Lys Cys Met Leu Ile Asn Glu Ser Gly Tyr Arg Tyr Val Asp
915 920 925

Asp Thr Ser Cys Asp Arg Gly Gly Val Ala Ile Val Pro Ser Gly Thr
930 935 940

Val Lys Cys Arg Ile Gly Asn Val Thr Val Gln Val Ile Ala Thr Asn
945 950 955 960

Asn Asp Leu Gly Pro Met Pro Cys Ser Pro Ala Glu Val Ile Ala Ser
965 970 975

Glu Gly Pro Val Glu Lys Thr Ala Cys Thr Phe Asn Tyr Ser Arg Thr
980 985 990

Leu Pro Asn Lys Tyr Tyr Glu Pro Arg Asp Arg Tyr Phe Gln Gln Tyr
995 1000 1005

Met Leu Lys Gly Glu Trp Gln Tyr Trp Phe Asp Leu Asp Ser Val
1010 1015 1020

Asp His His Lys Asp Tyr Phe Ser Glu Phe Ile Ile Ile Ala Val
1025 1030 1035

Val Ala Leu Leu Gly Gly Lys Tyr Val Leu Trp Leu Leu Ile Thr
1040 1045 1050

Tyr Thr Ile Leu Ser Glu Gln Met Ala Met Gly Ala Gly Val Asn

1055		1060		1065
Thr Glu Glu Ile Val Met Ile Gly Asn Leu Leu Thr Asp Ser Asp				
1070		1075		1080
Ile Glu Val Val Val Tyr Phe Leu Leu Leu Tyr Leu Ile Val Lys				
1085		1090		1095
Glu Glu Leu Ala Arg Lys Trp Ile Ile Leu Val Tyr His Ile Leu				
1100		1105		1110
Val Ala Asn Pro Met Lys Thr Ile Gly Val Val Leu Leu Met Leu				
1115		1120		1125
Gly Gly Val Val Lys Ala Ser Arg Ile Asn Ala Asp Asp Gln Ser				
1130		1135		1140
Ala Met Asp Pro Cys Phe Leu Leu Val Thr Gly Val Val Ala Val				
1145		1150		1155
Leu Met Ile Ala Arg Arg Glu Pro Ala Thr Leu Pro Leu Ile Val				
1160		1165		1170
Ala Leu Leu Ala Ile Arg Thr Ser Gly Phe Leu Leu Pro Ala Ser				
1175		1180		1185
Ile Asp Val Thr Val Ala Val Val Leu Ile Val Leu Leu Leu Ala				
1190		1195		1200
Ser Tyr Ile Thr Asp Tyr Phe Arg Tyr Lys Lys Trp Leu Gln Leu				
1205		1210		1215
Leu Phe Ser Leu Ile Ala Gly Ile Phe Ile Ile Arg Ser Leu Lys				
1220		1225		1230
His Ile Asn Gln Met Glu Val Pro Glu Ile Ser Met Pro Ser Trp				
1235		1240		1245
Arg Pro Leu Ala Leu Val Leu Phe Tyr Ile Thr Ser Thr Ala Ile				
1250		1255		1260
Thr Thr Asn Trp Asp Ile Asp Leu Ala Gly Phe Leu Leu Gln Trp				
1265		1270		1275
Ala Pro Ala Val Ile Met Met Ala Thr Met Trp Ala Asp Phe Leu				
1280		1285		1290

264

Thr	Leu	Ile	Ile	Val	Leu	Pro	Ser	Tyr	Glu	Leu	Ser	Lys	Leu	Tyr
1295						1300					1305			
Phe	Leu	Lys	Asn	Val	Arg	Thr	Asp	Val	Glu	Lys	Asn	Trp	Leu	Gly
1310						1315					1320			
Lys	Val	Lys	Tyr	Arg	Gln	Ile	Ser	Ser	Val	Tyr	Asp	Ile	Cys	Asp
1325						1330					1335			
Ser	Glu	Glu	Ala	Val	Tyr	Leu	Phe	Pro	Ser	Arg	His	Lys	Ser	Gly
1340						1345					1350			
Ser	Arg	Pro	Asp	Phe	Ile	Leu	Pro	Phe	Leu	Lys	Ala	Val	Leu	Ile
1355						1360					1365			
Ser	Cys	Ile	Ser	Ser	Gln	Trp	Gln	Val	Val	Tyr	Ile	Ser	Tyr	Leu
1370						1375					1380			
Ile	Leu	Glu	Ile	Thr	Tyr	Tyr	Met	His	Arg	Lys	Ile	Ile	Asp	Glu
1385						1390					1395			
Val	Ser	Gly	Gly	Ala	Asn	Phe	Leu	Ser	Arg	Leu	Ile	Ala	Ala	Ile
1400						1405					1410			
Ile	Glu	Leu	Asn	Trp	Ala	Ile	Asp	Asp	Glu	Glu	Cys	Lys	Gly	Leu
1415						1420					1425			
Lys	Lys	Leu	Tyr	Leu	Leu	Ser	Gly	Arg	Val	Lys	Asn	Leu	Ile	Val
1430						1435					1440			
Lys	His	Lys	Val	Arg	Asn	Glu	Ala	Val	His	Arg	Trp	Phe	Gly	Glu
1445						1450					1455			
Glu	Glu	Ile	Tyr	Gly	Ala	Pro	Lys	Val	Ile	Thr	Ile	Ile	Lys	Ala
1460						1465					1470			
Ser	Thr	Leu	Ser	Lys	Asn	Arg	His	Cys	Ile	Ile	Cys	Thr	Ile	Cys
1475						1480					1485			
Glu	Gly	Lys	Glu	Trp	Asn	Gly	Ala	Asn	Cys	Pro	Lys	Cys	Gly	Arg
1490						1495					1500			
Gln	Gly	Lys	Pro	Ile	Thr	Cys	Gly	Met	Thr	Leu	Ala	Asp	Phe	Glu
1505						1510					1515			

Glu	Lys	His	Tyr	Lys	Lys	Ile	Phe	Ile	Arg	Glu	Glu	Ser	Ser	Cys
1520						1525					1530			
Pro	Val	Pro	Phe	Asp	Pro	Ser	Cys	His	Cys	Asn	Tyr	Phe	Arg	His
1535						1540					1545			
Asp	Gly	Pro	Phe	Arg	Lys	Glu	Tyr	Lys	Gly	Tyr	Val	Gln	Tyr	Thr
1550						1555					1560			
Ala	Arg	Gly	Gln	Leu	Phe	Leu	Arg	Asn	Leu	Pro	Ile	Leu	Ala	Thr
1565						1570					1575			
Lys	Met	Lys	Leu	Leu	Met	Val	Gly	Asn	Leu	Gly	Ala	Glu	Ile	Gly
1580						1585					1590			
Asp	Leu	Glu	His	Leu	Gly	Trp	Val	Leu	Arg	Gly	Pro	Ala	Val	Cys
1595						1600					1605			
Lys	Lys	Ile	Thr	Asn	His	Glu	Lys	Cys	His	Val	Asn	Ile	Met	Asp
1610						1615					1620			
Lys	Leu	Thr	Ala	Phe	Phe	Gly	Ile	Met	Pro	Arg	Gly	Thr	Thr	Pro
1625						1630					1635			
Arg	Ala	Pro	Val	Arg	Phe	Pro	Thr	Ala	Leu	Leu	Lys	Val	Arg	Arg
1640						1645					1650			
Gly	Leu	Glu	Thr	Gly	Trp	Ala	Tyr	Thr	His	Gln	Gly	Gly	Ile	Ser
1655						1660					1665			
Ser	Val	Asp	His	Val	Thr	Ala	Gly	Lys	Asp	Leu	Leu	Val	Cys	Asp
1670						1675					1680			
Ser	Met	Gly	Arg	Thr	Arg	Val	Val	Cys	His	Ser	Asn	Asn	Lys	Met
1685						1690					1695			
Thr	Asp	Glu	Thr	Glu	Tyr	Gly	Ile	Lys	Thr	Asp	Ser	Gly	Cys	Pro
1700						1705					1710			
Glu	Gly	Ala	Arg	Cys	Tyr	Val	Leu	Asn	Pro	Glu	Ala	Val	Asn	Ile
1715						1720					1725			
Ser	Gly	Thr	Lys	Gly	Ala	Met	Val	His	Leu	Gln	Lys	Thr	Gly	Gly
1730						1735					1740			

265

Glu Phe Thr Cys Val Thr Ala Ser Gly Thr Pro Ala Phe Phe Asp
1745 1750 1755

Leu Lys Asn Leu Lys Gly Trp Ser Gly Leu Pro Ile Phe Glu Ala
1760 1765 1770

Ser Ser Gly Arg Val Val Gly Arg Val Lys Val Gly Lys Asn Glu
1775 1780 1785

Asp Ser Lys Pro Thr Lys Leu Met Ser Gly Ile Gln Thr Val Ser
1790 1795 1800

Lys Asn Gln Thr Asp Leu Ala Asp Ile Val Lys Lys Leu Thr Ser
1805 1810 1815

Met Asn Arg Gly Glu Phe Lys Gln Ile Thr Leu Ala Thr Gly Ala
1820 1825 1830

Gly Lys Thr Thr Glu Leu Pro Arg Ser Val Ile Glu Glu Ile Gly
1835 1840 1845

Arg His Lys Arg Val Leu Val Leu Ile Pro Leu Arg Ala Ala Ala
1850 1855 1860

Glu Ser Val Tyr Gln Tyr Met Arg Val Lys Tyr Pro Ser Ile Ser
1865 1870 1875

Phe Asn Leu Arg Ile Gly Asp Met Lys Glu Gly Asp Met Ala Thr
1880 1885 1890

Gly Ile Thr Tyr Ala Ser Tyr Gly Tyr Phe Cys Gln Leu Pro Gln
1895 1900 1905

Pro Lys Leu Arg Ala Ala Met Val Glu Tyr Ser Tyr Ile Phe Leu
1910 1915 1920

Asp Glu Tyr His Cys Ala Thr Pro Glu Gln Leu Ala Ile Ile Gly
1925 1930 1935

Lys Ile His Arg Phe Ala Glu Asn Leu Arg Val Val Ala Met Thr
1940 1945 1950

Ala Thr Pro Ala Gly Thr Val Thr Thr Thr Gly Gln Lys His Pro
1955 1960 1965

Ile Glu Glu Phe Ile Ala Pro Glu Val Met Lys Gly Glu Asp Leu

267

1970				1975				1980						
Gly 1985	Ser	Glu	Tyr	Leu	Asp	Ile 1990	Ala	Gly	Leu	Lys	Ile 1995	Pro	Thr	Glu
Glu 2000	Met	Lys	Gly	Asn	Met	Leu 2005	Val	Phe	Ala	Pro	Thr 2010	Arg	Asn	Met
Ala 2015	Val	Glu	Thr	Ala	Lys	Lys 2020	Leu	Lys	Ala	Lys	Gly 2025	Tyr	Asn	Ser
Gly 2030	Tyr	Tyr	Tyr	Ser	Gly	Glu 2035	Asn	Pro	Glu	Asn	Leu 2040	Arg	Val	Val
Thr 2045	Ser	Gln	Ser	Pro	Tyr	Val 2050	Val	Val	Ala	Thr	Asn 2055	Ala	Ile	Glu
Ser 2060	Gly	Val	Thr	Leu	Pro	Asp 2065	Leu	Asp	Thr	Val	Val 2070	Asp	Thr	Gly
Leu 2075	Lys	Cys	Glu	Lys	Arg	Val 2080	Arg	Ile	Ser	Ser	Lys 2085	Met	Pro	Phe
Ile 2090	Val	Thr	Gly	Leu	Lys	Arg 2095	Met	Ala	Val	Thr	Ile 2100	Gly	Glu	Gln
Ala 2105	Gln	Arg	Arg	Gly	Arg	Val 2110	Gly	Arg	Val	Lys	Pro 2115	Gly	Arg	Tyr
Tyr 2120	Arg	Ser	Gln	Glu	Thr	Ala 2125	Ser	Gly	Ser	Lys	Asp 2130	Tyr	His	Tyr
Asp 2135	Leu	Leu	Gln	Ala	Gln	Arg 2140	Tyr	Gly	Ile	Glu	Asp 2145	Gly	Ile	Asn
Val 2150	Thr	Lys	Ser	Phe	Arg	Glu 2155	Met	Asn	Tyr	Asp	Trp 2160	Ser	Leu	Tyr
Glu 2165	Glu	Asp	Ser	Leu	Met	Ile 2170	Thr	Gln	Leu	Glu	Val 2175	Leu	Asn	Asn
Leu 2180	Leu	Ile	Ser	Glu	Asp	Leu 2185	Pro	Ala	Ala	Val	Lys 2190	Asn	Ile	Met
Ala 2195	Arg	Thr	Asp	His	Pro	Glu 2200	Pro	Ile	Gln	Leu	Ala 2205	Tyr	Asn	Ser

Tyr Glu Asn Gln Ile Pro Val Leu Phe Pro Lys Ile Lys Asn Gly
2210 2215 2220

Glu Val Thr Asp Ser Tyr Glu Asn Tyr Thr Tyr Leu Asn Ala Arg
2225 2230 2235

Lys Leu Gly Glu Asp Val Pro Ala Tyr Val Tyr Ala Thr Glu Asp
2240 2245 2250

Glu Asp Leu Ala Val Asp Leu Leu Gly Met Asp Trp Pro Asp Pro
2255 2260 2265

Gly Asn Gln Gln Val Val Glu Thr Gly Arg Ala Leu Lys Gln Val
2270 2275 2280

Thr Gly Leu Ser Thr Ala Glu Asn Ala Leu Leu Ile Ala Leu Phe
2285 2290 2295

Gly Tyr Val Gly Tyr Gln Thr Leu Ser Lys Arg His Ile Pro Met
2300 2305 2310

Ile Thr Asp Ile Tyr Thr Leu Glu Asp His Arg Leu Glu Asp Thr
2315 2320 2325

Thr His Leu Gln Phe Ala Pro Asn Ala Ile Arg Thr Asp Gly Lys
2330 2335 2340

Asp Ser Glu Leu Lys Glu Leu Ala Val Gly Asp Leu Asp Lys Tyr
2345 2350 2355

Val Asp Ala Leu Val Asp Tyr Ser Lys Gln Gly Met Lys Phe Ile
2360 2365 2370

Lys Val Gln Ala Glu Lys Val Arg Asp Ser Gln Ser Thr Lys Glu
2375 2380 2385

Gly Leu Gln Thr Ile Lys Glu Tyr Val Asp Lys Phe Ile Gln Ser
2390 2395 2400

Leu Thr Glu Asn Lys Glu Glu Ile Ile Arg Tyr Gly Leu Trp Gly
2405 2410 2415

Val His Thr Ala Leu Tyr Lys Ser Leu Ala Ala Arg Leu Gly His
2420 2425 2430

Glu	Thr	Ala	Phe	Ala	Thr	Leu	Val	Val	Lys	Trp	Leu	Ala	Phe	Gly
2435						2440					2445			
Gly	Glu	Thr	Val	Ser	Ala	His	Ile	Lys	Gln	Val	Ala	Val	Asp	Leu
2450						2455					2460			
Val	Val	Tyr	Tyr	Ile	Ile	Asn	Lys	Pro	Ser	Phe	Pro	Gly	Asp	Thr
2465						2470					2475			
Glu	Thr	Gln	Gln	Glu	Gly	Arg	Arg	Phe	Val	Ala	Ser	Leu	Phe	Ile
2480						2485					2490			
Ser	Ala	Leu	Ala	Thr	Tyr	Thr	Tyr	Lys	Thr	Trp	Asn	Tyr	Asn	Asn
2495						2500					2505			
Leu	Gln	Arg	Val	Val	Glu	Pro	Ala	Leu	Ala	Tyr	Leu	Pro	Tyr	Ala
2510						2515					2520			
Thr	Ser	Ala	Leu	Lys	Leu	Phe	Thr	Pro	Thr	Arg	Leu	Glu	Ser	Val
2525						2530					2535			
Val	Ile	Leu	Ser	Ser	Thr	Ile	Tyr	Lys	Thr	Tyr	Leu	Ser	Ile	Arg
2540						2545					2550			
Lys	Gly	Lys	Ser	Asp	Gly	Leu	Leu	Gly	Thr	Gly	Ile	Ser	Ala	Ala
2555						2560					2565			
Met	Glu	Ile	Leu	Asn	Gln	Asn	Pro	Ile	Ser	Val	Gly	Ile	Ser	Val
2570						2575					2580			
Met	Leu	Gly	Val	Gly	Ala	Ile	Ala	Ala	His	Asn	Ala	Ile	Glu	Ser
2585						2590					2595			
Ser	Glu	Gln	Lys	Arg	Thr	Leu	Leu	Met	Lys	Val	Phe	Val	Lys	Asn
2600						2605					2610			
Phe	Leu	Asp	Gln	Ala	Ala	Thr	Asp	Glu	Leu	Val	Lys	Glu	Asn	Pro
2615						2620					2625			
Glu	Lys	Ile	Ile	Met	Ala	Leu	Phe	Glu	Ala	Val	Gln	Thr	Ile	Gly
2630						2635					2640			
Asn	Pro	Leu	Arg	Leu	Ile	Tyr	His	Leu	Tyr	Gly	Val	Tyr	Tyr	Lys
2645						2650					2655			

28

Gly Trp Glu Ala Lys Glu Leu Ala Glu Lys Thr Ala Gly Arg Asn
2660 2665 2670

Leu Phe Thr Leu Ile Met Phe Glu Ala Phe Glu Leu Leu Gly Met
2675 2680 2685

Asp Ser Glu Gly Lys Ile Arg Asn Leu Ser Gly Asn Tyr Ile Leu
2690 2695 2700

Asp Leu Ile Phe Asn Leu His Asn Lys Leu Asn Lys Gly Leu Lys
2705 2710 2715

Lys Leu Val Leu Gly Trp Ala Pro Ala Pro Leu Ser Cys Asp Trp
2720 2725 2730

Thr Pro Ser Asp Glu Arg Ile Ser Leu Pro His Asn Asn Tyr Leu
2735 2740 2745

Arg Val Glu Thr Arg Cys Pro Cys Gly Tyr Glu Met Lys Ala Ile
2750 2755 2760

Lys Asn Val Ala Gly Lys Leu Thr Lys Val Glu Glu Lys Gly Ser
2765 2770 2775

Phe Leu Cys Arg Asn Arg Leu Gly Arg Gly Pro Pro Asn Phe Lys
2780 2785 2790

Val Thr Lys Phe Tyr Asp Asp Asn Leu Ile Glu Val Lys Pro Val
2795 2800 2805

Ala Arg Leu Glu Gly Gln Val Asp Leu Tyr Tyr Lys Gly Val Thr
2810 2815 2820

Ala Lys Leu Asp Tyr Asn Asn Gly Lys Val Leu Leu Ala Thr Asn
2825 2830 2835

Lys Trp Glu Val Asp His Ala Phe Leu Thr Arg Leu Val Lys Lys
2840 2845 2850

His Thr Gly Ile Gly Phe Lys Gly Ala Tyr Leu Gly Asp Arg Pro
2855 2860 2865

Asp His Gln Asp Leu Val Asp Arg Asp Cys Ala Thr Ile Thr Lys
2870 2875 2880

Asn Ser Val Gln Phe Leu Lys Met Lys Lys Gly Cys Ala Phe Thr

2885		2890		2895
Tyr Asp Leu Thr Ile Ser Asn Leu Val Arg Leu Ile Glu Leu Val				
2900		2905		2910
His Lys Asn Asn Leu Gln Glu Arg Glu Ile Pro Thr Val Thr Val				
2915		2920		2925
Thr Thr Trp Leu Ala Tyr Ser Phe Val Asn Glu Asp Leu Gly Thr				
2930		2935		2940
Ile Lys Pro Val Leu Gly Glu Lys Val Ile Pro Glu Pro Pro Glu				
2945		2950		2955
Glu Leu Ser Leu Gln Pro Thr Val Arg Leu Val Thr Thr Glu Thr				
2960		2965		2970
Ala Ile Thr Ile Thr Gly Glu Ala Glu Val Met Thr Thr Gly Ile				
2975		2980		2985
Thr Pro Val Val Glu Met Lys Glu Glu Pro Gln Leu Asp His Gln				
2990		2995		3000
Ser Thr Thr Leu Lys Val Gly Leu Lys Glu Gly Glu Tyr Pro Gly				
3005		3010		3015
Pro Gly Val Asn Pro Asn His Leu Ala Glu Val Ile Asp Glu Lys				
3020		3025		3030
Asp Asp Arg Pro Phe Val Leu Ile Ile Gly Asn Lys Gly Ser Thr				
3035		3040		3045
Ser Asn Arg Ala Arg Thr Ala Lys Asn Ile Arg Leu Tyr Lys Gly				
3050		3055		3060
Asn Asn Pro Arg Glu Ile Arg Asp Leu Met Ser Gln Gly Arg Ile				
3065		3070		3075
Leu Thr Val Ala Leu Lys Glu Leu Asp Pro Glu Leu Lys Glu Leu				
3080		3085		3090
Val Asp Tyr Lys Gly Thr Phe Leu Asn Arg Glu Ala Leu Glu Ala				
3095		3100		3105
Leu Ser Leu Gly Lys Pro Ile Lys Arg Lys Thr Thr Thr Ala Met				
3110		3115		3120

272

Ile Arg	Arg Leu	Ile Glu	Pro Glu	Val Glu	Glu Glu	Glu Leu	Pro Asp
3125			3130			3135	
Trp Phe	Gln Ala	Glu Glu	Pro Leu	Phe Leu	Glu Ala	Lys Ile	Gln
3140			3145		3150		
Asn Asp	Leu Tyr	His Leu	Ile Gly	Ser Val	Asp Ser	Ile Lys	Ser
3155			3160		3165		
Lys Ala	Lys Glu	Leu Gly	Ala Thr	Asp Asn	Thr Lys	Ile Val	Lys
3170			3175		3180		
Glu Val	Gly Ala	Arg Thr	Tyr Thr	Met Lys	Leu Ser	Ser Trp	Ser
3185			3190		3195		
Thr Gln	Val Thr	Lys Lys	Gln Met	Ser Leu	Ala Pro	Leu Phe	Glu
3200			3205		3210		
Glu Leu	Leu Leu	Lys Cys	Pro Pro	Cys Ser	Lys Ile	Ser Lys	Gly
3215			3220		3225		
His Met	Val Ser	Ala Tyr	Gln Leu	Ala Gln	Gly Asn	Trp Glu	Pro
3230			3235		3240		
Leu Gly	Cys Gly	Val Tyr	Met Gly	Thr Ile	Pro Ala	Arg Arg	Leu
3245			3250		3255		
Lys Ile	His Pro	Tyr Glu	Ala Tyr	Leu Lys	Leu Lys	Glu Leu	Val
3260			3265		3270		
Glu Val	Glu Ser	Ser Arg	Ala Thr	Ala Lys	Glu Ser	Ile Ile	Arg
3275			3280		3285		
Glu His	Asn Thr	Trp Ile	Leu Arg	Lys Val	Arg His	Glu Gly	Asn
3290			3295		3300		
Leu Arg	Thr Lys	Ser Met	Ile Asn	Pro Gly	Lys Ile	Ser Asp	Gln
3305			3310		3315		
Leu Cys	Arg Asp	Gly His	Lys Arg	Asn Ile	Tyr Asn	Lys Ile	Ile
3320			3325		3330		
Gly Ser	Thr Met	Ala Ser	Ala Gly	Ile Arg	Leu Glu	Lys Leu	Pro
3335			3340		3345		

253

Val	Val	Arg	Ala	Gln	Thr	Asp	Thr	Thr	Ser	Phe	His	Gln	Ala	Ile
3350						3355					3360			
Arg	Glu	Lys	Ile	Asp	Lys	Thr	Glu	Asn	Lys	Gln	Thr	Pro	Glu	Leu
3365						3370					3375			
His	Glu	Glu	Leu	Met	Lys	Val	Phe	Asp	Cys	Leu	Lys	Ile	Pro	Glu
3380						3385					3390			
Leu	Lys	Glu	Ser	Tyr	Asp	Glu	Val	Ser	Trp	Glu	Gln	Leu	Glu	Ala
3395						3400					3405			
Gly	Ile	Asn	Arg	Lys	Gly	Ala	Ala	Gly	Tyr	Leu	Glu	Ser	Lys	Asn
3410						3415					3420			
Ile	Gly	Glu	Val	Leu	Asp	Thr	Glu	Lys	His	Ile	Val	Glu	Gln	Leu
3425						3430					3435			
Ile	Lys	Asp	Leu	Arg	Lys	Gly	Lys	Lys	Ile	Arg	Tyr	Tyr	Glu	Thr
3440						3445					3450			
Ala	Ile	Pro	Lys	Asn	Glu	Lys	Arg	Asp	Val	Ser	Asp	Asp	Trp	Glu
3455						3460					3465			
Ala	Gly	Glu	Phe	Val	Asp	Glu	Lys	Lys	Pro	Arg	Val	Ile	Gln	Tyr
3470						3475					3480			
Pro	Asp	Ala	Lys	Val	Arg	Leu	Ala	Ile	Thr	Lys	Val	Met	Tyr	Lys
3485						3490					3495			
Trp	Val	Lys	Gln	Lys	Pro	Val	Val	Ile	Pro	Gly	Tyr	Glu	Gly	Lys
3500						3505					3510			
Thr	Pro	Leu	Phe	Asp	Ile	Phe	Asn	Lys	Val	Lys	Lys	Glu	Trp	Asp
3515						3520					3525			
Ser	Phe	Gln	Asp	Pro	Val	Ala	Val	Ser	Phe	Asp	Thr	Lys	Ala	Trp
3530						3535					3540			
Asp	Thr	Gln	Val	Thr	Ser	Arg	Asp	Leu	Met	Leu	Ile	Lys	Asp	Ile
3545						3550					3555			
Gln	Lys	Tyr	Tyr	Phe	Lys	Arg	Ser	Ile	His	Lys	Phe	Leu	Asp	Thr
3560						3565					3570			

274

Ile Thr Glu His Met Val Glu Val Pro Val Ile Thr Ala Asp Gly
3575 3580 3585

Glu Val Tyr Ile Arg Asn Gly Gln Arg Gly Ser Gly Gln Pro Asp
3590 3595 3600

Thr Ser Ala Gly Asn Ser Met Leu Asn Val Leu Thr Met Ile Tyr
3605 3610 3615

Ala Phe Cys Lys Ser Thr Gly Ile Pro Tyr Arg Gly Phe Ser Arg
3620 3625 3630

Val Ala Arg Ile His Val Cys Gly Asp Asp Gly Phe Leu Ile Thr
3635 3640 3645

Glu Arg Gly Leu Gly Leu Lys Phe Ser Glu Lys Gly Met Gln Ile
3650 3655 3660

Leu His Glu Ala Gly Lys Pro Gln Lys Ile Thr Glu Gly Asp Lys
3665 3670 3675

Met Lys Val Ala Tyr Arg Phe Glu Asp Ile Glu Phe Cys Ser His
3680 3685 3690

Thr Pro Val Pro Val Arg Trp Ala Asp Asn Thr Ser Ser Tyr Met
3695 3700 3705

Ala Gly Arg Ser Thr Ala Thr Ile Leu Ala Lys Met Ala Thr Arg
3710 3715 3720

Leu Asp Ser Ser Gly Glu Arg Gly Ser Thr Ala Tyr Glu Lys Ala
3725 3730 3735

Val Ala Phe Ser Phe Leu Leu Met Tyr Ser Trp Asn Pro Val Val
3740 3745 3750

Arg Arg Ile Cys Leu Leu Val Leu Ser Gln Phe Pro Glu Ile Ser
3755 3760 3765

Pro Ser Lys Asn Thr Ile Tyr Tyr Tyr Gln Gly Asp Pro Ile Ala
3770 3775 3780

Ala Tyr Arg Glu Val Ile Gly Lys Gln Leu Cys Glu Leu Lys Arg
3785 3790 3795

Thr Gly Phe Glu Lys Leu Ala Gly Leu Asn Leu Ser Met Thr Thr

275

3800		3805		3810
Leu Gly Ile Trp Thr Lys His Thr Ser Lys Arg Leu Ile Gln Asp				
3815		3820		3825
Cys Val Glu Ile Gly Lys Arg Glu Gly Asn Trp Leu Val Asn Ala				
3830		3835		3840
Asp Arg Leu Ile Ala Gly Lys Thr Gly Lys Phe Tyr Ile Pro Ser				
3845		3850		3855
Thr Gly Val Thr Leu Leu Gly Lys His Tyr Glu Glu Ile Asn Leu				
3860		3865		3870
Lys Gln Lys Ala Ala Gln Pro Pro Ile Glu Gly Val Asp Arg Tyr				
3875		3880		3885
Lys Leu Gly Pro Ile Val Asn Val Ile Leu Arg Arg Leu Arg Val				
3890		3895		3900
Met Leu Met Thr Val Ala Ser Gly Ser Trp				
3905		3910		
<210> 10				
<211> 3895				
<212> PRT				
<213> BDV				
<400> 10				
Met Glu Leu Asn Lys Phe Glu Leu Leu Tyr Lys Thr Ser Lys Gln Lys				
1		5		15
Pro Val Gly Val Thr Glu Pro Ile Tyr Asp Ser Ala Gly Asn Pro Ile				
	20		25	30
Tyr Gly Glu Arg Ser Thr Ile His Pro Gln Ser Thr Leu Lys Leu Pro				
	35		40	45
His Glu Arg Gly Val Ala Glu Val Val Thr Thr Leu Arg Asp Leu Pro				
	50		55	60
Lys Lys Gly Asp Cys Arg Ser Gly Asn His Arg Gly Pro Val Ser Gly				
65		70		80
Ile Tyr Ile Lys Pro Gly Pro Val Leu Tyr Gln Asp Tyr Lys Gly Pro				
	85		90	95

296

Val Tyr His Arg Ala Pro Leu Glu Leu Phe Val Glu Thr Gln Phe Cys
100 105 110

Glu Val Thr Lys Arg Ile Gly Arg Val Thr Gly Ser Asp Gly Arg Leu
115 120 125

Tyr His Leu Tyr Ile Cys Ser Asp Gly Cys Ile Leu Leu Lys Thr Ala
130 135 140

Ser Lys Thr Arg Ser Ala Val Leu Lys Trp Thr Arg Asn Ile Leu Asp
145 150 155 160

Cys Pro Leu Trp Val Thr Ser Cys Ser Asp Asp Asn Lys Ser Glu Lys
165 170 175

Thr Asn Glu Lys Lys Pro Asp Arg Val Arg Arg Gly Ala Met Lys Ile
180 185 190

Thr Pro Lys Glu Ser Glu Lys Asp Ser Arg Ser Lys Pro Pro Asp Ala
195 200 205

Thr Ile Val Val Glu Gly Ile Lys Tyr Gln Val Lys Lys Lys Gly Lys
210 215 220

Val Lys Gly Lys Asn Thr Gln Asp Gly Leu Tyr His Asn Lys Asn Lys
225 230 235 240

Pro Pro Glu Ser Arg Lys Lys Leu Glu Lys Ala Leu Leu Ala Trp Ala
245 250 255

Ile Ile Ala Ile Phe Met Trp Glu Pro Val Ala Pro Glu Asn Val Thr
260 265 270

Gln Trp Asn Leu Ser Asp Asn Gly Thr Thr Gly Ile Gln Leu Leu Met
275 280 285

Phe Gln Arg Gly Val Asn Arg Ser Leu His Gly Ile Trp Pro Glu Lys
290 295 300

Ile Cys Thr Gly Val Pro Thr His Leu Ala Thr Asp Ala Glu Leu Lys
305 310 315 320

Gly Ile Gln Gly Met Met Asp Ala Ser Glu Lys Thr Asn Tyr Thr Cys
325 330 335

277

Cys Arg Leu Gln Arg His Glu Trp Asn Lys Tyr Gly Trp Cys Asn Trp
340 345 350

Tyr Asn Ile Asn Pro Trp Ile Trp Leu Met Asn Lys Thr Gln Ala Asn
355 360 365

Leu Thr Glu Gly Pro Pro Glu Lys Glu Cys Ala Val Thr Cys Arg Phe
370 375 380

Asp Lys Glu Ala Asp Ile Asn Ile Val Thr Gln Ala Arg Asp Arg Pro
385 390 395 400

Thr Thr Leu Thr Gly Cys Lys Lys Gly Lys Lys Phe Ser Phe Ala Gly
405 410 415

Met Ile Ile Glu Gly Pro Cys Asn Phe Asn Val Ser Val Glu Asp Ile
420 425 430

Leu Phe Gly Asp Asn Glu Cys Ser Ser Leu Phe Gln Asp Thr Ala Leu
435 440 445

Tyr Val Val Asp Gly Val Thr Asn Thr Val Glu Asn Ala Arg Gln Gly
450 455 460

Ala Ala Lys Leu Thr Ser Trp Leu Gly Lys Gln Leu Gly Ile Met Gly
465 470 475 480

Lys Lys Leu Glu His Lys Ser Lys Thr Trp Phe Gly Ala Asn Ala Gln
485 490 495

Ser Pro Tyr Cys Asn Val Thr Arg Lys Ile Gly Tyr Val Trp Tyr Thr
500 505 510

Asn Asn Cys Thr Pro Ala Cys Leu Pro Lys Asn Thr Lys Ile Ile Gly
515 520 525

Pro Gly Lys Phe Asp Thr Asn Ala Glu Asp Gly Lys Ile Leu His Glu
530 535 540

Met Arg Gly His Ile Ser Glu Phe Ile Leu Leu Ser Leu Val Val Leu
545 550 555 560

Ser Asp Phe Ala Pro Glu Thr Ala Ser Thr Leu Tyr Leu Val Leu His
565 570 575

Phe Ala Leu Pro Gln Thr His Glu Val Pro Ser Val Cys Asp Thr Asn

580	585	590
Gln Leu Asn Leu Thr Val Ser Leu Arg Val Asp Asp Val Ile Pro Ser		
595	600	605
Ser Val Trp Asn Leu Gly Lys Tyr Val Cys Val Arg Pro Asp Trp Trp		
610	615	620
Pro Tyr Glu Thr Thr Met Val Leu Leu Phe Glu Glu Ala Gly Gln Val		
625	630	635 640
Val Lys Leu Val Leu Arg Ala Ile Arg Asp Leu Thr Arg Val Trp Asn		
	645	650 655
Ser Ala Ser Thr Thr Ala Phe Leu Ile Cys Leu Val Lys Val Leu Arg		
	660	665 670
Gly Gln Val Val Gln Gly Leu Val Trp Leu Leu Leu Val Thr Gly Ala		
	675	680 685
Gln Gly Gln Phe Ala Cys Arg Glu Asp Tyr Arg Tyr Ala Leu Ala Arg		
	690	695 700
Thr Lys Glu Ile Gly Ala Leu Gly Ala Glu Ser Leu Thr Thr Thr Trp		
705	710	715 720
Thr Asp Tyr Arg Gly Asn Leu Glu Leu Asp Asp Gly Thr Val Arg Ala		
	725	730 735
Thr Cys Ser Arg Gly Phe Phe Arg Phe Arg Gly His Cys Met Ile Gly		
	740	745 750
Pro Arg Tyr Leu Ala Ser Leu His Leu Arg Ala Leu Pro Thr Ser Val		
	755	760 765
Thr Phe Glu Leu Ile Pro Gly Gly Ser Ala Met Thr Glu Glu Glu Met		
	770	775 780
Gly Asp Asp Phe Glu Phe Gly Leu Cys Pro Cys Asp Ser Arg Pro Val		
785	790	795 800
Val Lys Gly Lys Tyr Asn Thr Thr Leu Leu Asn Gly Ser Ala Phe Gln		
	805	810 815
Leu Ile Cys Pro Tyr Gly Trp Val Gly Arg Val Glu Cys Thr Thr Val		
	820	825 830

279

Ser Lys Ser Thr Leu Ala Thr Glu Val Val Lys Ile Tyr Lys Lys Thr
835 840 845

Lys Pro Phe Pro Gln Arg Val Gly Cys Asp His Thr Thr Val Tyr Lys
850 855 860

Gln Asp Leu Tyr His Cys Gln Met Gly Gly Asn Trp Thr Cys Met Arg
865 870 875 880

Gly Glu Val Val Lys Tyr Val Gly Gly Pro Val Lys Lys Cys Glu Trp
885 890 895

Cys Gly Tyr Val Phe Lys Lys Arg Glu Gly Leu Pro His Tyr Pro Ile
900 905 910

Gly Arg Cys Met Leu Arg Asn Glu Thr Gly Tyr Arg Ser Val Asp Asp
915 920 925

Thr Pro Cys Asp Arg Gly Gly Val Val Ile Ser Lys Thr Gly Glu Leu
930 935 940

Glu Cys Leu Ile Gly Lys Thr Thr Val Lys Val Phe Ser Ser Asp Lys
945 950 955 960

Lys Leu Gly Pro Met Pro Cys Arg Pro Lys Glu Val Ile Ser Ser Glu
965 970 975

Gly Pro Val Ser Lys Ile Ala Cys Thr Phe Asn Tyr Ser Lys Thr Leu
980 985 990

Glu Asn Lys Tyr Tyr Glu Pro Arg Asp Ser Tyr Phe Gln Gln Tyr Met
995 1000 1005

Leu Lys Gly Gln Tyr Gln Tyr Trp Phe Asp Leu Glu Ala Thr Asp
1010 1015 1020

His His Ser Asp Tyr Phe Ala Glu Phe Ile Met Leu Ala Val Val
1025 1030 1035

Ala Leu Leu Gly Gly Arg Tyr Val Leu Trp Leu Met Val Val Tyr
1040 1045 1050

Met Ile Leu Ala Asp Gln Met Thr Ser Ala Ile Asn Leu Gly Gln
1055 1060 1065

Gly	Glu	Val	Val	Leu	Ile	Gly	Asn	Leu	Ile	Thr	His	Glu	Asp	His
1070						1075					1080			
Glu	Val	Val	Val	Tyr	Phe	Leu	Leu	Leu	Tyr	Leu	Ile	Val	Lys	Asp
1085						1090					1095			
Glu	Pro	Val	Lys	Lys	Trp	Ile	Leu	Phe	Leu	Phe	His	Ala	Met	Thr
1100						1105					1110			
Asn	Asn	Pro	Val	Lys	Thr	Ile	Ser	Val	Gly	Leu	Leu	Met	Leu	Ser
1115						1120					1125			
Gly	Leu	Val	Lys	Gly	Glu	Gly	Ala	Gly	Met	Thr	Tyr	Trp	Glu	Gly
1130						1135					1140			
Leu	Asp	Leu	Gln	Phe	Thr	Leu	Leu	Val	Met	Ile	Thr	Ala	Ser	Leu
1145						1150					1155			
Leu	Val	Ala	Arg	Arg	Asp	Val	Thr	Thr	Tyr	Pro	Leu	Ile	Ile	Thr
1160						1165					1170			
Val	Ile	Ala	Leu	Lys	Thr	Thr	Trp	Val	Asn	Ser	Gly	Pro	Gly	Ile
1175						1180					1185			
Asp	Ala	Ala	Ile	Ala	Thr	Ile	Thr	Thr	Gly	Leu	Leu	Met	Trp	Thr
1190						1195					1200			
Phe	Ile	Ser	Asp	Tyr	Tyr	Lys	Tyr	Lys	Gln	Trp	Thr	Gln	Phe	Leu
1205						1210					1215			
Ile	Ser	Ile	Val	Ser	Gly	Ile	Phe	Leu	Ile	Arg	Thr	Leu	Lys	Trp
1220						1225					1230			
Ile	Gly	Gly	Leu	Glu	Leu	His	Ala	Pro	Glu	Leu	Pro	Ser	Tyr	Arg
1235						1240					1245			
Pro	Leu	Phe	Phe	Ile	Leu	Thr	Tyr	Leu	Ile	Ser	Ala	Ala	Ile	Val
1250						1255					1260			
Thr	Arg	Trp	Asn	Leu	Asp	Ile	Ala	Gly	Val	Leu	Leu	Gln	Cys	Val
1265						1270					1275			
Pro	Thr	Ile	Leu	Met	Val	Leu	Thr	Leu	Trp	Ala	Asp	Leu	Leu	Thr
1280						1285					1290			

Leu Ile Leu Ile Leu Pro Thr Tyr Glu Leu Ala Lys Leu Tyr Tyr
1295 1300 1305

Leu Lys Gly Val Lys Asn Gly Met Glu Arg Asn Trp Leu Gly Arg
1310 1315 1320

Ile Thr Tyr Lys Arg Val Ser Asp Val Tyr Glu Ile Asp Glu Ser
1325 1330 1335

Gln Glu Ala Val Tyr Leu Phe Pro Ser Lys Gln Lys Glu Gly Thr
1340 1345 1350

Ile Thr Gly Gly Leu Leu Pro Leu Ile Lys Ala Ile Leu Ile Ser
1355 1360 1365

Cys Ile Ser Ser Lys Trp Gln Cys Phe Tyr Leu Leu Tyr Leu Val
1370 1375 1380

Val Glu Val Ser Tyr Tyr Leu His Lys Lys Ile Ile Glu Glu Val
1385 1390 1395

Ala Gly Gly Thr Asn Leu Ile Ser Arg Leu Val Ala Ala Leu Leu
1400 1405 1410

Glu Val Asn Trp Arg Phe Asp Asn Glu Glu Thr Lys Gly Leu Lys
1415 1420 1425

Lys Phe Tyr Leu Ile Ser Gly Gln Val Lys Asn Leu Ile Ile Lys
1430 1435 1440

His Lys Val Arg Asn Glu Val Val Ala His Trp Phe Asn Glu Glu
1445 1450 1455

Glu Val Tyr Gly Met Pro Lys Leu Val Ser Val Val Lys Ala Ala
1460 1465 1470

Thr Leu Asn Arg Ser Arg His Cys Ile Leu Cys Thr Val Cys Glu
1475 1480 1485

Ser Arg Asp Trp Lys Gly Glu Thr Cys Pro Lys Cys Gly Arg Phe
1490 1495 1500

Gly Pro Ser Leu Ser Cys Gly Met Thr Leu Ser Asp Phe Glu Glu
1505 1510 1515

Arg His Tyr Lys Lys Ile Phe Ile Arg Glu Asp Gln Ser Asp Gly

1520		1525		1530
Pro Phe Arg Glu Glu Tyr Lys Gly Tyr Leu Gln Tyr Lys Ala Arg				
1535		1540		1545
Gly Gln Leu Phe Leu Arg Asn Leu Pro Ile Leu Ala Thr Lys Val				
1550		1555		1560
Lys Leu Leu Leu Val Gly Asn Leu Gly Ser Glu Val Gly Asp Leu				
1565		1570		1575
Glu His Leu Gly Trp Ile Leu Arg Gly Pro Ala Val Cys Lys Lys				
1580		1585		1590
Ile Ile Asp His Glu Arg Cys His Val Ser Ile Met Asp Lys Leu				
1595		1600		1605
Thr Ala Phe Phe Gly Ile Met Pro Arg Gly Thr Thr Pro Arg Ala				
1610		1615		1620
Pro Ile Arg Phe Pro Thr Ser Leu Leu Arg Ile Arg Arg Gly Leu				
1625		1630		1635
Glu Thr Gly Trp Ala Tyr Thr His Gln Gly Gly Ile Ser Ser Val				
1640		1645		1650
Asp His Val Thr Ala Gly Lys Asp Leu Leu Val Cys Asp Ser Met				
1655		1660		1665
Gly Arg Thr Arg Val Val Cys Gln Ser Asn Asn Arg Met Thr Asp				
1670		1675		1680
Glu Thr Glu Tyr Gly Val Lys Thr Asp Ser Gly Cys Pro Glu Gly				
1685		1690		1695
Ala Arg Cys Tyr Val Phe Asn Pro Glu Ala Val Asn Ile Ser Gly				
1700		1705		1710
Thr Lys Gly Ala Met Val His Leu Gln Lys Thr Gly Gly Glu Phe				
1715		1720		1725
Thr Cys Val Thr Ala Ser Gly Thr Pro Ala Phe Phe Asp Leu Lys				
1730		1735		1740
Asn Leu Lys Gly Trp Ser Gly Leu Pro Ile Phe Glu Ala Ser Ser				
1745		1750		1755

283

Gly Arg Val Val Gly Arg Val Lys Val Gly Lys Asn Glu Glu Ser
1760 1765 1770

Lys Pro Thr Lys Leu Met Ser Gly Ile Gln Thr Val Ser Lys Ser
1775 1780 1785

Thr Thr Asp Leu Thr Asp Met Val Lys Lys Ile Thr Thr Met Asn
1790 1795 1800

Arg Gly Glu Phe Lys Gln Ile Thr Leu Ala Thr Gly Ala Gly Lys
1805 1810 1815

Thr Thr Glu Leu Pro Arg Ala Val Ile Glu Glu Ile Gly Arg His
1820 1825 1830

Lys Arg Val Leu Val Leu Ile Pro Leu Arg Ala Ala Ala Glu Ser
1835 1840 1845

Val Tyr Gln Tyr Met Arg Gln Lys His Pro Ser Ile Ala Phe Asn
1850 1855 1860

Leu Arg Ile Gly Glu Met Lys Glu Gly Asp Met Ala Thr Gly Ile
1865 1870 1875

Thr Tyr Ala Ser Tyr Gly Tyr Phe Cys Gln Met Pro Gln Pro Lys
1880 1885 1890

Leu Arg Ala Ala Met Val Glu Tyr Ser Tyr Ile Phe Leu Asp Glu
1895 1900 1905

Tyr His Cys Ala Thr Pro Glu Gln Leu Ala Ile Ile Gly Lys Ile
1910 1915 1920

His Arg Phe Ser Glu Gln Leu Arg Val Val Ala Met Thr Ala Thr
1925 1930 1935

Pro Ala Gly Thr Val Thr Thr Thr Gly Gln Lys His Pro Ile Glu
1940 1945 1950

Glu Phe Ile Ala Pro Glu Val Met Lys Gly Glu Asp Leu Gly Ser
1955 1960 1965

Glu Phe Leu Glu Ile Ala Gly Leu Lys Ile Pro Thr Glu Glu Met
1970 1975 1980

284

Lys 1985	Gly	Asn	Met	Leu	Val	Phe 1990	Val	Pro	Thr	Arg	Asn 1995	Met	Ala	Val
Glu 2000	Thr	Ala	Lys	Lys	Leu	Lys 2005	Ala	Lys	Gly	Tyr	Asn 2010	Ser	Gly	Tyr
Tyr 2015	Tyr	Ser	Gly	Glu	Asp	Pro 2020	Ala	Asn	Leu	Arg	Val 2025	Val	Thr	Ser
Gln 2030	Ser	Pro	Tyr	Val	Val	Val 2035	Ala	Thr	Asn	Ala	Ile 2040	Glu	Ser	Gly
Val 2045	Thr	Leu	Pro	Asp	Leu	Asp 2050	Val	Val	Val	Asp	Thr 2055	Gly	Leu	Lys
Cys 2060	Glu	Lys	Arg	Ile	Arg	Leu 2065	Ser	Ser	Lys	Met	Pro 2070	Phe	Ile	Val
Thr 2075	Gly	Leu	Lys	Arg	Met	Ala 2080	Val	Thr	Ile	Gly	Glu 2085	Gln	Ala	Gln
Arg 2090	Arg	Gly	Arg	Val	Gly	Arg 2095	Val	Lys	Pro	Gly	Arg 2100	Tyr	Tyr	Arg
Ser 2105	Gln	Glu	Thr	Ala	Val	Gly 2110	Ser	Lys	Asp	Tyr	His 2115	Tyr	Asp	Leu
Leu 2120	Gln	Ala	Gln	Arg	Tyr	Gly 2125	Ile	Glu	Asp	Gly	Ile 2130	Asn	Ile	Thr
Lys 2135	Ser	Phe	Arg	Glu	Met	Asn 2140	Tyr	Asp	Trp	Ser	Leu 2145	Tyr	Glu	Glu
Asp 2150	Ser	Leu	Met	Ile	Thr	Gln 2155	Leu	Glu	Ile	Leu	Asn 2160	Asn	Leu	Leu
Ile 2165	Ser	Glu	Glu	Leu	Pro	Val 2170	Ala	Val	Lys	Asn	Ile 2175	Met	Ala	Arg
Thr 2180	Asp	His	Pro	Glu	Pro	Ile 2185	Gln	Leu	Ala	Tyr	Asn 2190	Ser	Tyr	Glu
Val 2195	Gln	Val	Pro	Val	Leu	Phe 2200	Pro	Lys	Ile	Arg	Asn 2205	Gly	Glu	Val

285

Thr Asp Ser Tyr Asp Ser Tyr Ser Phe Leu Asn Ala Arg Lys Leu
2210 2215 2220

Gly Asp Asp Val Pro Ala Tyr Val Tyr Ala Thr Glu Asp Glu Asp
2225 2230 2235

Leu Ala Val Glu Leu Leu Gly Met Asp Trp Pro Asp Pro Gly Asn
2240 2245 2250

Gln Gly Thr Val Glu Thr Gly Arg Ala Leu Lys Gln Val Thr Gly
2255 2260 2265

Leu Ser Ala Ala Glu Asn Ala Leu Leu Val Ala Leu Phe Gly Tyr
2270 2275 2280

Val Gly Tyr Gln Ala Leu Ser Lys Arg His Val Pro Met Val Thr
2285 2290 2295

Asp Ile Tyr Ser Ile Glu Asp His Arg Leu Glu Asp Thr Thr His
2300 2305 2310

Leu Gln Phe Ala Pro Asn Ala Ile Arg Thr Asp Gly Lys Glu Thr
2315 2320 2325

Glu Leu Lys Glu Leu Ala Gln Gly Asp Ile Gln Arg Cys Ala Glu
2330 2335 2340

Ala Met Val Gly Tyr Ala Gln Gln Gly Val Gln Phe Ile Lys Thr
2345 2350 2355

Gln Ala Leu Lys Val Gln Glu Asn His Val Phe Lys Asp Ser Ala
2360 2365 2370

Asp Thr Ile Val Glu Tyr Val Asp Lys Phe Met Lys Ala Ile Ala
2375 2380 2385

Glu Ser Lys Asp Asp Ile Leu Arg Tyr Gly Leu Trp Gly Ala His
2390 2395 2400

Thr Ala Leu Tyr Lys Ser Ile Gly Ala Arg Leu Gly Tyr Glu Thr
2405 2410 2415

Ala Phe Ala Thr Leu Val Ile Lys Trp Leu Ala Phe Gly Gly Glu
2420 2425 2430

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

276

2435		2440		2445
Tyr Tyr Ile Ile Asn Arg Pro Gln Phe Pro Gly Asp Thr Glu Thr				
2450		2455		2460
Gln Gln Glu Gly Arg Lys Phe Val Ala Ser Leu Leu Val Ser Ala				
2465		2470		2475
Leu Ala Thr Tyr Thr Tyr Lys Ser Trp Asn Tyr Ser Asn Leu Ser				
2480		2485		2490
Lys Val Val Glu Pro Ala Leu Ala Cys Leu Pro Tyr Ala Ser Gln				
2495		2500		2505
Ala Leu Lys Leu Phe Ala Pro Thr Arg Leu Glu Ser Val Val Ile				
2510		2515		2520
Leu Ser Thr Ala Ile Tyr Lys Thr Tyr Leu Ala Ile Arg Arg Gly				
2525		2530		2535
Arg Ser Asp Gly Leu Leu Gly Thr Gly Val Ser Ala Ala Met Glu				
2540		2545		2550
Ile Met Ser Gln Asn Pro Val Ser Val Gly Ile Ala Val Met Leu				
2555		2560		2565
Gly Val Gly Ala Val Ala Ala His Asn Ala Ile Glu Ser Ser Glu				
2570		2575		2580
Gln Lys Arg Thr Leu Leu Met Lys Val Phe Val Lys Asn Phe Leu				
2585		2590		2595
Asp Gln Ala Ala Thr Asp Glu Leu Val Lys Glu Ser Pro Glu Lys				
2600		2605		2610
Ile Ile Thr Ala Leu Phe Glu Ala Val Gln Thr Val Gly Asn Pro				
2615		2620		2625
Leu Arg Leu Ile Tyr His Leu Tyr Gly Val Phe Tyr Lys Gly Trp				
2630		2635		2640
Glu Ala Lys Glu Val Ala Glu Lys Thr Ala Gly Arg Asn Leu Phe				
2645		2650		2655
Thr Leu Ile Met Phe Glu Ala Val Glu Leu Leu Gly Val Asp Ser				
2660		2665		2670

285

Glu Gly Lys Met Arg Arg Leu Ser Gly Asn Tyr Leu Ile Glu Leu
2675 2680 2685

Leu Gln Lys Leu His Asp Gly Phe Arg Ile Ser Ile Lys Lys Phe
2690 2695 2700

Ala Leu Gly Trp Ala Pro Gly Pro Phe Ser Cys Asn Trp Thr Pro
2705 2710 2715

Ala Asp Asn Arg Ile Arg Leu Pro His Glu Asn Tyr Leu Arg Val
2720 2725 2730

Val Thr Arg Cys Arg Cys Gly Tyr Arg Thr Lys Ala Val Lys Asn
2735 2740 2745

Cys Ala Gly Glu Leu Ile Leu Glu Glu Glu Glu Gly Ser Phe Phe
2750 2755 2760

Cys Arg Asn Lys Phe Gly Arg Gly Ala Pro Asn Tyr Lys Val Thr
2765 2770 2775

Lys Phe Tyr Asp Gly Asn Leu Glu Glu Ile Arg Ala Arg Leu Lys
2780 2785 2790

Leu Glu Gly Gln Val Glu Met Tyr Tyr Lys Gly Ala Thr Ile Lys
2795 2800 2805

Ile Asp Tyr Ser Asn Asn Lys Leu Ile Leu Ala Thr Asp Lys Trp
2810 2815 2820

Glu Val Glu His Ser Tyr Ile Thr Arg Leu Thr Lys Arg Tyr Thr
2825 2830 2835

Gly Ala Gly Tyr Lys Gly Ala Phe Leu Gly Asp Glu Pro Asn His
2840 2845 2850

Lys Ser Leu Ile Glu Arg Thr Cys Ala Thr Val Cys Lys Asp Lys
2855 2860 2865

Ile Tyr Phe Ser Lys Met Lys Lys Gly Cys Ala Phe Thr Tyr Asp
2870 2875 2880

Leu Ser Leu Ser Asn Leu Val Arg Leu Val Asp Leu Val His Arg
2885 2890 2895

288

Asn	Lys	Leu	Glu	Glu	Lys	Asp	Ile	Pro	Glu	Arg	Thr	Val	Thr	Thr
2900						2905					2910			
Trp	Leu	Ala	Tyr	Thr	Phe	Val	Asn	Glu	Asp	Val	Gly	Thr	Ile	Lys
2915						2920					2925			
Pro	Val	Leu	Gly	Glu	Lys	Val	Ile	Pro	Glu	Glu	Ser	Asp	Glu	Ile
2930						2935					2940			
Asn	Leu	Gln	Pro	Thr	Val	Thr	Val	Asn	Met	Ser	Lys	Cys	Gln	Val
2945						2950					2955			
Thr	Val	Val	Gly	Glu	Ala	Lys	Asn	Met	Thr	Thr	Gly	Val	Val	Pro
2960						2965					2970			
Leu	Thr	Val	Thr	Lys	Glu	Ala	Cys	Asn	Gly	Gln	Asp	Arg	Ser	Val
2975						2980					2985			
Leu	Asn	Ile	Gly	Met	Glu	Glu	Gly	Glu	Tyr	Pro	Gly	Pro	Ala	Val
2990						2995					3000			
Ser	Thr	Val	Thr	Val	Gly	Glu	Ala	Val	Gln	Ser	Lys	Asp	Val	Arg
3005						3010					3015			
Pro	Tyr	Val	Leu	Val	Ile	Gly	Ser	Asn	Lys	Ala	Thr	Ser	Asn	Arg
3020						3025					3030			
Ala	Lys	Thr	Ala	Lys	Asn	Val	Lys	Leu	Tyr	Lys	Gly	Gly	Asp	Ala
3035						3040					3045			
Val	Glu	Val	Arg	Asp	Leu	Ile	Lys	Lys	Gly	Glu	Met	Leu	Val	Val
3050						3055					3060			
Ala	Leu	Ala	Asp	Val	Glu	Gln	Asp	Leu	Leu	Glu	Tyr	Val	Asp	Tyr
3065						3070					3075			
Lys	Gly	Thr	Phe	Leu	Thr	Arg	Glu	Thr	Leu	Glu	Ala	Leu	Ser	Leu
3080						3085					3090			
Gly	Lys	Pro	Lys	Ala	Lys	Asn	Ile	Thr	Lys	Ala	Asp	Ala	His	Arg
3095						3100					3105			
Leu	Leu	Asn	Pro	Glu	Lys	Glu	Gln	Ile	Gly	Leu	Pro	Asp	Trp	Phe
3110						3115					3120			

29

Thr Ala Thr Glu Pro Ile Phe Leu Glu Ala Met Ile Lys Gln Glu
3125 3130 3135

Lys Tyr His Ile Thr Gly Asp Val Ala Thr Val Lys Asp Lys Ala
3140 3145 3150

Lys Gln Leu Gly Ala Thr Asp Ser Thr Arg Ile Val Lys Glu Val
3155 3160 3165

Gly Ala Arg Val Tyr Thr Met Lys Leu Asn Ser Trp Ala Leu Gln
3170 3175 3180

Ala Glu Arg Gly Asp Ala Asn Leu Lys Pro Leu Phe Glu Glu Leu
3185 3190 3195

Leu Leu Gln Cys Pro Pro Gly Arg Thr Val Lys Gly Gly Thr Met
3200 3205 3210

Val Ser Ala Tyr Gln Leu Ala Gln Gly Asn Trp Thr Pro Thr Ser
3215 3220 3225

Cys Lys Val Tyr Met Gly Thr Ile Thr Ala Lys Arg Val Lys Ile
3230 3235 3240

His Pro Tyr Glu Ala Tyr Ile Lys Leu Lys Glu Leu Ile Glu Glu
3245 3250 3255

Tyr Asn Met Lys Arg Val Thr Gly Asp Thr Gly Leu Lys Arg His
3260 3265 3270

Asn Glu Trp Ile Leu Lys Arg Ile Lys His His Gly Asn Leu Arg
3275 3280 3285

Thr Lys Lys Ile Leu Asn Pro Gly Lys Val Ala Glu Gln Leu Ser
3290 3295 3300

Arg Glu Gly His Lys His Asn Val Tyr Asn Lys Ile Ile Gly Ser
3305 3310 3315

Thr Met Ala Ser Val Gly Ile Lys Leu Glu Lys Leu Pro Val Val
3320 3325 3330

Arg Ala Gln Thr Asp Thr Thr Phe Phe His Gln Ala Ile Arg Asp
3335 3340 3345

Lys Ile Asp Lys Glu Glu Asn Pro Gln Thr Pro Asp Leu His Lys

3350		3355		3360
Glu Leu Lys Glu Val Phe Asn Ala Leu Lys Ile Pro Glu Leu Ala	3365	3370		3375
Ala Thr Tyr Asp Ala Val Glu Trp Glu Glu Leu Glu Thr Gly Ile	3380	3385		3390
Asn Arg Lys Gly Ala Ala Gly Phe Phe Glu Arg Lys Asn Ile Gly	3395	3400		3405
Glu Ile Leu Asp Thr Glu Lys Asn Lys Val Glu Asp Ile Ile Arg	3410	3415		3420
Asp Leu Lys Ser Gly Arg Pro Ile Lys Tyr Tyr Glu Thr Ala Ile	3425	3430		3435
Pro Lys Asn Glu Lys Arg Asp Val Asn Asp Asp Trp Glu Ser Gly	3440	3445		3450
Asp Phe Val Asp Glu Lys Lys Pro Arg Val Ile Gln Tyr Pro Glu	3455	3460		3465
Ala Lys Val Arg Leu Ala Ile Thr Lys Val Met Tyr Lys Trp Val	3470	3475		3480
Lys Gln Lys Pro Val Val Ile Pro Gly Tyr Glu Gly Lys Thr Pro	3485	3490		3495
Leu Phe Glu Ile Phe Asp Lys Val Lys Lys Glu Trp Gly Ser Phe	3500	3505		3510
Asp Asn Pro Val Ala Val Ser Phe Asp Thr Lys Ala Trp Asp Thr	3515	3520		3525
Gln Val Thr Ser Lys Ser Leu Glu Leu Ile Arg Asp Ile Gln Lys	3530	3535		3540
Tyr Tyr Phe Lys Lys Glu Trp His Lys Phe Ile Glu Thr Ile Thr	3545	3550		3555
Glu His Met Val Glu Val Pro Val Val Thr Ala Asp Gly Glu Val	3560	3565		3570
Tyr Ile Ser Glu Gly Gln Arg Gly Ser Gly Gln Pro Asp Thr Ser	3575	3580		3585

291

Ala Gly	Asn Ser Met Leu	Asn Val Leu Thr Met	Val Tyr Ala Phe
3590		3595	3600
Cys Arg	Ala Thr Gly Val	Pro Tyr Lys Ser Phe	Lys Arg Val Ala
3605		3610	3615
Lys Ile	His Val Cys Gly	Asp Asp Gly Phe Leu	Ile Thr Glu Lys
3620		3625	3630
Ser Leu	Gly Glu Lys Phe	Ala Ser Lys Gly Ile	Gln Ile Leu His
3635		3640	3645
Glu Ala	Gly Lys Pro Gln	Lys Ile Thr Glu Gly	Asp Arg Met Lys
3650		3655	3660
Val Ala	Tyr Lys Phe Glu	Asp Ile Glu Phe Cys	Ser His Thr Pro
3665		3670	3675
Val Pro	Val Arg Trp Ser	Asp Asn Thr Thr Ser	Tyr Met Pro Gly
3680		3685	3690
Arg Asn	Thr Ala Thr Ile	Leu Ala Lys Met Ala	Thr Arg Leu Asp
3695		3700	3705
Ser Ser	Gly Glu Arg Gly	Thr Thr Ala Tyr Glu	Lys Ala Val Ala
3710		3715	3720
Phe Ser	Phe Leu Leu Met	Tyr Ser Trp Asn Pro	Leu Val Arg Arg
3725		3730	3735
Ile Cys	Leu Leu Thr Leu	Ser Ser Glu Leu Gly	Thr Lys Pro Ser
3740		3745	3750
Lys Arg	Thr Thr Tyr Tyr	Tyr Glu Gly Asp Pro	Ile Ser Ala Tyr
3755		3760	3765
Arg Glu	Val Ile Gly His	Asn Leu Leu Asp Leu	Lys Arg Thr Gly
3770		3775	3780
Leu Glu	Lys Leu Ala Leu	Leu Asn Leu Ser Met	Ser Thr Leu Gly
3785		3790	3795
Ile Trp	Thr Lys His Ile	Ser Lys Arg Leu Leu	Gln Asp Cys Val
3800		3805	3810

Asp Val Gly Ser Lys Asp Gly Asn Trp Leu Val Asn Ala Asp Arg
3815 3820 3825

Pro Glu Ser Arg Lys Thr Gly Lys Val Tyr Leu Gln Ser Gly Gly
3830 3835 3840

His Thr Val Arg Gly Arg His Tyr Glu Asp Leu Ile Leu Pro Arg
3845 3850 3855

Met Val Lys Pro Thr Phe Gln Gly Val Asp Arg Tyr Lys Leu Gly
3860 3865 3870

Pro Ile Val Asn Val Ile Phe Arg Arg Leu Arg Val Met Met Met
3875 3880 3885

Ala Leu Val Gly Arg Gly Met
3890 3895

<210> 11
<211> 3894
<212> PRT
<213> BDV

<400> 11

Met Glu Leu Asn Lys Phe Glu Leu Leu Tyr Lys Thr Ser Lys Gln Lys
1 5 10 15

Pro Val Gly Val Thr Glu Pro Ile Tyr Asp Ser Ala Gly Asn Pro Ile
20 25 30

Tyr Gly Glu Arg Ser Thr Ile His Pro Gln Ser Thr Leu Lys Leu Pro
35 40 45

His Glu Arg Gly Val Ala Glu Val Val Thr Thr Leu Arg Asp Leu Pro
50 55 60

Lys Lys Gly Asp Cys Arg Ser Gly Asn His Arg Gly Pro Val Ser Gly
65 70 75 80

Ile Tyr Ile Lys Pro Gly Pro Val Leu Tyr Gln Asp Tyr Lys Gly Pro
85 90 95

Val Tyr His Arg Ala Pro Leu Glu Leu Phe Val Glu Thr Gln Phe Cys
100 105 110

Glu Val Thr Lys Arg Ile Gly Arg Val Thr Gly Ser Asp Gly Arg Leu

115	120	125
Tyr His Leu Tyr Ile Cys Ser Asp Gly Cys Ile Leu Leu Lys Thr Ala 130 135 140		
Ser Lys Thr Arg Ser Ala Val Leu Lys Trp Thr Arg Asn Ile Leu Asp 145 150 155 160		
Cys Pro Leu Trp Val Thr Ser Cys Ser Asp Asp Asn Lys Ser Glu Lys 165 170 175		
Thr Asn Glu Lys Lys Pro Asp Arg Val Arg Arg Gly Ala Met Lys Ile 180 185 190		
Thr Pro Lys Glu Ser Glu Lys Asp Ser Arg Ser Lys Pro Pro Asp Ala 195 200 205		
Thr Ile Val Val Glu Gly Ile Lys Tyr Gln Val Lys Lys Lys Gly Lys 210 215 220		
Val Lys Gly Lys Asn Thr Gln Asp Gly Leu Tyr His Asn Lys Asn Lys 225 230 235 240		
Pro Pro Glu Ser Arg Lys Lys Leu Glu Lys Ala Leu Leu Ala Trp Ala 245 250 255		
Ile Ile Ala Ile Phe Met Trp Glu Pro Val Ala Pro Glu Asn Val Thr 260 265 270		
Gln Trp Asn Leu Ser Asp Asn Gly Thr Thr Gly Ile Gln Leu Leu Met 275 280 285		
Phe Gln Arg Gly Val Asn Arg Ser Leu His Gly Ile Trp Pro Glu Lys 290 295 300		
Ile Cys Thr Gly Val Pro Thr His Leu Ala Thr Asp Ala Glu Leu Lys 305 310 315 320		
Gly Ile Gln Gly Met Met Asp Ala Ser Glu Lys Thr Asn Tyr Thr Cys 325 330 335		
Cys Arg Leu Gln Arg His Glu Trp Asn Lys Tyr Gly Trp Cys Asn Trp 340 345 350		
Tyr Asn Ile Asn Pro Trp Ile Trp Leu Met Asn Lys Thr Gln Ala Asn 355 360 365		

Leu Thr Glu Gly Pro Pro Glu Lys Glu Cys Ala Val Thr Cys Arg Phe
370 375 380

Asp Lys Glu Ala Asp Ile Asn Ile Val Thr Gln Ala Arg Asp Arg Pro
385 390 395 400

Thr Thr Leu Thr Gly Cys Lys Lys Gly Lys Lys Phe Ser Phe Ala Gly
405 410 415

Met Ile Ile Glu Gly Pro Cys Asn Phe Asn Val Ser Val Glu Asp Ile
420 425 430

Leu Phe Gly Asp Asn Glu Ser Ser Leu Phe Gln Asp Thr Ala Leu Tyr
435 440 445

Val Val Asp Gly Val Thr Asn Thr Val Glu Asn Ala Arg Gln Gly Ala
450 455 460

Ala Lys Leu Thr Ser Trp Leu Gly Lys Gln Leu Gly Ile Met Gly Lys
465 470 475 480

Lys Leu Glu His Lys Ser Lys Thr Trp Phe Gly Ala Asn Ala Gln Ser
485 490 495

Pro Tyr Cys Asn Val Thr Arg Lys Ile Gly Tyr Val Trp Tyr Thr Asn
500 505 510

Asn Cys Thr Pro Ala Cys Leu Pro Lys Asn Thr Lys Ile Ile Gly Pro
515 520 525

Gly Lys Phe Asp Thr Asn Ala Glu Asp Gly Lys Ile Leu His Glu Met
530 535 540

Arg Gly His Ile Ser Glu Phe Ile Leu Leu Ser Leu Val Val Leu Ser
545 550 555 560

Asp Phe Ala Pro Glu Thr Ala Ser Thr Leu Tyr Leu Val Leu His Phe
565 570 575

Ala Leu Pro Gln Thr His Glu Val Pro Ser Val Cys Asp Thr Asn Gln
580 585 590

Leu Asn Leu Thr Val Ser Leu Arg Val Asp Asp Val Ile Pro Ser Ser
595 600 605

Val Trp Asn Leu Gly Lys Tyr Val Cys Val Arg Pro Asp Trp Trp Pro
610 615 620

Tyr Glu Thr Thr Met Val Leu Leu Phe Glu Glu Ala Gly Gln Val Val
625 630 635 640

Lys Leu Val Leu Arg Ala Ile Arg Asp Leu Thr Arg Val Trp Asn Ser
645 650 655

Ala Ser Thr Thr Ala Phe Leu Ile Cys Leu Val Lys Val Leu Arg Gly
660 665 670

Gln Val Val Gln Gly Leu Val Trp Leu Leu Leu Val Thr Gly Ala Gln
675 680 685

Gly Gln Phe Ala Cys Arg Glu Asp Tyr Arg Tyr Ala Leu Ala Arg Thr
690 695 700

Lys Glu Ile Gly Ala Leu Gly Ala Glu Ser Leu Thr Thr Thr Trp Thr
705 710 715 720

Asp Tyr Arg Gly Asn Leu Glu Leu Asp Asp Gly Thr Val Arg Ala Thr
725 730 735

Cys Ser Arg Gly Phe Phe Arg Phe Arg Gly His Cys Met Ile Gly Pro
740 745 750

Arg Tyr Leu Ala Ser Leu His Leu Arg Ala Leu Pro Thr Ser Val Thr
755 760 765

Phe Glu Leu Ile Pro Gly Gly Ser Ala Met Thr Glu Glu Glu Met Gly
770 775 780

Asp Asp Phe Glu Phe Gly Leu Cys Pro Cys Asp Ser Arg Pro Val Val
785 790 795 800

Lys Gly Lys Tyr Asn Thr Thr Leu Leu Asn Gly Ser Ala Phe Gln Leu
805 810 815

Ile Cys Pro Tyr Gly Trp Val Gly Arg Val Glu Cys Thr Thr Val Ser
820 825 830

Lys Ser Thr Leu Ala Thr Glu Val Val Lys Ile Tyr Lys Lys Thr Lys
835 840 845

Pro Phe Pro Gln Arg Val Gly Cys Asp His Thr Thr Val Tyr Lys Gln
850 855 860

Asp Leu Tyr His Cys Gln Met Gly Gly Asn Trp Thr Cys Met Arg Gly
865 870 875 880

Glu Val Val Lys Tyr Val Gly Gly Pro Val Lys Lys Cys Glu Trp Cys
885 890 895

Gly Tyr Val Phe Lys Lys Arg Glu Gly Leu Pro His Tyr Pro Ile Gly
900 905 910

Arg Cys Met Leu Arg Asn Glu Thr Gly Tyr Arg Ser Val Asp Asp Thr
915 920 925

Pro Cys Asp Arg Gly Gly Val Val Ile Ser Lys Thr Gly Glu Leu Glu
930 935 940

Cys Leu Ile Gly Lys Thr Thr Val Lys Val Phe Ser Ser Asp Lys Lys
945 950 955 960

Leu Gly Pro Met Pro Cys Arg Pro Lys Glu Val Ile Ser Ser Glu Gly
965 970 975

Pro Val Ser Lys Ile Ala Cys Thr Phe Asn Tyr Ser Lys Thr Leu Glu
980 985 990

Asn Lys Tyr Tyr Glu Pro Arg Asp Ser Tyr Phe Gln Gln Tyr Met Leu
995 1000 1005

Lys Gly Gln Tyr Gln Tyr Trp Phe Asp Leu Glu Ala Thr Asp His
1010 1015 1020

His Ser Asp Tyr Phe Ala Glu Phe Ile Met Leu Ala Val Val Ala
1025 1030 1035

Leu Leu Gly Gly Arg Tyr Val Leu Trp Leu Met Val Val Tyr Met
1040 1045 1050

Ile Leu Ala Asp Gln Met Thr Ser Ala Ile Asn Leu Gly Gln Gly
1055 1060 1065

Glu Val Val Leu Ile Gly Asn Leu Ile Thr His Glu Asp His Glu
1070 1075 1080

Val Val Val Tyr Phe Leu Leu Leu Tyr Leu Ile Val Lys Asp Glu

297

1085	1090	1095
Pro Val Lys Lys Trp Ile Leu Phe Leu Phe His Ala Met Thr Asn 1100 1105 1110		
Asn Pro Val Lys Thr Ile Ser Val Gly Leu Leu Met Leu Ser Gly 1115 1120 1125		
Leu Val Lys Gly Glu Gly Ala Gly Met Thr Tyr Trp Glu Gly Leu 1130 1135 1140		
Asp Leu Gln Phe Thr Leu Leu Val Met Ile Thr Ala Ser Leu Leu 1145 1150 1155		
Val Ala Arg Arg Asp Val Thr Thr Tyr Pro Leu Ile Ile Thr Val 1160 1165 1170		
Ile Ala Leu Lys Thr Thr Trp Val Asn Ser Gly Pro Gly Ile Asp 1175 1180 1185		
Ala Ala Ile Ala Thr Ile Thr Thr Gly Leu Leu Met Trp Thr Phe 1190 1195 1200		
Ile Ser Asp Tyr Tyr Lys Tyr Lys Gln Trp Thr Gln Phe Leu Ile 1205 1210 1215		
Ser Ile Val Ser Gly Ile Phe Leu Ile Arg Thr Leu Lys Trp Ile 1220 1225 1230		
Gly Gly Leu Glu Leu His Ala Pro Glu Leu Pro Ser Tyr Arg Pro 1235 1240 1245		
Leu Phe Phe Ile Leu Thr Tyr Leu Ile Ser Ala Ala Ile Val Thr 1250 1255 1260		
Arg Trp Asn Leu Asp Ile Ala Gly Val Leu Leu Gln Cys Val Pro 1265 1270 1275		
Thr Ile Leu Met Val Leu Thr Leu Trp Ala Asp Leu Leu Thr Leu 1280 1285 1290		
Ile Leu Ile Leu Pro Thr Tyr Glu Leu Ala Lys Leu Tyr Tyr Leu 1295 1300 1305		
Lys Gly Val Lys Asn Gly Met Glu Arg Asn Trp Leu Gly Arg Ile 1310 1315 1320		

Thr Tyr Lys Arg Val Ser Asp Val Tyr Glu Ile Asp Glu Ser Gln
1325 1330 1335

Glu Ala Val Tyr Leu Phe Pro Ser Lys Gln Lys Glu Gly Thr Ile
1340 1345 1350

Thr Gly Gly Leu Leu Pro Leu Ile Lys Ala Ile Leu Ile Ser Cys
1355 1360 1365

Ile Ser Ser Lys Trp Gln Cys Phe Tyr Leu Leu Tyr Leu Val Val
1370 1375 1380

Glu Val Ser Tyr Tyr Leu His Lys Lys Ile Ile Glu Glu Val Ala
1385 1390 1395

Gly Gly Thr Asn Leu Ile Ser Arg Leu Val Ala Ala Leu Leu Glu
1400 1405 1410

Val Asn Trp Arg Phe Asp Asn Glu Glu Thr Lys Gly Leu Lys Lys
1415 1420 1425

Phe Tyr Leu Ile Ser Gly Gln Val Lys Asn Leu Ile Ile Lys His
1430 1435 1440

Lys Val Arg Asn Glu Val Val Ala His Trp Phe Asn Glu Glu Glu
1445 1450 1455

Val Tyr Gly Met Pro Lys Leu Val Ser Val Val Lys Ala Ala Thr
1460 1465 1470

Leu Asn Arg Ser Arg His Cys Ile Leu Cys Thr Val Cys Glu Ser
1475 1480 1485

Arg Asp Trp Lys Gly Glu Thr Cys Pro Lys Cys Gly Arg Phe Gly
1490 1495 1500

Pro Ser Leu Ser Cys Gly Met Thr Leu Ser Asp Phe Glu Glu Arg
1505 1510 1515

His Tyr Lys Lys Ile Phe Ile Arg Glu Asp Gln Ser Asp Gly Pro
1520 1525 1530

Phe Arg Glu Glu Tyr Lys Gly Tyr Leu Gln Tyr Lys Ala Arg Gly
1535 1540 1545

Gln Leu Phe Leu Arg Asn Leu Pro Ile Leu Ala Thr Lys Val Lys
1550 1555 1560

Leu Leu Leu Val Gly Asn Leu Gly Ser Glu Val Gly Asp Leu Glu
1565 1570 1575

His Leu Gly Trp Ile Leu Arg Gly Pro Ala Val Cys Lys Lys Ile
1580 1585 1590

Ile Asp His Glu Arg Cys His Val Ser Ile Met Asp Lys Leu Thr
1595 1600 1605

Ala Phe Phe Gly Ile Met Pro Arg Gly Thr Thr Pro Arg Ala Pro
1610 1615 1620

Ile Arg Phe Pro Thr Ser Leu Leu Arg Ile Arg Arg Gly Leu Glu
1625 1630 1635

Thr Gly Trp Ala Tyr Thr His Gln Gly Gly Ile Ser Ser Val Asp
1640 1645 1650

His Val Thr Ala Gly Lys Asp Leu Leu Val Cys Asp Ser Met Gly
1655 1660 1665

Arg Thr Arg Val Val Cys Gln Ser Asn Asn Arg Met Thr Asp Glu
1670 1675 1680

Thr Glu Tyr Gly Val Lys Thr Asp Ser Gly Cys Pro Glu Gly Ala
1685 1690 1695

Arg Cys Tyr Val Phe Asn Pro Glu Ala Val Asn Ile Ser Gly Thr
1700 1705 1710

Lys Gly Ala Met Val His Leu Gln Lys Thr Gly Gly Glu Phe Thr
1715 1720 1725

Cys Val Thr Ala Ser Gly Thr Pro Ala Phe Phe Asp Leu Lys Asn
1730 1735 1740

Leu Lys Gly Trp Ser Gly Leu Pro Ile Phe Glu Ala Ser Ser Gly
1745 1750 1755

Arg Val Val Gly Arg Val Lys Val Gly Lys Asn Glu Glu Ser Lys
1760 1765 1770

200

Pro Thr Lys Leu Met Ser Gly Ile Gln Thr Val Ser Lys Ser Thr
1775 1780 1785

Thr Asp Leu Thr Asp Met Val Lys Lys Ile Thr Thr Met Asn Arg
1790 1795 1800

Gly Glu Phe Lys Gln Ile Thr Leu Ala Thr Gly Ala Gly Lys Thr
1805 1810 1815

Thr Glu Leu Pro Arg Ala Val Ile Glu Glu Ile Gly Arg His Lys
1820 1825 1830

Arg Val Leu Val Leu Ile Pro Leu Arg Ala Ala Ala Glu Ser Val
1835 1840 1845

Tyr Gln Tyr Met Arg Gln Lys His Pro Ser Ile Ala Phe Asn Leu
1850 1855 1860

Arg Ile Gly Glu Met Lys Glu Gly Asp Met Ala Thr Gly Ile Thr
1865 1870 1875

Tyr Ala Ser Tyr Gly Tyr Phe Cys Gln Met Pro Gln Pro Lys Leu
1880 1885 1890

Arg Ala Ala Met Val Glu Tyr Ser Tyr Ile Phe Leu Asp Glu Tyr
1895 1900 1905

His Cys Ala Thr Pro Glu Gln Leu Ala Ile Ile Gly Lys Ile His
1910 1915 1920

Arg Phe Ser Glu Gln Leu Arg Val Val Ala Met Thr Ala Thr Pro
1925 1930 1935

Ala Gly Thr Val Thr Thr Thr Gly Gln Lys His Pro Ile Glu Glu
1940 1945 1950

Phe Ile Ala Pro Glu Val Met Lys Gly Glu Asp Leu Gly Ser Glu
1955 1960 1965

Phe Leu Glu Ile Ala Gly Leu Lys Ile Pro Thr Glu Glu Met Lys
1970 1975 1980

Gly Asn Met Leu Val Phe Val Pro Thr Arg Asn Met Ala Val Glu
1985 1990 1995

Thr Ala Lys Lys Leu Lys Ala Lys Gly Tyr Asn Ser Gly Tyr Tyr

301

2000	2005	2010
Tyr Ser Gly Glu Asp Pro Ala Asn Leu Arg Val Val Thr Ser Gln 2015 2020 2025		
Ser Pro Tyr Val Val Val Ala Thr Asn Ala Ile Glu Ser Gly Val 2030 2035 2040		
Thr Leu Pro Asp Leu Asp Val Val Val Asp Thr Gly Leu Lys Cys 2045 2050 2055		
Glu Lys Arg Ile Arg Leu Ser Ser Lys Met Pro Phe Ile Val Thr 2060 2065 2070		
Gly Leu Lys Arg Met Ala Val Thr Ile Gly Glu Gln Ala Gln Arg 2075 2080 2085		
Arg Gly Arg Val Gly Arg Val Lys Pro Gly Arg Tyr Tyr Arg Ser 2090 2095 2100		
Gln Glu Thr Ala Val Gly Ser Lys Asp Tyr His Tyr Asp Leu Leu 2105 2110 2115		
Gln Ala Gln Arg Tyr Gly Ile Glu Asp Gly Ile Asn Ile Thr Lys 2120 2125 2130		
Ser Phe Arg Glu Met Asn Tyr Asp Trp Ser Leu Tyr Glu Glu Asp 2135 2140 2145		
Ser Leu Met Ile Thr Gln Leu Glu Ile Leu Asn Asn Leu Leu Ile 2150 2155 2160		
Ser Glu Glu Leu Pro Val Ala Val Lys Asn Ile Met Ala Arg Thr 2165 2170 2175		
Asp His Pro Glu Pro Ile Gln Leu Ala Tyr Asn Ser Tyr Glu Val 2180 2185 2190		
Gln Val Pro Val Leu Phe Pro Lys Ile Arg Asn Gly Glu Val Thr 2195 2200 2205		
Asp Ser Tyr Asp Ser Tyr Ser Phe Leu Asn Ala Arg Lys Leu Gly 2210 2215 2220		
Asp Asp Val Pro Ala Tyr Val Tyr Ala Thr Glu Asp Glu Asp Leu 2225 2230 2235		

302

Ala Val	Glu Leu Leu Gly	Met	Asp Trp Pro Asp	Pro	Gly Asn Gln
2240		2245		2250	
Gly Thr	Val Glu Thr Gly	Arg	Ala Leu Lys Gln	Val	Thr Gly Leu
2255		2260		2265	
Ser Ala	Ala Glu Asn Ala	Leu	Leu Val Ala Leu	Phe	Gly Tyr Val
2270		2275		2280	
Gly Tyr	Gln Ala Leu Ser	Lys	Arg His Val Pro	Met	Val Thr Asp
2285		2290		2295	
Ile Tyr	Ser Ile Glu Asp	His	Arg Leu Glu Asp	Thr	Thr His Leu
2300		2305		2310	
Gln Phe	Ala Pro Asn Ala	Ile	Arg Thr Asp Gly	Lys	Glu Thr Glu
2315		2320		2325	
Leu Lys	Glu Leu Ala Gln	Gly	Asp Ile Gln Arg	Cys	Ala Glu Ala
2330		2335		2340	
Met Val	Gly Tyr Ala Gln	Gln	Gly Val Gln Phe	Ile	Lys Thr Gln
2345		2350		2355	
Ala Leu	Lys Val Gln Glu	Asn	His Val Phe Lys	Asp	Ser Ala Asp
2360		2365		2370	
Thr Ile	Val Glu Tyr Val	Asp	Lys Phe Met Lys	Ala	Ile Ala Glu
2375		2380		2385	
Ser Lys	Asp Asp Ile Leu	Arg	Tyr Gly Leu Trp	Gly	Ala His Thr
2390		2395		2400	
Ala Leu	Tyr Lys Ser Ile	Gly	Ala Arg Leu Gly	Tyr	Glu Thr Ala
2405		2410		2415	
Phe Ala	Thr Leu Val Ile	Lys	Trp Leu Ala Phe	Gly	Gly Glu Ser
2420		2425		2430	
Ile Asn	Asp His Val Lys	Gln	Ala Ala Thr Asp	Leu	Val Val Tyr
2435		2440		2445	
Tyr Ile	Ile Asn Arg Pro	Gln	Phe Pro Gly Asp	Thr	Glu Thr Gln
2450		2455		2460	

303

Gln	Glu	Gly	Arg	Lys	Phe	Val	Ala	Ser	Leu	Leu	Val	Ser	Ala	Leu
2465						2470					2475			
Ala	Thr	Tyr	Thr	Tyr	Lys	Ser	Trp	Asn	Tyr	Ser	Asn	Leu	Ser	Lys
2480						2485					2490			
Val	Val	Glu	Pro	Ala	Leu	Ala	Cys	Leu	Pro	Tyr	Ala	Ser	Gln	Ala
2495						2500					2505			
Leu	Lys	Leu	Phe	Ala	Pro	Thr	Arg	Leu	Glu	Ser	Val	Val	Ile	Leu
2510						2515					2520			
Ser	Thr	Ala	Ile	Tyr	Lys	Thr	Tyr	Leu	Ala	Ile	Arg	Arg	Gly	Arg
2525						2530					2535			
Ser	Asp	Gly	Leu	Leu	Gly	Thr	Gly	Val	Ser	Ala	Ala	Met	Glu	Ile
2540						2545					2550			
Met	Ser	Gln	Asn	Pro	Val	Ser	Val	Gly	Ile	Ala	Val	Met	Leu	Gly
2555						2560					2565			
Val	Gly	Ala	Val	Ala	Ala	His	Asn	Ala	Ile	Glu	Ser	Ser	Glu	Gln
2570						2575					2580			
Lys	Arg	Thr	Leu	Leu	Met	Lys	Val	Phe	Val	Lys	Asn	Phe	Leu	Asp
2585						2590					2595			
Gln	Ala	Ala	Thr	Asp	Glu	Leu	Val	Lys	Glu	Ser	Pro	Glu	Lys	Ile
2600						2605					2610			
Ile	Thr	Ala	Leu	Phe	Glu	Ala	Val	Gln	Thr	Val	Gly	Asn	Pro	Leu
2615						2620					2625			
Arg	Leu	Ile	Tyr	His	Leu	Tyr	Gly	Val	Phe	Tyr	Lys	Gly	Trp	Glu
2630						2635					2640			
Ala	Lys	Glu	Val	Ala	Glu	Lys	Thr	Ala	Gly	Arg	Asn	Leu	Phe	Thr
2645						2650					2655			
Leu	Ile	Met	Phe	Glu	Ala	Val	Glu	Leu	Leu	Gly	Val	Asp	Ser	Glu
2660						2665					2670			
Gly	Lys	Met	Arg	Arg	Leu	Ser	Gly	Asn	Tyr	Leu	Ile	Glu	Leu	Leu
2675						2680					2685			

364

Gln Lys Leu His Asp Gly Phe Arg Ile Ser Ile Lys Lys Phe Ala
2690 2695 2700

Leu Gly Trp Ala Pro Gly Pro Phe Ser Cys Asn Trp Thr Pro Ala
2705 2710 2715

Asp Asn Arg Ile Arg Leu Pro His Glu Asn Tyr Leu Arg Val Val
2720 2725 2730

Thr Arg Cys Arg Cys Gly Tyr Arg Thr Lys Ala Val Lys Asn Cys
2735 2740 2745

Ala Gly Glu Leu Ile Leu Glu Glu Glu Gly Ser Phe Phe Cys
2750 2755 2760

Arg Asn Lys Phe Gly Arg Gly Ala Pro Asn Tyr Lys Val Thr Lys
2765 2770 2775

Phe Tyr Asp Gly Asn Leu Glu Glu Ile Arg Ala Arg Leu Lys Leu
2780 2785 2790

Glu Gly Gln Val Glu Met Tyr Tyr Lys Gly Ala Thr Ile Lys Ile
2795 2800 2805

Asp Tyr Ser Asn Asn Lys Leu Ile Leu Ala Thr Asp Lys Trp Glu
2810 2815 2820

Val Glu His Ser Tyr Ile Thr Arg Leu Thr Lys Arg Tyr Thr Gly
2825 2830 2835

Ala Gly Tyr Lys Gly Ala Phe Leu Gly Asp Glu Pro Asn His Lys
2840 2845 2850

Ser Leu Ile Glu Arg Thr Cys Ala Thr Val Cys Lys Asp Lys Ile
2855 2860 2865

Tyr Phe Ser Lys Met Lys Lys Gly Cys Ala Phe Thr Tyr Asp Leu
2870 2875 2880

Ser Leu Ser Asn Leu Val Arg Leu Val Asp Leu Val His Arg Asn
2885 2890 2895

Lys Leu Glu Glu Lys Asp Ile Pro Glu Arg Thr Val Thr Thr Trp
2900 2905 2910

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

2915		2920		2925
Val Leu Gly Glu Lys Val Ile Pro Glu Glu Ser Asp Glu Ile Asn				
2930		2935		2940
Leu Gln Pro Thr Val Thr Val Asn Met Ser Lys Cys Gln Val Thr				
2945		2950		2955
Val Val Gly Glu Ala Lys Asn Met Thr Thr Gly Val Val Pro Leu				
2960		2965		2970
Thr Val Thr Lys Glu Ala Cys Asn Gly Gln Asp Arg Ser Val Leu				
2975		2980		2985
Asn Ile Gly Met Glu Glu Gly Glu Tyr Pro Gly Pro Ala Val Ser				
2990		2995		3000
Thr Val Thr Val Gly Glu Ala Val Gln Ser Lys Asp Val Arg Pro				
3005		3010		3015
Tyr Val Leu Val Ile Gly Ser Asn Lys Ala Thr Ser Asn Arg Ala				
3020		3025		3030
Lys Thr Ala Lys Asn Val Lys Leu Tyr Lys Gly Gly Asp Ala Val				
3035		3040		3045
Glu Val Arg Asp Leu Ile Lys Lys Gly Glu Met Leu Val Val Ala				
3050		3055		3060
Leu Ala Asp Val Glu Gln Asp Leu Leu Glu Tyr Val Asp Tyr Lys				
3065		3070		3075
Gly Thr Phe Leu Thr Arg Glu Thr Leu Glu Ala Leu Ser Leu Gly				
3080		3085		3090
Lys Pro Lys Ala Lys Asn Ile Thr Lys Ala Asp Ala His Arg Leu				
3095		3100		3105
Leu Asn Pro Glu Lys Glu Gln Ile Gly Leu Pro Asp Trp Phe Thr				
3110		3115		3120
Ala Thr Glu Pro Ile Phe Leu Glu Ala Met Ile Lys Gln Glu Lys				
3125		3130		3135
Tyr His Ile Thr Gly Asp Val Ala Thr Val Lys Asp Lys Ala Lys				
3140		3145		3150

306

Gln Leu Gly Ala Thr Asp Ser Thr Arg Ile Val Lys Glu Val Gly
3155 3160 3165

Ala Arg Val Tyr Thr Met Lys Leu Asn Ser Trp Ala Leu Gln Ala
3170 3175 3180

Glu Arg Gly Asp Ala Asn Leu Lys Pro Leu Phe Glu Glu Leu Leu
3185 3190 3195

Leu Gln Cys Pro Pro Gly Arg Thr Val Lys Gly Gly Thr Met Val
3200 3205 3210

Ser Ala Tyr Gln Leu Ala Gln Gly Asn Trp Thr Pro Thr Ser Cys
3215 3220 3225

Lys Val Tyr Met Gly Thr Ile Thr Ala Lys Arg Val Lys Ile His
3230 3235 3240

Pro Tyr Glu Ala Tyr Ile Lys Leu Lys Glu Leu Ile Glu Glu Tyr
3245 3250 3255

Asn Met Lys Arg Val Thr Gly Asp Thr Gly Leu Lys Arg His Asn
3260 3265 3270

Glu Trp Ile Leu Lys Arg Ile Lys His His Gly Asn Leu Arg Thr
3275 3280 3285

Lys Lys Ile Leu Asn Pro Gly Lys Val Ala Glu Gln Leu Ser Arg
3290 3295 3300

Glu Gly His Lys His Asn Val Tyr Asn Lys Ile Ile Gly Ser Thr
3305 3310 3315

Met Ala Ser Val Gly Ile Lys Leu Glu Lys Leu Pro Val Val Arg
3320 3325 3330

Ala Gln Thr Asp Thr Thr Phe Phe His Gln Ala Ile Arg Asp Lys
3335 3340 3345

Ile Asp Lys Glu Glu Asn Pro Gln Thr Pro Asp Leu His Lys Glu
3350 3355 3360

Leu Lys Glu Val Phe Asn Ala Leu Lys Ile Pro Glu Leu Ala Ala
3365 3370 3375

307

Thr Tyr Asp Ala Val Glu Trp Glu Glu Leu Glu Thr Gly Ile Asn
3380 3385 3390

Arg Lys Gly Ala Ala Gly Phe Phe Glu Arg Lys Asn Ile Gly Glu
3395 3400 3405

Ile Leu Asp Thr Glu Lys Asn Lys Val Glu Asp Ile Ile Arg Asp
3410 3415 3420

Leu Lys Ser Gly Arg Pro Ile Lys Tyr Tyr Glu Thr Ala Ile Pro
3425 3430 3435

Lys Asn Glu Lys Arg Asp Val Asn Asp Asp Trp Glu Ser Gly Asp
3440 3445 3450

Phe Val Asp Glu Lys Lys Pro Arg Val Ile Gln Tyr Pro Glu Ala
3455 3460 3465

Lys Val Arg Leu Ala Ile Thr Lys Val Met Tyr Lys Trp Val Lys
3470 3475 3480

Gln Lys Pro Val Val Ile Pro Gly Tyr Glu Gly Lys Thr Pro Leu
3485 3490 3495

Phe Glu Ile Phe Asp Lys Val Lys Lys Glu Trp Gly Ser Phe Asp
3500 3505 3510

Asn Pro Val Ala Val Ser Phe Asp Thr Lys Ala Trp Asp Thr Gln
3515 3520 3525

Val Thr Ser Lys Ser Leu Glu Leu Ile Arg Asp Ile Gln Lys Tyr
3530 3535 3540

Tyr Phe Lys Lys Glu Trp His Lys Phe Ile Glu Thr Ile Thr Glu
3545 3550 3555

His Met Val Glu Val Pro Val Val Thr Ala Asp Gly Glu Val Tyr
3560 3565 3570

Ile Ser Glu Gly Gln Arg Gly Ser Gly Gln Pro Asp Thr Ser Ala
3575 3580 3585

Gly Asn Ser Met Leu Asn Val Leu Thr Met Val Tyr Ala Phe Cys
3590 3595 3600

308

Arg Ala Thr Gly Val Pro Tyr Lys Ser Phe Lys Arg Val Ala Lys
3605 3610 3615

Ile His Val Cys Gly Asp Asp Gly Phe Leu Ile Thr Glu Lys Ser
3620 3625 3630

Leu Gly Glu Lys Phe Ala Ser Lys Gly Ile Gln Ile Leu His Glu
3635 3640 3645

Ala Gly Lys Pro Gln Lys Ile Thr Glu Gly Asp Arg Met Lys Val
3650 3655 3660

Ala Tyr Lys Phe Glu Asp Ile Glu Phe Cys Ser His Thr Pro Val
3665 3670 3675

Pro Val Arg Trp Ser Asp Asn Thr Thr Ser Tyr Met Pro Gly Arg
3680 3685 3690

Asn Thr Ala Thr Ile Leu Ala Lys Met Ala Thr Arg Leu Asp Ser
3695 3700 3705

Ser Gly Glu Arg Gly Thr Thr Ala Tyr Glu Lys Ala Val Ala Phe
3710 3715 3720

Ser Phe Leu Leu Met Tyr Ser Trp Asn Pro Leu Val Arg Arg Ile
3725 3730 3735

Cys Leu Leu Thr Leu Ser Ser Glu Leu Gly Thr Lys Pro Ser Lys
3740 3745 3750

Arg Thr Thr Tyr Tyr Tyr Glu Gly Asp Pro Ile Ser Ala Tyr Arg
3755 3760 3765

Glu Val Ile Gly His Asn Leu Leu Asp Leu Lys Arg Thr Gly Leu
3770 3775 3780

Glu Lys Leu Ala Leu Leu Asn Leu Ser Met Ser Thr Leu Gly Ile
3785 3790 3795

Trp Thr Lys His Ile Ser Lys Arg Leu Leu Gln Asp Cys Val Asp
3800 3805 3810

Val Gly Ser Lys Asp Gly Asn Trp Leu Val Asn Ala Asp Arg Pro
3815 3820 3825

Glu Ser Arg Lys Thr Gly Lys Val Tyr Leu Gln Ser Gly Gly His

3830 3835 3840
 Thr Val Arg Gly Arg His Tyr Glu Asp Leu Ile Leu Pro Arg Met
 3845 3850 3855
 Val Lys Pro Thr Phe Gln Gly Val Asp Arg Tyr Lys Leu Gly Pro
 3860 3865 3870
 Ile Val Asn Val Ile Phe Arg Arg Leu Arg Val Met Met Met Ala
 3875 3880 3885
 Leu Val Gly Arg Gly Met
 3890
 <210> 12
 <211> 3895
 <212> PRT
 <213> BDV
 <400> 12
 Met Glu Leu Asn Lys Phe Glu Leu Leu Tyr Lys Thr Ser Lys Gln Lys
 1 5 10 15
 Pro Val Gly Val Thr Glu Pro Ile Tyr Asp Ser Ala Gly Asn Pro Ile
 20 25 30
 Tyr Gly Glu Arg Ser Thr Ile His Pro Gln Ser Thr Leu Lys Leu Pro
 35 40 45
 His Glu Arg Gly Val Ala Glu Val Val Thr Thr Leu Arg Asp Leu Pro
 50 55 60
 Lys Lys Gly Asp Cys Arg Ser Gly Asn His Arg Gly Pro Val Ser Gly
 65 70 75 80
 Ile Tyr Ile Lys Pro Gly Pro Val Leu Tyr Gln Asp Tyr Lys Gly Pro
 85 90 95
 Val Tyr His Arg Ala Pro Leu Glu Leu Phe Val Glu Thr Gln Phe Cys
 100 105 110
 Glu Val Thr Lys Arg Ile Gly Arg Val Thr Gly Ser Asp Gly Arg Leu
 115 120 125
 Tyr His Leu Tyr Ile Cys Ser Asp Gly Cys Ile Leu Leu Lys Thr Ala
 130 135 140

Ser Lys Thr Arg Ser Ala Val Leu Lys Trp Thr Arg Asn Ile Leu Asp
145 150 155 160

Cys Pro Leu Trp Val Thr Ser Cys Ser Asp Asp Asn Lys Ser Glu Lys
165 170 175

Thr Asn Glu Lys Lys Pro Asp Arg Val Arg Arg Gly Ala Met Lys Ile
180 185 190

Thr Pro Lys Glu Ser Glu Lys Asp Ser Arg Ser Lys Pro Pro Asp Ala
195 200 205

Thr Ile Val Val Glu Gly Ile Lys Tyr Gln Val Lys Lys Lys Gly Lys
210 215 220

Val Lys Gly Lys Asn Thr Gln Asp Gly Leu Tyr His Asn Lys Asn Lys
225 230 235 240

Pro Pro Glu Ser Arg Lys Lys Leu Glu Lys Ala Leu Leu Ala Trp Ala
245 250 255

Ile Ile Ala Ile Phe Met Trp Glu Pro Val Ala Pro Glu Asn Val Thr
260 265 270

Gln Trp Asn Leu Ser Asp Asn Gly Thr Thr Gly Ile Gln Leu Leu Met
275 280 285

Phe Gln Arg Gly Val Asn Arg Ser Leu His Gly Ile Trp Pro Glu Lys
290 295 300

Ile Cys Thr Gly Val Pro Thr His Leu Ala Thr Asp Ala Glu Leu Lys
305 310 315 320

Gly Ile Gln Gly Met Met Asp Ala Ser Glu Lys Thr Asn Tyr Thr Cys
325 330 335

Cys Arg Leu Gln Arg His Glu Trp Asn Lys Tyr Gly Trp Cys Asn Trp
340 345 350

Tyr Asn Ile Asn Pro Trp Ile Trp Leu Met Asn Lys Thr Gln Ala Asn
355 360 365

Leu Thr Glu Gly Pro Pro Glu Lys Glu Cys Ala Val Thr Cys Arg Phe
370 375 380

Asp Lys Glu Ala Asp Ile Asn Ile Val Thr Gln Ala Arg Asp Arg Pro
385 390 395 400

Thr Thr Leu Thr Gly Cys Lys Lys Gly Lys Lys Phe Ser Phe Ala Gly
405 410 415

Met Ile Ile Glu Gly Pro Cys Asn Phe Asn Val Ser Val Glu Asp Ile
420 425 430

Leu Phe Gly Asp Asn Glu Ser Ser Ser Leu Phe Gln Asp Thr Ala Leu
435 440 445

Tyr Val Val Asp Gly Val Thr Asn Thr Val Glu Asn Ala Arg Gln Gly
450 455 460

Ala Ala Lys Leu Thr Ser Trp Leu Gly Lys Gln Leu Gly Ile Met Gly
465 470 475 480

Lys Lys Leu Glu His Lys Ser Lys Thr Trp Phe Gly Ala Asn Ala Gln
485 490 495

Ser Pro Tyr Cys Asn Val Thr Arg Lys Ile Gly Tyr Val Trp Tyr Thr
500 505 510

Asn Asn Cys Thr Pro Ala Cys Leu Pro Lys Asn Thr Lys Ile Ile Gly
515 520 525

Pro Gly Lys Phe Asp Thr Asn Ala Glu Asp Gly Lys Ile Leu His Glu
530 535 540

Met Arg Gly His Ile Ser Glu Phe Ile Leu Leu Ser Leu Val Val Leu
545 550 555 560

Ser Asp Phe Ala Pro Glu Thr Ala Ser Thr Leu Tyr Leu Val Leu His
565 570 575

Phe Ala Leu Pro Gln Thr His Glu Val Pro Ser Val Cys Asp Thr Asn
580 585 590

Gln Leu Asn Leu Thr Val Ser Leu Arg Val Asp Asp Val Ile Pro Ser
595 600 605

Ser Val Trp Asn Leu Gly Lys Tyr Val Cys Val Arg Pro Asp Trp Trp
610 615 620

Pro Tyr Glu Thr Thr Met Val Leu Leu Phe Glu Glu Ala Gly Gln Val

312

625		630		635		640									
Val	Lys	Leu	Val	Leu	Arg	Ala	Ile	Arg	Asp	Leu	Thr	Arg	Val	Trp	Asn
				645					650					655	
Ser	Ala	Ser	Thr	Thr	Ala	Phe	Leu	Ile	Cys	Leu	Val	Lys	Val	Leu	Arg
			660					665					670		
Gly	Gln	Val	Val	Gln	Gly	Leu	Val	Trp	Leu	Leu	Leu	Val	Thr	Gly	Ala
		675					680					685			
Gln	Gly	Gln	Phe	Ala	Cys	Arg	Glu	Asp	Tyr	Arg	Tyr	Ala	Leu	Ala	Arg
	690					695					700				
Thr	Lys	Glu	Ile	Gly	Ala	Leu	Gly	Ala	Glu	Ser	Leu	Thr	Thr	Thr	Trp
705					710					715					720
Thr	Asp	Tyr	Arg	Gly	Asn	Leu	Glu	Leu	Asp	Asp	Gly	Thr	Val	Arg	Ala
				725					730					735	
Thr	Cys	Ser	Arg	Gly	Phe	Phe	Arg	Phe	Arg	Gly	His	Cys	Met	Ile	Gly
			740					745					750		
Pro	Arg	Tyr	Leu	Ala	Ser	Leu	His	Leu	Arg	Ala	Leu	Pro	Thr	Ser	Val
		755					760					765			
Thr	Phe	Glu	Leu	Ile	Pro	Gly	Gly	Ser	Ala	Met	Thr	Glu	Glu	Glu	Met
	770					775					780				
Gly	Asp	Asp	Phe	Glu	Phe	Gly	Leu	Cys	Pro	Cys	Asp	Ser	Arg	Pro	Val
785					790					795				800	
Val	Lys	Gly	Lys	Tyr	Asn	Thr	Thr	Leu	Leu	Asn	Gly	Ser	Ala	Phe	Gln
				805					810					815	
Leu	Ile	Cys	Pro	Tyr	Gly	Trp	Val	Gly	Arg	Val	Glu	Cys	Thr	Thr	Val
			820					825					830		
Ser	Lys	Ser	Thr	Leu	Ala	Thr	Glu	Val	Val	Lys	Ile	Tyr	Lys	Lys	Thr
		835					840					845			
Lys	Pro	Phe	Pro	Gln	Arg	Val	Gly	Cys	Asp	His	Thr	Thr	Val	Tyr	Lys
	850					855					860				
Gln	Asp	Leu	Tyr	His	Cys	Gln	Met	Gly	Gly	Asn	Trp	Thr	Cys	Met	Arg
865					870					875					880

313

Gly Glu Val Val Lys Tyr Val Gly Gly Pro Val Lys Lys Cys Glu Trp
885 890 895

Cys Gly Tyr Val Phe Lys Lys Arg Glu Gly Leu Pro His Tyr Pro Ile
900 905 910

Gly Arg Cys Met Leu Arg Asn Glu Thr Gly Tyr Arg Ser Val Asp Asp
915 920 925

Thr Pro Cys Asp Arg Gly Gly Val Val Ile Ser Lys Thr Gly Glu Leu
930 935 940

Glu Cys Leu Ile Gly Lys Thr Thr Val Lys Val Phe Ser Ser Asp Lys
945 950 955 960

Lys Leu Gly Pro Met Pro Cys Arg Pro Lys Glu Val Ile Ser Ser Glu
965 970 975

Gly Pro Val Ser Lys Ile Ala Cys Thr Phe Asn Tyr Ser Lys Thr Leu
980 985 990

Glu Asn Lys Tyr Tyr Glu Pro Arg Asp Ser Tyr Phe Gln Gln Tyr Met
995 1000 1005

Leu Lys Gly Gln Tyr Gln Tyr Trp Phe Asp Leu Glu Ala Thr Asp
1010 1015 1020

His His Ser Asp Tyr Phe Ala Glu Phe Ile Met Leu Ala Val Val
1025 1030 1035

Ala Leu Leu Gly Gly Arg Tyr Val Leu Trp Leu Met Val Val Tyr
1040 1045 1050

Met Ile Leu Ala Asp Gln Met Thr Ser Ala Ile Asn Leu Gly Gln
1055 1060 1065

Gly Glu Val Val Leu Ile Gly Asn Leu Ile Thr His Glu Asp His
1070 1075 1080

Glu Val Val Val Tyr Phe Leu Leu Leu Tyr Leu Ile Val Lys Asp
1085 1090 1095

Glu Pro Val Lys Lys Trp Ile Leu Phe Leu Phe His Ala Met Thr
1100 1105 1110

34

Asn Asn Pro Val Lys Thr Ile Ser Val Gly Leu Leu Met Leu Ser
1115 1120 1125

Gly Leu Val Lys Gly Glu Gly Ala Gly Met Thr Tyr Trp Glu Gly
1130 1135 1140

Leu Asp Leu Gln Phe Thr Leu Leu Val Met Ile Thr Ala Ser Leu
1145 1150 1155

Leu Val Ala Arg Arg Asp Val Thr Thr Tyr Pro Leu Ile Ile Thr
1160 1165 1170

Val Ile Ala Leu Lys Thr Thr Trp Val Asn Ser Gly Pro Gly Ile
1175 1180 1185

Asp Ala Ala Ile Ala Thr Ile Thr Thr Gly Leu Leu Met Trp Thr
1190 1195 1200

Phe Ile Ser Asp Tyr Tyr Lys Tyr Lys Gln Trp Thr Gln Phe Leu
1205 1210 1215

Ile Ser Ile Val Ser Gly Ile Phe Leu Ile Arg Thr Leu Lys Trp
1220 1225 1230

Ile Gly Gly Leu Glu Leu His Ala Pro Glu Leu Pro Ser Tyr Arg
1235 1240 1245

Pro Leu Phe Phe Ile Leu Thr Tyr Leu Ile Ser Ala Ala Ile Val
1250 1255 1260

Thr Arg Trp Asn Leu Asp Ile Ala Gly Val Leu Leu Gln Cys Val
1265 1270 1275

Pro Thr Ile Leu Met Val Leu Thr Leu Trp Ala Asp Leu Leu Thr
1280 1285 1290

Leu Ile Leu Ile Leu Pro Thr Tyr Glu Leu Ala Lys Leu Tyr Tyr
1295 1300 1305

Leu Lys Gly Val Lys Asn Gly Met Glu Arg Asn Trp Leu Gly Arg
1310 1315 1320

Ile Thr Tyr Lys Arg Val Ser Asp Val Tyr Glu Ile Asp Glu Ser
1325 1330 1335

315

Gln Glu Ala Val Tyr Leu Phe Pro Ser Lys Gln Lys Glu Gly Thr
1340 1345 1350 -

Ile Thr Gly Gly Leu Leu Pro Leu Ile Lys Ala Ile Leu Ile Ser
1355 1360 1365

Cys Ile Ser Ser Lys Trp Gln Cys Phe Tyr Leu Leu Tyr Leu Val
1370 1375 1380

Val Glu Val Ser Tyr Tyr Leu His Lys Lys Ile Ile Glu Glu Val
1385 1390 1395

Ala Gly Gly Thr Asn Leu Ile Ser Arg Leu Val Ala Ala Leu Leu
1400 1405 1410

Glu Val Asn Trp Arg Phe Asp Asn Glu Glu Thr Lys Gly Leu Lys
1415 1420 1425

Lys Phe Tyr Leu Ile Ser Gly Gln Val Lys Asn Leu Ile Ile Lys
1430 1435 1440

His Lys Val Arg Asn Glu Val Val Ala His Trp Phe Asn Glu Glu
1445 1450 1455

Glu Val Tyr Gly Met Pro Lys Leu Val Ser Val Val Lys Ala Ala
1460 1465 1470

Thr Leu Asn Arg Ser Arg His Cys Ile Leu Cys Thr Val Cys Glu
1475 1480 1485

Ser Arg Asp Trp Lys Gly Glu Thr Cys Pro Lys Cys Gly Arg Phe
1490 1495 1500

Gly Pro Ser Leu Ser Cys Gly Met Thr Leu Ser Asp Phe Glu Glu
1505 1510 1515

Arg His Tyr Lys Lys Ile Phe Ile Arg Glu Asp Gln Ser Asp Gly
1520 1525 1530

Pro Phe Arg Glu Glu Tyr Lys Gly Tyr Leu Gln Tyr Lys Ala Arg
1535 1540 1545

Gly Gln Leu Phe Leu Arg Asn Leu Pro Ile Leu Ala Thr Lys Val
1550 1555 1560

Lys Leu Leu Leu Val Gly Asn Leu Gly Ser Glu Val Gly Asp Leu

316

1565		1570		1575
Glu His Leu Gly Trp Ile Leu Arg Gly Pro Ala Val Cys Lys Lys				
1580		1585		1590
Ile Ile Asp His Glu Arg Cys His Val Ser Ile Met Asp Lys Leu				
1595		1600		1605
Thr Ala Phe Phe Gly Ile Met Pro Arg Gly Thr Thr Pro Arg Ala				
1610		1615		1620
Pro Ile Arg Phe Pro Thr Ser Leu Leu Arg Ile Arg Arg Gly Leu				
1625		1630		1635
Glu Thr Gly Trp Ala Tyr Thr His Gln Gly Gly Ile Ser Ser Val				
1640		1645		1650
Asp His Val Thr Ala Gly Lys Asp Leu Leu Val Cys Asp Ser Met				
1655		1660		1665
Gly Arg Thr Arg Val Val Cys Gln Ser Asn Asn Arg Met Thr Asp				
1670		1675		1680
Glu Thr Glu Tyr Gly Val Lys Thr Asp Ser Gly Cys Pro Glu Gly				
1685		1690		1695
Ala Arg Cys Tyr Val Phe Asn Pro Glu Ala Val Asn Ile Ser Gly				
1700		1705		1710
Thr Lys Gly Ala Met Val His Leu Gln Lys Thr Gly Gly Glu Phe				
1715		1720		1725
Thr Cys Val Thr Ala Ser Gly Thr Pro Ala Phe Phe Asp Leu Lys				
1730		1735		1740
Asn Leu Lys Gly Trp Ser Gly Leu Pro Ile Phe Glu Ala Ser Ser				
1745		1750		1755
Gly Arg Val Val Gly Arg Val Lys Val Gly Lys Asn Glu Glu Ser				
1760		1765		1770
Lys Pro Thr Lys Leu Met Ser Gly Ile Gln Thr Val Ser Lys Ser				
1775		1780		1785
Thr Thr Asp Leu Thr Asp Met Val Lys Lys Ile Thr Thr Met Asn				
1790		1795		1800

317

Arg Gly	Glu Phe Lys Gln Ile	Thr Leu Ala Thr	Gly Ala Gly Lys
1805	1810		1815
Thr Thr	Glu Leu Pro Arg Ala	Val Ile Glu Glu	Ile Gly Arg His
1820	1825		1830
Lys Arg	Val Leu Val Leu Ile	Pro Leu Arg Ala	Ala Ala Glu Ser
1835	1840		1845
Val Tyr	Gln Tyr Met Arg Gln	Lys His Pro Ser	Ile Ala Phe Asn
1850	1855		1860
Leu Arg	Ile Gly Glu Met Lys	Glu Gly Asp Met	Ala Thr Gly Ile
1865	1870		1875
Thr Tyr	Ala Ser Tyr Gly Tyr	Phe Cys Gln Met	Pro Gln Pro Lys
1880	1885		1890
Leu Arg	Ala Ala Met Val Glu	Tyr Ser Tyr Ile	Phe Leu Asp Glu
1895	1900		1905
Tyr His	Cys Ala Thr Pro Glu	Gln Leu Ala Ile	Ile Gly Lys Ile
1910	1915		1920
His Arg	Phe Ser Glu Gln Leu	Arg Val Val Ala	Met Thr Ala Thr
1925	1930		1935
Pro Ala	Gly Thr Val Thr Thr	Thr Gly Gln Lys	His Pro Ile Glu
1940	1945		1950
Glu Phe	Ile Ala Pro Glu Val	Met Lys Gly Glu	Asp Leu Gly Ser
1955	1960		1965
Glu Phe	Leu Glu Ile Ala Gly	Leu Lys Ile Pro	Thr Glu Glu Met
1970	1975		1980
Lys Gly	Asn Met Leu Val Phe	Val Pro Thr Arg	Asn Met Ala Val
1985	1990		1995
Glu Thr	Ala Lys Lys Leu Lys	Ala Lys Gly Tyr	Asn Ser Gly Tyr
2000	2005		2010
Tyr Tyr	Ser Gly Glu Asp Pro	Ala Asn Leu Arg	Val Val Thr Ser
2015	2020		2025

318

Gln Ser Pro Tyr Val Val Val Ala Thr Asn Ala Ile Glu Ser Gly
2030 2035 2040

Val Thr Leu Pro Asp Leu Asp Val Val Val Asp Thr Gly Leu Lys
2045 2050 2055

Cys Glu Lys Arg Ile Arg Leu Ser Ser Lys Met Pro Phe Ile Val
2060 2065 2070

Thr Gly Leu Lys Arg Met Ala Val Thr Ile Gly Glu Gln Ala Gln
2075 2080 2085

Arg Arg Gly Arg Val Gly Arg Val Lys Pro Gly Arg Tyr Tyr Arg
2090 2095 2100

Ser Gln Glu Thr Ala Val Gly Ser Lys Asp Tyr His Tyr Asp Leu
2105 2110 2115

Leu Gln Ala Gln Arg Tyr Gly Ile Glu Asp Gly Ile Asn Ile Thr
2120 2125 2130

Lys Ser Phe Arg Glu Met Asn Tyr Asp Trp Ser Leu Tyr Glu Glu
2135 2140 2145

Asp Ser Leu Met Ile Thr Gln Leu Glu Ile Leu Asn Asn Leu Leu
2150 2155 2160

Ile Ser Glu Glu Leu Pro Val Ala Val Lys Asn Ile Met Ala Arg
2165 2170 2175

Thr Asp His Pro Glu Pro Ile Gln Leu Ala Tyr Asn Ser Tyr Glu
2180 2185 2190

Val Gln Val Pro Val Leu Phe Pro Lys Ile Arg Asn Gly Glu Val
2195 2200 2205

Thr Asp Ser Tyr Asp Ser Tyr Ser Phe Leu Asn Ala Arg Lys Leu
2210 2215 2220

Gly Asp Asp Val Pro Ala Tyr Val Tyr Ala Thr Glu Asp Glu Asp
2225 2230 2235

Leu Ala Val Glu Leu Leu Gly Met Asp Trp Pro Asp Pro Gly Asn
2240 2245 2250

319

Gln Gly Thr Val Glu Thr Gly Arg Ala Leu Lys Gln Val Thr Gly
2255 2260 2265

Leu Ser Ala Ala Glu Asn Ala Leu Leu Val Ala Leu Phe Gly Tyr
2270 2275 2280

Val Gly Tyr Gln Ala Leu Ser Lys Arg His Val Pro Met Val Thr
2285 2290 2295

Asp Ile Tyr Ser Ile Glu Asp His Arg Leu Glu Asp Thr Thr His
2300 2305 2310

Leu Gln Phe Ala Pro Asn Ala Ile Arg Thr Asp Gly Lys Glu Thr
2315 2320 2325

Glu Leu Lys Glu Leu Ala Gln Gly Asp Ile Gln Arg Cys Ala Glu
2330 2335 2340

Ala Met Val Gly Tyr Ala Gln Gln Gly Val Gln Phe Ile Lys Thr
2345 2350 2355

Gln Ala Leu Lys Val Gln Glu Asn His Val Phe Lys Asp Ser Ala
2360 2365 2370

Asp Thr Ile Val Glu Tyr Val Asp Lys Phe Met Lys Ala Ile Ala
2375 2380 2385

Glu Ser Lys Asp Asp Ile Leu Arg Tyr Gly Leu Trp Gly Ala His
2390 2395 2400

Thr Ala Leu Tyr Lys Ser Ile Gly Ala Arg Leu Gly Tyr Glu Thr
2405 2410 2415

Ala Phe Ala Thr Leu Val Ile Lys Trp Leu Ala Phe Gly Gly Glu
2420 2425 2430

Ser Ile Asn Asp His Val Lys Gln Ala Ala Thr Asp Leu Val Val
2435 2440 2445

Tyr Tyr Ile Ile Asn Arg Pro Gln Phe Pro Gly Asp Thr Glu Thr
2450 2455 2460

Gln Gln Glu Gly Arg Lys Phe Val Ala Ser Leu Leu Val Ser Ala
2465 2470 2475

Leu Ala Thr Tyr Thr Tyr Lys Ser Trp Asn Tyr Ser Asn Leu Ser

320

2480						2485						2490					
Lys	Val	Val	Glu	Pro	Ala	Leu	Ala	Cys	Leu	Pro	Tyr	Ala	Ser	Gln			
2495						2500					2505						
Ala	Leu	Lys	Leu	Phe	Ala	Pro	Thr	Arg	Leu	Glu	Ser	Val	Val	Ile			
2510						2515					2520						
Leu	Ser	Thr	Ala	Ile	Tyr	Lys	Thr	Tyr	Leu	Ala	Ile	Arg	Arg	Gly			
2525						2530					2535						
Arg	Ser	Asp	Gly	Leu	Leu	Gly	Thr	Gly	Val	Ser	Ala	Ala	Met	Glu			
2540						2545					2550						
Ile	Met	Ser	Gln	Asn	Pro	Val	Ser	Val	Gly	Ile	Ala	Val	Met	Leu			
2555						2560					2565						
Gly	Val	Gly	Ala	Val	Ala	Ala	His	Asn	Ala	Ile	Glu	Ser	Ser	Glu			
2570						2575					2580						
Gln	Lys	Arg	Thr	Leu	Leu	Met	Lys	Val	Phe	Val	Lys	Asn	Phe	Leu			
2585						2590					2595						
Asp	Gln	Ala	Ala	Thr	Asp	Glu	Leu	Val	Lys	Glu	Ser	Pro	Glu	Lys			
2600						2605					2610						
Ile	Ile	Thr	Ala	Leu	Phe	Glu	Ala	Val	Gln	Thr	Val	Gly	Asn	Pro			
2615						2620					2625						
Leu	Arg	Leu	Ile	Tyr	His	Leu	Tyr	Gly	Val	Phe	Tyr	Lys	Gly	Trp			
2630						2635					2640						
Glu	Ala	Lys	Glu	Val	Ala	Glu	Lys	Thr	Ala	Gly	Arg	Asn	Leu	Phe			
2645						2650					2655						
Thr	Leu	Ile	Met	Phe	Glu	Ala	Val	Glu	Leu	Leu	Gly	Val	Asp	Ser			
2660						2665					2670						
Glu	Gly	Lys	Met	Arg	Arg	Leu	Ser	Gly	Asn	Tyr	Leu	Ile	Glu	Leu			
2675						2680					2685						
Leu	Gln	Lys	Leu	His	Asp	Gly	Phe	Arg	Ile	Ser	Ile	Lys	Lys	Phe			
2690						2695					2700						
Ala	Leu	Gly	Trp	Ala	Pro	Gly	Pro	Phe	Ser	Cys	Asn	Trp	Thr	Pro			
2705						2710					2715						

Ala	Asp	Asn	Arg	Ile	Arg	Leu	Pro	His	Glu	Asn	Tyr	Leu	Arg	Val
2720						2725					2730			
Val	Thr	Arg	Cys	Arg	Cys	Gly	Tyr	Arg	Thr	Lys	Ala	Val	Lys	Asn
2735						2740					2745			
Cys	Ala	Gly	Glu	Leu	Ile	Leu	Glu	Glu	Glu	Glu	Gly	Ser	Phe	Phe
2750						2755					2760			
Cys	Arg	Asn	Lys	Phe	Gly	Arg	Gly	Ala	Pro	Asn	Tyr	Lys	Val	Thr
2765						2770					2775			
Lys	Phe	Tyr	Asp	Gly	Asn	Leu	Glu	Glu	Ile	Arg	Ala	Arg	Leu	Lys
2780						2785					2790			
Leu	Glu	Gly	Gln	Val	Glu	Met	Tyr	Tyr	Lys	Gly	Ala	Thr	Ile	Lys
2795						2800					2805			
Ile	Asp	Tyr	Ser	Asn	Asn	Lys	Leu	Ile	Leu	Ala	Thr	Asp	Lys	Trp
2810						2815					2820			
Glu	Val	Glu	His	Ser	Tyr	Ile	Thr	Arg	Leu	Thr	Lys	Arg	Tyr	Thr
2825						2830					2835			
Gly	Ala	Gly	Tyr	Lys	Gly	Ala	Phe	Leu	Gly	Asp	Glu	Pro	Asn	His
2840						2845					2850			
Lys	Ser	Leu	Ile	Glu	Arg	Thr	Cys	Ala	Thr	Val	Cys	Lys	Asp	Lys
2855						2860					2865			
Ile	Tyr	Phe	Ser	Lys	Met	Lys	Lys	Gly	Cys	Ala	Phe	Thr	Tyr	Asp
2870						2875					2880			
Leu	Ser	Leu	Ser	Asn	Leu	Val	Arg	Leu	Val	Asp	Leu	Val	His	Arg
2885						2890					2895			
Asn	Lys	Leu	Glu	Glu	Lys	Asp	Ile	Pro	Glu	Arg	Thr	Val	Thr	Thr
2900						2905					2910			
Trp	Leu	Ala	Tyr	Thr	Phe	Val	Asn	Glu	Asp	Val	Gly	Thr	Ile	Lys
2915						2920					2925			
Pro	Val	Leu	Gly	Glu	Lys	Val	Ile	Pro	Glu	Glu	Ser	Asp	Glu	Ile
2930						2935					2940			

322

Asn	Leu	Gln	Pro	Thr	Val	Thr	Val	Asn	Met	Ser	Lys	Cys	Gln	Val
2945						2950					2955			
Thr	Val	Val	Gly	Glu	Ala	Lys	Asn	Met	Thr	Thr	Gly	Val	Val	Pro
2960						2965					2970			
Leu	Thr	Val	Thr	Lys	Glu	Ala	Cys	Asn	Gly	Gln	Asp	Arg	Ser	Val
2975						2980					2985			
Leu	Asn	Ile	Gly	Met	Glu	Glu	Gly	Glu	Tyr	Pro	Gly	Pro	Ala	Val
2990						2995					3000			
Ser	Thr	Val	Thr	Val	Gly	Glu	Ala	Val	Gln	Ser	Lys	Asp	Val	Arg
3005						3010					3015			
Pro	Tyr	Val	Leu	Val	Ile	Gly	Ser	Asn	Lys	Ala	Thr	Ser	Asn	Arg
3020						3025					3030			
Ala	Lys	Thr	Ala	Lys	Asn	Val	Lys	Leu	Tyr	Lys	Gly	Gly	Asp	Ala
3035						3040					3045			
Val	Glu	Val	Arg	Asp	Leu	Ile	Lys	Lys	Gly	Glu	Met	Leu	Val	Val
3050						3055					3060			
Ala	Leu	Ala	Asp	Val	Glu	Gln	Asp	Leu	Leu	Glu	Tyr	Val	Asp	Tyr
3065						3070					3075			
Lys	Gly	Thr	Phe	Leu	Thr	Arg	Glu	Thr	Leu	Glu	Ala	Leu	Ser	Leu
3080						3085					3090			
Gly	Lys	Pro	Lys	Ala	Lys	Asn	Ile	Thr	Lys	Ala	Asp	Ala	His	Arg
3095						3100					3105			
Leu	Leu	Asn	Pro	Glu	Lys	Glu	Gln	Ile	Gly	Leu	Pro	Asp	Trp	Phe
3110						3115					3120			
Thr	Ala	Thr	Glu	Pro	Ile	Phe	Leu	Glu	Ala	Met	Ile	Lys	Gln	Glu
3125						3130					3135			
Lys	Tyr	His	Ile	Thr	Gly	Asp	Val	Ala	Thr	Val	Lys	Asp	Lys	Ala
3140						3145					3150			
Lys	Gln	Leu	Gly	Ala	Thr	Asp	Ser	Thr	Arg	Ile	Val	Lys	Glu	Val
3155						3160					3165			

323

Gly Ala Arg Val Tyr Thr Met Lys Leu Asn Ser Trp Ala Leu Gln
3170 3175 3180

Ala Glu Arg Gly Asp Ala Asn Leu Lys Pro Leu Phe Glu Glu Leu
3185 3190 3195

Leu Leu Gln Cys Pro Pro Gly Arg Thr Val Lys Gly Gly Thr Met
3200 3205 3210

Val Ser Ala Tyr Gln Leu Ala Gln Gly Asn Trp Thr Pro Thr Ser
3215 3220 3225

Cys Lys Val Tyr Met Gly Thr Ile Thr Ala Lys Arg Val Lys Ile
3230 3235 3240

His Pro Tyr Glu Ala Tyr Ile Lys Leu Lys Glu Leu Ile Glu Glu
3245 3250 3255

Tyr Asn Met Lys Arg Val Thr Gly Asp Thr Gly Leu Lys Arg His
3260 3265 3270

Asn Glu Trp Ile Leu Lys Arg Ile Lys His His Gly Asn Leu Arg
3275 3280 3285

Thr Lys Lys Ile Leu Asn Pro Gly Lys Val Ala Glu Gln Leu Ser
3290 3295 3300

Arg Glu Gly His Lys His Asn Val Tyr Asn Lys Ile Ile Gly Ser
3305 3310 3315

Thr Met Ala Ser Val Gly Ile Lys Leu Glu Lys Leu Pro Val Val
3320 3325 3330

Arg Ala Gln Thr Asp Thr Thr Phe Phe His Gln Ala Ile Arg Asp
3335 3340 3345

Lys Ile Asp Lys Glu Glu Asn Pro Gln Thr Pro Asp Leu His Lys
3350 3355 3360

Glu Leu Lys Glu Val Phe Asn Ala Leu Lys Ile Pro Glu Leu Ala
3365 3370 3375

Ala Thr Tyr Asp Ala Val Glu Trp Glu Glu Leu Glu Thr Gly Ile
3380 3385 3390

Asn Arg Lys Gly Ala Ala Gly Phe Phe Glu Arg Lys Asn Ile Gly

324

3395		3400		3405
Glu Ile Leu Asp Thr Glu Lys Asn Lys Val Glu Asp Ile Ile Arg				
3410		3415		3420
Asp Leu Lys Ser Gly Arg Pro Ile Lys Tyr Tyr Glu Thr Ala Ile				
3425		3430		3435
Pro Lys Asn Glu Lys Arg Asp Val Asn Asp Asp Trp Glu Ser Gly				
3440		3445		3450
Asp Phe Val Asp Glu Lys Lys Pro Arg Val Ile Gln Tyr Pro Glu				
3455		3460		3465
Ala Lys Val Arg Leu Ala Ile Thr Lys Val Met Tyr Lys Trp Val				
3470		3475		3480
Lys Gln Lys Pro Val Val Ile Pro Gly Tyr Glu Gly Lys Thr Pro				
3485		3490		3495
Leu Phe Glu Ile Phe Asp Lys Val Lys Lys Glu Trp Gly Ser Phe				
3500		3505		3510
Asp Asn Pro Val Ala Val Ser Phe Asp Thr Lys Ala Trp Asp Thr				
3515		3520		3525
Gln Val Thr Ser Lys Ser Leu Glu Leu Ile Arg Asp Ile Gln Lys				
3530		3535		3540
Tyr Tyr Phe Lys Lys Glu Trp His Lys Phe Ile Glu Thr Ile Thr				
3545		3550		3555
Glu His Met Val Glu Val Pro Val Val Thr Ala Asp Gly Glu Val				
3560		3565		3570
Tyr Ile Ser Glu Gly Gln Arg Gly Ser Gly Gln Pro Asp Thr Ser				
3575		3580		3585
Ala Gly Asn Ser Met Leu Asn Val Leu Thr Met Val Tyr Ala Phe				
3590		3595		3600
Cys Arg Ala Thr Gly Val Pro Tyr Lys Ser Phe Lys Arg Val Ala				
3605		3610		3615
Lys Ile His Val Cys Gly Asp Asp Gly Phe Leu Ile Thr Glu Lys				
3620		3625		3630

325

Ser	Leu	Gly	Glu	Lys	Phe	Ala	Ser	Lys	Gly	Ile	Gln	Ile	Leu	His
3635						3640					3645			
Glu	Ala	Gly	Lys	Pro	Gln	Lys	Ile	Thr	Glu	Gly	Asp	Arg	Met	Lys
3650						3655					3660			
Val	Ala	Tyr	Lys	Phe	Glu	Asp	Ile	Glu	Phe	Cys	Ser	His	Thr	Pro
3665						3670					3675			
Val	Pro	Val	Arg	Trp	Ser	Asp	Asn	Thr	Thr	Ser	Tyr	Met	Pro	Gly
3680						3685					3690			
Arg	Asn	Thr	Ala	Thr	Ile	Leu	Ala	Lys	Met	Ala	Thr	Arg	Leu	Asp
3695						3700					3705			
Ser	Ser	Gly	Glu	Arg	Gly	Thr	Thr	Ala	Tyr	Glu	Lys	Ala	Val	Ala
3710						3715					3720			
Phe	Ser	Phe	Leu	Leu	Met	Tyr	Ser	Trp	Asn	Pro	Leu	Val	Arg	Arg
3725						3730					3735			
Ile	Cys	Leu	Leu	Thr	Leu	Ser	Ser	Glu	Leu	Gly	Thr	Lys	Pro	Ser
3740						3745					3750			
Lys	Arg	Thr	Thr	Tyr	Tyr	Tyr	Glu	Gly	Asp	Pro	Ile	Ser	Ala	Tyr
3755						3760					3765			
Arg	Glu	Val	Ile	Gly	His	Asn	Leu	Leu	Asp	Leu	Lys	Arg	Thr	Gly
3770						3775					3780			
Leu	Glu	Lys	Leu	Ala	Leu	Leu	Asn	Leu	Ser	Met	Ser	Thr	Leu	Gly
3785						3790					3795			
Ile	Trp	Thr	Lys	His	Ile	Ser	Lys	Arg	Leu	Leu	Gln	Asp	Cys	Val
3800						3805					3810			
Asp	Val	Gly	Ser	Lys	Asp	Gly	Asn	Trp	Leu	Val	Asn	Ala	Asp	Arg
3815						3820					3825			
Pro	Glu	Ser	Arg	Lys	Thr	Gly	Lys	Val	Tyr	Leu	Gln	Ser	Gly	Gly
3830						3835					3840			
His	Thr	Val	Arg	Gly	Arg	His	Tyr	Glu	Asp	Leu	Ile	Leu	Pro	Arg
3845						3850					3855			

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2009/057911

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K39/12 C07K14/18 C12N7/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K C07K C12N

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	VAN GENNIP H G P ET AL: "Dimerisation of glycoprotein Erns of classical swine fever virus is not essential for viral replication and infection" ARCHIVES OF VIROLOGY ; OFFICIAL JOURNAL OF THE VIROLOGY DIVISION OF THE INTERNATIONAL UNION OF MICROBIOLOGICAL SOCIETIES, SPRINGER-VERLAG, VI, vol. 150, no. 11, 1 November 2005 (2005-11-01), pages 2271-2286, XP019378420 ISSN: 1432-8798 cited in the application	1-6,14, 15,17
A	the whole document ----- -/--	7-13,16, 19-27, 32-34



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *G* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

28 August 2009

Date of mailing of the international search report

07/09/2009

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Lonnoy, Olivier

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

328

International application No

PCT/EP2009/057911

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2005/111201 A (BOEHRINGER INGELHEIM VETMED [DE]; MEYERS GREGOR [DE]; EGE ANDREAS [DE]) 24 November 2005 (2005-11-24) cited in the application claims 1-32	7-13, 16, 19-27, 32-34
X	EP 0 982 402 A (STICHTING INST DIERHOUDERIJ [NL]) 1 March 2000 (2000-03-01) paragraph [0021]; claims 7-11, 16	1-6, 14, 15, 17, 18, 28-31

329

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2009/057911

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2005111201	A	24-11-2005	AR 049176 A1	05-07-2006
			AT 420949 T	15-01-2009
			AU 2005243488 A1	24-11-2005
			BR PI0510396 A	13-11-2007
			CA 2561719 A1	24-11-2005
			CN 1989240 A	27-06-2007
			DE 102004025452 A1	19-01-2006
			DK 1751276 T3	18-05-2009
			EP 1751276 A1	14-02-2007
			ES 2321210 T3	03-06-2009
			JP 2007537740 T	27-12-2007
			KR 20070012862 A	29-01-2007
			SI 1751276 T1	30-06-2009
			UY 28905 A1	30-12-2005
EP 0982402	A	01-03-2000	AU 5450399 A	06-03-2000
			WO 0009701 A1	24-02-2000

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT		
(21) N° de solicitud:		(51) Int Cl: A61K 039/012		
22) Fecha de solicitud:		(71) Solicitante(s) BOEHRINGER INGELHEIM VETMEDICA GMBH		
(30) Prioridad	(31) Prioridad 08159009.3	(32) Fecha 25/06/2008	(33) País EP	
		(72) Inventor(es) GREGOR MEYERS Y OTROS		
		(74) Apoderado: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ		
(85)	Fecha limite inicio fase nacional: 25/01/2011		(87)	Publicación internacional
(86)	Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha:	30/12/2009
	Fecha de presentación de la solicitud: 24/06/2009		N° publicación:	WO 2009/156448 A1
	No. de solicitud PCT/EP2009/057911			
(54) Titulo: PESTIVIRUS ATENUADOS				

Reivindicación(es):

1. Una composición inmunogénica que comprende un pestivirus atenuado, donde dicho pestivirus atenuado no produce una glicoproteína E^{ms} dimérica.
2. La composición inmunogénica de acuerdo con la reivindicación 1, donde el extremo carboxi de la glicoproteína E^{ms} de dicho pestivirus atenuado está modificado por una delección, inserción o sustitución.
3. La composición inmunogénica de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, donde al menos el último resto de cisteína de la glicoproteína E^{ms} de dicho pestivirus atenuado se ha deleccionado o sustituido por un resto aminoacídico que no es Cys.
4. La composición inmunogénica de acuerdo con la reivindicación 3, donde el último resto de cisteína de la glicoproteína E^{ms} de dicho pestivirus atenuado se ha deleccionado.
5. La composición inmunogénica de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 4, donde dicho pestivirus atenuado es un virus de la diarrea viral bovina (BVDV), virus de la fiebre porcina clásica (CSFV) o virus de la enfermedad de la frontera (BDV).
6. La composición inmunogénica de acuerdo con la reivindicación 5:
- a. donde al menos el resto de cisteína de la glicoproteína E^{ms} de dicho BVDV atenuado en la posición de aminoácido 441 de acuerdo con las SEC ID N°: 4 ó 7 se ha deleccionado o sustituido con un resto que no es cisteína;
 - b. donde al menos el resto de cisteína de la glicoproteína E^{ms} de dicho CSFV atenuado en la posición de aminoácido 438 de acuerdo con la SEC ID N°: 1 se ha deleccionado o sustituido con un resto que no es cisteína;
 - c. donde al menos el resto de cisteína de la glicoproteína E^{ms} de dicho BDV atenuado en la posición de aminoácido 439 de acuerdo con la SEC ID N°: 10 se ha deleccionado o sustituido con un resto que no es cisteína.

7. La composición inmunogénica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde dicho pestivirus atenuado además tiene al menos una mutación en la proteína N^{pro}, donde dicha mutación en la proteína N^{pro} conduce a la inactivación de dicha proteína N^{pro}.

8. La composición inmunogénica de acuerdo con la reivindicación 7, donde dicha o dichas mutaciones en la N^{pro} conducen a una poliproteína codificada, según se caracteriza por la siguiente fórmula:

$$[N^{pro}]_x-[PS]_y-[C-term]$$

y donde:
[N^{pro}] se refiere a la porción N^{pro} de dicha poliproteína, donde "x" representa el número de aminoácidos de la N^{pro} presente en la poliproteína; y donde
[PS] se refiere a una señal de procesamiento seleccionada del grupo consistente en: ubiquitina, LC3, SUMO-1, NEDD8, GATE-16 o GABA(A)RAP), inteína, picornavirus 3C, caridovirus 2A, o p15 de virus de la enfermedad hemorrágica del conejo; y donde
"Y" puede ser = 0, lo que significa que no está presente una señal de procesamiento, o "Y" puede ser = 1, lo que significa que está presente una señal de procesamiento, y donde
[C-term] se refiere a la poliproteína completa del virus, excepto N^{pro}, pero que incluye la proteína (C) de la cápsida, la proteína E^{RNS} modificada y cualquier otra proteína presente en la poliproteína del virus, incluida la NS5B carboxi-terminal; y donde
si "y" es = 0, entonces "x" es 0 a 12, (significa que no está presente ningún aminoácido específico de N^{pro} o están presentes 1 a 12 aminoácidos de N^{pro}); y donde
si "y" es = 1, entonces "x" es 0 a 168; (significa que no está presente ningún aminoácido específico de N^{pro} o están presentes 1 a todos los 168 aminoácidos de N^{pro}).

9. La composición inmunogénica de acuerdo con la reivindicación 8, donde dicha o dichas mutaciones en la N^{pro} conducen a una poliproteína codificada, según se caracteriza por la siguiente fórmula:

$$[N^{pro}]_4-[PS]_0[C-term]$$

331

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 106,157
FECHA : DICIEMBRE 13 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-160843-00000-0000

Fecha: 2010-12-22 12:06:15 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 333

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	146326854	13/12/2010	40,289,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	554,000.00
		TOTAL :	\$ 554,000.00

SON: QUINIENTOS CINCUENTA Y CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

COLO: 0484-841-019-5

332

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800174089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 108,55
FECHA : DICIEMBRE 20 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-160843- -00000-0000

Fecha: 2010-12-22 12:06:15 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 333

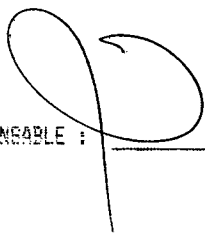
**** CONSIGNACION ****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	146326865	20/12/2010	54,421,000.00

**** CONCEPTO ****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	83 INVOCACION DE UNA PRIORIDAD EN SI	155,000.00
	TOTAL :	\$ 155,000.00

SON: CIENTO CINCUENTA Y CINCO MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

COLO:04484-841-019-5

333

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800174089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 108,57
FECHA : DICIEMBRE 20 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-160843-00000-0000
Fecha: 2010-12-22 12:06:15 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 333

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754397	146326965	20/12/2010	54,481,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	114 PTC CAP-11 EXAMEN DE PATENTIBILID	470,000.00
	TOTAL :	470,000.00

SON: CUATROCIENTOS SETENTA MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

0020: 04484-841-019-5



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-160843-00000-0000

Fecha: 2010-12-22 12:06:15 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 333

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒	Indicación que se solicita una PCT
☒	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☒	Dibujos de ser estos pertinentes
☒	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☒	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño Industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

2020

Bogotá D.C.,

Doctor(a)

SUAREZ DE PAEZ LUZ CLEMENCIA

Apoderado(a) y/o Representante de

BOEHRINGER INGELHEIM VETMEDICA GMBH

REFERENCIA	Radicación No.	10 160843
	Solicitud internacional	PCT/EP2009/057911
	Fecha inicio fase nacional	25/01/2011
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	12449
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase

Dado en Bogotá DC,



JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ

Director de Nuevas Creaciones (C)

14 MAR. 2011

adpall

