

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
—  
**INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE**  
—  
COURBEVOIE  
—

①1 N° de publication : **3 022 558**

(à n'utiliser que pour les  
commandes de reproduction)

②1 N° d'enregistrement national : **14 55701**

⑤1 Int Cl<sup>8</sup> : **C 12 N 9/42** (2006.01), C 07 K 14/37, C 08 B 1/00,  
C 12 N 15/56, C 12 N 15/63, C 12 P 7/10, C 12 P 19/00,  
C 12 R 1/645

⑫

## BREVET D'INVENTION

B1

⑤4 VARIANTS D'EXOGLUCANASES A ACTIVITE AMELIOREE ET LEURS UTILISATIONS.

②2 Date de dépôt : 20.06.14.

③0 Priorité :

④3 Date de mise à la disposition du public  
de la demande : 25.12.15 Bulletin 15/52.

④5 Date de la mise à disposition du public du  
brevet d'invention : 25.01.19 Bulletin 19/04.

⑤6 Liste des documents cités dans le rapport de  
recherche :

*Se reporter à la fin du présent fascicule*

⑥0 Références à d'autres documents nationaux  
apparentés :

○ Demande(s) d'extension :

⑦1 Demandeur(s) : *IFP ENERGIES NOUVELLES  
Etablissement public —FR, CENTRE NATIONAL DE  
LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE - CNRS -  
Etablissement public — FR.*

⑦2 Inventeur(s) : PERSILLON CECILE, ULLMANN  
CHRISTOPHE, AYRINHAC CELINE, BONZOM  
OLIVIER, MARGEOT ANTOINE, MATHIS HUGUES,  
FORT SEBASTIEN, ARMAND SYLVIE et PRADEAU  
STEPHANIE.

⑦3 Titulaire(s) : IFP ENERGIES NOUVELLES  
Etablissement public, PROTEUS Société anonyme,  
CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE  
SCIENTIFIQUE - CNRS - Etablissement public.

⑦4 Mandataire(s) : CABINET PLASSERAUD.

FR 3 022 558 - B1



La possibilité de produire de l'éthanol à partir de la cellulose a reçu beaucoup d'attention en raison de la disponibilité de grandes quantités de matière première ainsi que de l'intérêt de l'éthanol à titre de carburant. Les matières premières naturelles  
5 cellulosiques pour un tel processus sont désignées par le terme "biomasse". De nombreux types de biomasse, par exemple le bois, les résidus agricoles, les cultures herbacées et les déchets solides municipaux, ont été considérés comme des matières premières potentielles pour la production de biocarburant. Ces matières sont constituées principalement de cellulose, d'hémicellulose et de lignine.

10

La cellulose est un polymère constitué de molécules de glucose reliées par des liens beta 1-4, qui sont très résistants à la dégradation ou à la dépolymérisation. Une fois la cellulose convertie en glucose, celui-ci est facilement fermenté en biocarburant, par exemple l'éthanol, en utilisant une levure.

15

Les plus anciennes méthodes étudiées pour convertir la cellulose en glucose sont basées sur l'hydrolyse acide. Ce processus peut se faire en présence d'acides concentrés ou dilués. Cependant, plusieurs inconvénients tels que la mauvaise récupération de l'acide lors de l'utilisation d'acides concentrés et la faible production de glucose dans le  
20 cadre de l'utilisation d'acides dilués nuisent à l'économie du processus d'hydrolyse acide.

Pour surmonter les inconvénients du processus d'hydrolyse acide, les processus de conversion de la cellulose ont porté plus récemment sur l'hydrolyse enzymatique, à  
25 l'aide d'enzymes de type cellulase. Cette hydrolyse enzymatique de la biomasse lignocellulosique (par exemple, la cellulose) présente cependant l'inconvénient d'être un procédé industriel coûteux. De ce fait, il est nécessaire d'utiliser des souches de microorganismes sécréteurs de cellulases de plus en plus performantes. À ce titre, beaucoup de microorganismes comportent des enzymes qui hydrolysent la cellulose,  
30 tels que les champignons *Trichoderma*, *Aspergillus*, *Hemicella*, *Fusarium* ainsi que des bactéries telles que *Thermomonospora*, *Bacillus*, *Cellulomonas* et *Streptomyces*. Les enzymes sécrétées par ces microorganismes possèdent trois types d'activités utiles dans la conversion de la cellulose en glucose et se divisent en trois groupes: les endoglucanases, qui attaquent les fibres de celluloses aléatoirement en interne, les

exoglucanases qui vont attaquer les extrémités des fibres en libérant du cellobiose, et les beta-glucosidases qui vont hydrolyser ce cellobiose en glucose. D'autres classes d'enzymes telles que les hémicellulases ou la classe d'enzymes récemment découverte des polysaccharides mono-oxygénases peuvent jouer également un rôle dans l'efficacité de l'hydrolyse.

Il y a un intérêt industriel fort pour la diminution du coût de l'hydrolyse enzymatique, et cette diminution passe par l'utilisation d'une dose réduite d'enzymes et donc des cocktails d'enzymes plus efficaces. En conséquence, plusieurs demandes de brevets décrivent des enzymes naturelles aux capacités supérieures à celles de *Trichoderma reesei*, ou des variants améliorés par génie génétique. On peut citer les demandes de brevet US2010304464, WO2010066411 et WO2013029176 concernant les exoglucanases, les demandes WO2007109441, WO2012149192 et WO2010076388 concernant les endoglucanases, les demandes WO2010029259, WO2010135836 ou WO2010022518 concernant les beta-glucosidases, ou encore les demandes WO12135659, WO12149344 concernant les polysaccharides mono-oxygénases.

Les enzymes hydrolysant la biomasse lignocellulosique sont classées dans le système CAZy (Cantarel, B. L., Coutinho, P. M., Rancurel, C., Bernard, T., Lombard, V., & Henrissat, B. (2009). The Carbohydrate-Active EnZymes database (CAZy): an expert resource for Glycogenomics. *Nucleic acids research*, 37, D233–8) sur des critères principalement structuraux. Les exoglucanases peuvent appartenir aux familles GH 6, 7, 9, 48, et 74.

Pour qu'une hydrolyse de la biomasse lignocellulosique soit efficace et économiquement rentable, le mélange enzymatique doit comporter des proportions équilibrées d'enzymes ayant des activités enzymatiques diverses, entre autres, mais non exclusivement, du type exoglucanases, endoglucanases, xylanases et beta-glucosidases. A titre d'exemple, dans les mélanges natifs de *Trichoderma reesei* on constate généralement la présence de 60-70% d'exoglucanases, 15-20% d'endoglucanases, quelques pourcentages d'hémicellulases et environ 5-10% de beta-glucosidases. Ce mélange convient pour hydrolyser la majorité des substrats prétraités (ex. type paille de blé explosée à la vapeur en conditions acides) avec des rendements acceptables. La proportion déjà importante des exoglucanases dans le mélange indique qu'il sera

difficile d'augmenter la quantité de ces enzymes sans pénaliser les autres activités. Le génome de *Trichoderma reesei* comporte deux exoglucanases, l'une issue de la famille 6 (CBH2, cel6a) et l'autre issue de la famille 7 (CBH1, Cel7a). Elles hydrolysent en cellobiose respectivement les extrémités non réductrices (EC3.2.1.176) et réductrices (EC3.2.1.91) de la cellulose.

L'hydrolyse et la fermentation peuvent être réalisées suivant différents schémas. Le plus courant consiste en une hydrolyse et une fermentation séparées (SHF – Separate Hydrolysis and Fermentation). Cette méthode permet d'optimiser chaque étape par le maintien des conditions optimales de réaction. Cette fermentation s'effectue de manière extemporanée, à une température comprise entre environ 28°C et environ 30°C, tandis que l'hydrolyse a lieu généralement à une température d'au moins 45°C. Cependant, en SHF, les sucres libérés en fin de réaction sont présents à très forte concentration et entraînent une inhibition des enzymes, ralentissant l'efficacité du procédé. Pour éviter ces inconvénients, un autre type de procédé peut être envisagé. En SSF, les deux étapes (hydrolyse et fermentation des hexoses) ont lieu de manière simultanée, empêchant l'accumulation des sucres à des concentrations inhibitrices pour les enzymes. Les coûts d'investissement sont également réduits grâce à l'utilisation d'un seul réacteur. Le taux d'hydrolyse est plus élevé suite à l'absence d'inhibition car les sucres libérés sont utilisés immédiatement pour la fermentation en éthanol. Dans cette méthode, la température du réacteur constitue nécessairement un compromis entre les températures optimales d'hydrolyse et de fermentation, typiquement entre environ 30°C et environ 35°C. Cependant, à une telle température, l'activité des enzymes cellulolytiques est diminuée de 30% environ.

La SSF permet également l'expression d'enzymes dégradant la cellulose dans l'organisme fermentant les sucres, ce qui permet de limiter, ou dans un cas extrême de supprimer le recours aux enzymes produites lors d'une étape séparée.

En conséquence, l'obtention d'enzymes maintenant une activité exoglucanase efficace aux températures optimales d'hydrolyse et de fermentation (soit entre 30°C et 50°C) tout en gardant la proportion de l'ensemble des enzymes du mélange serait un gain significatif pour le procédé de conversion de biomasse lignocellulosique en biocarburant.

Les inventeurs ont développé un polypeptide ayant une activité exoglucanase améliorée, notamment par rapport à l'activité exoglucanase de la protéine de référence CBH2 de séquence SEQ ID NO :2. CBH2 correspond à l'exoglucanase 2 de *Trichoderma reesei*.

5

Dans cette optique, les déposants, ont eu le grand mérite de trouver, après de nombreuses recherches, un polypeptide isolé ou purifié ayant une activité exoglucanase améliorée par rapport à l'activité exoglucanase de la protéine de référence CBH2 (SEQ ID NO :2).

10

L'invention concerne donc un polypeptide choisi dans le groupe consistant en :

- i. une séquence d'acides aminés choisie parmi SEQ ID NO :4, SEQ ID NO :6, SEQ ID NO :8, SEQ ID NO :10, SEQ ID NO :12, SEQ ID NO :14, SEQ ID NO :16, SEQ ID NO :18, SEQ ID NO :20, SEQ ID NO :22, SEQ ID NO :24, SEQ ID NO :26 et SEQ ID NO :28 ; et
- ii. une séquence d'acides aminés présentant un pourcentage de résidus identiques par rapport à la séquence SEQ ID NO :4, SEQ ID NO :6, SEQ ID NO :8, SEQ ID NO :10, SEQ ID NO :12, SEQ ID NO :14, SEQ ID NO :16, SEQ ID NO :18, SEQ ID NO :20, SEQ ID NO :22, SEQ ID NO :24, SEQ ID NO :26 et SEQ ID NO :28, (pourcentage d'identité) d'au moins 70%, préférentiellement d'au moins 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98% ou 99%.

15

20

25

De préférence, le polypeptide tel que décrit précédemment est caractérisé en ce que son expression dans un organisme fermentaire est au moins égale à l'expression de la protéine de référence CBH2 (SEQ ID NO :2).

30

Selon l'invention, le pourcentage d'identité d'une séquence donnée par rapport à SEQ ID NO :4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26 ou 28 correspond au nombre de résidus identiques entre cette séquence donnée et SEQ ID NO :4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26 ou 28 divisé par le nombre de résidus dans SEQ ID NO :4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26 ou 28. Lorsqu'on utilise la base de données GenomeQuest, ledit pourcentage d'identité par rapport à la longueur de SEQ ID NO :4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26 ou 28 correspond au pourcentage d'identité d'Interrogation (% id

Query), où Interrogation correspond à la séquence SEQ ID NO :4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26 ou 28.

Dans un mode de réalisation préféré, le polypeptide de l'invention a une activité  
 5 exoglucanase améliorée d'au moins 10%, préférentiellement d'au moins 20%,  
 préférentiellement d'au moins 30%, encore plus préférentiellement d'au moins 40%, à  
 une température d'environ 35°C et/ou d'environ 50°C, par rapport à l'activité  
 exoglucanase du polypeptide CBH2 de séquence d'acides aminés SEQ ID N°2.

10 L'homme du métier pourra par exemple déterminer l'augmentation ou autrement  
 dit l'amélioration de l'activité enzymatique soit à l'aide d'un substrat comme la  
 cellulose Avicel®, la cellulose PASC ou avec un substrat chromogénique (p-  
 Nitrophenyl glycoside), par exemple le pNP lactose. L'activité enzymatique sera  
 respectivement révélée par dosage colorimétrique des sucres réducteurs ou bien du  
 15 nitrophénol libérés.

Un exemple de protocole, que l'homme du métier pourra utiliser pour  
 déterminer si un polypeptide selon l'invention présente une activité enzymatique  
 améliorée par rapport à celle de la protéine de référence CBH2 (SEQ ID NO :2), est le  
 20 suivant :

- préparation d'une culture stock de *Y. lipolytica* exprimant une enzyme  
 recombinante selon l'invention pendant toute la nuit à 28°C ;
- ensemencement d'un milieu d'expression avec un volume de culture stock  
 permettant d'avoir une densité optique à 600 nm égale à 0.2 au début de la  
 25 culture ;
- culture desdites cellules à 28°C pendant 96 heures ;
- centrifugation à 8000 rpm pendant 5 minutes ;
- incubation de 100 µL de surnageant avec 100 µL de tampon citrate  
 phosphate 0.1 M pH 6 contenant 1 % de cellodextrines (CD) réduites  
 30 pendant 4 heures à 35°C et 50°C ;
- prélèvement de 100 µL de réaction ;
- ajout de 100 µL de réactif DNS ;
- incubation 5 minutes à 100°C ;
- incubation 3 minutes sur la glace ;

- centrifugation 10 minutes à 3000 rpm ;
- lecture de la DO à 540 nm sur 150 µL.

L'invention a également pour objet, un acide nucléique purifié ou isolé codant au moins un polypeptide tel que décrit précédemment. Le TABLEAU 1 ci-dessous comprend les identifications des séquences nucléiques et peptidiques pour le gène de référence CBH2 de *T. reesei* , les exoglucanases putatives de *Nectria haematococca* (NH) et de *Giberella zeae* (GZ), ainsi que pour les polypeptides et polynucléotides de l'invention.

10

**TABLEAU 1**

<b>Clones</b>	<b>Acide nucléique</b>	<b>Polypeptide</b>
CBH2 (sauvage)	SEQ ID NO :1	SEQ ID NO :2
35B7	SEQ ID NO :3	SEQ ID NO :4
95B7	SEQ ID NO :5	SEQ ID NO :6
100F11	SEQ ID NO :7	SEQ ID NO :8
139F12	SEQ ID NO :9	SEQ ID NO :10
157B11	SEQ ID NO :11	SEQ ID NO :12
161A1	SEQ ID NO :13	SED ID NO :14
161C12	SEQ ID NO :15	SED ID NO :16
189H8	SEQ ID NO :17	SEQ ID NO :18
196D9	SEQ ID NO :19	SEQ ID NO :20
198E11	SEQ ID NO :21	SEQ ID NO :22
251B4	SEQ ID NO :23	SEQ ID NO :24
251C4	SEQ ID NO :25	SEQ ID NO :26
382A2	SEQ ID NO :27	SED ID NO :28
Gène GZ	SEQ ID NO :29	SEQ ID NO :30
Gène NH-7	SEQ ID NO :31	SED ID NO :32

L'invention a également pour objet un acide nucléique purifié ou isolé codant au moins un polypeptide tel que décrit précédemment.

15

De préférence, ledit acide nucléique purifié ou isolé peut être choisi parmi les séquences suivantes: SEQ ID NO :3, SEQ ID NO :5, SEQ ID NO :7, SEQ ID NO :9, SEQ ID NO :11; SEQ ID NO :13, SEQ ID NO :15, SEQ ID NO :17, SEQ ID NO :19, SEQ ID NO :21, SEQ ID NO :23, SEQ ID NO :25 et SEQ ID NO :27.

5

Selon l'invention, l'acide nucléique tel que décrit précédemment pourra être lié opérationnellement à un promoteur, un terminateur ou toute autre séquence nécessaire à son expression dans une cellule hôte.

10

L'invention porte également sur un vecteur comprenant au moins un acide nucléique tel que décrit précédemment.

15

Selon l'invention, on entend par « vecteur » toute séquence d'ADN dans laquelle il est possible d'insérer des fragments d'acide nucléique étranger, les vecteurs permettant d'introduire de l'ADN étranger dans une cellule hôte. On peut citer de manière non-exhaustive comme vecteurs : les plasmides, les cosmides, les chromosomes artificiels de levures (YAC), les chromosomes artificiels de bactéries (BAC), les chromosomes artificiels dérivés du bactériophage P1 (PAC) ou les vecteurs dérivés de virus.

20

Le vecteur selon l'invention pourra également porter un marqueur de sélection. On entend par « marqueur de sélection » un gène dont l'expression confère aux cellules qui le contiennent une caractéristique permettant de les sélectionner. Il s'agit par exemple d'un gène de résistance aux antibiotiques.

25

L'invention a également pour objet une cellule hôte isolée comprenant soit au moins l'un des polypeptides tels que décrit précédemment, soit au moins l'un des acides nucléiques tels que décrit précédemment soit au moins l'un des vecteurs tels que décrits précédemment.

30

L'homme du métier pourra introduire l'un des polypeptides, l'un des acides nucléiques ou l'un des vecteurs tels que décrits précédemment dans la cellule hôte par des méthodes conventionnelles bien connues. Par exemple, on peut citer le traitement au chlorure de calcium, l'électroporation, l'utilisation d'un pistolet à particules.



Selon un mode de réalisation, l'homme du métier pourra introduire dans la cellule hôte et par des méthodes conventionnelles plusieurs copies d'un acide nucléique codant un polypeptide ayant une activité exoglucanase améliorée selon l'invention.

5

Selon un mode de réalisation, la cellule hôte isolée telle que décrite précédemment est choisie parmi *Trichoderma*, *Aspergillus*, *Neurospora*, *Humicola*, *Myceliophthora*, *Chrysosporium*, *Penicillium*, *Fusarium*, *Thermomonospora*, *Bacillus*, *Pseudomonas*, *Escherichia*, *Clostridium*, *Cellulomonas*, *Streptomyces*, *Yarrowia*, *Pichia* et *Saccharomyces*.

10

Selon un mode de réalisation préféré, la cellule hôte isolée telle que décrite précédemment est choisie parmi *Trichoderma reesei*, *Trichoderma viridae*, *Trichoderma koningii*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus nidulans*, *Aspergillus wentii*, *Aspergillus oryzae*, *Aspergillus phoenicis*, *Myceliophthora thermopila*, *Chrysosporium lucknowense*, *Neurospora crassa*, *Humicola grisae*, *Penicillium pinophilum*, *Penicillium oxalicum*, *Escherichia coli*, *Clostridium acetobutylicum*, *Clostridium saccharolyticum*, *Clostridium benjerinckii*, *Clostridium butylicum*, *Pichia pastoris*, *Yarrowia lipolytica* et *Saccharomyces cerevisiae*.

15

Selon un mode de réalisation préféré, la cellule hôte isolée telle que décrite précédemment est choisie parmi *Trichoderma reesei* et *Saccharomyces cerevisiae*.

20

L'invention a également pour objet l'utilisation de l'un quelconque des polypeptides décrits précédemment pour l'hydrolyse de la cellulose.

L'invention a également pour objet, l'utilisation de l'un quelconque des polypeptides décrits précédemment pour la production de biocarburant.

25

Selon l'invention, le terme biocarburant peut être défini comme étant tout produit issu de la transformation de la biomasse et pouvant être utilisé à des fins énergétiques. D'une part et sans vouloir se limiter, on peut citer à titre d'exemple des biogaz, des produits pouvant être incorporés (éventuellement après transformation ultérieure) à un carburant ou être un carburant à part entière, tels que des alcools

30

(l'éthanol, le butanol et/ou l'isopropanol selon le type d'organisme fermentaire utilisé), des solvants (acétone), des acides (butyrique), des lipides et leurs dérivés (acides gras à courtes ou longues chaînes, esters d'acides gras), ainsi que l'hydrogène.

5 De manière préférée, le biocarburant selon l'invention est un alcool, par exemple l'éthanol, le butanol et/ou l'isopropanol. Plus préférentiellement, le biocarburant selon l'invention est l'éthanol.

Dans un autre mode de réalisation, le biocarburant est du biogaz.

10

Dans un autre mode de réalisation, le produit est une molécule intéressant l'industrie chimique, comme par exemple, un autre alcool tel que le 1,2-propane diol, le 1,3-propane diol, le 1,4-butane diol, le 2,3-butane diol, des acides organiques comme l'acide acétique, propionique, acrylique, butyrique, succinique, malique, fumarique, 15 citrique, itaconique, ou des hydroxyacides comme l'acide glycolique, hydroxypropionique, ou lactique.

On décrit ci-dessous un mode de réalisation de production d'un cocktail enzymatique utile pour l'hydrolyse de la lignocellulose.

20

Les souches de champignons filamenteux, de préférence *Trichoderma*, plus préférentiellement *T. reesei*, capables d'exprimer au moins un polypeptide selon l'invention sont cultivées en fermenteurs, en présence d'un substrat carboné, tel que le lactose ou le glucose, choisi pour la croissance du microorganisme. Dans un mode de 25 réalisation, ce substrat carboné, selon sa nature, est introduit dans le fermenteur avant stérilisation ou est stérilisé séparément et introduit dans le fermenteur après stérilisation de ce dernier pour obtenir une concentration initiale de 20 à 35 g / L.

Une solution aqueuse contenant le substrat choisi pour la production des enzymes est ensuite ajoutée. Une composition enzymatique agissant sur la biomasse 30 lignocellulosique produite par les champignons est enfin récupérée par filtration du milieu de culture. Dans cette composition, on retrouve notamment, la beta-glucosidase, l'endoglucanase et l'exoglucanase selon l'invention.

Dans un mode de réalisation, la solution aqueuse contenant le substrat choisi pour la production des enzymes est préparée à la concentration de 200-250 g / L. Cette solution contient en outre de préférence un substrat inducteur tel que le lactose. Cette solution aqueuse est injectée après l'épuisement du substrat carboné initial de façon à  
5 apporter une quantité optimisée, comprise entre 35 et 45 mg / g de cellules ("fed batch"). Pendant cette phase de "fed batch", la concentration résiduelle en sucre dans le milieu de culture est inférieure à 1 g / L et les enzymes agissant sur la biomasse lignocellulosique sont sécrétées par le champignon. Ces dernières peuvent être récupérées par filtration du milieu de culture.

10

L'invention a pour objet une composition enzymatique apte à agir sur la biomasse lignocellulosique, ladite composition enzymatique étant produite par des champignons filamenteux et comprenant au moins un polypeptide ayant une activité exoglucanase améliorée par rapport à l'activité exoglucanase de la protéine de référence  
15 CBH2. Par « champignons filamenteux », on entend notamment *Trichoderma*, plus préférentiellement *T. reesei*.

Enfin, l'invention a pour objet un procédé de production de biocarburant à partir de la biomasse comprenant les étapes successives suivantes :

20

- on met en suspension en phase aqueuse la biomasse à hydrolyser;
- on hydrolyse la biomasse lignocellulosique en présence d'une composition enzymatique telle que décrite précédemment de manière à produire un hydrolysats contenant du glucose;
- on fermente en présence d'un organisme fermentaire le glucose de l'hydrolysats  
25 de manière à produire un moût de fermentation;
- on sépare le biocarburant du moût de fermentation.

Dans un mode de réalisation, la biomasse à hydrolyser est mise en suspension en phase aqueuse à raison de 6 à 40 % de matière sèche, de préférence 20 à 30 %. Le pH  
30 est ajusté entre 4 et 5,5, de préférence entre 4,8 et 5,2 et la température entre 40°C et 60°C, de préférence entre 45°C et 50°C. La réaction d'hydrolyse est démarrée par l'ajout de la composition enzymatique agissant sur la biomasse lignocellulosique ; la quantité habituellement utilisée est de 10 à 30 mg de protéines excrétées par gramme de substrat prétraité ou moins. La réaction dure généralement de 15 à 48 heures. La

réaction est suivie par dosage des sucres libérés, notamment le glucose. La solution de sucres est séparée de la fraction solide non hydrolysée, essentiellement constituée de lignine, par filtration ou centrifugation et ensuite traitée dans une unité de fermentation.

5           Après l'étape de fermentation, le biocarburant est séparé du moût de fermentation par exemple par distillation.

Un autre objet de l'invention est un procédé de production de biocarburant à partir de la biomasse, caractérisé en ce qu'il comprend les étapes successives suivantes :

- 10           - on met en suspension en phase aqueuse la biomasse à hydrolyser ;  
              - on ajoute simultanément à la suspension une composition enzymatique agissant sur la biomasse lignocellulosique telle que définie précédemment et un organisme fermentaire et on fermente le mélange de manière à produire un moût de fermentation ;  
15           - on sépare le biocarburant du moût de fermentation.

De préférence, la composition enzymatique et l'organisme fermentaire sont ajoutés simultanément puis incubés à une température comprise entre 30°C et 35°C pour produire un moût de fermentation.

20           Selon ce mode de réalisation, la cellulose présente dans la biomasse est convertie en glucose, et en même temps, dans le même réacteur, l'organisme fermentaire (par exemple une levure) convertit le glucose en produit final selon un procédé de SSF (Simultaneous Saccharification and Fermentation) connu de l'homme du métier. Selon  
25           les capacités métaboliques et hydrolytiques de l'organisme fermentaire, le bon déroulement de l'opération peut nécessiter l'addition d'une quantité plus ou moins importante de mélange cellulolytique exogène.

30           Dans un autre mode de réalisation, l'organisme fermentaire produit le polypeptide objet de l'invention par sécrétion ou en surface de sa cellule, éventuellement conjointement à d'autres enzymes agissant sur la biomasse lignocellulosique, limitant ou supprimant ainsi le besoin en enzymes produites par le champignon filamenteux. De préférence, l'organisme fermentaire est une cellule hôte telle que décrite précédemment.

De préférence, les cellules hôtes avec la composition enzymatique et/ou l'organisme fermentaire, sont ajoutés puis incubés à une température comprise entre 30°C et 35°C pour produire un moût de fermentation.

5 L'utilisation du polypeptide présentant une meilleure activité exoglucanase selon la présente invention présente ainsi l'avantage d'obtenir un meilleur rendement de production de glucose tout en employant moins d'enzyme qu'auparavant, ce qui présente également un avantage économique.

10 D'autres aspects, objets, avantages et caractéristiques de l'invention, seront présentés à la lecture de la description non restrictive qui suit et qui décrit des modes de réalisation préférés de l'invention donnés par le biais d'exemples et des figures.

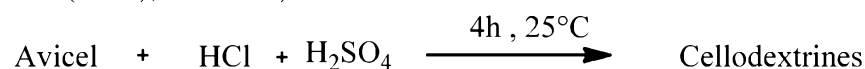
La Figure 1 est un spectre de masse MALDI-TOF représentant les cellodextrines  
15 DP3 à DP11 utilisées pour le criblage.

## **EXEMPLES**

### **EXEMPLE 1 : Préparation de cellodextrines réduites (DP 3-11)**

20

**1-Hydrolyse de la cellulose** (Adapté de Y-H. Percival Zhang, L. R. Lynd Analytical Biochemistry 322 (2003), 225-232.)



25 20 g de cellulose (Avicel. CAS Number 9004-34-6, Sigma-Aldrich Saint-Quentin Fallavier) sont ajoutés par portions et sous forte agitation à 160 mL d'une solution refroidie à 0°C d'acide chlorhydrique. De l'acide sulfurique, préalablement refroidi, est ajouté à la solution en plusieurs fois (4 x 10 mL). La réaction est maintenue sous agitation pendant 4 heures à 25°C avant d'être versée dans 1.8 L d'acétone  
30 refroidie à -20°C. Après 2 heures d'agitation, le précipité est filtré, repris dans 400 mL d'acétone refroidie puis filtré à nouveau. Le solide est alors repris dans 600 mL d'eau, puis agité pendant une nuit pour solubiliser les cellodextrines. Après filtration du solide, la fraction soluble contenant les cellodextrines est neutralisée avec 300 g de résine Amberlite IRA 400 OH<sup>-</sup> puis lyophilisée. Le lyophilisat est ensuite re-suspendu dans

500 mL de méthanol en présence d'ultra-sons pendant 30 minutes pour solubiliser les sucres de bas poids moléculaire avant d'être filtré puis lyophilisé à nouveau pour conduire à 6.8 g de cellodextrines de DP 3-11.

5 Pour le criblage, il a été choisi de travailler avec des substrats de plus haut poids moléculaire possible pour mimer au mieux la structure de la cellulose. Mais, les cellodextrines de haut poids moléculaire ne sont pas solubles, ceci empêchant une bonne reproductibilité des tests.

10 Une gamme de cellodextrines de DP 5-7 a donc été choisie, ce qui représente un bon compromis entre le haut poids moléculaire nécessaire et la solubilité des cellodextrines.

15 La Figure 1 présente un spectre de masse MALDI-TOF typiquement obtenu selon le procédé décrit ci-dessus.

La Figure 1 montre que les oligosaccharides isolés sont majoritairement de DP 5-7.

20

## **2-Réduction des cellodextrines**

25 400 mg de borohydrure de sodium sont ajoutés à 2 g de cellodextrines DP 3-11 dilués dans 120 mL d'eau. Après 3 heures sous agitation à température ambiante, la solution est neutralisée par addition de résine Amberlite H<sup>+</sup> IR 120, filtrée, puis lyophilisée, pour conduire à 2 g de cellodextrines réduites de manière quantitative. (C. Schou, G. Rasmussen, M-B. Kaltoft, B. Henrissat, M. Schulein Eur. J. Biochem. 217, 947-953 (1993)).

30 Un dosage au BCA (acide bicinchoninique) des cellodextrines isolées permet de vérifier la réduction totale des extrémités réductrices (Y.-H. Percival Zhang, L. R. Lynd Biomacromolecules 2005, 6, 1510-1515).

## **EXEMPLE 2 : évolution par L-shuffling**

La séquence du gène de la cellobiohydrolase 2 de *Trichoderma reesei* (SEQ ID NO :1) a été soumise à un tour de L-shuffling selon le procédé breveté décrit dans le brevet EP1104457 avec les gènes d'une exoglucanase putative de *Giberella zeae* PH-1 (SEQ ID NO :29) et d'une protéine hypothétique NECHADRAFT\_73991 de *Nectria haematococca* mpVI (SEQ ID NO :31) présentant respectivement 63% et 69% d'homologie avec le gène parental CBH2 (SEQ ID NO :1). La séquence nucléique codant le peptide signal (SEQ ID NO :33) a été déléetée lors du clonage, et remplacée par celle de la levure, de séquence SEQ ID NO :34 (séquence du peptide signal correspondant : SEQ ID NO :35).

### **1-Criblage à haut débit**

Un test de criblage à haut débit a été mis au point afin de sélectionner les meilleurs clones issus du L-shuffling, c'est-à-dire ceux présentant au moins 20% d'amélioration de l'activité cellobiohydrolase par rapport à l'enzyme de référence CBH2 (SEQ ID NO :2).

Le test de criblage à haut débit a été réalisé selon les étapes suivantes :

- isolement sur gélose des clones de *Y. lipolytica* exprimant les variants de L-shuffling de l'enzyme selon l'invention et mise en pré-cultures en milieu YNBcasa (yeast nitrogen base 1.7 g / L, NH<sub>4</sub>Cl 10 g / L, glucose 10 g / L, casamino acids 2 g / L, pH7) desdites colonies pendant 36 heures à 28°C ;
- inoculation d'un milieu YTD (extrait de levure 10 g / L, tryptone 20 g / L, glucose 2.5 g / L, pH 6.8) additionné de tétracycline à 12.5 µg / mL à 5% avec la pré-culture puis incubation 20 heures à 28°C ;
- inoculation du milieu d'expression contenant l'inducteur (acide oléique) à raison de 20 g / L à 10% avec la culture précédente puis incubation 96 heures à 28°C ;
- centrifugation 5 minutes à 1500 rpm ;
- prélèvement de 100 µL de surnageant ;
- ajout de 100 µL de CD réduites à 1 g / L dans du tampon citrate phosphate 0.1 M à pH 6 ;
- incubation 24 heures à 35°C ;

- centrifugation pendant 5 minutes à 2500 rpm ;
  - prélèvement de 80 µL de surnageant ;
  - ajout de 80 µL de réactif DNS ;
  - incubation 12 minutes à 105°C puis 5 minutes sur la glace ;
- 5        - lecture de la densité optique (DO) à 540 nm sur 120 µL.

Dans ces conditions de criblage, une amélioration de l'activité cellobiohydrolase (augmentation de la DO à 540 nm) par rapport à l'enzyme de référence CBH2 (SEQ ID NO :2) a été trouvée dans plusieurs clones. Parmi ces clones, on peut citer les clones 35B7 , 95B7, 100F11, 139F12, 157B11, 161A1, 161C12, 189H8, 196D9, 198E11, 10 251B4, 251C4 et 382A2, codant respectivement pour les enzymes SEQ ID NO :4, SEQ ID NO :6, SEQ ID NO :8, SEQ ID NO :10, SEQ ID NO :12, SEQ ID NO :14, SEQ ID NO :16, SEQ ID NO :18, SEQ ID NO :20, SEQ ID NO :22, SEQ ID NO :24, SEQ ID NO :26 et SEQ ID NO :28.

## 15        **2-Détermination de l'amélioration de l'activité cellobiohydrolase**

### 2-1/ **Sur le substrat cellodextrines réduites**

Afin d'estimer le kcat relatif des variants sélectionnés au premier tour de L-shuffling par rapport à l'enzyme de référence CBH2 (SEQ ID NO :2), on procède de la 20 façon suivante :

- préparation d'une culture stock de *Y. lipolytica* exprimant une enzyme recombinante selon l'invention pendant toute la nuit à 28°C ;
- ensemencement d'un milieu d'expression avec un volume de culture stock 25 permettant d'avoir une densité optique à 600 nm égale à 0.2 au début de la culture ;
- culture desdites cellules à 28°C pendant 96 heures ;
- centrifugation à 8000 rpm pendant 5 minutes ;
- incubation de 100 µL de surnageant avec 100 µL de tampon citrate 30 phosphate 0.1 M pH 6 contenant 1 % de CD réduites pendant 4 heures à 35°C et 50°C ;
- prélèvement de 100 µL de réaction ;
- ajout de 100 µL de réactif DNS ;
- incubation 5 minutes à 100°C ;



- incubation 3 minutes sur la glace ;
- centrifugation 10 minutes à 3000 rpm ;
- lecture de la densité optique à 540 nm sur 150  $\mu$ L.

Selon l'invention, le calcul des kcat est fait de la façon suivante :

- 5
- tracé de la courbe des DO à 540 nm en fonction du volume de surnageant de culture dans le test ;
  - soustraction de la valeur du témoin négatif ;
  - division par le coefficient de la gamme étalon de glucose (différentes quantités de glucose sont révélées avec le DNS) ;
- 10
- division par le temps de réaction (240 minutes).

Le tableau 2 présente la valeur des kcat ainsi que les facteurs d'amélioration obtenus pour les clones 35B7, 95B7, 100F11, 139F12, 157B11, 161A1, 161C12, 189H8, 196D9, 198E11, 251B4, 251C4 et 382A2 codant respectivement les enzymes SEQ ID NO :4, SEQ ID NO :6, SEQ ID NO :8, SEQ ID NO :10, SEQ ID NO :12, SEQ ID NO :14, SEQ ID NO :16, SEQ ID NO :18, SEQ ID NO :20, SEQ ID NO :22, SEQ ID NO :24, SEQ ID NO :26 et SEQ ID NO :28 par rapport à la protéine de référence CBH2 (SEQ ID NO :2) dans ces conditions expérimentales.

**TABLEAU 2 : amélioration de l'activité cellobiohydrolase sur CD réduites**

	Clone	35°C		50°C	
		Kcat ( $\text{min}^{-1}$ )	Facteur amélioration	Kcat ( $\text{min}^{-1}$ )	Facteur amélioration
<b>Clones du premier tour</b>	<b>35B7</b>	0,166	3,8	0,2345	1,6
	<b>95B7</b>	0,287	6,6	0,715	4,8
	<b>100F11</b>	0,0508	1,2	0,1375	0,9
	<b>139F12</b>	0,1719	3,9	0,2328	1,6
	<b>157B11</b>	0,113	2,6	0,2061	1,4
	<b>161A1</b>	0,0577	1,3	0,1175	0,8
	<b>161C12</b>	0,1086	2,5	0,2162	1,4
	<b>189H8</b>	0,0872	2,0	0,1792	1,2
	<b>196D9</b>	0,1055	2,4	0,1969	1,3
	<b>198E11</b>	0,1218	2,8	0,1757	1,2
	<b>251B4</b>	0,0495	1,1	0,0865	0,6
	<b>251C4</b>	0,0623	1,4	0,1315	0,9
<b>382A2</b>	0,315	7,2	0,552	3,7	
<b>Protéine de référence</b>	<b>cbh2</b>	0,0436	1	0,1501	1

Les résultats montrent une amélioration d'activité enzymatique par rapport à l'enzyme de référence CBH2 (SEQ ID No :2) pour les clones 35B7, 95B7, 100F11, 139F12, 157B11, 161A1, 161C12, 189H8, 196D9, 198E11, 251B4, 251C4 et 382A2 codant respectivement pour les enzymes SEQ ID NO :4, SEQ ID NO :6, SEQ ID NO :8, SEQ ID NO :10, SEQ ID NO :12, SEQ ID NO :14, SEQ ID NO :16, SEQ ID NO :18, SEQ ID NO :20, SEQ ID NO :22, SEQ ID NO :24, SEQ ID NO :26 et SEQ ID NO :28 que ce soit à 35°C ou à 50°C.

### 2-2/ Sur le substrat Avicel

L'amélioration d'activité des clones 35B7, 95B7, 100F11, 139F12, 157B11, 161A1, 161C12, 189H8, 196D9, 198E11, 251B4, 251C4 et 382A2 codant respectivement pour les enzymes SEQ ID NO :4, SEQ ID NO :6, SEQ ID NO :8, SEQ ID NO :10, SEQ ID NO :12, SEQ ID NO :14, SEQ ID NO :16, SEQ ID NO :18, SEQ ID NO :20, SEQ ID NO :22, SEQ ID NO :24, SEQ ID NO :26 et SEQ ID NO :28 a ensuite été confirmée sur un second substrat : Avicel.

La détermination de l'amélioration de l'activité sur ce substrat est effectuée en mesure en point final selon le protocole suivant :

- 20 - préparation d'une culture stock de *Y. lipolytica* exprimant une enzyme recombinante selon l'invention pendant toute la nuit à 28°C ;
- ensemencement d'un milieu d'expression avec un volume de culture stock permettant d'avoir une densité optique à 600 nm égale à 0.2 au début de la culture ;
- 25 - culture des dites cellules à 28°C pendant 96 heures ;
- centrifugation à 8000 rpm pendant 5 minutes ;
- incubation de 100 µL de surnageant avec 100 µL de tampon citrate phosphate 0.1 M pH 6 contenant 1 % d'Avicel pendant 18 heures à 35 et 50°C ;
- 30 - prélèvement de 100 µL de réaction ;
- ajout de 100 µL de réactif DNS ;
- incubation 5 minutes à 100°C ;
- incubation 3 minutes sur la glace ;
- centrifugation 10 minutes à 3000 rpm ;

- lecture de la densité optique à 540 nm sur 150  $\mu$ L.

Le tableau 3 présente la valeur des DO à 540 nm (après soustraction de la valeur du témoin négatif) ainsi que le facteur d'amélioration obtenus pour les clones 35B7, 95B7, 100F11, 139F12, 157B11, 161A1, 161C12, 189H8, 196D9, 198E11, 251B4, 251C4 et 382A2 dans ces conditions expérimentales.

**TABLEAU 3 : amélioration de l'activité cellobiohydrolase sur Avicel**

	Clone	35°C		50°C	
		Delta DO 540 nm	Facteur amélioration	Delta DO 540 nm	Facteur amélioration
Clones du premier tour	35B7	0,0617	1,0	0,0948	0,8
	95B7	0,0396	0,6	0,0555	0,4
	100F11	0,038	0,6	0,0159	0,1
	139F12	0,06	0,9	0,0365	0,3
	157B11	0,0456	0,7	0,0319	0,3
	161A1	0,0508	0,8	0,0237	0,2
	161C12	0,0564	0,9	0,0595	0,5
	189H8	0,0676	1,0	0,0573	0,5
	196D9	0,0565	0,9	0,0874	0,7
	198E11	0,0867	1,3	0,0546	0,4
	251B4	0,0765	1,2	0,0622	0,5
	251C4	0,063	1,0	0,0889	0,7
382A2	0,2476	3,8	0,2256	1,8	
Protéine de référence	cbh2	0,0644	1	0,1252	1

10

Les résultats du tableau 3 montrent une amélioration de l'activité enzymatique par rapport à l'enzyme de référence CBH2 (SEQ ID No :2) à 35°C pour les clones 198E11 et 251B4 (respectivement SEQ ID No :22 et 24) ainsi qu'une amélioration de l'activité enzymatique par rapport à l'enzyme de référence CBH2 (SEQ ID No :2) à 35°C et à 50°C pour le clone 382A2 (SEQ ID No :28).

## REVENDICATIONS

1. Polypeptide isolé ou purifié caractérisé en ce qu'il a une activité exoglucanase améliorée par rapport à l'activité exoglucanase de la protéine de référence CBH2 de séquence SEQ ID NO : 2, ledit polypeptide étant la séquence d'acides aminés de SEQ ID NO : 4.
2. Acide nucléique purifié ou isolé, caractérisé en ce qu'il code au moins un polypeptide selon la revendication 1.
3. Acide nucléique purifié ou isolé selon la revendication 2, ledit acide nucléique étant la séquence de SEQ ID NO : 3.
4. Vecteur caractérisé en ce qu'il comprend au moins un acide nucléique selon l'une des revendications 2 ou 3.
5. Cellule hôte isolée caractérisée en ce qu'elle comprend au moins un polypeptide selon la revendication 1, ou au moins un acide nucléique selon l'une des revendications 2 ou 3, ou au moins un vecteur selon la revendication 4.
6. Cellule hôte isolée selon la revendication 5, caractérisée en ce qu'elle est choisie parmi *Trichoderma*, *Aspergillus*, *Neurospora*, *Humicola*, *Penicillium*, *Fusarium*, *Thermomonospora*, *Myceliophthora*, *Chrysosporium*, *Bacillus*, *Pseudomonas*, *Escherichia*, *Clostridium*, *Cellulomonas*, *Streptomyces*, *Yarrowia*, *Pichia* et *Saccharomyces*.
7. Cellule hôte isolée selon l'une des revendications 5 ou 6, caractérisée en ce qu'elle est choisie parmi *Trichoderma reesei*, *Trichoderma viridae*, *Trichoderma koningii*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus nidulans*, *Aspergillus wentii*, *Aspergillus oryzae*, *Aspergillus phoenicis*, *Neurospora crassa*, *Humicola grisae*, *Myceliophthora thermopila*, *Chrysosporium lucknowense*, *Penicillium pinophilum*, *Penicillium oxalicum*, *Escherichia coli*, *Clostridium acetobutylicum*, *Clostridium saccharolyticum*, *Clostridium benjerinckii*, *Clostridium butylicum*, *Pichia pastoris*, *Yarrowia lipolytica* et *Saccharomyces cerevisiae*.

8. Utilisation dudit polypeptide selon la revendication 1 pour l'hydrolyse de la cellulose.
9. Utilisation dudit polypeptide selon la revendication 1 pour la production de biocarburant.
10. Composition enzymatique apte à agir sur la biomasse lignocellulosique, ladite composition enzymatique étant produite par des champignons filamenteux et comprenant au moins un polypeptide selon la revendication 1.
11. Procédé de production de biocarburant à partir de la biomasse lignocellulosique, caractérisé en ce qu'il comprend les étapes successives suivantes :
  - on met en suspension en phase aqueuse la biomasse à hydrolyser ;
  - on hydrolyse la biomasse en présence d'une composition enzymatique selon la revendication 10 la biomasse lignocellulosique de manière à produire un hydrolysât contenant du glucose ;
  - on fermente en présence d'un organisme fermentaire le glucose de l'hydrolysât de manière à produire un moût de fermentation ;
  - on sépare le biocarburant du moût de fermentation.
12. Procédé de production de biocarburant à partir de la biomasse, caractérisé en ce qu'il comprend les étapes successives suivantes :
  - on met en suspension en phase aqueuse la biomasse à hydrolyser ;
  - on ajoute simultanément à la suspension une composition enzymatique selon la revendication 10 et un organisme fermentaire et on fermente le mélange de manière à produire un moût de fermentation ;
  - on sépare le biocarburant du moût de fermentation.
13. Procédé selon l'une des revendications 11 ou 12, dans lequel l'organisme fermentaire est une cellule hôte selon l'une des revendications 5 à 7.

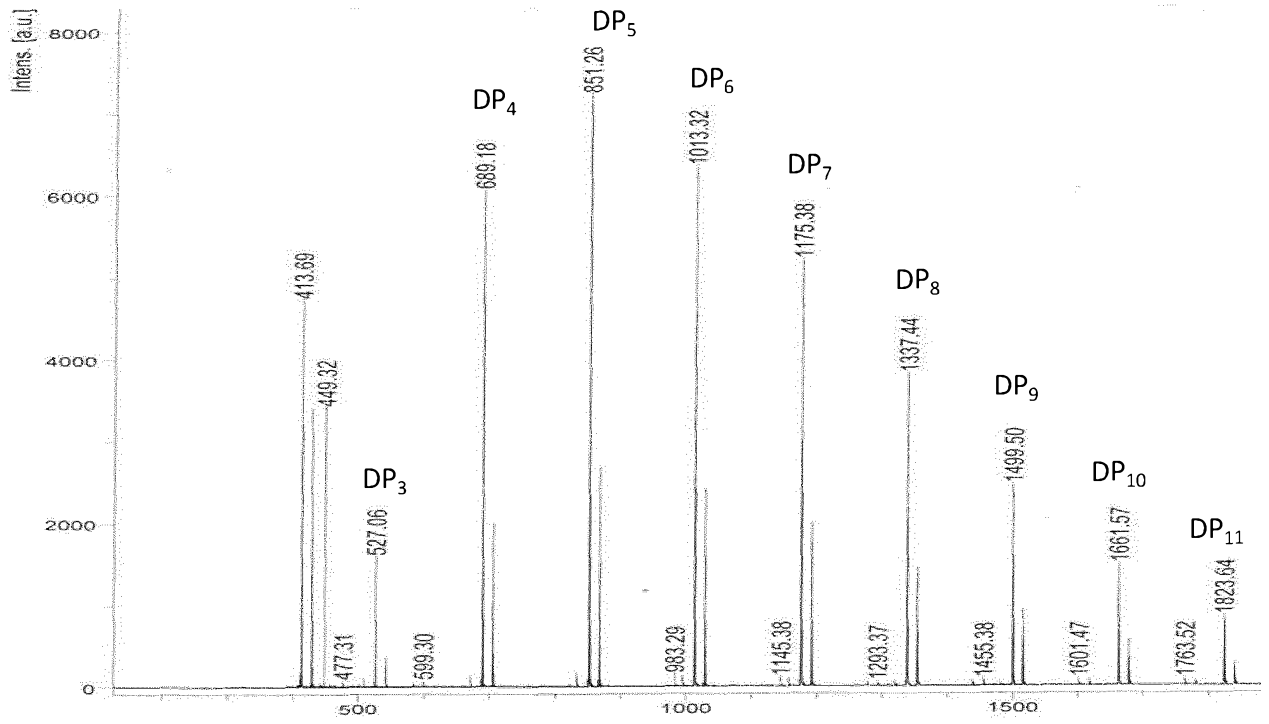


FIGURE 1

Untitled\_ST25  
SEQUENCE LISTING

<110> IFP Energies Nouvelles et al

<120> VARIANTS D'EXOGLUCANASES A ACTIVITE AMELIOREE ET LEURS  
UTILISATIONS

<130> BFF140338

<160> 35

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 1413

<212> DNA

<213> Trichoderma reesei

<400> 1  
atgattgtcg gcattctcac cacgctggct acgctggcca cactcgcagc tagtgtgcct 60  
ctagaggagc ggcaagcttg ctcaagcgtc tggggccaat gtggtggcca gaattggtcg 120  
ggtccgactt gctgtgcttc cggaagcaca tgcgtctact ccaacgacta ttactcccag 180  
tgtcttcccg gcgctgcaag ctcaagctcg tccacgcgcy ccgctcgcac gacttctcga 240  
gtatcccca caacatcccg gtcgagctcc gcgacgcctc cacctggttc tactactacc 300  
agagtacctc cagtcggatc gggaaaccgct acgtattcag gcaacccttt tgttggggtc 360  
actccttggg ccaatgcata ttacgcctct gaagttagca gcctcgcctat tcctagcttg 420  
actggagcca tggccactgc tgcagcagct gtcgcaaagg ttccctcttt tatgtggcta 480  
gatactcttg acaagacccc tctcatggag caaaccttgg ccgacatccg caccgccaac 540  
aagaatggcg gtaactatgc cggacagttt gtggtgtatg acttgccgga tcgcgattgc 600  
gctgcccttg cctcgaatgg cgaatactct attgccgatg gtggcgtcgc caaatataag 660  
aactatatcg acaccattcg tcaaattgtc gtggaatatt ccgatatccg gaccctcctg 720  
gttattgagc ctgactctct tgccaacctg gtgaccaacc tcggtactcc aaagtgtgcc 780  
aatgctcagt cagcctacct tgagtgcac aactacgccg tcacacagct gaaccttcca 840  
aatgttgcca tgtatttggga cgctggccat gcaggatggc ttggctggcc ggcaaaccaa 900  
gacccggccg ctcagctatt tgcaaatggt tacaagaatg catcgtctcc gagagctctt 960  
cgcgattgg caaccaatgt cgccaactac aacgggtgga acattaccag ccccccacg 1020  
tacacgcaag gcaacgctgt ctacaacgag aagctgtaca tccacgctat tggacctctt 1080  
cttgccaatc acggctggtc caacgccttc ttcactactg atcaaggctc atcgggaaag 1140  
cagcctaccg gacagcaaca gtggggagac tggtgcaatg tgatcggcac cggatttggc 1200  
attcggccat ccgcaaacac tggggactcg ttgctggatt cgtttgtctg ggtcaagcca 1260  
ggcggcgagt gtgacggcac cagcgacagc agtgcgccac gatttgactc cactgtgcy 1320  
ctccagatg ctttgcaacc ggcgcctcaa gctggtgctt ggttccaagc ctactttgtg 1380  
cagcttctca caaacgcaaa cccatcgctc ctg 1413

Untitled\_ST25

<210> 2  
 <211> 471  
 <212> PRT  
 <213> Trichoderma reesei

<400> 2

Met Ile Val Gly Ile Leu Thr Thr Leu Ala Thr Leu Ala Thr Leu Ala  
 1 5 10 15

Ala Ser Val Pro Leu Glu Glu Arg Gln Ala Cys Ser Ser Val Trp Gly  
 20 25 30

Gln Cys Gly Gly Gln Asn Trp Ser Gly Pro Thr Cys Cys Ala Ser Gly  
 35 40 45

Ser Thr Cys Val Tyr Ser Asn Asp Tyr Tyr Ser Gln Cys Leu Pro Gly  
 50 55 60

Ala Ala Ser Ser Ser Ser Ser Thr Arg Ala Ala Ser Thr Thr Ser Arg  
 65 70 75 80

Val Ser Pro Thr Thr Ser Arg Ser Ser Ser Ala Thr Pro Pro Pro Gly  
 85 90 95

Ser Thr Thr Thr Arg Val Pro Pro Val Gly Ser Gly Thr Ala Thr Tyr  
 100 105 110

Ser Gly Asn Pro Phe Val Gly Val Thr Pro Trp Ala Asn Ala Tyr Tyr  
 115 120 125

Ala Ser Glu Val Ser Ser Leu Ala Ile Pro Ser Leu Thr Gly Ala Met  
 130 135 140

Ala Thr Ala Ala Ala Ala Val Ala Lys Val Pro Ser Phe Met Trp Leu  
 145 150 155 160

Asp Thr Leu Asp Lys Thr Pro Leu Met Glu Gln Thr Leu Ala Asp Ile  
 165 170 175

Arg Thr Ala Asn Lys Asn Gly Gly Asn Tyr Ala Gly Gln Phe Val Val  
 180 185 190

Tyr Asp Leu Pro Asp Arg Asp Cys Ala Ala Leu Ala Ser Asn Gly Glu  
 195 200 205

Tyr Ser Ile Ala Asp Gly Gly Val Ala Lys Tyr Lys Asn Tyr Ile Asp  
 210 215 220

Thr Ile Arg Gln Ile Val Val Glu Tyr Ser Asp Ile Arg Thr Leu Leu  
 225 230 235 240

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



Untitled\_ST25

245

250

255

Pro Lys Cys Ala Asn Ala Gln Ser Ala Tyr Leu Glu Cys Ile Asn Tyr  
260 265 270

Ala Val Thr Gln Leu Asn Leu Pro Asn Val Ala Met Tyr Leu Asp Ala  
275 280 285

Gly His Ala Gly Trp Leu Gly Trp Pro Ala Asn Gln Asp Pro Ala Ala  
290 295 300

Gln Leu Phe Ala Asn Val Tyr Lys Asn Ala Ser Ser Pro Arg Ala Leu  
305 310 315 320

Arg Gly Leu Ala Thr Asn Val Ala Asn Tyr Asn Gly Trp Asn Ile Thr  
325 330 335

Ser Pro Pro Ser Tyr Thr Gln Gly Asn Ala Val Tyr Asn Glu Lys Leu  
340 345 350

Tyr Ile His Ala Ile Gly Pro Leu Leu Ala Asn His Gly Trp Ser Asn  
355 360 365

Ala Phe Phe Ile Thr Asp Gln Gly Arg Ser Gly Lys Gln Pro Thr Gly  
370 375 380

Gln Gln Gln Trp Gly Asp Trp Cys Asn Val Ile Gly Thr Gly Phe Gly  
385 390 400

Ile Arg Pro Ser Ala Asn Thr Gly Asp Ser Leu Leu Asp Ser Phe Val  
405 410 415

Trp Val Lys Pro Gly Gly Glu Cys Asp Gly Thr Ser Asp Ser Ser Ala  
420 425 430

Pro Arg Phe Asp Ser His Cys Ala Leu Pro Asp Ala Leu Gln Pro Ala  
435 440 445

Pro Gln Ala Gly Ala Trp Phe Gln Ala Tyr Phe Val Gln Leu Leu Thr  
450 455 460

Asn Ala Asn Pro Ser Phe Leu  
465 470

<210> 3  
<211> 1353  
<212> DNA  
<213> Artificial sequence

<220>  
<223> Clone 35B7

<400> 3

Untitled\_ST25

gccctcttg ttgaggagcg ccaggcttgc gctgcccaat gggcccagtg tggtagcttc 60  
 agctggaatg gtgctacctg ctgccagtct ggtagctact gcagcaagat caacgactat 120  
 tactctcagt gcattcctgg agaaggcccc gccacttcca agtcgagcac tcttctgct 180  
 tccaccacaa caactcagcc aacttccact tcgactgctg gaacctcttc cactaccaag 240  
 cctcctccag ctggatcggg aaccgctacg tattcaggca acccttactc tggggcaac 300  
 ctttgggcca atagctatta ccgctctgaa gttaccaacc tcgctattcc taagttgagc 360  
 ggagccatgg cactgctgc agcaaaggtc gcagatgttc cctcttttca gtggatggat 420  
 tctttcgacc acatctccct catggaggac accttggctg acatccgcaa ggccaacctg 480  
 gctggcggta actatgccgg acagtttgtg gtgtatgact tgccggatcg cgattgctgct 540  
 gccgccgctt cgaatggcga atactctctt gccgatggtg gcgtcgccaa atataaggcc 600  
 tatatcgcca agattaaggg tattctccag gactattccg ataccggat cattctggtt 660  
 attgagcctg actctcttgc caacctggtg accaacatga acgtcccaa gtgtgccaat 720  
 gctgcttcag cctacaagga gctcaccatt cacgccctca aggagctgaa ccttccaaat 780  
 gtttccatgt atatcgacgc tggccatggt ggatggcttg gctggccggc aaaccaaggc 840  
 ccggccgcta aactatctgc aagcatctac aaggatgcag gcaagccggc cgctcttcgc 900  
 ggattggcaa ccaatgtcgc caactacaac gcctggagcc tcagcagcgc tccaccttac 960  
 acgcaaggcg cctctatcta cgacgagaag agcttcatcc acgctatggg acctcttctt 1020  
 gagcagaatg gctggcctgg tgcccacttc atcactgatc aaggctgatc gggaaagcag 1080  
 cctaccggac agatccagtg gggagactgg tgcaattcca agggcaccgg atttggtatt 1140  
 cgcccatccg caaacactgg ggactcgttg ctggatgctt ttgtctgggt caagccaggc 1200  
 ggcgagtctg acggcaccag cgacaccagt gcggctcgat acgactacca ctgtggtatt 1260  
 gacggcgccg tcaagccggc gcctgaggct ggtacctggt tccaagccta ctttgagcag 1320  
 cttctcacia acgcaaacc atcgttcttg taa 1353

<210> 4  
 <211> 450  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

<220>  
 <223> Clone 35B7

<400> 4

Ala Pro Leu Val Glu Glu Arg Gln Ala Cys Ala Ala Gln Trp Ala Gln  
 1 5 10 15

Cys Gly Gly Phe Ser Trp Asn Gly Ala Thr Cys Cys Gln Ser Gly Ser  
 20 25 30

Tyr Cys Ser Lys Ile Asn Asp Tyr Tyr Ser Gln Cys Ile Pro Gly Glu  
 35 40 45

Untitled\_ST25

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

Untitled\_ST25

Thr Gln Gly Ala Ser Ile Tyr Asp Glu Lys Ser Phe Ile His Ala Met  
 325 330 335

Gly Pro Leu Leu Glu Gln Asn Gly Trp Pro Gly Ala His Phe Ile Thr  
 340 345 350

Asp Gln Gly Arg Ser Gly Lys Gln Pro Thr Gly Gln Ile Gln Trp Gly  
 355 360 365

Asp Trp Cys Asn Ser Lys Gly Thr Gly Phe Gly Ile Arg Pro Ser Ala  
 370 375 380

Asn Thr Gly Asp Ser Leu Leu Asp Ala Phe Val Trp Val Lys Pro Gly  
 385 390 395 400

Gly Glu Ser Asp Gly Thr Ser Asp Thr Ser Ala Ala Arg Tyr Asp Tyr  
 405 410 415

His Cys Gly Ile Asp Gly Ala Val Lys Pro Ala Pro Glu Ala Gly Thr  
 420 425 430

Trp Phe Gln Ala Tyr Phe Glu Gln Leu Leu Thr Asn Ala Asn Pro Ser  
 435 440 445

Phe Leu  
 450

<210> 5  
 <211> 1362  
 <212> DNA  
 <213> Artificial sequence

<220>  
 <223> clone 95B7

<400> 5  
 gtgcctctag aggagcggca agcttgctca agcgtctggg gccaatgtgg tggccagaat 60  
 tggtcggggtc cgacttgctg tgcttccgga agcacatgcg tctactccaa cgactattac 120  
 tcccagtgtc ttcccggcgc tgcaagctca agctcgtcca cgcgcgccgc gtcgacgact 180  
 tctcgagtat cccccacaac atcccggctg agctccgcga cgcctccacc tggttctact 240  
 actaccagag tacctccagt cggatcggga accgctacgt attcaggcaa cccttttgtt 300  
 ggggtcactc cttgggccaa tgcatattac gcctctgaag ttagcagcct cgctattcct 360  
 agcttgactg gagccatggc cactgctgca gcagctgtcg caaaggttcc ctcttttatg 420  
 tggctagata ctcttgacaa gaccctctc atggagcaaa ccttggccga catccgcacc 480  
 gccaacaaga atggcggtaa ctatgccgga cagtttgtgg tgtatgactt gccggatcgc 540  
 gattgcgctg cccttgctc gaatggcgaa tactctattg ccgatggtgg cgtcgccaaa 600  
 tataagaact atatcgacac cattcgtcaa attgtcgtgg aatattccga tatccggacc 660

Untitled\_ST25

ctcctgggta ttgagcctga ctctcttgcc aaccaggtga ccaacatgga tgtcgccaag 720  
 tgtgccaagg ctcatgatgc ctacatcagc ctgacgaact acgccgtcac agaactgaac 780  
 cttccaaatg ttgcgatgta tttggacgct ggcaatgcag gatggcttgg ctggccggca 840  
 aaccaaggcc cggccgctaa actatattgca agcatctaca aggatgcagg caagccggcc 900  
 gctcttcgcg gattggcaac caatgtcgcc aactacaacg cctggagcct cagcagcgct 960  
 ccaccttaca cgcaaggcgc ctctatctac gacgagaaga gcttcatcca cgctatggga 1020  
 cctcttcttg agcagaatgg ctggcctggt gcccaactca tcaactgatca aggtcgcgctg 1080  
 ggaaagcagc ctaccggaca gatccagtgg ggagactggt gcaattccaa gggcaccgga 1140  
 tttggatttc gcccatccgc aaacactggg gactcgttgc tggatgcttt tgtctgggtc 1200  
 aagccaggcg gcgagtctga cggcaccagc gacaccagtg cgacccgata cgactaccac 1260  
 tgtggtgctt ctgccgcctt gcaaccggcg cctgaggctg gtacctggtt ccaagcctac 1320  
 tttgagcagc ttctcaagaa cgcaaacca tcgttctctg aa 1362

<210> 6  
 <211> 453  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

<220>  
 <223> Clone 95B7

<400> 6

Val Pro Leu Glu Glu Arg Gln Ala Cys Ser Ser Val Trp Gly Gln Cys  
 1 5 10 15

Gly Gly Gln Asn Trp Ser Gly Pro Thr Cys Cys Ala Ser Gly Ser Thr  
 20 25 30

Cys Val Tyr Ser Asn Asp Tyr Tyr Ser Gln Cys Leu Pro Gly Ala Ala  
 35 40 45

Ser Ser Ser Ser Ser Thr Arg Ala Ala Ser Thr Thr Ser Arg Val Ser  
 50 55 60

Pro Thr Thr Ser Arg Ser Ser Ser Ala Thr Pro Pro Pro Gly Ser Thr  
 65 70 75 80

Thr Thr Arg Val Pro Pro Val Gly Ser Gly Thr Ala Thr Tyr Ser Gly  
 85 90 95

Asn Pro Phe Val Gly Val Thr Pro Trp Ala Asn Ala Tyr Tyr Ala Ser  
 100 105 110

Glu Val Ser Ser Leu Ala Ile Pro Ser Leu Thr Gly Ala Met Ala Thr  
 115 120 125

Ala Ala Ala Ala Val Ala Lys Val Pro Ser Phe Met Trp Leu Asp Thr

Untitled\_ST25

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

Untitled\_ST25

405

410

415

Tyr Asp Tyr His Cys Gly Ala Ser Ala Ala Leu Gln Pro Ala Pro Glu  
 420 425 430

Ala Gly Thr Trp Phe Gln Ala Tyr Phe Glu Gln Leu Leu Lys Asn Ala  
 435 440 445

Asn Pro Ser Phe Leu  
 450

<210> 7  
 <211> 1323  
 <212> DNA  
 <213> Artificial sequence

<220>  
 <223> Clone 100F11

<400> 7  
 gctcctgttg aagagcgtca gtcttgcagc aacggagtct ggtctcaatg tggtggtcag 60  
 aactgggtccg gtactccttg ctgcaccagt ggaacaagt gtgtcaaggt caacgacttc 120  
 tactcccagt gccagcctgg atctgcagac ctttctcca catccaccat tgtctccgcg 180  
 acgaccacca aggctactac tactggtagt ggaggctctg tcacctcgcc tcctcctggt 240  
 gccaccaaca accctttttc tggggtcgat ctgtgggcca ataactatta ccgctctgaa 300  
 gttagcactc tcgctattcc taagttgagc ggagccatgg cactgctgc agcaaaggtc 360  
 gcagatgttc cctcttttca gtggatggat acttatgacc acatctcctt catggaggag 420  
 tctttggccg acatccgcaa ggccaacaag gctggcggta actatgccgg acagtttgtg 480  
 gtgtatgact tgccggatcg cgattgcgct gccgctgcct cgaatggcga atactctctt 540  
 gacaaggatg gcaagaacaa atataaggcc tatatcgcca agattaaggg tattctccag 600  
 gactattccg ataccggat cattctgggt attgagcctg actctcttgc caacatgggtg 660  
 accaacatga acgtcccaaa gtgtgccaat gctgcttcag cctacaagga gctcaccatt 720  
 cacgccctca aggagctgaa ctttccaaat gtttccatgt atatcgacgc tggccatggt 780  
 ggatggcttg gctggccggc aaaccttctt ccggccgctc agctatacgg tcagctctac 840  
 aaggatgcag gcaagccgtc tcgccttcgc ggattgggtca ccaatgtctc caactacaac 900  
 gcctggaagc tatccagcaa gccagactac acggagagca accccaacta cgacgagcag 960  
 aagtacatcc acgctctgtc tcctcttctt gagcaggagg gctggcccgg tgccaagttc 1020  
 atcgtcgatc aaggctgatc gggaaagcag cctaccggac agaaggcttg gggagactgg 1080  
 tgcaatgctc ccggcaccgg atttggtatt cgccatccg caaacactgg ggactcgttg 1140  
 ctggatgctt ttgtctgggt caagccaggc ggcgagtctg acggcaccag cgacaccagt 1200  
 gcgaccgat acgactacca ctgtggtgct tctgccgctt tgcaaccggc gcctgaggct 1260  
 ggtacctggt tccaagccta ctttgagcag cttctcacia acgcaaacc atcgttctctg 1320

taa

<210> 8  
 <211> 440  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

<220>  
 <223> Clone 100F11

<400> 8

Ala Pro Val Glu Glu Arg Gln Ser Cys Ser Asn Gly Val Trp Ser Gln  
 1 5 10 15

Cys Gly Gly Gln Asn Trp Ser Gly Thr Pro Cys Cys Thr Ser Gly Asn  
 20 25 30

Lys Cys Val Lys Val Asn Asp Phe Tyr Ser Gln Cys Gln Pro Gly Ser  
 35 40 45

Ala Asp Pro Ser Pro Thr Ser Thr Ile Val Ser Ala Thr Thr Thr Lys  
 50 55 60

Ala Thr Thr Thr Gly Ser Gly Gly Ser Val Thr Ser Pro Pro Pro Val  
 65 70 75 80

Ala Thr Asn Asn Pro Phe Ser Gly Val Asp Leu Trp Ala Asn Asn Tyr  
 85 90 95

Tyr Arg Ser Glu Val Ser Thr Leu Ala Ile Pro Lys Leu Ser Gly Ala  
 100 105 110

Met Ala Thr Ala Ala Ala Lys Val Ala Asp Val Pro Ser Phe Gln Trp  
 115 120 125

Met Asp Thr Tyr Asp His Ile Ser Phe Met Glu Glu Ser Leu Ala Asp  
 130 135 140

Ile Arg Lys Ala Asn Lys Ala Gly Gly Asn Tyr Ala Gly Gln Phe Val  
 145 150 155 160

Val Tyr Asp Leu Pro Asp Arg Asp Cys Ala Ala Ala Ala Ser Asn Gly  
 165 170 175

Glu Tyr Ser Leu Asp Lys Asp Gly Lys Asn Lys Tyr Lys Ala Tyr Ile  
 180 185 190

Ala Lys Ile Lys Gly Ile Leu Gln Asp Tyr Ser Asp Thr Arg Ile Ile  
 195 200 205

Leu Val Ile Glu Pro Asp Ser Leu Ala Asn Met Val Thr Asn Met Asn  
 210 215 220



Untitled\_ST25

Val Pro Lys Cys Ala Asn Ala Ala Ser Ala Tyr Lys Glu Leu Thr Ile  
225 230 235 240

His Ala Leu Lys Glu Leu Asn Leu Pro Asn Val Ser Met Tyr Ile Asp  
245 250 255

Ala Gly His Gly Gly Trp Leu Gly Trp Pro Ala Asn Leu Pro Pro Ala  
260 265 270

Ala Gln Leu Tyr Gly Gln Leu Tyr Lys Asp Ala Gly Lys Pro Ser Arg  
275 280 285

Leu Arg Gly Leu Val Thr Asn Val Ser Asn Tyr Asn Ala Trp Lys Leu  
290 295 300

Ser Ser Lys Pro Asp Tyr Thr Glu Ser Asn Pro Asn Tyr Asp Glu Gln  
305 310 315 320

Lys Tyr Ile His Ala Leu Ser Pro Leu Leu Glu Gln Glu Gly Trp Pro  
325 330 335

Gly Ala Lys Phe Ile Val Asp Gln Gly Arg Ser Gly Lys Gln Pro Thr  
340 345 350

Gly Gln Lys Ala Trp Gly Asp Trp Cys Asn Ala Pro Gly Thr Gly Phe  
355 360 365

Gly Ile Arg Pro Ser Ala Asn Thr Gly Asp Ser Leu Leu Asp Ala Phe  
370 375 380

Val Trp Val Lys Pro Gly Gly Glu Ser Asp Gly Thr Ser Asp Thr Ser  
385 390 395 400

Ala Thr Arg Tyr Asp Tyr His Cys Gly Ala Ser Ala Ala Leu Gln Pro  
405 410 415

Ala Pro Glu Ala Gly Thr Trp Phe Gln Ala Tyr Phe Glu Gln Leu Leu  
420 425 430

Thr Asn Ala Asn Pro Ser Phe Leu  
435 440

<210> 9  
<211> 1323  
<212> DNA  
<213> Artificial sequence

<220>  
<223> Clone 139F12

<400> 9  
gctcctgttg aagagcgtca gtcttcgacg aacggagtct ggtctcaatg tgggtggtcag

Untitled\_ST25

aactggtccg gtactccttg ctgcaccagt ggaaacaagt gtgtcaaggt caacgacttc 120  
 tactcccagt gccagcctgg atctgcagac ctttctccca catccacat tgtctccgcg 180  
 acgaccacca aggctactac tactggtagt ggaggctctg tcacctcgcc tcctcctggt 240  
 gccaccaaca accctttttc tggggctgat ctgtgggcca ataactatta ccgctctgaa 300  
 gttagcactc tcgctattcc taagttgagc ggagccatgg cactgctgc agcaaaggtc 360  
 gcagatgttc cctcttttca gtggatggat acttatgacc acatctcctt catggaggag 420  
 tctttggccg acatccgcaa ggccaacaag gctggcggta actatgccgg acagtttgtg 480  
 gtgtatgact tgccggatcg cgattgcgct gccgctgcct cgaatggcga atactctctt 540  
 gacaaggatg gcaagaacaa atataaggcc tatatcgcca agattaaggg tattctccag 600  
 gactattccg ataccggat cattctgggt attgagcctg actctcttgc caacatgggtg 660  
 accaacatga acgtcccaaa gtgtgccaat gctgcttcag cctacaagga gtcaccatt 720  
 cacgccctca aggagctgaa ctttccaaat gtttccatgt atatcgacgc tggccatggt 780  
 ggatggcttg gctggccggc aaaccttctt ccggccgctc agctatacgg tcagctctac 840  
 aaggatgcag gcaagccgct tcgccttcgc ggattgggtca ccaatgtctc caactacaac 900  
 gcctggaagc tatccagcaa gccagactac acggagagca accccaacta cgacgagcag 960  
 aagtacatcc acgctctgtc tcctcttctt gagcaggagg gctggcccgg tgccaagttc 1020  
 atcgtcgatc aaggctgatc gggaaagcag cctaccggac agaaggcttg gggagactgg 1080  
 tgcaatgctc ccggcaccgg atttggtctc cgcccatccg caaacactgg ggacgccttg 1140  
 gtcgatgctt ttgtctgggt caagccaggc ggcgagtctg acggcaccag cgacaccagt 1200  
 gcggctcgat acgactacca ctgtggtgct tctgccgctt tgcaaccggc gcctgaggct 1260  
 ggtacctggt tccaagccta ctttgagcag cttctcaaga acgcaaacc atcgttcctg 1320  
 taa 1323

<210> 10  
 <211> 440  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

<220>  
 <223> Clone 139F12

<400> 10

Ala Pro Val Glu Glu Arg Gln Ser Cys Ser Asn Gly Val Trp Ser Gln  
 1 5 10 15

Cys Gly Gly Gln Asn Trp Ser Gly Thr Pro Cys Cys Thr Ser Gly Asn  
 20 25 30

Lys Cys Val Lys Val Asn Asp Phe Tyr Ser Gln Cys Gln Pro Gly Ser  
 35 40 45

Ala Asp Pro Ser Pro Thr Ser Thr Ile Val Ser Ala Thr Thr Thr Lys

Untitled\_ST25  
60

50

55

Ala Thr Thr Thr Gly Ser Gly Gly Ser Val Thr Ser Pro Pro Pro Val  
65 70 75 80

Ala Thr Asn Asn Pro Phe Ser Gly Val Asp Leu Trp Ala Asn Asn Tyr  
85 90 95

Tyr Arg Ser Glu Val Ser Thr Leu Ala Ile Pro Lys Leu Ser Gly Ala  
100 105 110

Met Ala Thr Ala Ala Ala Lys Val Ala Asp Val Pro Ser Phe Gln Trp  
115 120 125

Met Asp Thr Tyr Asp His Ile Ser Phe Met Glu Glu Ser Leu Ala Asp  
130 135 140

Ile Arg Lys Ala Asn Lys Ala Gly Gly Asn Tyr Ala Gly Gln Phe Val  
145 150 155 160

Val Tyr Asp Leu Pro Asp Arg Asp Cys Ala Ala Ala Ala Ser Asn Gly  
165 170 175

Glu Tyr Ser Leu Asp Lys Asp Gly Lys Asn Lys Tyr Lys Ala Tyr Ile  
180 185 190

Ala Lys Ile Lys Gly Ile Leu Gln Asp Tyr Ser Asp Thr Arg Ile Ile  
195 200 205

Leu Val Ile Glu Pro Asp Ser Leu Ala Asn Met Val Thr Asn Met Asn  
210 215 220

Val Pro Lys Cys Ala Asn Ala Ala Ser Ala Tyr Lys Glu Leu Thr Ile  
225 230 235 240

His Ala Leu Lys Glu Leu Asn Leu Pro Asn Val Ser Met Tyr Ile Asp  
245 250 255

Ala Gly His Gly Gly Trp Leu Gly Trp Pro Ala Asn Leu Pro Pro Ala  
260 265 270

Ala Gln Leu Tyr Gly Gln Leu Tyr Lys Asp Ala Gly Lys Pro Ser Arg  
275 280 285

Leu Arg Gly Leu Val Thr Asn Val Ser Asn Tyr Asn Ala Trp Lys Leu  
290 295 300

Ser Ser Lys Pro Asp Tyr Thr Glu Ser Asn Pro Asn Tyr Asp Glu Gln  
305 310 315 320

Lys Tyr Ile His Ala Leu Ser Pro Leu Leu Glu Gln Glu Gly Trp Pro

Untitled\_ST25  
330

325

335

Gly Ala Lys Phe Ile Val Asp Gln Gly Arg Ser Gly Lys Gln Pro Thr  
340 345 350

Gly Gln Lys Ala Trp Gly Asp Trp Cys Asn Ala Pro Gly Thr Gly Phe  
355 360

Gly Leu Arg Pro Ser Ala Asn Thr Gly Asp Ala Leu Val Asp Ala Phe  
370 375 380

Val Trp Val Lys Pro Gly Gly Glu Ser Asp Gly Thr Ser Asp Thr Ser  
385 390 395 400

Ala Ala Arg Tyr Asp Tyr His Cys Gly Ala Ser Ala Ala Leu Gln Pro  
405 410 415

Ala Pro Glu Ala Gly Thr Trp Phe Gln Ala Tyr Phe Glu Gln Leu Leu  
420 425 430

Lys Asn Ala Asn Pro Ser Phe Leu  
435 440

<210> 11  
<211> 1323  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> Clone 157B11

<400> 11  
gctcctggtg aagagcgtca gtcttgcagc aacggagtct ggtctcaatg tgggtggtcag 60  
aactggtccg gtactccttg ctgcaccagt ggaacaagt gtgtcaaggt caacgacttc 120  
tactcccagt gccagcctgg atctgcagac ctttctcca catccacat tgtctccgcg 180  
acgaccacca aggctactac tactggtagt ggaggctctg tcacctcgcc tcctcctggt 240  
gccaccaaca accctttttc tggggtcgat ctgtgggcca ataactatta ccgctctgaa 300  
gttagcactc tcgctattcc taagttgagc ggagccatgg cactgctgc agcaaaggtc 360  
gcagatgttc cctcttttca gtggatggat acttatgacc acatctcctt catggaggag 420  
tctttggccg acatccgcaa ggccaacaag gctggcggtg actatgccgg acagtttgtg 480  
gtgtatgact tgccggatcg cgattgcgct gccgccgct cgaatggcga atactctctc 540  
gacaatgatg gcgccaaca atataaggcc tatatcgcca agattaaggg tattctccag 600  
gactattccg atacccgat cattctgggt attgagcctg actctcttgc caacatggtg 660  
accaacatga acgtcccaa gtgtgccaat gctgcttcag cctacaagga gtcaccatt 720  
cacgccctca aggagctgaa ctttccaaat gtttccatgt atatcgacgc tggccatggt 780  
ggatggcttg gctggccggc aaaccttct cgggccgctc agctatacgg tcagctctac 840

Untitled\_ST25

aaggatgcag gcaagccgtc tcgccttcgc ggattgggtca ccaatgtctc caactacaac 900  
gcctggaagc tatccagcaa gccagactac acggagagca accccaacta cgacgagcag 960  
aagtacatcc acgctctgtc tcctcttctt gagcaggagg gctggcccgg tgccaagtcc 1020  
atcgtcgata aaggtcgata gggaaagcag cctaccggac agaaggcttg gggagactgg 1080  
tgcaatgctc ccggcaccgg atttgggtctc cgcccatccg caaacactgg ggactcgttg 1140  
ctggatgctt ttgtctgggt caagccaggc ggcgagtctg acggcaccag cgacaccagt 1200  
gcgacccgat acgactacca ctgtggtgct tctgccgctt tgcaaccggc gcctgaggct 1260  
ggtacctggt tccaagccta ctttgagcag cttctcacia acgcaaacc atcgttcctg 1320  
taa 1323

<210> 12  
<211> 440  
<212> PRT  
<213> Artificial sequence

<220>  
<223> Clone 157B11

<400> 12

Ala Pro Val Glu Glu Arg Gln Ser Cys Ser Asn Gly Val Trp Ser Gln  
1 5 10 15

Cys Gly Gly Gln Asn Trp Ser Gly Thr Pro Cys Cys Thr Ser Gly Asn  
20 25 30

Lys Cys Val Lys Val Asn Asp Phe Tyr Ser Gln Cys Gln Pro Gly Ser  
35 40 45

Ala Asp Pro Ser Pro Thr Ser Thr Ile Val Ser Ala Thr Thr Thr Lys  
50 55 60

Ala Thr Thr Thr Gly Ser Gly Gly Ser Val Thr Ser Pro Pro Pro Val  
65 70 75 80

Ala Thr Asn Asn Pro Phe Ser Gly Val Asp Leu Trp Ala Asn Asn Tyr  
85 90 95

Tyr Arg Ser Glu Val Ser Thr Leu Ala Ile Pro Lys Leu Ser Gly Ala  
100 105 110

Met Ala Thr Ala Ala Ala Lys Val Ala Asp Val Pro Ser Phe Gln Trp  
115 120 125

Met Asp Thr Tyr Asp His Ile Ser Phe Met Glu Glu Ser Leu Ala Asp  
130 135 140

Ile Arg Lys Ala Asn Lys Ala Gly Gly Asn Tyr Ala Gly Gln Phe Val  
145 150 155 160

Untitled\_ST25

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

Untitled\_ST25

Thr Asn Ala Asn Pro Ser Phe Leu  
 435 440

<210> 13  
 <211> 1323  
 <212> DNA  
 <213> Artificial sequence

<220>  
 <223> Clone 161A1

<400> 13  
 gctcctgttg aagagcgtca gtcttgcagc aacggagtct ggtctcaatg tggtggtcag 60  
 aactgggtccg gtactccttg ctgcaccagt ggaacaagt gtgtcaaggt caacgacttc 120  
 tactcccagt gccagcctgg atctgcagac ctttctcca catccaccat tgtctccgcg 180  
 acgaccacca aggctactac tactggtagt ggaggctctg tcacctcgcc tcctcctggt 240  
 gccaccaaca accctttttc tggggtcgat ctgtgggcca ataactatta ccgctctgaa 300  
 gttagcactc tcgctattcc taagttgagc ggagccatgg cactgctgc agcaaaggtc 360  
 gcagatgttc cctcttttca gtggatggat acttatgacc acatctcctt catggaggag 420  
 tctttggccg acatccgcaa ggccaacaag gctggcggtc actatgccgg acagtttgtg 480  
 gtgtatgact tgccggatcg cgattgcgct gccgctgcct cgaatggcga atactctctt 540  
 gacaaggatg gcaagaacaa atataaggcc tatatcgcca agattaaggg tattctccag 600  
 gactattccg ataccggat cattctgggt attgagcctg actctcttgc caacatggtg 660  
 accaacatga acgtcccaaa gtgtgccaat gctgcttcag cctacaagga gctcaccatt 720  
 cacgccctca aggagctgaa ctttccaaat gtttccatgt atatcgacgc tggccatggt 780  
 ggatggcttg gctggccggc aaaccttctt ccggccgctc agctatacgg tcagctctac 840  
 aaggatgcag gcaagccgct tcgccttcgc ggattggtca ccaatgtctc caactacaac 900  
 gcctggaagc tatccagcaa gccagactac acggagagca accccaacta cgacgagcag 960  
 aagtacatcc acgctctgtc tcctcttctt gagcaggagg gctggcccgg tgccaagtcc 1020  
 atcgtcgatc aaggtcgatc gggaaagcag cctaccggac agaaggcttg gggagactgg 1080  
 tgcaatgctc ccggcaccgg atttggtatc cgccatccg caaacactgg ggacgccttg 1140  
 gtcgatgctt ttgtctgggt caagccaggc ggcgagtctg acggcaccag cgacaccagt 1200  
 gcgacccgat acgactacca ctgtggtgct tctgccgctt tgcaaccggc gcctgaggct 1260  
 ggtacctggt tccaagccta ctttgagcag cttctcaaga acgcaaacc atcgttctg 1320  
 taa 1323

<210> 14  
 <211> 440  
 <212> PRT  
 <213> Artificial sequence

<220>  
 <223> Clone 161A1

Untitled\_ST25

<400> 14

Ala Pro Val Glu Glu Arg Gln Ser Cys Ser Asn Gly Val Trp Ser Gln  
1 5 10 15

Cys Gly Gly Gln Asn Trp Ser Gly Thr Pro Cys Cys Thr Ser Gly Asn  
20 25 30

Lys Cys Val Lys Val Asn Asp Phe Tyr Ser Gln Cys Gln Pro Gly Ser  
35 40 45

Ala Asp Pro Ser Pro Thr Ser Thr Ile Val Ser Ala Thr Thr Thr Lys  
50 55 60

Ala Thr Thr Thr Gly Ser Gly Gly Ser Val Thr Ser Pro Pro Pro Val  
65 70 75 80

Ala Thr Asn Asn Pro Phe Ser Gly Val Asp Leu Trp Ala Asn Asn Tyr  
85 90 95

Tyr Arg Ser Glu Val Ser Thr Leu Ala Ile Pro Lys Leu Ser Gly Ala  
100 105 110

Met Ala Thr Ala Ala Ala Lys Val Ala Asp Val Pro Ser Phe Gln Trp  
115 120 125

Met Asp Thr Tyr Asp His Ile Ser Phe Met Glu Glu Ser Leu Ala Asp  
130 135 140

Ile Arg Lys Ala Asn Lys Ala Gly Gly Asn Tyr Ala Gly Gln Phe Val  
145 150 155 160

Val Tyr Asp Leu Pro Asp Arg Asp Cys Ala Ala Ala Ala Ser Asn Gly  
165 170 175

Glu Tyr Ser Leu Asp Lys Asp Gly Lys Asn Lys Tyr Lys Ala Tyr Ile  
180 185 190

Ala Lys Ile Lys Gly Ile Leu Gln Asp Tyr Ser Asp Thr Arg Ile Ile  
195 200 205

Leu Val Ile Glu Pro Asp Ser Leu Ala Asn Met Val Thr Asn Met Asn  
210 215 220

Val Pro Lys Cys Ala Asn Ala Ala Ser Ala Tyr Lys Glu Leu Thr Ile  
225 230 235 240

His Ala Leu Lys Glu Leu Asn Leu Pro Asn Val Ser Met Tyr Ile Asp  
245 250 255

Ala Gly His Gly Gly Trp Leu Gly Trp Pro Ala Asn Leu Pro Pro Ala



Untitled\_ST25

260

265

270

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

<210> 15  
 <211> 1362  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence

<220>  
 <223> Clone 161C12

<400> 15  
 gtgcctctag aggagcggca agcttgctca agcgtctggg gccaatgtgg tggccagaat 60  
 tggtcggggtc cgacttgctg tgcttccgga agcacatgcg tctactccaa cgactattac 120  
 tcccagtgtc ttcccggcgc tgcaagctca agctcgtcca cgcgcgccgc gtcgacgact 180  
 tctcgagtat cccccacaac atcccggctg agctccgcca cgctccacc tggttctact 240  
 actaccagag tacctccagt cggatcggga accgctacgt attcaggcaa cccttttgtt 300  
 ggggtcactc cttgggccaat tgcattattac gcctctgaag ttagcagcct cgctattcct 360

Untitled\_ST25

agcttgactg gagccatggc cactgctgca gcagctgtcg caaaggttcc ctcttttatg 420  
 tggctagata ctcttgacaa gaccctctc atggagcaaa ccttggccga catccgcacc 480  
 gccaacaaga atggcggtaa ctatgccgga cagtttgtgg tgtatgactt gccggatcgc 540  
 gattgcgctg cccttgccctc gaatggcgaa tactctctcg acaatgatgg cgccaacaaa 600  
 tataagaact atatccaaac cattaagaag attatccaga gctattccga tatccggata 660  
 ctcttggtta ttgagcctga ctctcttgcc aacctggtga ccaacatgga tgtcgccaag 720  
 tgtgccaagg ctcatgatgc ctacatcagc ctgacgaact acgccgtcac agaactgaac 780  
 cttccaaatg ttgcatgta tttggacgct ggccatgcag gatggcttgg ctggccggca 840  
 aaccttctc cggccgctca gctatacggg cagctctaca aggatgcagg caagccgtct 900  
 cgccttcgcg gattggtcac caatgtctcc aactacaacg cctggaagct atccagcaag 960  
 ccagactaca cggagagcaa ccccaactac gacgagcaga agtacatcca cgctctgtct 1020  
 cctcttcttg agcaggaggg ctggcccggg gccaaagtta tcgtcgatca aggtcgatcg 1080  
 ggaaagcagc ctaccggaca gaaggcttgg ggagactggt gcaatgctcc cggcaccgga 1140  
 tttggtctcc gcccatccgc aaacactggg gacgccttgg tcgatgcttt tgtctgggtc 1200  
 aagccaggcg gcgagtctga cggcaccagc gacaccagtg cggctcgata cgactaccac 1260  
 tgtggtattg acggcgccgt caagccggcg cctgaggctg gtacctgggt ccaagcctac 1320  
 tttgagcagc ttctcaagaa cgcaaacca tcgttctgt aa 1362

<210> 16  
 <211> 453  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

<220>  
 <223> Clone 161C12

<400> 16

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

Untitled\_ST25

Asn Pro Phe Val Gly Val Thr Pro Trp Ala Asn Ala Tyr Tyr Ala Ser  
 100 105 110

Glu Val Ser Ser Leu Ala Ile Pro Ser Leu Thr Gly Ala Met Ala Thr  
 115 120 125

Ala Ala Ala Ala Val Ala Lys Val Pro Ser Phe Met Trp Leu Asp Thr  
 130 135 140

Leu Asp Lys Thr Pro Leu Met Glu Gln Thr Leu Ala Asp Ile Arg Thr  
 145 150 155 160

Ala Asn Lys Asn Gly Gly Asn Tyr Ala Gly Gln Phe Val Val Tyr Asp  
 165 170 175

Leu Pro Asp Arg Asp Cys Ala Ala Leu Ala Ser Asn Gly Glu Tyr Ser  
 180 185 190

Leu Asp Asn Asp Gly Ala Asn Lys Tyr Lys Asn Tyr Ile Gln Thr Ile  
 195 200 205

Lys Lys Ile Ile Gln Ser Tyr Ser Asp Ile Arg Ile Leu Leu Val Ile  
 210 215 220

Glu Pro Asp Ser Leu Ala Asn Leu Val Thr Asn Met Asp Val Ala Lys  
 225 230 235 240

Cys Ala Lys Ala His Asp Ala Tyr Ile Ser Leu Thr Asn Tyr Ala Val  
 245 250 255

Thr Glu Leu Asn Leu Pro Asn Val Ala Met Tyr Leu Asp Ala Gly His  
 260 265 270

Ala Gly Trp Leu Gly Trp Pro Ala Asn Leu Pro Pro Ala Ala Gln Leu  
 275 280 285

Tyr Gly Gln Leu Tyr Lys Asp Ala Gly Lys Pro Ser Arg Leu Arg Gly  
 290 295 300

Leu Val Thr Asn Val Ser Asn Tyr Asn Ala Trp Lys Leu Ser Ser Lys  
 305 310 315 320

Pro Asp Tyr Thr Glu Ser Asn Pro Asn Tyr Asp Glu Gln Lys Tyr Ile  
 325 330 335

His Ala Leu Ser Pro Leu Leu Glu Gln Glu Gly Trp Pro Gly Ala Lys  
 340 345 350

Phe Ile Val Asp Gln Gly Arg Ser Gly Lys Gln Pro Thr Gly Gln Lys  
 355 360 365

Untitled\_ST25

Ala Trp Gly Asp Trp Cys Asn Ala Pro Gly Thr Gly Phe Gly Leu Arg  
 370 375 380

Pro Ser Ala Asn Thr Gly Asp Ala Leu Val Asp Ala Phe Val Trp Val  
 385 390 395 400

Lys Pro Gly Gly Glu Ser Asp Gly Thr Ser Asp Thr Ser Ala Ala Arg  
 405 410 415

Tyr Asp Tyr His Cys Gly Ile Asp Gly Ala Val Lys Pro Ala Pro Glu  
 420 425 430

Ala Gly Thr Trp Phe Gln Ala Tyr Phe Glu Gln Leu Leu Lys Asn Ala  
 435 440 445

Asn Pro Ser Phe Leu  
 450

<210> 17  
 <211> 1323  
 <212> DNA  
 <213> Artificial sequence

<220>  
 <223> Clone 189H8

<400> 17  
 gctcctggtg aagagcgtca gtcttgcagc aacggagtct ggtctcaatg tggtaggtcag 60  
 aactggtccg gtactccttg ctgcaccagt ggaacaagt gtgtcaaggt caacgacttc 120  
 tactcccagt gccagcctgg atctgcagac ctttctcca catccacat tgtctccgcg 180  
 acgaccacca aggctactac tactggtagt ggaggctctg tcacctcgcc tcctcctggt 240  
 gccaccaaca accctttttc tggggtcgat ctgtgggcca ataactatta ccgctctgaa 300  
 gttagcactc tcgctattcc taagttgagc ggagccatgg cactgctgc agcaaaggtc 360  
 gcagatgttc cctcttttca gtggatggat acttatgacc acatctccct catggaggac 420  
 accttggtcg acatccgcaa ggccaacctg gctggcggtg actatgccgg acagtttgtg 480  
 gtgtatgact tgccggatcg cgattgcgct gccgctgcct cgaatggcga atactctctt 540  
 gacaaggatg gcaagaacaa atataaggcc tatatcgcca agattaaggg tattctccag 600  
 gactattccg ataccggat cattctgggt attgagcctg actctcttgc caacatggtg 660  
 accaacatga acgtcccaaa gtgtgccaat gctgcttcag cctacaagga gctcaccatt 720  
 cacgccctca aggagctgaa ctttccaaat gtttccatgt atatcgacgc tggccatggt 780  
 ggatggcttg gctggccggc aaaccaaggc ccggccgcta aactatttgc aagcatctac 840  
 aaggatgcag gcaagccggc cgctcttcgc ggattggcaa ccaatgtcgc caactacaac 900  
 gcctggagcc tcagcagcgc tccaccttac acgcaaggcg cctctatcta cgacgagaag 960  
 agcttcatcc acgctatggg acctcttctt gagcagaatg gctggcctgg tgccaagttc 1020

Untitled\_ST25

atcgtcgcgatc aaggctcgcgatc gggaaagcag cctaccggac agaaggcttg gggagactgg 1080  
 tgcaatgctc ccggcaccgg atttggtctc cgcccatccg caaacactgg ggactcgttg 1140  
 ctggatgctt ttgtctgggt caagccaggc ggcgagtctg acggcaccag cgacaccagt 1200  
 gcgacccgat acgactacca ctgtggtgct tctgccgct tgcaaccggc gcctgaggct 1260  
 ggtacctggt tccaagccta ctttgagcag cttctcacia acgcaaacc atcgttcctg 1320  
 taa 1323

<210> 18  
 <211> 440  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

<220>  
 <223> Clone 189H8

<400> 18

Ala Pro Val Glu Glu Arg Gln Ser Cys Ser Asn Gly Val Trp Ser Gln  
 1 5 10 15

Cys Gly Gly Gln Asn Trp Ser Gly Thr Pro Cys Cys Thr Ser Gly Asn  
 20 25 30

Lys Cys Val Lys Val Asn Asp Phe Tyr Ser Gln Cys Gln Pro Gly Ser  
 35 40 45

Ala Asp Pro Ser Pro Thr Ser Thr Ile Val Ser Ala Thr Thr Thr Lys  
 50 55 60

Ala Thr Thr Thr Gly Ser Gly Gly Ser Val Thr Ser Pro Pro Pro Val  
 65 70 75 80

Ala Thr Asn Asn Pro Phe Ser Gly Val Asp Leu Trp Ala Asn Asn Tyr  
 85 90 95

Tyr Arg Ser Glu Val Ser Thr Leu Ala Ile Pro Lys Leu Ser Gly Ala  
 100 105 110

Met Ala Thr Ala Ala Ala Lys Val Ala Asp Val Pro Ser Phe Gln Trp  
 115 120 125

Met Asp Thr Tyr Asp His Ile Ser Leu Met Glu Asp Thr Leu Val Asp  
 130 135 140

Ile Arg Lys Ala Asn Leu Ala Gly Gly Asn Tyr Ala Gly Gln Phe Val  
 145 150 155 160

Val Tyr Asp Leu Pro Asp Arg Asp Cys Ala Ala Ala Ala Ser Asn Gly  
 165 170 175

Glu Tyr Ser Leu Asp Lys Asp Gly Lys Asn Lys Tyr Lys Ala Tyr Ile

Untitled\_ST25

180

185

190

Ala Lys Ile Lys Gly Ile Leu Gln Asp Tyr Ser Asp Thr Arg Ile Ile  
 195 200 205

Leu Val Ile Glu Pro Asp Ser Leu Ala Asn Met Val Thr Asn Met Asn  
 210 215 220

Val Pro Lys Cys Ala Asn Ala Ala Ser Ala Tyr Lys Glu Leu Thr Ile  
 225 230 235 240

His Ala Leu Lys Glu Leu Asn Leu Pro Asn Val Ser Met Tyr Ile Asp  
 245 250 255

Ala Gly His Gly Gly Trp Leu Gly Trp Pro Ala Asn Gln Gly Pro Ala  
 260 265 270

Ala Lys Leu Phe Ala Ser Ile Tyr Lys Asp Ala Gly Lys Pro Ala Ala  
 275 280 285

Leu Arg Gly Leu Ala Thr Asn Val Ala Asn Tyr Asn Ala Trp Ser Leu  
 290 295 300

Ser Ser Ala Pro Pro Tyr Thr Gln Gly Ala Ser Ile Tyr Asp Glu Lys  
 305 310 315 320

Ser Phe Ile His Ala Met Gly Pro Leu Leu Glu Gln Asn Gly Trp Pro  
 325 330 335

Gly Ala Lys Phe Ile Val Asp Gln Gly Arg Ser Gly Lys Gln Pro Thr  
 340 345 350

Gly Gln Lys Ala Trp Gly Asp Trp Cys Asn Ala Pro Gly Thr Gly Phe  
 355 360 365

Gly Leu Arg Pro Ser Ala Asn Thr Gly Asp Ser Leu Leu Asp Ala Phe  
 370 375 380

Val Trp Val Lys Pro Gly Gly Glu Ser Asp Gly Thr Ser Asp Thr Ser  
 385 390 395 400

Ala Thr Arg Tyr Asp Tyr His Cys Gly Ala Ser Ala Ala Leu Gln Pro  
 405 410 415

Ala Pro Glu Ala Gly Thr Trp Phe Gln Ala Tyr Phe Glu Gln Leu Leu  
 420 425 430

Thr Asn Ala Asn Pro Ser Phe Leu  
 435 440

<210> 19

Untitled\_ST25

<211> 1362  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence

<220>  
 <223> Clone 196D9

<400> 19  
 gtgcctctag aggagcggca agcttgctca agcgtctggg gccaatgtgg tggccagaat 60  
 tggtcggggtc cgacttgctg tgcttccgga agcacatgcg tctactccaa cgactattac 120  
 tcccagtgtc ttcccggcgc tgcaagctca agctcgtcca cgcgcgccgc gtcgacgact 180  
 tctcgagtat cccccacaac atcccggctg agctccgcga cgcctccacc tggttctact 240  
 actaccagag tacctccagt cggatcggga accgctacgt attcaggcaa cccttttggt 300  
 ggggtcactc cttgggcca a tgcatattac gcctctgaag ttagcagcct cgctattcct 360  
 agcttgactg gagccatggc cactgctgca gcagctgtcg caaaggttcc ctcttttatg 420  
 tggctagata ctcttgacaa gaccctctc atggagcaaa ccttggccga catccgcacc 480  
 gccaaacaaga atggcggtaa ctatgccgga cagtttggg tgtatgactt gccggatcgc 540  
 gattgcgctg cccttgccctc gaatggcgaa tactctattg ccgatgggtg cgtcgccaaa 600  
 tataagaact atatcgacac cattcgtcaa attgtcgtgg aatattccga tatccggacc 660  
 ctcttggtta ttgagcctga ctctcttacc aacctggtga ccaacatgaa cgtcccaaag 720  
 tgtgccaatg ctcagtcagc ctaccttgag tgcataact acgccgtcac acagctgaac 780  
 ctccaaatg ttgcgatgta tttggacgct ggccatgcag gatggcttgg ctggccggca 840  
 aaccaagacc cggccgctca gctatttgca aatgtttaca agaatgcatc gtctccgaga 900  
 gctcttcgcg gattggcaac caatgtcgcc aactacaacg ggtggaacat taccagcccc 960  
 ccatcgata cgcaaggcaa cgctgtctac aacgagaagc tgtacatcca cgctattgga 1020  
 cctcttcttg ccaatcacgg ctggtccaac gccttcttca tcaactgatca aggtcgatcg 1080  
 ggaaagcagc ctaccggaca gcaacagtgg ggagactggt gcaatgctcc cggcaccgga 1140  
 tttggtctcc gcccatccgc aaacactggg gacgccttgg tcgatgcttt tgtctgggtc 1200  
 aagccaggcg gcgagtctga cggcaccagc gacaccagtg cggctcgata cgactaccac 1260  
 tgtggtattg acggcgccgt caagccggcg cctgaggctg gtacctggtt ccaagcctac 1320  
 tttgagcagc ttctcaagaa cgcaaacca tcgttctctg aa 1362

<210> 20  
 <211> 453  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

<220>  
 <223> Clone 196D9

<400> 20

Val Pro Leu Glu Glu Arg Gln Ala Cys Ser Ser Val Trp Gly Gln Cys  
 1 5 10 15

Untitled\_ST25

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



Untitled\_ST25

Phe Ala Asn Val Tyr Lys Asn Ala Ser Ser Pro Arg Ala Leu Arg Gly  
 290 295 300

Leu Ala Thr Asn Val Ala Asn Tyr Asn Gly Trp Asn Ile Thr Ser Pro  
 305 310 315 320

Pro Ser Tyr Thr Gln Gly Asn Ala Val Tyr Asn Glu Lys Leu Tyr Ile  
 325 330 335

His Ala Ile Gly Pro Leu Leu Ala Asn His Gly Trp Ser Asn Ala Phe  
 340 345 350

Phe Ile Thr Asp Gln Gly Arg Ser Gly Lys Gln Pro Thr Gly Gln Gln  
 355 360 365

Gln Trp Gly Asp Trp Cys Asn Ala Pro Gly Thr Gly Phe Gly Leu Arg  
 370 375 380

Pro Ser Ala Asn Thr Gly Asp Ala Leu Val Asp Ala Phe Val Trp Val  
 385 390 395 400

Lys Pro Gly Gly Glu Ser Asp Gly Thr Ser Asp Thr Ser Ala Ala Arg  
 405 410 415

Tyr Asp Tyr His Cys Gly Ile Asp Gly Ala Val Lys Pro Ala Pro Glu  
 420 425 430

Ala Gly Thr Trp Phe Gln Ala Tyr Phe Glu Gln Leu Leu Lys Asn Ala  
 435 440 445

Asn Pro Ser Phe Leu  
 450

- <210> 21
- <211> 1362
- <212> DNA
- <213> Artificial Sequence

<220>  
 <223> Clone 198E11

<400> 21  
 gtgcctctag aggagcggca agcttgctca agcgtctggg gccaatgtgg tggccagaat 60  
 tggtcggggtc cgacttgctg tgcttccgga agcacatgcg tctactccaa cgactattac 120  
 tcccagtgtc ttcccggcgc tgcaagctca agctcgtcca cgcgcgccgc gtcgacgact 180  
 tctcgagtat cccccacaac atcccggctg agctccgcca cgctccacc tggttctact 240  
 actaccagag tacctccagt cggatcggga accgctacgt attcaggcaa cccttttgtt 300  
 ggggtcactc cttgggccaa tgcattattac gcctctgaag ttagcagcct cgctattcct 360  
 agcttgactg gagccatggc cactgctgca gcagctgtcg caaaggttcc ctcttttatg 420

Untitled\_ST25

tggctagata ctcttgacaa gaccctctc atggagcaaa ccttggccga catccgcacc 480  
 gccaacaaga atggcggtaa ctatgccgga cagtttgtgg tgtatgactt gccggatcgc 540  
 gattgcgctg ccgctgcctc gaatggcgaa tactctcttg acaaggatgg caagaacaaa 600  
 tataaggcct atatcgccaa gattaagggt attctccagg actattccga taccggatc 660  
 attctgggta ttgagcctga ctctcttgcc aacatggtga ccaacatgaa cgtcccaaag 720  
 tgtgccaatg ctgcttcagc ctacaaggag ctcaccattc acgccctcaa ggagctgaac 780  
 cttccaaatg tttccatgta tatcgacgct ggccatggtg gatggcttgg ctggccggca 840  
 aaccttctc cggccgctca gctatacggg cagctctaca aggatgcagg caagccgtct 900  
 cgccttcgcg gattggtcac caatgtctcc aactacaacg cctggaagct atccagcaag 960  
 ccagactaca cggagagcaa ccccaactac gacgagcaga agtacatcca cgctctgtct 1020  
 cctcttcttg agcaggaggg ctggcccggg gccaaagtta tcgtcgatca aggtcgatcg 1080  
 ggaaagcagc ctaccggaca gaaggcttgg ggagactggt gcaatgtgat cggcaccgga 1140  
 tttggtattc gcccatccgc aaactctggg gactcgttgc tggattcggt tgtctgggtc 1200  
 aagccaggcg gcgagtctga cggcaccagc gacaccagtg cgacccgata cgactaccac 1260  
 tgtggtgctt ctgccgcctt gcaaccggcg cctgaggctg gtacctggtt ccaagcctac 1320  
 tttgagcagc ttctcacaaa cgcaaacca tcgttctctg aa 1362

<210> 22  
 <211> 453  
 <212> PRT  
 <213> Artificial sequence

<220>  
 <223> Clone 198E11

<400> 22

Val Pro Leu Glu Glu Arg Gln Ala Cys Ser Ser Val Trp Gly Gln Cys  
 1 5 10 15

Gly Gly Gln Asn Trp Ser Gly Pro Thr Cys Cys Ala Ser Gly Ser Thr  
 20 25 30

Cys Val Tyr Ser Asn Asp Tyr Tyr Ser Gln Cys Leu Pro Gly Ala Ala  
 35 40 45

Ser Ser Ser Ser Ser Thr Arg Ala Ala Ser Thr Thr Ser Arg Val Ser  
 50 55 60

Pro Thr Thr Ser Arg Ser Ser Ser Ala Thr Pro Pro Pro Gly Ser Thr  
 65 70 75 80

Thr Thr Arg Val Pro Pro Val Gly Ser Gly Thr Ala Thr Tyr Ser Gly  
 85 90 95

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

Untitled\_ST25

100

105

110

Glu Val Ser Ser Leu Ala Ile Pro Ser Leu Thr Gly Ala Met Ala Thr  
 115 120 125  
 Ala Ala Ala Ala Val Ala Lys Val Pro Ser Phe Met Trp Leu Asp Thr  
 130 135 140  
 Leu Asp Lys Thr Pro Leu Met Glu Gln Thr Leu Ala Asp Ile Arg Thr  
 145 150 155 160  
 Ala Asn Lys Asn Gly Gly Asn Tyr Ala Gly Gln Phe Val Val Tyr Asp  
 165 170 175  
 Leu Pro Asp Arg Asp Cys Ala Ala Ala Ala Ser Asn Gly Glu Tyr Ser  
 180 185 190  
 Leu Asp Lys Asp Gly Lys Asn Lys Tyr Lys Ala Tyr Ile Ala Lys Ile  
 195 200 205  
 Lys Gly Ile Leu Gln Asp Tyr Ser Asp Thr Arg Ile Ile Leu Val Ile  
 210 215 220  
 Glu Pro Asp Ser Leu Ala Asn Met Val Thr Asn Met Asn Val Pro Lys  
 225 230 235 240  
 Cys Ala Asn Ala Ala Ser Ala Tyr Lys Glu Leu Thr Ile His Ala Leu  
 245 250 255  
 Lys Glu Leu Asn Leu Pro Asn Val Ser Met Tyr Ile Asp Ala Gly His  
 260 265 270  
 Gly Gly Trp Leu Gly Trp Pro Ala Asn Leu Pro Pro Ala Ala Gln Leu  
 275 280 285  
 Tyr Gly Gln Leu Tyr Lys Asp Ala Gly Lys Pro Ser Arg Leu Arg Gly  
 290 295 300  
 Leu Val Thr Asn Val Ser Asn Tyr Asn Ala Trp Lys Leu Ser Ser Lys  
 305 310 315 320  
 Pro Asp Tyr Thr Glu Ser Asn Pro Asn Tyr Asp Glu Gln Lys Tyr Ile  
 325 330 335  
 His Ala Leu Ser Pro Leu Leu Glu Gln Glu Gly Trp Pro Gly Ala Lys  
 340 345 350  
 Phe Ile Val Asp Gln Gly Arg Ser Gly Lys Gln Pro Thr Gly Gln Lys  
 355 360 365  
 Ala Trp Gly Asp Trp Cys Asn Val Ile Gly Thr Gly Phe Gly Ile Arg

Untitled\_ST25  
380

370

375

Pro Ser Ala Asn Thr Gly Asp Ser Leu Leu Asp Ser Phe Val Trp Val  
385 390 395 400

Lys Pro Gly Gly Glu Ser Asp Gly Thr Ser Asp Thr Ser Ala Thr Arg  
405 410 415

Tyr Asp Tyr His Cys Gly Ala Ser Ala Ala Leu Gln Pro Ala Pro Glu  
420 425 430

Ala Gly Thr Trp Phe Gln Ala Tyr Phe Glu Gln Leu Leu Thr Asn Ala  
435 440 445

Asn Pro Ser Phe Leu  
450

<210> 23  
<211> 1323  
<212> DNA  
<213> Artificial sequence

<220>  
<223> Clone 251B4

<400> 23  
gctcctggtg aagagcgtca gtcttgagc aacggagtct ggtctcaatg tggtggtcag 60  
aactggtccg gtactccttg ctgcaccagt ggaacaagt gtgtcaaggt caacgacttc 120  
tactcccagt gccagcctgg atctgcagac cttctccca catccacat tgtctccgag 180  
acgaccacca aggctactac tactggtagt ggaggctctg tcacctcgcc tctcctggt 240  
gccaccaaca accctttttc tggggtcgat ctgtgggcca ataactatta ccgctctgaa 300  
gttagcactc tcgctattcc taagttgagc ggagccatgg cactgctgc agcaaaggtc 360  
gcagatgttc cctcttttca gtggatggat acttatgacc acatctcctt catggaggag 420  
tctttggccg acatccgcac cgccaacaag aatggcggta actatgccgg acagtttgtg 480  
gtgtatgact tgccggatcg cgattgcgct gccgccgct cgaatggcga atactctctc 540  
gacaatgatg gcgccaacaa atataagaac tatatccaaa ccattaagaa gattatccag 600  
agctattccg atatccggat actcctgggt attgagcctg actctcttgc caacctggtg 660  
accaacatgg atgtcgccaa gtgtgccaag gctcatgatg cctacatcag cctgacgaac 720  
tacgccgtca cagaactgaa cttccaaat gttgcatgtg atttggacgc tggccatgca 780  
ggatggcttg gctggccggc aaaccaaggc ccggccgcta aactatttgc aagcatctac 840  
aaggatgcag gcaagccggc cgctcttcgc ggattggcaa ccaatgtcgc caactacaac 900  
gcctggaagc tatccagcaa gccagactac acggagagca accccaacta cgacgagcag 960  
aagtacatcc acgctctgtc tctcttctt gagcaggagg gctggcccgg tgccaagttc 1020  
atcgtcgatc aaggtcgatc gggaaagcag cctaccggac agaaggcttg gggagactgg 1080

Untitled\_ST25

tgcaatgctc ccggcaccgg atttggtctc cgcccatccg caaacactgg ggacgccttg 1140  
 gtcgatgctt ttgtctgggt caagccaggc ggcgagtgtg acggcaccag cgacaccagt 1200  
 gcggtctgat acgactacca ctgtggtatt gacggcgccg tcaagccggc gcctgaggct 1260  
 ggtacctggt tccaagccta ctttgagcag cttctcaca acgcaaacc atcgttcctg 1320  
 taa 1323

<210> 24  
 <211> 440  
 <212> PRT  
 <213> Artificial sequence

<220>  
 <223> Clone 251B4

<400> 24

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

Untitled\_ST25

Gln Thr Ile Lys Lys Ile Ile Gln Ser Tyr Ser Asp Ile Arg Ile Leu  
 195 200 205

Leu Val Ile Glu Pro Asp Ser Leu Ala Asn Leu Val Thr Asn Met Asp  
 210 215 220

Val Ala Lys Cys Ala Lys Ala His Asp Ala Tyr Ile Ser Leu Thr Asn  
 225 230 235 240

Tyr Ala Val Thr Glu Leu Asn Leu Pro Asn Val Ala Met Tyr Leu Asp  
 245 250 255

Ala Gly His Ala Gly Trp Leu Gly Trp Pro Ala Asn Gln Gly Pro Ala  
 260 265 270

Ala Lys Leu Phe Ala Ser Ile Tyr Lys Asp Ala Gly Lys Pro Ala Ala  
 275 280 285

Leu Arg Gly Leu Ala Thr Asn Val Ala Asn Tyr Asn Ala Trp Lys Leu  
 290 295 300

Ser Ser Lys Pro Asp Tyr Thr Glu Ser Asn Pro Asn Tyr Asp Glu Gln  
 305 310 315 320

Lys Tyr Ile His Ala Leu Ser Pro Leu Leu Glu Gln Glu Gly Trp Pro  
 325 330 335

Gly Ala Lys Phe Ile Val Asp Gln Gly Arg Ser Gly Lys Gln Pro Thr  
 340 345 350

Gly Gln Lys Ala Trp Gly Asp Trp Cys Asn Ala Pro Gly Thr Gly Phe  
 355 360 365

Gly Leu Arg Pro Ser Ala Asn Thr Gly Asp Ala Leu Val Asp Ala Phe  
 370 375 380

Val Trp Val Lys Pro Gly Gly Glu Cys Asp Gly Thr Ser Asp Thr Ser  
 385 390 395 400

Ala Ala Arg Tyr Asp Tyr His Cys Gly Ile Asp Gly Ala Val Lys Pro  
 405 410 415

Ala Pro Glu Ala Gly Thr Trp Phe Gln Ala Tyr Phe Glu Gln Leu Leu  
 420 425 430

Thr Asn Ala Asn Pro Ser Phe Leu  
 435 440

<210> 25  
 <211> 1362  
 <212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Clone 251C4

<400> 25

```

gtgcctctag aggagcggca agcttgctca agcgtctggg gccaatgtgg tggccagaat      60
tggtcggggtc cgacttgctg tgcttccgga agcacatgcg tctactccaa cgactattac      120
tcccagtgtc ttcccggcgc tgcaagctca agctcgtcca cgcgcgccgc gtcgacgact      180
tctcgagtat cccccacaac atcccggctg agctccgcga cgctccacc tggttctact      240
actaccagag tacctccagt cggatcggga accgctacgt attcaggcaa cccttttgtt      300
ggggtcactc cttgggccaa tgcatattac gcctctgaag ttagcagcct cgctattcct      360
agcttgactg gagccatggc cactgctgca gcagctgtcg caaaggttcc ctcttttatg      420
tggctagata ctcttgacaa gaccctctc atggagcaaa ccttggccga catccgcacc      480
gccaacaaga atggcggtaa ctatgccgga cagtttgtgg tgtatgactt gccggatcgc      540
gattgcgctg ccgctgcctc gaatggcgaa tactctattg ccgatggtgg cgtcgcaaaa      600
tataagaact atatcgacac cattcgtcaa attgtcgtgg aatattccga tatccggacc      660
ctcctggtta ttgagcctga ctctcttgcc aacctggtga ccaacctcgg tactccaaag      720
tgtgccaatg ctcagtcagc ctaccttgag tgcatcaact acgccgtcac acagctgaac      780
cttccaaatg ttgcatgta tttggacgct ggccatgcag gatggcttgg ctggccggca      840
aaccaagacc cggccgctca gctatttgca aatgtttaca agaatgcatc gtctccgaga      900
gctcttcgcg gattggcaac caatgtcgcc aactacaacg ggtggaacat taccagcccc      960
ccatcgta ca gcaaggcaa cgctgtctac aacgagaagc tgtacatcca cgctattgga      1020
cctcttcttg ccaatcacgg ctggtccaac gccttcttca tctactgatca aggtcgatcg      1080
ggaaagcagc ctaccggaca gcaacagtgg ggagactggt gcaatgtgat cggcaccgga      1140
tttggtatcc gcccatccgc aaacactggg gactcgttgc tggattcgtt tgtctgggtc      1200
aagccaggcg gcgagtgtga cggcaccagc gacaccagtg cgccacgatt tgactcccac      1260
tgtgcgctcc cagatgcctt gcaaccggcg cctgaggctg gtacctggtt ccaagcctac      1320
tttgagcagc ttctcacaaa cgcaaacca tcgttctgt aa                          1362
    
```

<210> 26

<211> 453

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Clone 251C4

<400> 26

```

Val Pro Leu Glu Glu Arg Gln Ala Cys Ser Ser Val Trp Gly Gln Cys
1           5           10           15
    
```

```

Gly Gly Gln Asn Trp Ser Gly Pro Thr Cys Cys Ala Ser Gly Ser Thr
    
```

Untitled\_ST25  
25

20

30

Cys Val Tyr Ser Asn Asp Tyr Tyr Ser Gln Cys Leu Pro Gly Ala Ala  
35 40 45

Ser Ser Ser Ser Ser Thr Arg Ala Ala Ser Thr Thr Ser Arg Val Ser  
50 55 60

Pro Thr Thr Ser Arg Ser Ser Ala Thr Pro Pro Gly Ser Thr  
65 70 75 80

Thr Thr Arg Val Pro Pro Val Gly Ser Gly Thr Ala Thr Tyr Ser Gly  
85 90 95

Asn Pro Phe Val Gly Val Thr Pro Trp Ala Asn Ala Tyr Tyr Ala Ser  
100 105 110

Glu Val Ser Ser Leu Ala Ile Pro Ser Leu Thr Gly Ala Met Ala Thr  
115 125

Ala Ala Ala Ala Val Ala Lys Val Pro Ser Phe Met Trp Leu Asp Thr  
130 135 140

Leu Asp Lys Thr Pro Leu Met Glu Gln Thr Leu Ala Asp Ile Arg Thr  
145 150 155 160

Ala Asn Lys Asn Gly Gly Asn Tyr Ala Gly Gln Phe Val Val Tyr Asp  
165 170 175

Leu Pro Asp Arg Asp Cys Ala Ala Ala Ala Ser Asn Gly Glu Tyr Ser  
180 185 190

Ile Ala Asp Gly Gly Val Ala Lys Tyr Lys Asn Tyr Ile Asp Thr Ile  
195 200 205

Arg Gln Ile Val Val Glu Tyr Ser Asp Ile Arg Thr Leu Leu Val Ile  
210 215 220

Glu Pro Asp Ser Leu Ala Asn Leu Val Thr Asn Leu Gly Thr Pro Lys  
225 230 235 240

Cys Ala Asn Ala Gln Ser Ala Tyr Leu Glu Cys Ile Asn Tyr Ala Val  
245 250 255

Thr Gln Leu Asn Leu Pro Asn Val Ala Met Tyr Leu Asp Ala Gly His  
260 265 270

Ala Gly Trp Leu Gly Trp Pro Ala Asn Gln Asp Pro Ala Ala Gln Leu  
275 280 285

Phe Ala Asn Val Tyr Lys Asn Ala Ser Ser Pro Arg Ala Leu Arg Gly



Untitled\_ST25  
300

290

295

Leu Ala Thr Asn Val Ala Asn Tyr Asn Gly Trp Asn Ile Thr Ser Pro  
305 310 315 320

Pro Ser Tyr Thr Gln Gly Asn Ala Val Tyr Asn Glu Lys Leu Tyr Ile  
325 330 335

His Ala Ile Gly Pro Leu Leu Ala Asn His Gly Trp Ser Asn Ala Phe  
340 345 350

Phe Ile Thr Asp Gln Gly Arg Ser Gly Lys Gln Pro Thr Gly Gln Gln  
355 360

Gln Trp Gly Asp Trp Cys Asn Val Ile Gly Thr Gly Phe Gly Ile Arg  
370 375 380

Pro Ser Ala Asn Thr Gly Asp Ser Leu Leu Asp Ser Phe Val Trp Val  
385 390 395 400

Lys Pro Gly Gly Glu Cys Asp Gly Thr Ser Asp Thr Ser Ala Pro Arg  
405 410 415

Phe Asp Ser His Cys Ala Leu Pro Asp Ala Leu Gln Pro Ala Pro Glu  
420 425 430

Ala Gly Thr Trp Phe Gln Ala Tyr Phe Glu Gln Leu Leu Thr Asn Ala  
435 440 445

Asn Pro Ser Phe Leu  
450

<210> 27  
<211> 1353  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> Clone 382A2

<400> 27  
gcccctcttg ttgaggagcg ccaggcttgc gctgcccatt gggcccagtg tgggtggcttc 60  
agctggaatg gtgctacctg ctgccagtct ggtagctact gcagcaagat caacgactat 120  
tactctcagt gcattcctgg agaaggcccc gccacttcca agtcgagcac tcttctgct 180  
tccaccacaa caactcagcc aacttccact tcgactgctg gaacctcttc cactaccaag 240  
cctcctccag ctggatcggg aaccgctacg tattcaggca acccttactc tgggggtcaac 300  
ctttgggcca atagctatta ccgctctgaa gttaccaacc tcgctattcc taagttgagc 360  
ggagccatgg ccaactgctgc agcaaaggtc gcagatgttc cctcttttca gtggatggat 420  
acttatgacc acatctcctt catggaggag tctttggccg acatccgcaa ggccaacaag 480

Untitled\_ST25

gctggcggta actatgccgg acagtttgtg gtgtatgact tgccggatcg cgattgcgct 540  
 gccgctgcct cgaatggcga atactctctt gacaaggatg gcaagaacaa atataaggcc 600  
 tatatcgcca agattaaggg tattctccag gactattccg ataccggat cattctggtt 660  
 attgagcctg actctcttgc caacatggtg accaacatga acgtcccaaa gtgtgccaat 720  
 gctgcttcag cctacaagga gctcaccatt cacgcctca aggagctgaa cttccaat 780  
 gtttccatgt atatcgacgc tggccatggt ggatggcttg gctggccggc aaaccttctt 840  
 ccggccgctc agctatacgg tcagctctac aaggatgcag gcaagccgtc tcgcttcgc 900  
 ggattggtca ccaatgtctc caactacaac gcctggaagc tatccagcaa gccagactac 960  
 acggagagca accccaacta cgacgagcag aagtacatcc acgctctgtc tcctcttctt 1020  
 gagcaggagg gctggcccgg tgccaagttc atcgtcgatc aaggtcgatc gggaaagcag 1080  
 cctaccggac agaaggcttg gggagactgg tgcaatgctc ccggcaccgg atttggtctc 1140  
 cgcccatccg caaacactgg ggacgccttg gtcgatgctt ttgtctgggt caagccaggc 1200  
 ggcgagtctg acggcaccag cgacaccagt gcggctcgat acgactacca ctgtggtatt 1260  
 gacggcgccg tcaagccggc gcctgaggct ggtacctggt tccaagccta ctttgagcag 1320  
 cttctcaaga acgcaaacc atcgttcctg taa 1353

<210> 28  
 <211> 450  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

<220>  
 <223> Clone 382A2

<400> 28

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

Untitled\_ST25

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

Untitled\_ST25

Asn Thr Gly Asp Ala Leu Val Asp Ala Phe Val Trp Val Lys Pro Gly  
385 390 395 400

Gly Glu Ser Asp Gly Thr Ser Asp Thr Ser Ala Ala Arg Tyr Asp Tyr  
405 410 415

His Cys Gly Ile Asp Gly Ala Val Lys Pro Ala Pro Glu Ala Gly Thr  
420 425 430

Trp Phe Gln Ala Tyr Phe Glu Gln Leu Leu Lys Asn Ala Asn Pro Ser  
435 440 445

Phe Leu  
450

<210> 29  
<211> 1323  
<212> DNA  
<213> Gibberella zeae

<400> 29  
gctcctggtg aagagcgtca gtcttgcagc aacggagtct ggtctcaatg tggtggtcag 60  
aactggtccg gtactccttg ctgcaccagt ggaacaagt gtgtcaaggt caacgacttc 120  
tactcccagt gccagcctgg atctgcagac ctttctcca catccaccat tgtctccgcg 180  
acgaccacca aggctactac tactggtagt ggaggctctg tcacctcgcc tcctcctggt 240  
gccaccaaca accctttttc tggggtcgat ctgtgggcca ataactatta ccgctctgaa 300  
gttagcactc tcgctattcc taagttgagc ggagccatgg ccaactgctgc agcaaaggtc 360  
gcagatgttc cctcttttca gtggatggat acttatgacc acatctcctt catggaggag 420  
tctttggccg acatccgcaa ggccaacaag gctggcggta actatgccgg acagtttgtg 480  
gtgtatgact tgccggatcg cgattgcgct gccgctgcct cgaatggcga atactctctt 540  
gacaaggatg gcaagaacaa atataaggcc tatatcgcca agattaaggg tattctccag 600  
gactattccg ataccggat cattctgggt attgagcctg actctcttgc caacatgggtg 660  
accaacatga acgtcccaaa gtgtgccaat gctgcttcag cctacaagga gctcaccatt 720  
cacgccctca aggagctgaa ctttccaaat gtttccatgt atatcgacgc tggccatggt 780  
ggatggcttg gctggccggc aaaccttctt ccggccgctc agctatacgg tcagctctac 840  
aaggatgcag gcaagccgtc tcgccttcgc ggattgggtca ccaatgtctc caactacaac 900  
gcctggaagc tatccagcaa gccagactac acggagagca accccaacta cgacgagcag 960  
aagtacatcc acgctctgtc tcctcttctt gagcaggagg gctggcccgg tgccaagttc 1020  
atcgtcgatc aaggctgatc gggaaagcag cctaccggac agaaggcttg gggagactgg 1080  
tgcaatgtc ccggcaccgg atttggtctc cgcccatccg caaacactgg ggacgccttg 1140  
gtc gatgctt ttgtctgggt caagccaggc ggcgagtctg acggcaccag cgacaccagt 1200  
gctgctcgat acgactacca ctgtggtatt gacggcgccg tcaagccggc gcctgaggct 1260

Untitled\_ST25

ggtacctggt tccaagccta ctttgagcag cttctcaaga acgcaaacc atcgttcctg 1320  
 taa 1323

<210> 30  
 <211> 440  
 <212> PRT  
 <213> Gibberella zeae

<400> 30

Ala Pro Val Glu Glu Arg Gln Ser Cys Ser Asn Gly Val Trp Ser Gln  
 1 5 10 15

Cys Gly Gly Gln Asn Trp Ser Gly Thr Pro Cys Cys Thr Ser Gly Asn  
 20 25 30

Lys Cys Val Lys Val Asn Asp Phe Tyr Ser Gln Cys Gln Pro Gly Ser  
 35 40 45

Ala Asp Pro Ser Pro Thr Ser Thr Ile Val Ser Ala Thr Thr Thr Lys  
 50 55 60

Ala Thr Thr Thr Gly Ser Gly Gly Ser Val Thr Ser Pro Pro Pro Val  
 65 70 75 80

Ala Thr Asn Asn Pro Phe Ser Gly Val Asp Leu Trp Ala Asn Asn Tyr  
 85 90 95

Tyr Arg Ser Glu Val Ser Thr Leu Ala Ile Pro Lys Leu Ser Gly Ala  
 100 105 110

Met Ala Thr Ala Ala Ala Lys Val Ala Asp Val Pro Ser Phe Gln Trp  
 115 120 125

Met Asp Thr Tyr Asp His Ile Ser Phe Met Glu Glu Ser Leu Ala Asp  
 130 135 140

Ile Arg Lys Ala Asn Lys Ala Gly Gly Asn Tyr Ala Gly Gln Phe Val  
 145 150 155 160

Val Tyr Asp Leu Pro Asp Arg Asp Cys Ala Ala Ala Ala Ser Asn Gly  
 165 170 175

Glu Tyr Ser Leu Asp Lys Asp Gly Lys Asn Lys Tyr Lys Ala Tyr Ile  
 180 185 190

Ala Lys Ile Lys Gly Ile Leu Gln Asp Tyr Ser Asp Thr Arg Ile Ile  
 195 200 205

Leu Val Ile Glu Pro Asp Ser Leu Ala Asn Met Val Thr Asn Met Asn  
 210 215 220

Untitled\_ST25

Val Pro Lys Cys Ala Asn Ala Ala Ser Ala Tyr Lys Glu Leu Thr Ile  
225 230 235 240

His Ala Leu Lys Glu Leu Asn Leu Pro Asn Val Ser Met Tyr Ile Asp  
245 250 255

Ala Gly His Gly Gly Trp Leu Gly Trp Pro Ala Asn Leu Pro Pro Ala  
260 265 270

Ala Gln Leu Tyr Gly Gln Leu Tyr Lys Asp Ala Gly Lys Pro Ser Arg  
275 280 285

Leu Arg Gly Leu Val Thr Asn Val Ser Asn Tyr Asn Ala Trp Lys Leu  
290 295 300

Ser Ser Lys Pro Asp Tyr Thr Glu Ser Asn Pro Asn Tyr Asp Glu Gln  
305 310 315 320

Lys Tyr Ile His Ala Leu Ser Pro Leu Leu Glu Gln Glu Gly Trp Pro  
325 330 335

Gly Ala Lys Phe Ile Val Asp Gln Gly Arg Ser Gly Lys Gln Pro Thr  
340 345 350

Gly Gln Lys Ala Trp Gly Asp Trp Cys Asn Ala Pro Gly Thr Gly Phe  
355 360 365

Gly Leu Arg Pro Ser Ala Asn Thr Gly Asp Ala Leu Val Asp Ala Phe  
370 375 380

Val Trp Val Lys Pro Gly Gly Glu Ser Asp Gly Thr Ser Asp Thr Ser  
385 390 395 400

Ala Ala Arg Tyr Asp Tyr His Cys Gly Ile Asp Gly Ala Val Lys Pro  
405 410 415

Ala Pro Glu Ala Gly Thr Trp Phe Gln Ala Tyr Phe Glu Gln Leu Leu  
420 425 430

Lys Asn Ala Asn Pro Ser Phe Leu  
435 440

<210> 31  
<211> 1353  
<212> DNA  
<213> Nectria haematococca

<400> 31  
gcccctcttg ttgaggagcg ccaggcttgc gctgcccatt gggcccagtg tgggtggcttc 60  
agctggaatg gtgctacctg ctgccagtct ggtagctact gcagcaagat caacgactat 120  
tactctcagt gcattcctgg agaaggcccc gccacttcca agtcgagcac tcttctgct 180

Untitled\_ST25

tccaccacaa caactcagcc aacttccact tcgactgctg gaacctcttc cactaccaag 240  
cctcctccag ctggatcggg aaccgctacg tattcaggca acccttactc tgggggtcaac 300  
ctttgggcca atagctatta ccgctctgaa gttaccaacc tcgctattcc taagttgagc 360  
ggagccatgg ccaactgctgc agcaaaggtc gcagatgttc cctcttatca gtggatggat 420  
tctttcgacc acatctccct catggaggac accttggtcg acatccgcaa ggccaacctg 480  
gctggcggta actatgccgg acagtttgtg gtgtatgact tgccggatcg cgattgcgct 540  
gccgccgct cgaatggcga atactctctc gacaatgatg gcgccaacaa atataagaac 600  
tatatccaaa ccattaagaa gattatccag agctattccg atatccggat actcctggtt 660  
attgagcctg actctcttgc caacctggtg accaacatgg atgtcgccaa gtgtgccaaag 720  
gctcatgatg cctacatcag cctgacgaac tacgccgtca cagaactgaa cttccaat 780  
gttgcgatgt atttggacgc tggccatgca ggatggcttg gctggccggc aaaccaaggc 840  
ccggccgcta aactatttgc aagcatctac aaggatgcag gcaagccggc cgctcttcgc 900  
ggattggcaa ccaatgtcgc caactacaac gcctggagcc tcagcagcgc tccaccttac 960  
acgcaaggcg cctctatcta cgacgagaag agcttcatcc acgctatggg acctcttctt 1020  
gagcagaatg gctggcctgg tgcccacttc atcactgatc aaggtcgatc gggaaagcag 1080  
cctaccggac agatccagtg gggagactgg tgcaattcca agggcaccgg atttggtatt 1140  
cgcccatccg caaacactgg ggactcgttg ctggatgctt ttgtctgggt caagccaggc 1200  
ggcgagtctg acggcaccag cgacaccagt gcgaccgat acgactacca ctgtggtgct 1260  
tctgccgct tgcaaccggc gcctgaggct ggtacctggt tccaagccta ctttgagcag 1320  
cttctcacia acgcaaacc atcgttctg taa 1353

<210> 32  
<211> 450  
<212> PRT  
<213> Nectria haematococca

<400> 32

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

Untitled\_ST25

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



Untitled\_ST25

Asp Gln Gly Arg Ser Gly Lys Gln Pro Thr Gly Gln Ile Gln Trp Gly  
 355 360 365

Asp Trp Cys Asn Ser Lys Gly Thr Gly Phe Gly Ile Arg Pro Ser Ala  
 370 375 380

Asn Thr Gly Asp Ser Leu Leu Asp Ala Phe Val Trp Val Lys Pro Gly  
 385 390 395 400

Gly Glu Ser Asp Gly Thr Ser Asp Thr Ser Ala Thr Arg Tyr Asp Tyr  
 405 410 415

His Cys Gly Ala Ser Ala Ala Leu Gln Pro Ala Pro Glu Ala Gly Thr  
 420 425 430

Trp Phe Gln Ala Tyr Phe Glu Gln Leu Leu Thr Asn Ala Asn Pro Ser  
 435 440 445

Phe Leu  
 450

- <210> 33
- <211> 54
- <212> DNA
- <213> Artificial sequence

- <220>
- <223> peptide signal de CBH2

<400> 33  
 atgattgtcg gcattctcac cagctggct acgctggcca cactcgcagc tagt 54

- <210> 34
- <211> 99
- <212> DNA
- <213> Saccharomyces cerevisiae

<400> 34  
 atgaagcttt ccaccatcct tttcacagcc tgcgctaccc tggctgccgc cctcccttcc 60  
 cccatcactc cttctgaggc cgcagttctg cagaagagg 99

- <210> 35
- <211> 33
- <212> PRT
- <213> Saccharomyces cerevisiae

<400> 35

Met Lys Leu Ser Thr Ile Leu Phe Thr Ala Cys Ala Thr Leu Ala Ala  
 1 5 10 15

Ala Leu Pro Ser Pro Ile Thr Pro Ser Glu Ala Ala Val Leu Gln Lys  
 20 25 30

Arg

Untitled\_ST25

# RAPPORT DE RECHERCHE

articles L.612-14, L.612-17 et R.612-53 à 69 du code de la propriété intellectuelle

## OBJET DU RAPPORT DE RECHERCHE

---

L'I.N.P.I. annexe à chaque brevet un "RAPPORT DE RECHERCHE" citant les éléments de l'état de la technique qui peuvent être pris en considération pour apprécier la brevetabilité de l'invention, au sens des articles L. 611-11 (nouveau) et L. 611-14 (activité inventive) du code de la propriété intellectuelle. Ce rapport porte sur les revendications du brevet qui définissent l'objet de l'invention et délimitent l'étendue de la protection.

Après délivrance, l'I.N.P.I. peut, à la requête de toute personne intéressée, formuler un "AVIS DOCUMENTAIRE" sur la base des documents cités dans ce rapport de recherche et de tout autre document que le requérant souhaite voir prendre en considération.

## CONDITIONS D'ÉTABLISSEMENT DU PRÉSENT RAPPORT DE RECHERCHE

---

- Le demandeur a présenté des observations en réponse au rapport de recherche préliminaire.
- Le demandeur a maintenu les revendications.
- Le demandeur a modifié les revendications.
- Le demandeur a modifié la description pour en éliminer les éléments qui n'étaient plus en concordance avec les nouvelles revendications.
- Les tiers ont présenté des observations après publication du rapport de recherche préliminaire.
- Un rapport de recherche préliminaire complémentaire a été établi.

## DOCUMENTS CITÉS DANS LE PRÉSENT RAPPORT DE RECHERCHE

---

La répartition des documents entre les rubriques 1, 2 et 3 tient compte, le cas échéant, des revendications déposées en dernier lieu et/ou des observations présentées.

- Les documents énumérés à la rubrique 1 ci-après sont susceptibles d'être pris en considération pour apprécier la brevetabilité de l'invention.
- Les documents énumérés à la rubrique 2 ci-après illustrent l'arrière-plan technologique général.
- Les documents énumérés à la rubrique 3 ci-après ont été cités en cours de procédure, mais leur pertinence dépend de la validité des priorités revendiquées.
- Aucun document n'a été cité en cours de procédure.

**1. ELEMENTS DE L'ETAT DE LA TECHNIQUE SUSCEPTIBLES D'ETRE PRIS EN CONSIDERATION POUR APPRECIER LA BREVETABILITE DE L'INVENTION**

WO 2014/078546 A2 (BP CORP NORTH AMERICA INC [US]; LYON CHRISTOPHER SCOTT [US]; LUGINBUHL) 22 mai 2014 (2014-05-22) -& DATABASE Geneseq [Online] 17 juillet 2014 (2014-07-17), "Fungal cellobiohydrolase II (CBH II) catalytic domain variant A438L.", XP002732775, extrait de EBI accession no. GSP:BBG53179  
Database accession no. BBG53179

DATABASE Geneseq [Online] 20 décembre 2012 (2012-12-20), "Nectria haematococca mpVI 77-13-4 protein, SEQ 13.", XP002732776, extrait de EBI accession no. GSP:BAG13688 Database accession no. BAG13688 -& WO 2012/149403 A1 (CODEXIS INC [US]; VOLADRI RAMA [US]; ZHANG XIYUN [US]; PATIL SACHIN [U])  
1 novembre 2012 (2012-11-01)

DATABASE Geneseq [Online] 22 janvier 2009 (2009-01-22), "Lignocellulosic enzyme sequence, SEQ ID 282.", XP002732777, extrait de EBI accession no. GSP:ASR93979  
Database accession no. ASR93979

**2. ELEMENTS DE L'ETAT DE LA TECHNIQUE ILLUSTRANT L'ARRIERE-PLAN TECHNOLOGIQUE GENERAL**

FR 2 782 323 A1 (PROTEUS [FR])  
18 février 2000 (2000-02-18)

**3. ELEMENTS DE L'ETAT DE LA TECHNIQUE DONT LA PERTINENCE DEPEND DE LA VALIDITE DES PRIORITES**

NEANT

**3. ELEMENTS DE L'ETAT DE LA TECHNIQUE DONT LA PERTINENCE DEPEND  
DE LA VALIDITE DES PRIORITES**