

Sequence Listing

<110> OBI PHARMA, INC.

<120> Clostridium botulinum toxin Type A composition, formulation and use thereof

<130> F20W6191

<160> 5

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 626

<212> PRT

<213> Clostridium botulinum

<400> 1

Met	Asn	Ser	Ser	Ile	Lys	Lys	Ile	Tyr	Asn	Asp	Ile	Gln	Glu	Lys	Val
1				5				10						15	

Ile	Asn	Tyr	Ser	Asp	Thr	Ile	Asp	Leu	Ala	Asp	Gly	Asn	Tyr	Val	Val
			20					25					30		

Arg	Arg	Gly	Asp	Gly	Trp	Ile	Leu	Ser	Arg	Gln	Asn	Gln	Ile	Leu	Gly
		35					40					45			

Gly	Ser	Val	Ile	Ser	Asn	Gly	Ser	Thr	Gly	Ile	Val	Gly	Asp	Leu	Arg
	50					55					60				

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

Glu	Glu	Tyr	Ile	Lys	Asn	Asn	Ile	Gln	Thr	Val	Phe	Thr	Asn	Phe	Thr
				85					90					95	

Glu	Ala	Asn	Gln	Ile	Pro	Ile	Gly	Phe	Glu	Phe	Ser	Lys	Thr	Ala	Pro
			100					105					110		

Ser	Asn	Lys	Asn	Leu	Tyr	Met	Tyr	Leu	Gln	Tyr	Thr	Tyr	Ile	Arg	Tyr
		115					120					125			

Glu Ile Ile Lys Val Leu Gln His Glu Ile Ile Glu Arg Ala Val Leu
130 135 140

Tyr Val Pro Ser Leu Gly Tyr Val Lys Ser Ile Glu Phe Asn Pro Gly
145 150 155 160

Glu Lys Ile Asn Lys Asp Phe Tyr Phe Leu Thr Asn Asp Lys Cys Ile
165 170 175

Leu Asn Glu Gln Phe Leu Tyr Lys Lys Ile Leu Glu Thr Thr Lys Asn
180 185 190

Ile Pro Thr Asn Asn Ile Phe Asn Ser Lys Val Ser Ser Thr Gln Arg
195 200 205

Val Leu Pro Tyr Ser Asn Gly Leu Tyr Val Ile Asn Lys Gly Asp Gly
210 215 220

Tyr Ile Arg Thr Asn Asp Lys Asp Leu Ile Gly Thr Leu Leu Ile Glu
225 230 235 240

Ala Gly Ser Ser Gly Ser Ile Ile Gln Pro Arg Leu Arg Asn Thr Thr
245 250 255

Arg Pro Leu Phe Thr Thr Ser Asn Asp Thr Lys Phe Ser Gln Gln Tyr
260 265 270

Thr Glu Glu Arg Leu Lys Asp Ala Phe Asn Val Gln Leu Phe Asn Thr
275 280 285

Ser Thr Ser Leu Phe Lys Phe Val Glu Glu Ala Pro Ser Asp Lys Asn
290 295 300

Ile Cys Ile Lys Ala Tyr Asn Thr Tyr Glu Lys Tyr Glu Leu Ile Asp
305 310 315 320

Tyr Gln Asn Gly Ser Ile Val Asn Lys Ala Glu Tyr Tyr Leu Pro Ser

325

330

335

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

Val Lys Met Gln Val Ala Glu Asp Gly Phe Ile Gln Asn Gly Pro Glu
 355 360 365

Glu Glu Ile Val Val Gly Val Ile Asp Pro Ser Glu Asn Ile Gln Glu
 370 375 380

Ile Asn Thr Ala Ile Ser Asp Asn Tyr Thr Tyr Asn Ile Pro Gly Ile
 385 390 395 400

Val Asn Asn Asn Pro Phe Tyr Ile Leu Phe Thr Val Asn Thr Thr Gly
 405 410 415

Ile Tyr Lys Ile Asn Ala Gln Asn Asn Leu Pro Ser Leu Lys Ile Tyr
 420 425 430

Glu Ala Ile Gly Ser Gly Asn Arg Asn Phe Gln Ser Gly Asn Leu Cys
 435 440 445

Asp Asp Asp Ile Lys Ala Ile Asn Tyr Ile Thr Gly Phe Asp Ser Pro
 450 455 460

Asn Ala Lys Ser Tyr Leu Val Val Leu Leu Asn Lys Asp Lys Asn Tyr
 465 470 475 480

Tyr Ile Arg Val Pro Gln Thr Ser Ser Asn Ile Glu Asn Gln Ile Gln
 485 490 495

Phe Lys Arg Glu Glu Gly Asp Leu Arg Asn Leu Met Asn Ser Ser Val
 500 505 510

Asn Ile Ile Asp Asn Leu Asn Ser Thr Gly Ala His Tyr Tyr Thr Arg
 515 520 525

Gln Ser Pro Asp Val His Asp Tyr Ile Ser Tyr Glu Phe Thr Ile Pro
 530 535 540

Gly Asn Phe Asn Asn Lys Asp Thr Ser Asn Ile Arg Leu Tyr Thr Ser
 545 550 555 560

Tyr Asn Gln Gly Ile Gly Thr Leu Phe Arg Val Thr Glu Thr Ile Asp
 565 570 575

Gly Tyr Asn Leu Ile Asn Ile Gln Gln Asn Leu His Leu Leu Asn Asn
 580 585 590

Thr Asn Ser Ile Arg Leu Leu Asn Gly Ala Ile Tyr Ile Leu Lys Val
 595 600 605

Glu Val Thr Glu Leu Asn Asn Tyr Asn Ile Arg Leu His Ile Asp Ile
 610 615 620

Thr Asn
 625

<210> 2
 <211> 146
 <212> PRT
 <213> Clostridium botulinum

<400> 2

Met Ser Val Glu Arg Thr Phe Leu Pro Asn Gly Asn Tyr Asn Ile Lys
 1 5 10 15

Ser Ile Phe Ser Gly Ser Leu Tyr Leu Asn Pro Val Ser Lys Ser Leu
 20 25 30

Thr Phe Ser Asn Glu Ser Ser Ala Asn Asn Gln Lys Trp Asn Val Glu
 35 40 45

Tyr Met Ala Glu Asn Arg Cys Phe Lys Ile Ser Asn Val Ala Glu Pro
 50 55 60

Asn Lys Tyr Leu Ser Tyr Asp Asn Phe Gly Phe Ile Ser Leu Asp Ser
65 70 75 80

Leu Ser Asn Arg Cys Tyr Trp Phe Pro Ile Lys Ile Ala Val Asn Thr
85 90 95

Tyr Ile Met Leu Ser Leu Asn Lys Val Asn Glu Leu Asp Tyr Ala Trp
100 105 110

Asp Ile Tyr Asp Thr Asn Glu Asn Ile Leu Ser Gln Pro Leu Leu Leu
115 120 125

Leu Pro Asn Phe Asp Ile Tyr Asn Ser Asn Gln Met Phe Lys Leu Glu
130 135 140

Lys Ile
145

<210> 3
<211> 293
<212> PRT
<213> Clostridium botulinum

<400> 3

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

Thr Ile Ser Cys Lys Ala Asp Thr Asn Leu Phe Phe Tyr Gln Val Ala
20 25 30

Gly Asn Val Ser Leu Phe Gln Gln Thr Arg Asn Tyr Leu Glu Arg Trp
35 40 45

Arg Leu Ile Tyr Asp Ser Asn Lys Ala Ala Tyr Lys Ile Lys Ser Met
50 55 60

Asp Ile His Asn Thr Asn Leu Val Leu Thr Trp Asn Ala Pro Thr His

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

Thr Ala Ile Gln Val Phe Asn Tyr His Gly Asp Asp Asn Gln Lys Trp
275 280 285

Asn Ile Arg Asn Pro
290

<210> 4
<211> 1193
<212> PRT
<213> Clostridium botulinum

<400> 4

Met Asn Ile Asn Asp Asn Leu Ser Ile Asn Ser Pro Val Asp Asn Lys
1 5 10 15

Asn Val Val Val Val Arg Ala Arg Lys Thr Asp Thr Val Phe Lys Ala
20 25 30

Phe Lys Val Ala Pro Asn Ile Trp Val Ala Pro Glu Arg Tyr Tyr Gly
35 40 45

Glu Ser Leu Ser Ile Asp Glu Glu Tyr Lys Val Asp Gly Gly Ile Tyr
50 55 60

Asp Ser Asn Phe Leu Ser Gln Asp Ser Glu Lys Asp Lys Phe Leu Gln
65 70 75 80

Ala Ile Ile Thr Leu Leu Lys Arg Ile Asn Ser Thr Asn Ala Gly Glu
85 90 95

Lys Leu Leu Ser Leu Ile Ser Thr Ala Ile Pro Phe Pro Tyr Gly Tyr
100 105 110

Ile Gly Gly Gly Tyr Tyr Ala Pro Asn Met Ile Thr Phe Gly Ser Ala
115 120 125

Pro Lys Ser Asn Lys Lys Leu Asn Ser Leu Ile Ser Ser Thr Ile Pro

130

135

140

Phe Pro Tyr Ala Gly Tyr Arg Glu Thr Asn Tyr Leu Ser Ser Glu Asp
 145 150 155 160

Asn Lys Ser Phe Tyr Ala Ser Asn Ile Val Ile Phe Gly Pro Gly Ala
 165 170 175

Asn Ile Val Glu Asn Asn Thr Val Phe Tyr Lys Lys Glu Asp Ala Glu
 180 185 190

Asn Gly Met Gly Thr Met Thr Glu Ile Trp Phe Gln Pro Phe Leu Thr
 195 200 205

Tyr Lys Tyr Asp Glu Phe Tyr Ile Asp Pro Ala Ile Glu Leu Ile Lys
 210 215 220

Cys Leu Ile Lys Ser Leu Tyr Phe Leu Tyr Gly Ile Lys Pro Ser Asp
 225 230 235 240

Asp Leu Val Ile Pro Tyr Arg Leu Arg Ser Glu Leu Glu Asn Ile Glu
 245 250 255

Tyr Ser Gln Leu Asn Ile Val Asp Leu Leu Val Ser Gly Gly Ile Asp
 260 265 270

Pro Lys Phe Ile Asn Thr Asp Pro Tyr Trp Phe Thr Asp Asn Tyr Phe
 275 280 285

Ser Asn Ala Lys Lys Val Phe Glu Asp His Arg Asn Ile Tyr Glu Thr
 290 295 300

Glu Ile Glu Gly Asn Asn Ala Ile Gly Asn Asp Ile Lys Leu Arg Leu
 305 310 315 320

Lys Gln Lys Phe Arg Ile Asn Ile Asn Asp Ile Trp Glu Leu Asn Leu
 325 330 335

Asn Tyr Phe Ser Lys Glu Phe Ser Ile Met Met Pro Asp Arg Phe Asn
340 345 350

Asn Ala Leu Lys His Phe Tyr Arg Lys Gln Tyr Tyr Lys Ile Asp Tyr
355 360 365

Pro Glu Asn Tyr Ser Ile Asn Gly Phe Val Asn Gly Gln Ile Asn Ala
370 375 380

Gln Leu Ser Leu Ser Asp Arg Asn Gln Asp Ile Ile Asn Lys Pro Glu
385 390 395 400

Glu Ile Ile Asn Leu Leu Asn Gly Asn Asn Val Ser Leu Met Arg Ser
405 410 415

Asn Ile Tyr Gly Asp Gly Leu Lys Ser Thr Val Asp Asp Phe Tyr Ser
420 425 430

Asn Tyr Lys Ile Pro Tyr Asn Arg Ala Tyr Glu Tyr His Phe Asn Asn
435 440 445

Ser Asn Asp Ser Ser Leu Asp Asn Val Asn Ile Gly Val Ile Asp Asn
450 455 460

Ile Pro Glu Ile Ile Asp Val Asn Pro Tyr Lys Glu Asn Cys Asp Lys
465 470 475 480

Phe Ser Pro Val Gln Lys Ile Thr Ser Thr Arg Glu Ile Asn Thr Asn
485 490 495

Ile Pro Trp Pro Ile Asn Tyr Leu Gln Ala Gln Asn Thr Asn Asn Glu
500 505 510

Lys Phe Ser Leu Ser Ser Asp Phe Val Glu Val Val Ser Ser Lys Asp
515 520 525

Lys Ser Leu Val Tyr Ser Phe Leu Ser Asn Val Met Phe Tyr Leu Asp

530

535

540

Ser Ile Lys Asp Asn Ser Pro Ile Asp Thr Asp Lys Lys Tyr Tyr Leu
 545 550 555 560

Trp Leu Arg Glu Ile Phe Arg Asn Tyr Ser Phe Asp Ile Thr Ala Thr
 565 570 575

Gln Glu Ile Asn Thr Asn Cys Gly Ile Asn Lys Val Val Thr Trp Phe
 580 585 590

Gly Lys Ala Leu Asn Ile Leu Asn Thr Ser Asp Ser Phe Val Glu Glu
 595 600 605

Phe Gln Asn Leu Gly Ala Ile Ser Leu Ile Asn Lys Lys Glu Asn Leu
 610 615 620

Ser Met Pro Ile Ile Glu Ser Tyr Glu Ile Pro Asn Asp Met Leu Gly
 625 630 635 640

Leu Pro Leu Asn Asp Leu Asn Glu Lys Leu Phe Asn Ile Tyr Ser Lys
 645 650 655

Asn Thr Ala Tyr Phe Lys Lys Ile Tyr Tyr Asn Phe Leu Asp Gln Trp
 660 665 670

Trp Thr Gln Tyr Tyr Ser Gln Tyr Phe Asp Leu Ile Cys Met Ala Lys
 675 680 685

Arg Ser Val Leu Ala Gln Glu Thr Leu Ile Lys Arg Ile Ile Gln Lys
 690 695 700

Lys Leu Ser Tyr Leu Ile Gly Asn Ser Asn Ile Ser Ser Asp Asn Leu
 705 710 715 720

Ala Leu Met Asn Leu Thr Thr Thr Asn Thr Leu Arg Asp Ile Ser Asn
 725 730 735

Glu Ser Gln Ile Ala Met Asn Asn Val Asp Ser Phe Leu Asn Asn Ala
740 745 750

Ala Ile Cys Val Phe Glu Ser Asn Ile Tyr Pro Lys Phe Ile Ser Phe
755 760 765

Met Glu Gln Cys Ile Asn Asn Ile Asn Ile Lys Thr Lys Glu Phe Ile
770 775 780

Gln Lys Cys Thr Asn Ile Asn Glu Asp Glu Lys Leu Gln Leu Ile Asn
785 790 795 800

Gln Asn Val Phe Asn Ser Leu Asp Phe Glu Phe Leu Asn Ile Gln Asn
805 810 815

Met Lys Ser Leu Phe Ser Ser Glu Thr Ala Leu Leu Ile Lys Glu Glu
820 825 830

Thr Trp Pro Tyr Glu Leu Val Leu Tyr Ala Phe Lys Glu Pro Gly Asn
835 840 845

Asn Val Ile Gly Asp Ala Ser Gly Lys Asn Thr Ser Ile Glu Tyr Ser
850 855 860

Lys Asp Ile Gly Leu Val Tyr Gly Ile Asn Ser Asp Ala Leu Tyr Leu
865 870 875 880

Asn Gly Ser Asn Gln Ser Ile Ser Phe Ser Asn Asp Phe Phe Glu Asn
885 890 895

Gly Leu Thr Asn Ser Phe Ser Ile Tyr Phe Trp Leu Arg Asn Leu Gly
900 905 910

Lys Asp Thr Ile Lys Ser Lys Leu Ile Gly Ser Lys Glu Asp Asn Cys
915 920 925

Gly Trp Glu Ile Tyr Phe Gln Asp Thr Gly Leu Val Phe Asn Met Ile

930

935

940

Asp Ser Asn Gly Asn Glu Lys Asn Ile Tyr Leu Ser Asp Val Ser Asn
 945 950 955 960

Asn Ser Trp His Tyr Ile Thr Ile Ser Val Asp Arg Leu Lys Glu Gln
 965 970 975

Leu Leu Ile Phe Ile Asp Asp Asn Leu Val Ala Asn Glu Ser Ile Lys
 980 985 990

Glu Ile Leu Asn Ile Tyr Ser Ser Asn Ile Ile Ser Leu Leu Ser Glu
 995 1000 1005

Asn Asn Pro Ser Tyr Ile Glu Gly Leu Thr Ile Leu Asn Lys Pro
 1010 1015 1020

Thr Thr Ser Gln Glu Val Leu Ser Asn Tyr Phe Glu Val Leu Asn
 1025 1030 1035

Asn Ser Tyr Ile Arg Asp Ser Asn Glu Glu Arg Leu Glu Tyr Asn
 1040 1045 1050

Lys Thr Tyr Gln Leu Tyr Asn Tyr Val Phe Ser Asp Lys Pro Ile
 1055 1060 1065

Cys Glu Val Lys Gln Asn Asn Asn Ile Tyr Leu Thr Ile Asn Asn
 1070 1075 1080

Thr Asn Asn Leu Asn Leu Gln Ala Ser Lys Phe Lys Leu Leu Ser
 1085 1090 1095

Ile Asn Pro Asn Lys Gln Tyr Val Gln Lys Leu Asp Glu Val Ile
 1100 1105 1110

Ile Ser Val Leu Asp Asn Met Glu Lys Tyr Ile Asp Ile Ser Glu
 1115 1120 1125

Asp Asn Arg Leu Gln Leu Ile Asp Asn Lys Asn Asn Ala Lys Lys
 1130 1135 1140

Met Ile Ile Ser Asn Asp Ile Phe Ile Ser Asn Cys Leu Thr Leu
 1145 1150 1155

Ser Tyr Asn Gly Lys Tyr Ile Cys Leu Ser Met Lys Asp Glu Asn
 1160 1165 1170

His Asn Trp Met Ile Cys Asn Asn Asp Met Ser Lys Tyr Leu Tyr
 1175 1180 1185

Leu Trp Ser Phe Lys
 1190

<210> 5
 <211> 1296
 <212> PRT
 <213> Clostridium botulinum

<400> 5

Met Pro Phe Val Asn Lys Gln Phe Asn Tyr Lys Asp Pro Val Asn Gly
 1 5 10 15

Val Asp Ile Ala Tyr Ile Lys Ile Pro Asn Ala Gly Gln Met Gln Pro
 20 25 30

Val Lys Ala Phe Lys Ile His Asn Lys Ile Trp Val Ile Pro Glu Arg
 35 40 45

Asp Thr Phe Thr Asn Pro Glu Glu Gly Asp Leu Asn Pro Pro Pro Glu
 50 55 60

Ala Lys Gln Val Pro Val Ser Tyr Tyr Asp Ser Thr Tyr Leu Ser Thr
 65 70 75 80

Asp Asn Glu Lys Asp Asn Tyr Leu Lys Gly Val Thr Lys Leu Phe Glu

85

90

95

Arg Ile Tyr Ser Thr Asp Leu Gly Arg Met Leu Leu Thr Ser Ile Val
 100 105 110

Arg Gly Ile Pro Phe Trp Gly Gly Ser Thr Ile Asp Thr Glu Leu Lys
 115 120 125

Val Ile Asp Thr Asn Cys Ile Asn Val Ile Gln Pro Asp Gly Ser Tyr
 130 135 140

Arg Ser Glu Glu Leu Asn Leu Val Ile Ile Gly Pro Ser Ala Asp Ile
 145 150 155 160

Ile Gln Phe Glu Cys Lys Ser Phe Gly His Glu Val Leu Asn Leu Thr
 165 170 175

Arg Asn Gly Tyr Gly Ser Thr Gln Tyr Ile Arg Phe Ser Pro Asp Phe
 180 185 190

Thr Phe Gly Phe Glu Glu Ser Leu Glu Val Asp Thr Asn Pro Leu Leu
 195 200 205

Gly Ala Gly Lys Phe Ala Thr Asp Pro Ala Val Thr Leu Ala His Glu
 210 215 220

Leu Ile His Ala Gly His Arg Leu Tyr Gly Ile Ala Ile Asn Pro Asn
 225 230 235 240

Arg Val Phe Lys Val Asn Thr Asn Ala Tyr Tyr Glu Met Ser Gly Leu
 245 250 255

Glu Val Ser Phe Glu Glu Leu Arg Thr Phe Gly Gly His Asp Ala Lys
 260 265 270

Phe Ile Asp Ser Leu Gln Glu Asn Glu Phe Arg Leu Tyr Tyr Tyr Asn
 275 280 285

Lys Phe Lys Asp Ile Ala Ser Thr Leu Asn Lys Ala Lys Ser Ile Val
290 295 300

Gly Thr Thr Ala Ser Leu Gln Tyr Met Lys Asn Val Phe Lys Glu Lys
305 310 315 320

Tyr Leu Leu Ser Glu Asp Thr Ser Gly Lys Phe Ser Val Asp Lys Leu
325 330 335

Lys Phe Asp Lys Leu Tyr Lys Met Leu Thr Glu Ile Tyr Thr Glu Asp
340 345 350

Asn Phe Val Lys Phe Phe Lys Val Leu Asn Arg Lys Thr Tyr Leu Asn
355 360 365

Phe Asp Lys Ala Val Phe Lys Ile Asn Ile Val Pro Lys Val Asn Tyr
370 375 380

Thr Ile Tyr Asp Gly Phe Asn Leu Arg Asn Thr Asn Leu Ala Ala Asn
385 390 395 400

Phe Asn Gly Gln Asn Thr Glu Ile Asn Asn Met Asn Phe Thr Lys Leu
405 410 415

Lys Asn Phe Thr Gly Leu Phe Glu Phe Tyr Lys Leu Leu Cys Val Arg
420 425 430

Gly Ile Ile Thr Ser Lys Thr Lys Ser Leu Asp Lys Gly Tyr Asn Lys
435 440 445

Ala Leu Asn Asp Leu Cys Ile Lys Val Asn Asn Trp Asp Leu Phe Phe
450 455 460

Ser Pro Ser Glu Asp Asn Phe Thr Asn Asp Leu Asn Lys Gly Glu Glu
465 470 475 480

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

485

490

495

Asp Leu Ile Gln Gln Tyr Tyr Leu Thr Phe Asn Phe Asp Asn Glu Pro
 500 505 510

Glu Asn Ile Ser Ile Glu Asn Leu Ser Ser Asp Ile Ile Gly Gln Leu
 515 520 525

Glu Leu Met Pro Asn Ile Glu Arg Phe Pro Asn Gly Lys Lys Tyr Glu
 530 535 540

Leu Asp Lys Tyr Thr Met Phe His Tyr Leu Arg Ala Gln Glu Phe Glu
 545 550 555 560

His Gly Lys Ser Arg Ile Ala Leu Thr Asn Ser Val Asn Glu Ala Leu
 565 570 575

Leu Asn Pro Ser Arg Val Tyr Thr Phe Phe Ser Ser Asp Tyr Val Lys
 580 585 590

Lys Val Asn Lys Ala Thr Glu Ala Ala Met Phe Leu Gly Trp Val Glu
 595 600 605

Gln Leu Val Tyr Asp Phe Thr Asp Glu Thr Ser Glu Val Ser Thr Thr
 610 615 620

Asp Lys Ile Ala Asp Ile Thr Ile Ile Ile Pro Tyr Ile Gly Pro Ala
 625 630 635 640

Leu Asn Ile Gly Asn Met Leu Tyr Lys Asp Asp Phe Val Gly Ala Leu
 645 650 655

Ile Phe Ser Gly Ala Val Ile Leu Leu Glu Phe Ile Pro Glu Ile Ala
 660 665 670

Ile Pro Val Leu Gly Thr Phe Ala Leu Val Ser Tyr Ile Ala Asn Lys
 675 680 685

Val Leu Thr Val Gln Thr Ile Asp Asn Ala Leu Ser Lys Arg Asn Glu
690 695 700

Lys Trp Asp Glu Val Tyr Lys Tyr Ile Val Thr Asn Trp Leu Ala Lys
705 710 715 720

Val Asn Thr Gln Ile Asp Leu Ile Arg Lys Lys Met Lys Glu Ala Leu
725 730 735

Glu Asn Gln Ala Glu Ala Thr Lys Ala Ile Ile Asn Tyr Gln Tyr Asn
740 745 750

Gln Tyr Thr Glu Glu Glu Lys Asn Asn Ile Asn Phe Asn Ile Asp Asp
755 760 765

Leu Ser Ser Lys Leu Asn Glu Ser Ile Asn Lys Ala Met Ile Asn Ile
770 775 780

Asn Lys Phe Leu Asn Gln Cys Ser Val Ser Tyr Leu Met Asn Ser Met
785 790 795 800

Ile Pro Tyr Gly Val Lys Arg Leu Glu Asp Phe Asp Ala Ser Leu Lys
805 810 815

Asp Ala Leu Leu Lys Tyr Ile Tyr Asp Asn Arg Gly Thr Leu Ile Gly
820 825 830

Gln Val Asp Arg Leu Lys Asp Lys Val Asn Asn Thr Leu Ser Thr Asp
835 840 845

Ile Pro Phe Gln Leu Ser Lys Tyr Val Asp Asn Gln Arg Leu Leu Ser
850 855 860

Thr Phe Thr Glu Tyr Ile Lys Asn Ile Ile Asn Thr Ser Ile Leu Asn
865 870 875 880

Leu Arg Tyr Glu Ser Asn His Leu Ile Asp Leu Ser Arg Tyr Ala Ser

885

890

895

Lys Ile Asn Ile Gly Ser Lys Val Asn Phe Asp Pro Ile Asp Lys Asn
 900 905 910

Gln Ile Gln Leu Phe Asn Leu Glu Ser Ser Lys Ile Glu Val Ile Leu
 915 920 925

Lys Asn Ala Ile Val Tyr Asn Ser Met Tyr Glu Asn Phe Ser Thr Ser
 930 935 940

Phe Trp Ile Arg Ile Pro Lys Tyr Phe Asn Ser Ile Ser Leu Asn Asn
 945 950 955 960

Glu Tyr Thr Ile Ile Asn Cys Met Glu Asn Asn Ser Gly Trp Lys Val
 965 970 975

Ser Leu Asn Tyr Gly Glu Ile Ile Trp Thr Leu Gln Asp Thr Gln Glu
 980 985 990

Ile Lys Gln Arg Val Val Phe Lys Tyr Ser Gln Met Ile Asn Ile Ser
 995 1000 1005

Asp Tyr Ile Asn Arg Trp Ile Phe Val Thr Ile Thr Asn Asn Arg
 1010 1015 1020

Leu Asn Asn Ser Lys Ile Tyr Ile Asn Gly Arg Leu Ile Asp Gln
 1025 1030 1035

Lys Pro Ile Ser Asn Leu Gly Asn Ile His Ala Ser Asn Asn Ile
 1040 1045 1050

Met Phe Lys Leu Asp Gly Cys Arg Asp Thr His Arg Tyr Ile Trp
 1055 1060 1065

Ile Lys Tyr Phe Asn Leu Phe Asp Lys Glu Leu Asn Glu Lys Glu
 1070 1075 1080

Ile Lys Asp Leu Tyr Asp Asn Gln Ser Asn Ser Gly Ile Leu Lys
1085 1090 1095

Asp Phe Trp Gly Asp Tyr Leu Gln Tyr Asp Lys Pro Tyr Tyr Met
1100 1105 1110

Leu Asn Leu Tyr Asp Pro Asn Lys Tyr Val Asp Val Asn Asn Val
1115 1120 1125

Gly Ile Arg Gly Tyr Met Tyr Leu Lys Gly Pro Arg Gly Ser Val
1130 1135 1140

Met Thr Thr Asn Ile Tyr Leu Asn Ser Ser Leu Tyr Arg Gly Thr
1145 1150 1155

Lys Phe Ile Ile Lys Lys Tyr Ala Ser Gly Asn Lys Asp Asn Ile
1160 1165 1170

Val Arg Asn Asn Asp Arg Val Tyr Ile Asn Val Val Val Lys Asn
1175 1180 1185

Lys Glu Tyr Arg Leu Ala Thr Asn Ala Ser Gln Ala Gly Val Glu
1190 1195 1200

Lys Ile Leu Ser Ala Leu Glu Ile Pro Asp Val Gly Asn Leu Ser
1205 1210 1215

Gln Val Val Val Met Lys Ser Lys Asn Asp Gln Gly Ile Thr Asn
1220 1225 1230

Lys Cys Lys Met Asn Leu Gln Asp Asn Asn Gly Asn Asp Ile Gly
1235 1240 1245

Phe Ile Gly Phe His Gln Phe Asn Asn Ile Ala Lys Leu Val Ala
1250 1255 1260

Ser Asn Trp Tyr Asn Arg Gln Ile Glu Arg Ser Ser Arg Thr Leu

1265

1270

1275

Gly	Cys	Ser	Trp	Glu	Phe	Ile	Pro	Val	Asp	Asp	Gly	Trp	Gly	Glu
1280						1285					1290			

Arg	Pro	Leu
1295		