

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **201691004** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки  
**2017.01.30**

(51) Int. Cl. *C12N 9/36* (2006.01)  
*C12N 9/50* (2006.01)

(22) Дата подачи заявки  
**2014.11.14**

---

(54) **ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ МОДИФИЦИРОВАННОГО ЭНДОЛИЗИНА KZ144**

---

(31) **PCT/EP2013/073869**

(32) **2013.11.14**

(33) **EP**

(86) **PCT/EP2014/074671**

(87) **WO 2015/071436 2015.05.21**

(71) Заявитель:  
**ЛИСАНДО АГ (LI)**

(72) Изобретатель:  
**Миллер Стефан, Стернер Рейнхард,  
Стуер Хейке (DE)**

(74) Представитель:  
**Гончаров В.В. (BY)**

(57) Заявленное изобретение относится к полипептидам, содержащим аминокислотную последовательность, демонстрирующую как минимум примерно 90% идентичность с последовательностью SEQ ID NO: 1. Упомянутые полипептиды предпочтительно расщепляют пептидогликан грамотрицательных бактерий, в частности, бактерий *Pseudomonas* и/или *Camrylobacter*. Дополнительно, заявленное изобретение относится к нуклеиновым кислотам, кодирующим упомянутые полипептиды, векторам, включающим упомянутые нуклеиновые кислоты и соответствующим клеткам-хозяевам. И, наконец, заявленное изобретение относится к композициям, содержащим упомянутые полипептиды, нуклеиновые кислоты, векторы и/или клетки-хозяева, согласно заявленному изобретению.

**201691004**  
**A1**

**201691004**  
**A1**

## Последовательность модифицированного эндолизина KZ144

Заявленное изобретение относится к полипептидам, содержащим аминокислотную последовательность, демонстрирующую как минимум примерно 90% идентичность последовательности с последовательностью SEQ ID NO: 1. Упомянутые полипептиды предпочтительно расщепляют пептидогликан грамотрицательных бактерий, в частности, бактерий *Pseudomonas* и/или *Campylobacter*. Дополнительно, заявленное изобретение относится к нуклеиновым кислотам, кодирующим упомянутые полипептиды, векторам, включающим упомянутые нуклеиновые кислоты и соответствующим клеткам-хозяинам. И, наконец, заявленное изобретение относится к композициям, содержащим упомянутые полипептиды, нуклеиновые кислоты, векторы и/или клетки-хозяины, согласно заявленному изобретению.

Огромный, литический бактериофаг семейства *Myoviridae* фKZ(280 334 bp) инфицирует *Pseudomonas aeruginosa*, важный условно-патогенный нозокомиальный патоген, устойчивый ко многим широко используемым антибиотикам, и, следовательно, являющийся причиной многих проблем внутрибольничной среды. В 2007 г., Briers et al. (*Molecular Microbiology* (2007) 65(5), 1334–1344) секвенировали геном упомянутого бактериофага и идентифицировали эндолизин KZ144, высоколитическую гидролазу пептидогликана. В WO 2010/149792, был предложен слитый белок, содержащий последовательность упомянутого эндолизина в качестве ферментативного элемента для расщепления клеточной стенки грамотрицательных бактерий.

Помимо общего действия упомянутых эндолизина и слитых белков, оказалось, что по некоторым техническим причинам, эндолизиновый полипептид показывает субоптимальные свойства, в частности, что касается стабильности и процессинга. Таким образом, присутствовала необходимость разработки дополнительного эндолизинового энзима (фермента) с предпочтительным улучшением свойств по данным параметрам. Соответственно, задачей заявленного изобретения является обеспечение наличия такого полипептида,

который достигается практическим воплощением сущности изобретения, выраженной в прилагаемой формуле.

Далее следует краткое описание прилагаемых фиг., которые предназначены для более подробного иллюстрирования заявленного изобретения. Тем не менее, данные фиг. не носят ограничительного характера относительно сущности заявленного изобретения.

Фиг.1: представляет:

SEQ ID NO: 1,

SEQ ID NO: 2 KZ144 эндолизин без N-терминального метионина,

SEQ ID NO: 3 KZ144 эндолизин без N-терминального метионина и с остатками селенометионина вместо остатков метионина,

SEQ ID NO: 4 KZ144 эндолизин с мутацией E115A без N-терминального метионина, и

SEQ ID NO: 5 KZ144 эндолизин.

Фиг.2: представляет:

SEQ ID NO: 136 Слитый белок SMAP-29 (подчеркнуто сплошной линией; SEQ ID NO: 76), модифицированный KZ144 без N-терминального метионина и с C14S и C50S (подчеркнуто сплошно-пунктирной линией; SEQ ID NO: 28) и гистидиновой меткой His-tag (подчеркнуто пунктирной линией; SEQ ID NO: 135).

SEQ ID NO: 137 Слитый белок SMAP-29 (подчеркнуто сплошной линией; SEQ ID NO: 76), модифицированный KZ144 без N-терминального метионина и с T82I, A206V и S232T (подчеркнуто сплошно-пунктирной линией; SEQ ID NO: 29) и гистидиновой меткой His-tag (подчеркнуто пунктирной линией; SEQ ID NO: 135).

SEQ ID NO: 138 Слитый белок SMAP-29 (подчеркнуто сплошной линией; SEQ ID NO: 76), модифицированный KZ144 без N-терминального метионина и с T82I, A206V, S232T, I122M; и A160T (подчеркнуто

сплошно-пунктирной линией; SEQ ID NO: 30) и гистидиновой меткой His-tag (подчеркнуто пунктирной линией; SEQ ID NO: 135).

SEQ ID NO: 139 Слитый белок SMAP-29 (подчеркнуто сплошной линией; SEQ ID NO: 76), модифицированный KZ144 без N-терминального метионина и с C14S, C50S, I122M; и A160T (подчеркнуто сплошно-пунктирной линией; SEQ ID NO: 31) и гистидиновой меткой His-tag (подчеркнуто пунктирной линией; SEQ ID NO: 135).

SEQ ID NO: 140 Слитый белок SMAP-29 (подчеркнуто сплошной линией; SEQ ID NO: 76), модифицированный KZ144 без N-терминального метионина и с C14S, C23S и C50S (подчеркнуто сплошно-пунктирной линией; SEQ ID NO: 32) и гистидиновой меткой His-tag (подчеркнуто пунктирной линией; SEQ ID NO: 135).

SEQ ID NO: 141 Слитый белок SMAP-29 (подчеркнуто сплошной линией; SEQ ID NO: 76), модифицированный KZ144 без N-терминального метионина и с T82I, A206V, S232T, I122M; A160T, C14S и C50S (подчеркнуто сплошно-пунктирной линией; SEQ ID NO: 33) и гистидиновой меткой His-tag (подчеркнуто пунктирной линией; SEQ ID NO: 135).

SEQ ID NO: 142 Слитый белок SMAP-29 (подчеркнуто сплошной линией; SEQ ID NO: 76), модифицированный KZ144 без N-терминального метионина и с T82I, A206N, S232T, I122M; A160T C14S и C50S (подчеркнуто сплошно-пунктирной линией; SEQ ID NO: 49) и гистидиновой меткой His-tag (подчеркнуто пунктирной линией; SEQ ID NO: 135).

SEQ ID NO: 151 Слитый белок SMAP-29 (подчеркнуто сплошной линией; SEQ ID NO: 76), KZ144 без N-терминального метионина (подчеркнуто сплошно-пунктирной линией; SEQ ID NO: 2) и гистидиновой меткой His-tag (подчеркнуто пунктирной линией; SEQ ID NO: 135).

В первом аспекте, заявленное изобретение относится к полипептиду, содержащему аминокислотную последовательность, демонстрирующую как

минимум примерно 90% идентичность с последовательностью SEQ ID NO: 1, в которой SEQ ID NO: 1 характеризуется тем, что

X1 может отсутствовать или любая аминокислота, в частности М,

X14 любая аминокислота, предпочтительно S, R или N, более предпочтительно S или R

X23 любая аминокислота, предпочтительно S, R или N, более предпочтительно S

X50 любая аминокислота, предпочтительно S, R или N, более предпочтительно S или N

X82 любая аминокислота, предпочтительно T или I

X122 любая аминокислота, предпочтительно I или M

X149 любая аминокислота, предпочтительно M или P

X154 любая аминокислота, предпочтительно L или T

X160 любая аминокислота, предпочтительно A или T

X167 любая аминокислота, предпочтительно I или L

X179 любая аминокислота, предпочтительно N или E

X186 любая аминокислота, предпочтительно V или Y

X206 любая аминокислота, предпочтительно A, N или V

X212 любая аминокислота, предпочтительно T или N

X224 любая аминокислота, предпочтительно P или Q

X230 любая аминокислота, предпочтительно N или Y

X232 любая аминокислота, предпочтительно S или T;

и в которой полипептид не содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO:2, или SEQ ID NO:3, или SEQ ID NO: 4.

Аминокислотные белковые остатки могут быть модифицированы, например, ковалентными прикреплениями различных групп, как, например, углеводы и фосфаты. Прочие вещества могут быть более свободно ассоциированы с полипептидными цепочками, как, например, гемы или липиды, приводя к образованию конъюгированных полипептидов, которые также обозначают

термином «полипептид», в том смысле, в котором он используется в описании заявленного изобретения. Термин в том смысле, в котором он используется в описании заявленного изобретения, также включает белки. Таким образом, термин «полипептид» также относится к комплексам из двух или более аминокислотных полимерных цепей. Термин «полипептид» не включает воплощения полипептидов с вариативными модификациями, часто встречающимися в технике, как, например, биотинилирование, ацетилирование, пегилирование, химические изменения amino-, SH- или карбоксигрупп (например, защитных групп) и т.д. Термин «полипептид», согласно данному описанию, не ограничен специфичной длиной аминокислотной полимерной цепи, но обычно имеет длину примерно более 50 аминокислот, примерно более 100 аминокислот или даже примерно более 150 аминокислот. Обычно, но не обязательно, типичный полипептид согласно заявленному изобретению не превышает примерно 750 аминокислот в длину. Как будет представлено в описании далее по тексту, полипептид согласно заявленному изобретению может также представлять собой слитый белок, а именно, слияние как минимум двух последовательностей аминокислот, не встречающееся в такой комбинации в естественном состоянии в природе.

В данном описании, термин «% идентичность последовательности», необходимо понимать следующим образом: две сравниваемые последовательности располагают на одной линии для максимальной корреляции между последовательностями. Данное действие может включать вставку «гэпов» в одной или обеих последовательностях, для повышения соосности. Затем можно определить % идентичности по всей длине каждой из сравниваемых последовательностей (т.н. (глобальное) совмещение по всей длине), что в особенности подходит для последовательностей одинаковой или схожей длины, или вдоль более коротких, определенных участков (т.н. локальное совмещение), что более подходит для последовательностей различной длины. В контексте данного описания, аминокислотная последовательность, демонстрирующая «идентичность последовательности» как минимум, например, 95% в сравнении с запрашиваемой (искомой) аминокислотной последовательностью, означает то,

что исследуемая аминокислотная последовательность идентична запрашиваемой последовательности, за исключением того, что исследуемая аминокислотная последовательность может включать до пяти аминокислотных сдвигов на каждые 100 аминокислот запрашиваемой аминокислотной последовательности. Иными словами, для получения аминокислотной последовательности с как минимум 95% идентичностью с запрашиваемой аминокислотной последовательностью, в исследуемой последовательности может возникнуть необходимость инсерции, делеции или замены до 5% (5 из 100) аминокислотных остатков другими аминокислотами. Методы сравнения идентичности и гомологичности двух или более последовательностей хорошо известны специалистам в данной области техники. Процент идентичности двух последовательностей можно, например, определить при помощи математического алгоритма. Предпочтительным, но не ограничивающим, примером используемого математического алгоритма может являться алгоритм Карлина - Karlinet al. (1993), PNAS USA, 90:5873-5877. Такой алгоритм интегрирован в семейство программных продуктов BLAST, например, программа BLAST или NBLAST (см. также Altschul et al., 1990, J. Mol. Biol. 215, 403-410 или Altschul et al. (1997), Nucleic Acids Res, 25:3389-3402), доступные с сайта NCBI по адресу [ncbi.nlm.nih.gov](http://ncbi.nlm.nih.gov)) и FASTA (Pearson (1990), Methods Enzymol. 83, 63-98; Pearson and Lipman (1988), Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A 85, 2444-2448.). Последовательности, которые идентичны другим, могут быть до определенной степени идентифицированы данными программами. Помимо этого, доступны программы в Wisconsin Sequence Analysis Package, версия 9.1 (Devereux et al, 1984, Nucleic Acids Res., 387-395), например, программы BESTFIT и GAP, могут применять для определения % идентичности между двумя полипептидными последовательностями. BESTFIT использует алгоритм «локальной гомологичности» (Smith and Waterman (1981), J. Mol. Biol. 147, 195-197.) и находит самый точный единственный участок схожести между двумя последовательностями. Если в данном описании есть ссылка на аминокислотную последовательность, демонстрирующую определенную степень идентичности последовательности в сравнении со стандартной (эталонной) последовательностью, то упомянутое различие в последовательности имеет

место предпочтительно вследствие консервативных аминокислотных замен. Предпочтительно, такая последовательность сохраняет активность стандартной последовательности, например, хотя, возможно, на более замедленном уровне. Кроме того, если в данном описании присутствует ссылка на последовательность, демонстрирующую, «как минимум», в определенном проценте, идентичность последовательности, то 100%-я идентичность последовательности предпочтительно не охвачена.

«Консервативные аминокислотные замены», как они трактуются в данном описании, могут произойти в пределах группы аминокислот, которые имеют достаточно схожие физико-химические свойства, с тем, чтобы замена между членами группы сохранила биологическую активность молекулы (см., например, Grantham, R. (1974), Science 185, 862-864). В частности, консервативные аминокислотные замены являются предпочтительно заменами, в которых аминокислоты происходят из того же самого класса аминокислот (например, основные аминокислоты, кислые аминокислоты, полярные аминокислоты, аминокислоты с алифатическими боковыми цепями, аминокислоты с положительно или отрицательно заряженными боковыми цепями, аминокислоты с ароматическими радикалами в боковых цепях, аминокислоты, боковые цепи которых могут вступить в водородные связи, например, боковые цепи, у которых есть гидроксильная функция, и т.д.). Консервативные замены являются в данном случае, например, заменой основного аминокислотного остатка (Lys, Arg, His) другим основным аминокислотным остатком (Lys, Arg, His), заменой алифатического аминокислотного остатка (Gly, Ala, Val, Leu, Ile) другим алифатическим аминокислотным остатком, заменой ароматического аминокислотного остатка (Phe, Tyr, Trp) другим ароматическим аминокислотным остатком, заменой треонина серином или лейцина изолейцином. Дополнительные консервативные аминокислотные замены известны специалистам в данной области техники.

Термин «делеция», в том смысле, в котором он используется в описании заявленного изобретения, преимущественно относится к отсутствию 1, 2, 3, 4, 5



(или даже более 5) непрерывных аминокислотных остатков в производной последовательности в сравнении с соответствующей стартовой последовательностью, либо интра-секвенциально, либо на N- или C-конце.

Термин «инсерция», в том смысле, в котором он используется в описании заявленного изобретения, преимущественно относится к дополнительному интра-секвенционному присутствию 1, 2, 3, 4, 5 (или даже более 5) непрерывных аминокислотных остатков в производной последовательности в сравнении с соответствующей стартовой последовательностью.

Термин «аддиция», в том смысле, в котором он используется в описании заявленного изобретения, преимущественно к дополнительному присутствию 1, 2, 3, 4, 5 (или даже более 5) непрерывных аминокислотных остатков на N- и/или C-конце производной последовательности в сравнении с соответствующей стартовой последовательностью.

Термин «замена», в том смысле, в котором он используется в описании заявленного изобретения, относится к присутствию аминокислотного остатка, расположенного на определенной позиции производной последовательности, отличного от аминокислотного остатка, присутствующего или отсутствующего на соответствующей позиции в стартовой последовательности. Как упомянуто выше, данные замены предпочтительно являются консервативными.

Термин «клеточная стенка», используемый в описании заявленного изобретения, относится ко всем компонентам, образующим внешнюю оболочку клетки грамотрицательной бактерии, обеспечивая, таким образом, ее целостность. В частности, термин «клеточная стенка» в том значении, в котором он используется в описании заявленного изобретения, относится к пептидогликану, внешней мембране грамотрицательной бактерии с липополисахаридом, клеточной мембране бактерии, а также к дополнительным слоям на пептидогликане, как, например, капсулы, внешние белковые слои или слаймы.

Термин «удлинение аминокислотной последовательности», в том смысле, в котором он используется в описании заявленного изобретения, относится к определенному удлинению аминокислотной последовательности в аминокислотной последовательности полипептида согласно заявленному изобретению. Упомянутая последовательность относится к последовательности катионного пептида, поликатионного пептида, амфипатичного пептида, гидрофобного пептида, суши-пептида и/или антимикробного пептида. Термин не включает обычные метки, такие как His-метки, а именно His5-метки, His6-метки, His7-метки, His8-метки, His9-метки, His10-метки, His11-метки, His12-метки, His16-метки и His20-метки, Strep-метки, Avi-метки, Muc-метки, Gst-метки, JS-метки, цистеин-метки, FLAG-метки и прочие метки, известные в данной области техники, белки, связывающие тиоредоксин или мальтозу (МСБ). Предпочтительно, удлинение аминокислотной последовательности в данном описании имеет длину от примерно 6 до примерно 39 аминокислотных остатков.

В описании заявленного изобретения, термин «катионный пептид» преимущественно относится к пептиду с положительно заряженными аминокислотными остатками. Предпочтительно, катионный пептид имеет значение  $pK_a$  (отрицательный десятичный логарифм константы диссоциации) равное 9,0 или выше. Как правило, по крайней мере, четыре аминокислотных остатка катионного пептида могут быть положительно заряженными, например, лизин или аргинин. Термин «положительно заряженные» относится к боковым цепочкам аминокислотных остатков, которые имеют чистый положительный заряд при примерно физических условиях. Термин «катионный пептид», используемый в заявленном изобретении, также относится к поликатионным пептидам, а также включает катионные пептиды, которые содержат, например, менее 20%, предпочтительно менее 10% положительно заряженных аминокислотных остатков.

Термин «поликатионный пептид», используемый в описании заявленного изобретения, предпочтительно относится к пептиду, состоящему из преимущественно положительно заряженных аминокислотных остатков, в

частности, остатков лизина и/или аргинина. Пептид состоит из преимущественно положительно заряженных аминокислотных остатков, причем как минимум примерно 20, 30, 40, 50, 60, 70, 75, 80, 85, 90, 95 или около 100% аминокислотных остатков представляют собой положительно заряженные аминокислотные остатки, в частности остатки лизина и/или аргинина. Те из аминокислотных остатков, которые не являются положительно заряженными, могут представлять собой нейтрально заряженные аминокислотные остатки и/или отрицательно заряженные аминокислотные остатки и/или гидрофобные аминокислотные остатки. Предпочтительно, те из аминокислотных остатков, которые не являются положительно заряженными, могут представлять собой нейтрально заряженные аминокислотные остатки, в частности серин и/или глицин.

Предпочтительными являются антимикробные пептиды. Антимикробный пептид может быть членом суперсемейства РНК-азы А, дефензином, кателицидином, гранулизином, гистатином, псориазином, дермицидином или гепсидином. Антимикробный пептид может встречаться в естественном виде у насекомых, рыб, растений, паукообразных насекомых, позвоночных животных или млекопитающих. Предпочтительно, антимикробный пептид может встречаться в естественном виде у насекомых, рыб, растений, паукообразных насекомых, позвоночных животных или млекопитающих. Предпочтительно, антимикробный пептид может встречаться в естественном виде в хрене, тутовом шелкопряде, тарантуле (паук-волк), лягушке, предпочтительно в *Xenopus laevis*, лягушках *Rana*, более предпочтительно в *Rana catesbeiana*, жабе, предпочтительно азиатской жабе *Bufo variegatus*, у мух, предпочтительно у дрозофилы, более предпочтительно у малой дрозофилы, *melanogaster*, в *Aedes aegypti*, у медоносной пчелы, полевого шмеля, предпочтительно в *Bombus terrestris*, у мясной мухи, предпочтительно в серой мясной мухе *Sarcophaga*, у обыкновенного сокола, в скорпионе, мечехвосте, зубатке, предпочтительно в *Parasilurus asotus*, корове, овцах, свиньях, у жвачных животных, обезьян и человека. Как используется в данном описании, «антимикробный пептид» (АМП) может в частности быть пептидом, который не

является катионным пептидом, поликатионным пептидом, амфипатичным пептидом, суши-пептидом, дефензинами и гидрофобным пептидом, но, тем не менее, показывает антимикробную активность.

Термин «суши-пептид», в том смысле, в котором он используется в описании заявленного изобретения, относится к белкам комплементарного контроля с короткими повторениями транскрипции. Суши модуль суши-пептидов функционирует как домен взаимодействия «белок-белок» в различных белках. Доказано, что пептиды, содержащие Sushi домен, показывают антимикробную активность. Предпочтительно, суши-пептиды представляют собой натуральные пептиды.

Термин «амфипатичный пептид», в том смысле, в котором он используется в описании заявленного изобретения, относится к пептидам, имеющим как гидрофильные, так и гидрофобные функциональные группы. Предпочтительно, в контексте описания заявленного изобретения, термин «амфипатичный пептид» относится к пептиду, имеющему определенное расположение гидрофильных и гидрофобных групп, например, амфипатичные пептиды могут являться альфа-спиральными, с превалирующими неполярными боковыми цепями вдоль одной стороны спирали и полярными остатками вдоль остальной части поверхности.

Термин «гидрофобная группа», в том смысле, в котором он используется в описании заявленного изобретения, относится к химическим группам, как, например, аминокислотные боковые цепи, которые преимущественно водонерастворимы, но растворимы в масляной фазе, причем растворимость в масляной фазе выше, чем растворимость в воде или водной фазе. В воде, аминокислоты с гидрофобной боковой цепью, взаимодействуют друг с другом для получения неводной среды. Примерами аминокислотных остатков с гидрофобными боковыми цепями являются остатки валина, изолейцина, лейцина, метионина, фенилаланина, триптофана, цистеина, аланина, тирозина и пролина.

Термин «гидрофобный пептид», в том смысле, в котором он используется в описании заявленного изобретения, относится к гидрофобному пептиду, предпочтительно состоящему из преимущественно аминокислотных остатков с гидрофобными группами. Такой пептид предпочтительно состоит из преимущественно гидрофобных аминокислотных остатков, т.е., как минимум примерно 20, 30, 40, 50, 60, 70, 75, 80, 85, 90, 95 или как минимум примерно 100 % аминокислотных остатков, являющихся гидрофобными аминокислотными остатками. Те аминокислотные остатки, которые не являются гидрофобными, - предпочтительно нейтральные и предпочтительно не гидрофильные.

Термин «метка» («маркер»), в том смысле, в котором он используется в описании заявленного изобретения, относится к аминокислотной последовательности, которая в традиционной области техники слита с или включена в другую аминокислотную последовательность с целью: а) улучшения экспрессии всей аминокислотной последовательности или полипептида, б) содействия очистке всей аминокислотной последовательности или полипептида, в) содействия иммобилизации всей аминокислотной последовательности или полипептида, и/или г) содействия детекции (обнаружения) всей аминокислотной последовательности или полипептида. Примерами меток являются His метки, например, His5-метки, His6-метки, His7-метки, His8-метки, His9-метки, His10-метки, His11-метки, His12-метки, His16-метки и His20- метки, Strep-метки, Avi-метки, Мус-метки, GST-метки, JS-метки, цистеин-метки, FLAG-метки, HA- метки, тиоредоксин- или мальтоза-связывающие белки (МСБ), CAT, GFP, YFP, и т.д. Специалистам в данной области техники известно большое количество меток, приемлемых для различных практических применений. Метка, например, может придавать меченому полипептиду свойство связывания с антителом в различных форматах твердофазного иммуоферментного анализа или прочих промышленных применениях.

Термин «содержащий» («включающий»), в том смысле, в котором он используется в описании заявленного изобретения, не ограничивается понятием «состоящий из» (т.е. исключая присутствие прочих дополнительных

субстанций). Напротив, термин «содержащий» подразумевает возможное наличие дополнительного вещества. Термин «содержащий» охватывает преимущественно осуществимые варианты практического воплощения в объеме притязаний заявленного изобретения с формулировкой «состоящий из» (т.е. исключающий присутствие прочих дополнительных субстанций) и «содержащий, но не [исключительно] состоящий из» (т.е. требующий присутствия прочих дополнительных субстанций), с предпочтением первому варианту.

Полипептид согласно заявленному изобретению может демонстрировать в аминокислотной последовательности, демонстрирующей как минимум примерно 90% идентичность последовательности с последовательностью SEQ ID NO: 1 как минимум один (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 или даже все 17) из следующего перечня: X14 не является С; X23 не является С; X50 не является С; X82 является I; X122 является M; X149 является P; X154 является T, X160 является T; X167 является L; X179 является F; X180 является E; X186 является Y; X206 является N или V, X212 является N; X224 является Q; X230 является Y и/или X232 является T. Следует понимать, что номер, указывающий на позицию соответствующего аминокислотного остатка, представляет относительную позицию в последовательности согласно SEQ ID NO:1, а не всю полную аминокислотную последовательность полипептида согласно заявленному изобретению, которая может быть и более длинной.

Новаторский полипептид демонстрирует, как упомянуто выше, как минимум 90% идентичность последовательности. Такой полипептид может, вследствие этого, иметь более высокий уровень идентичности последовательности, например, может иметь как минимум примерно 95%, как минимум примерно 96%, как минимум примерно 97%, как минимум примерно 98%, как минимум примерно 98,5%, как минимум примерно 99% (т.е., отклонение менее, чем на 3 аминокислоты), как минимум примерно 99,3% (т.е., отклонение менее, чем на 2 аминокислоты), как минимум примерно 99,5%, как минимум примерно 99,6%

или даже 100% идентичности последовательности с последовательностью SEQ ID NO: 1.

Новаторский полипептид, содержащий последовательность, разделяющую заданный уровень идентичности последовательности с последовательностью SEQ ID NO: 1 (или ее прочие специфические последовательности, см.далее по тексту) может, например, отклоняться от эталонной последовательности при помощи аддиции, замены, вставки (инсерции) или делеции одного или более аминокислотных остатков и всех возможных их комбинаций. Только лишь для ясности понимания, указано, что данные комбинации относятся к определенным позициям в последовательности. «Делеция», сопровождаемая «аддицией», или «аддиция», сопровождаемая «делецией» одной или более аминокислот, в той же самой относительной позиции, не является комбинацией «аддиции» и «делеции» (или наоборот), но попадает в рамки термина «замена». Предпочтительно, отклонения в последовательности от последовательности SEQ ID NO: 1 (или ее прочих специфических последовательностей, см.далее по тексту) являются консервативными, т.е. консервативными заменами. Даже более предпочтительно, отклонение в последовательности ограничивается теми позициями в SEQ ID NO: 1 (или ее прочих специфических последовательностях, см.далее по тексту), которые были определены как не критичные для ферментной активности, т.е. X1, X14, X23, X50, X82, X122, X149; X160, X167, X179, X180, X186; X206; X212; X224; X230 и/или X232.

Предпочтительно, полипептид согласно заявленному изобретению демонстрирует в аминокислотной последовательности, демонстрирующей как минимум примерно 90% идентичности последовательности с последовательностью SEQ ID NO: 1 остаток глутаминовой кислоты в позиции 115. Как показано в публикации Briers et al. (*Molecular Microbiology* (2007) 65(5), 1334–1344), мутация E115A привела к потере активности примерно 70% энзима. Таким образом, поскольку новаторский полипептид, содержащий данную мутацию, не будет приводить к потере активности и может выполнять различные технические функции, несомненно предпочтительно, чтобы данная

мутация отсутствовала в удлинении последовательности согласно SEQ ID NO: 1 в пределах новаторского полипептида.

В особенно предпочтительном варианте практического воплощения заявленного изобретения, полипептид согласно заявленному изобретению содержит последовательность SEQ ID NO: 1.

Авторы заявленного изобретения обнаружили, что три остатка цистеина в аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 5(KZ144 последовательность эндолизина) не играют существенной роли в ферментной активности. Так, в последовательности согласно SEQ ID NO: 1 (консенсусная последовательность согласно заявленному изобретению) новаторского полипептида (или как минимум 90% идентичности последовательности с ней), в некоторых воплощениях X14 не является C, X23 не является C, или X50 не является C. Комбинации возможны, например, X14 и X23 не являются C, X14 и X50 не являются C, или X23 и X50 не являются C. Аналогично, также возможно, что ни X14, ни X23, ни X50 не являются C. В принципе, данные аминокислотные остатки можно удалить или заменить любыми другими аминокислотами. Примерами таких других аминокислот являются S, R и N. Таким образом, X14 может, например, являться S, N, или R; более предпочтительно S или R; наиболее предпочтительно R; X23 может, например, являться S, N, или R, более предпочтительно S; и X50 может, например, являться S, N, или R, более предпочтительно S или N; наиболее предпочтительно N. X14, X23 и X50 могут, естественно, иметь различные аминокислотные замены, например X14 может являться R, а X23 и X50 могут являться S; или X14 и X23 являются S, а X50 – N; X14 может являться R, а X23 – S, X50 – N и т.п. Любая другая возможная комбинация также применима в данном изобретении. Предпочтительны консервативные аминокислотные замены. Особенно предпочтительна замена остатком серина остатка цистеина. Таким образом, особенно предпочтительные примеры согласно заявленному изобретению следующие: X14 является S, X23 является S или X50 является S. Конечно, возможны и такие варианты: X14 и X23 являются S, или X14 и X50 являются S, или X23 и X50 являются S. X14, X23 и



X50 также могут быть все S. Отсутствие одного или более, или даже всех этих трех остатков цистеина обладает преимуществом в том, что снижается риск агрегации (например, путем нежелательного образования дисульфидных мостиков) полипептида согласно заявленному изобретению, что делает данный вариант предпочтительным воплощением заявленного изобретения.

Помимо необязательности наличия вышеупомянутых остатков цистеина, авторы заявленного изобретения также обнаружили, что прочие различные остатки в последовательности SEQ ID NO: 5 также не являются незаменимыми и, более того, могут быть заменены другими остатками, увеличивая таким образом, например, теплоустойчивость новаторского полипептида. Примерами таких замен являются X82I, X122M, X149P; X154T, X160T, X167L, X179F, X180E, X186Y, X206V, X206N, X212N, X230Y и X232T. Данные замены могут быть единичными или в любой комбинации. Типичной комбинацией является сочетание X122M и X160T. Прочими неограничительными примерами комбинаций служат X82I, X206V плюс X232T; X82I, X122M, X160T, X206V, плюс X232T; X82I, X122M, X160T, X206N, плюс X232T; X82I, X122M, X206V, плюс X232T; X82I, X122M, X149P, X160T, X206V, плюс X232T; X82I, X122M, X160T, X180E, X206V, плюс X232T; X82I, X122M, X160T, X186Y, X206V, плюс X232T; X82I, X122M, X160T, X206V, X230Y, плюс X232T; X82I, X122M, X149P, X206V, плюс X232T; X82I, X122M, X149P, X160T, X206V, плюс X232T; X82I, X122M, X149P, X206V, плюс X232T; X82I, X122M, X149P, X167L, X206V, плюс X232T; X82I, X122M, X149P, X179F, X206V, плюс X232T; X82I, X122M, X149P, X206V, X212N плюс X232T; X82I, X122M, X149P, X206V, X224Q плюс X232T; X82I, X122M, X149P, X154T, X206V, плюс X232T и т.п. Естественно, данный второй тип аминокислотных модификаций можно комбинировать с вышеупомянутыми заменами цистеина в любой возможной комбинации. Неограничивающими примерами данных комбинаций являются: X14S, X50S, X122M and X160T; X14S, X50S, X82I, X122M, X160T, X206V, и X232T; X14S, X50S, X82I, X122M, X160T, X206N, и X232T; X14S, X50S, X82I, X122M, X206V, и X232T; X14S, X50S, X82I, X122M, X149P, X160T, X206V, и X232T; X14S, X50S, X82I, X122M, X160T, X180E, X206V, и X232T; X14S, X50S, X82I, X122M,

X160T, X186Y, X206V, и X232T; X14S, X50S, X82I, X122M, X160T, X206V, X230Y, и X232T; X14R, X50S, X82I, X122M, X160T, X206V, и X232T; X14S, X50N, X82I, X122M, X160T, X206V, и X232T; X14R, X50S, X82I, X122M, X149P, X206V, и X232T; X14R, X50S, X82I, X122M, X149P, X160T, X206V, и X232T; X14R, X50N, X82I, X122M, X149P, X206V, и X232T; X14R, X50N, X82I, X122M, X149P, X167L, X206V, и X232T; X14R, X50N, X82I, X122M, X149P, X179F, X206V, и X232T; X14R, X50N, X82I, X122M, X149P, X206V, X212N, и X232T; X14R, X50N, X82I, X122M, X149P, X206V, X224Q и X232T; X14R, X50N, X82I, X122M, X149P, X154T, X206V, и X232T; и т.п.

В SEQ ID NO: 1 (консенсусная последовательность согласно заявленному изобретению) первый аминокислотный остаток обозначен как либо отсутствующий, либо как любая аминокислота, в частности, М. Результаты проведенных исследований, авторами заявленного изобретения, и из предшествующего уровня техники (см. WO 2010/149792) показывают, что N-терминальный метионин KZ144 является необязательным. Таким образом, в некоторых воплощениях заявленного изобретения, позиция X1 в последовательности, соответствующей SEQ ID NO: 1 в новаторском полипептиде не является М. Если полипептид согласно заявленному изобретению демонстрирует, например, на N-терминальном конце последовательности, соответствующей SEQ ID NO: 1, дополнительные элементы последовательности, таковые могут иметь полезные свойства, например, для повышения эффективности экспрессии в клетке-хозяине, в случае, если метионин в позиции 1 по SEQ ID NO: 1 удален или заменен на другую аминокислоту с целью избежать иницирующего кодона в соответствующей нуклеотидной последовательности, что может потенциально привести к одновременной экспрессии полипептида с отсутствующими дополнительными элементами последовательности, расположенными преимущественно на N-терминальном конце. С другой стороны, если отсутствуют дополнительные элементы последовательности на N-терминальном конце новаторского полипептида, X1, конечно, является предпочтительно метионином (например, для экспрессии). Однако, для ферментной активности, X1 никогда не требуется.

Последовательности, попадающие в определение SEQ ID NO: 1, которая в особенности была протестирована авторами изобретения, представляют собой, например, SEQ ID NOs: 6-27 (и соответствующие последовательности без N-терминального метионина, SEQ ID NOs: 28-49).

Следует понимать, что все вышеописанное касательно исходной последовательности SEQ ID NO:1 относится в аналогичной степени и к более специфическим последовательностям. Так, исключительно для ясности понимания упомянуто, что полипептид согласно заявленному изобретению, содержащий последовательность, демонстрирующую как минимум 90% идентичность последовательности с исходной последовательностью SEQ ID NO: 1 как описано выше, может в предпочтительных вариантах практического воплощения несомненно демонстрировать аналогичным способом как минимум 90% идентичность последовательности с более специфическими последовательностями SEQ ID NO:1, изложенными или даже раскрытыми в данном описании. Таким образом, в предпочтительных воплощениях заявленного изобретения, полипептид согласно заявленному изобретению может, например, содержать последовательность, демонстрирующую как минимум 90% идентичность последовательности с последовательностью, выбираемой из любых SEQ ID NOs: 6-49, причем полипептид не содержит ни аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2, ни SEQ ID NO:3, ни SEQ ID NO: 4.

Полипептид согласно заявленному изобретению может содержать, помимо энзимной аминокислотной последовательности, например, последовательность, демонстрирующую как минимум примерно 90% идентичность последовательности с последовательностью SEQ ID NO: 1 (или другими последовательностями, попадающими в данное определение), дополнительные удлинения аминокислотной последовательности, например, аналогичные раскрытым в WO 2010/149792. Полипептид согласно заявленному изобретению может, например, дополнительно содержать как минимум одно удлинение аминокислотной последовательности, выбираемое из группы, состоящей из

амфипатичного пептида, катионного пептида, поликатионного пептида, гидрофобного пептида или натурального антимикробного пептида, как, например, суши-пептид и дефензин. Такие дополнительные удлинения аминокислотной последовательности могут улучшать антимикробные свойства новаторского полипептида. В некоторых воплощениях, новаторский полипептид может содержать как минимум два различных удлинения аминокислотной последовательности, выбираемое из группы: амфипатичный пептид, катионный пептид, поликатионный пептид, гидрофобный пептид или натуральный антимикробный пептид, как, например, суши-пептид и дефензин.

Данные одно или более дополнительные удлинения аминокислотной последовательности могут присутствовать на N- или C-концах последовательности, демонстрирующей как минимум примерно 90% идентичность последовательности с последовательностью SEQ ID NO: 1. Они могут, например, присутствовать на N- или C-концах новаторского полипептида. Предпочтительными примерами таких дополнительных удлинений аминокислотной последовательности (без ограничительного признака) являются последовательности KRK и SEQ ID NOs: 50-120, как описано подробно далее по тексту. Полипептид согласно заявленному изобретению может содержать как минимум одно дополнительное удлинение аминокислотной последовательности, выбираемое из данной группы. Для дополнительной информации, в особенности, что касается общих и специфических характеристик возможных дополнительных удлинений аминокислотной последовательности, см. также, например, WO 2010/023207, WO 2010/149792, WO 2010/149795 и WO 2012/085259.

Примеры удлинений катионной и поликатионной аминокислотных последовательностей приведены в нижеследующей таблице.

Таблица 1:

удлинение аминокислотной последовательности	длина	SEQ ID NO:
---	-------	------------

KRKKRK	6	SEQ ID NO:50
KRXKR	5	SEQ ID NO:51
KRSKR	5	SEQ ID NO:52
KRGSG	5	SEQ ID NO:53
KRKKRKKRK	9	SEQ ID NO:54
RRRRRRRR	9	SEQ ID NO:55
KKKKKKKK	8	SEQ ID NO:56
KRKKRKKRKK	10	SEQ ID NO:57
KRKKRKKRKKRK	12	SEQ ID NO:58
KRKKRKKRKKRKKR	14	SEQ ID NO:59
KKKKKKKKKKKKKKKK	16	SEQ ID NO:60
KRKKRKKRKKRKKRKKRK	18	SEQ ID NO:61
KRKKRKKRKKRKKRKKRKK	19	SEQ ID NO:62
RRRRRRRRRRRRRRRRRR	19	SEQ ID NO:63
KKKKKKKKKKKKKKKKKK	19	SEQ ID NO:64
KRKKRKKRKRKRKKRKKRK	20	SEQ ID NO:65
KRKKRKKRKRKRKKRKKRKK	21	SEQ ID NO:66
KRKKRKKRKKRKKRKKRKKRK	21	SEQ ID NO:67
KRKKRKKRKRKRGSGKRKKRKKRK	22	SEQ ID NO:68
KRKKRKKRKRKRGSGGKRKKRKKRK	24	SEQ ID NO:69
KRKKRKKRKKRKKRKKRKKRKKRKK	25	SEQ ID NO:70
KRKKRKKRKRKRKKRKKRKRKRKRKKRKKRKK	31	SEQ ID NO:71
KRKKRKKRKRKRGSGGKRKKRKKRKRKRGSGGKRKKRKK RK	38	SEQ ID NO:72
KRKKRKKRKKRKKRKKRKKRKKRKKRKKRKKRKKRKKRKK KRK	39	SEQ ID NO:73
KRKKRKKRKRKRKRKKRKKRKRKRKRKRKRKRKRKRKR KRKKRK	42	SEQ ID NO:74

Примеры антимикробных аминокислотных последовательностей, которые могут применять в практических воплощениях заявленного изобретения, приведены в нижеследующей таблице 2.

Таблица 2:

Пептид	Последовательность	SEQ ID NO
LL-37	LLGDFFRKSKEKIGKEFKRIVQRIKDFLRNLPRT ES	SEQ ID NO:75
SMAP-29	RGLRRLGRKIAHGVKKYGPTVLRRIIAG	SEQ ID NO:76
Индолицидин	ILPWKWPWWPWR	SEQ ID NO:77
Протегрин	RGGRLCYCRRRFCVCVGR	SEQ ID NO:78
Цекропин P1	SWLSKTAKKLENSAKKRISERIAIAIQGGPR	SEQ ID NO:79
Магаинин	GIGKFLHSAKKFGKAFVGEIMNS	SEQ ID NO:80
Плейроцидин	GWGSFFKKAHVGVKGVKAALTHYL	SEQ ID NO:81
Цекропин A ( <i>A. aegypti</i> )	GGLKKGKLEGAGKRVFNAAEKALPVVAGAK ALRK	SEQ ID NO:82
Цекропин A ( <i>D. melanogaster</i> )	GWLKKGKGIKIERVQHTRDATIQGLGIPQQAANV AATARG	SEQ ID NO:83
Буфорин II	TRSSRAGLQFPVGRVHRLLRK	SEQ ID NO:84
Саркотоксин IA	GWLKKGKGIKIERVQHTRDATIQGLGIAQQAAN VAATAR	SEQ ID NO:85
Апидаэцин	ANRPVYIPPPRPPHPRL	SEQ ID NO:86
Аскафин 5	GIKDWIKGAAKLIKTVASHIANQ	SEQ ID NO:87
Нигроцин 2	GLLSKVLGVGKKVLCGVSGLVC	SEQ ID NO:88
Псевдин 1	GLNTLKKVFQGLHEAIKLNHVQ	SEQ ID NO:89
Раналексин	FLGGLIVPAMICAVTKKC	SEQ ID NO:90
Мелттин	GIGAVLKVLTTGLPALISWIKRKRQQ	SEQ ID NO:91
Ликотоксин 1	IWLTKLFLGKHAACKLAKQQLSKL	SEQ ID NO: 92
Паразин 1	KGRGKQGGKVRRAKAKTRSS	SEQ ID NO: 93
Буфорин I	AGRGKQGGKVRRAKAKTRSSRAGLQFPVGRVHR LLRKGNY	SEQ ID NO: 94
Дермасептин 1	ALWKTMLKKGTMALHAGKAALGAAADTISQG TQ	SEQ ID NO: 95
Бактенецин 1	RLCRIVVIRVCR	SEQ ID NO: 96
Танатин	GSKKPVPPIYCNRRTGKCRQM	SEQ ID NO: 97
Бревинин 1T	VNPIILGVLPKVCLITKCC	SEQ ID NO: 98
Ранатеврин 1	SMLSVLKNLGVGLGFVACKINIKQC	SEQ ID NO: 99

Эскулетин 1	GIFSKLGRKKIKNLLISGLKNVGKEVGM DVVRTG IKIAGCKIKGEC	SEQ ID NO: 100
Тахилепсин	RWCFRVCYRGICYRKCR	SEQ ID NO: 101
Андроктонин	RSVCRQIKICRRRGGCYKCTNRPY	SEQ ID NO: 102
Альфа-дефензин	DCYCRIPACIAGERRYGTCTIYQGR LWAFCC	SEQ ID NO: 103
Бета-дефензин	NPVSCVRNKGICVPIRCPGSMKQIGTCVGRAVKC CRKK	SEQ ID NO: 104
Тета-дефензин	GFCRCLCRRGVCRICTR	SEQ ID NO: 105
Дефензин (сапещин А)	ATCDLLSGTGINHSACAAHCLLRGNRGGYCN GK AVCVCRN	SEQ ID NO: 106
Тионин (scrambin)	TTCCPSIVARSNFNVCRIPGTPEAICATYTGCIIPG ATCPGDYAN	SEQ ID NO: 107
Дефензин из хрена	QKLCQRPSGTWSGVCGNNAACKNQ CIRLEKARH GSCNYVFPAHCICYFPC	SEQ ID NO: 108
Дрозомидин	DCLSGRYKGPCAVWDNETCRRVCKEEGRSSGHC SPSLKCWCEGC	SEQ ID NO: 109
Гепсидин	DTHFPICIFCCGCCHRSKCGMCCCT	SEQ ID NO: 110
Вас 5	RFRPPIRRPPIRPPFYPPFRPPIRPPIFPPIRPPFRPPL GRPFP	SEQ ID NO: 111
PR-39	RRRPRPPYLPRPRPPFPFPPRLPPRIPPGFPPRFPPR FP	SEQ ID NO: 112
Пиррокорицин	VDKGSYLPRPTPPRPIYNRN	SEQ ID NO: 113
Гистатин 5	DSHAKRHHGYKRKFHEKHHSHRGY	SEQ ID NO: 114

Как минимум одним дополнительным удлинением аминокислотной последовательности может являться суши-пептид, описанный Ding JL, Li P, Ho BCell Mol Life Sci. 2008 Apr;65(7-8):1202-19. The Sushi peptides: structural

characterization and mode of action against Gram-negative bacteria. Особенно предпочтителен суши 1 пептид согласно SEQ ID NO: 115. Остальными предпочтительными суши-пептидами являются суши-пептиды S1 и S3 и их мультиплеты; FASEB J. 2000 Sep;14(12):1801-13.

Предпочтительными гидрофобными пептидами являются Walmagh1 с аминокислотной последовательностью согласно SEQ ID NO: 116 и гидрофобный пептид с аминокислотной последовательностью согласно Phe-Phe-Val-Ala-Pro (SEQ ID NO: 117).

Предпочтительными амфипатичными пептидами являются  $\alpha$ 4-спираль T4 лизоцима согласно SEQ ID NO: 118 и WLBU2-варианту, имеющие аминокислотную последовательность согласно SEQ ID NO: 119 и Walmagh 2 согласно SEQ ID NO: 120.

Как упомянуто выше, полипептид согласно заявленному изобретению может содержать как минимум одно дополнительное удлинение аминокислотной последовательности, выбираемое из группы, состоящей из: KRK и SEQ ID NOs: 50-120. Соответствующими примерами являются, например, полипептиды, содержащие последовательность, выбираемую из группы, состоящей из SEQ ID NOs: 121-127 (и соответствующих последовательностей без N-терминального метионина, SEQ ID NOs: 128-134).

Полипептид согласно заявленному изобретению содержит аминокислотную последовательность, демонстрирующую как минимум примерно 90% идентичность последовательности с последовательностью SEQ ID NO:1, причем полипептид не содержит ни аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2, ни SEQ ID NO:3, ни SEQ ID NO: 4. Таким образом, полипептид согласно заявленному изобретению может содержать аминокислотную последовательность, демонстрирующую как минимум 91,5% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью, выбираемой из любых SEQ ID NOs: 121 - 134, причем полипептид не содержит ни



аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2, ни SEQ ID NO:3, ни SEQ ID NO: 4.

Такой новаторский полипептид может, например, содержать последовательность, демонстрирующую более высокий уровень идентичности последовательности по сравнению с 91,5% аминокислотной последовательностью, выбираемой из любых SEQ ID NOs: 121 - 134, например, может демонстрировать как минимум примерно 95%, как минимум примерно 96%, как минимум примерно 97%, как минимум примерно 98%, как минимум примерно 98,5%, как минимум примерно 98,75%, как минимум примерно 99% (например, отклонение менее 3 аминокислот), как минимум примерно 99,5% (например, отклонение менее 2 аминокислот), как минимум примерно 99,6% или даже 100% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью, выбираемой из любых SEQ ID NOs: 121 - 134.

В добавление, и вне зависимости от присутствия в новаторском полипептиде одного или более дополнительных удлинения аминокислотных последовательностей, упомянутых выше, полипептид может дополнительно содержать одну или более маркерных последовательностей. Такие маркерные последовательности могут присутствовать на N-терминальном или C-терминальном конце последовательности, демонстрирующей как минимум примерно 90% идентичность последовательности с последовательностью SEQ ID NO: 1. Они могут, например, быть расположены на N-терминальном или C-терминальном конце новаторского полипептида. В предпочтительном воплощении, одна или более маркерных последовательностей расположены на C-терминальном конце аминокислотной последовательности, демонстрирующей как минимум примерно 90% идентичность последовательности с последовательностью SEQ ID NO: 1.

Одна или более маркерных последовательностей могут, например, быть сцеплены с аминокислотной последовательностью, демонстрирующей как минимум примерно 90% идентичность последовательности с

последовательностью SEQ ID NO: 1 напрямую или через короткий линкер из 1 до 10 аминокислотных остатков, предпочтительно из 1 до 5 аминокислотных остатков, более предпочтительно из 1 до 2 аминокислот. Линкерные последовательности предпочтительно являются лабильными (шарнирными) последовательностями, содержащими один или более остатков глицина. В технике известны многочисленные примеры меток, некоторые из которых были уже упомянуты выше. В контексте заявленного изобретения, особенно предпочтительной маркерной последовательностью является His-метка, предпочтительно His-метка согласно SEQ ID NO:135.

Длина полипептида согласно заявленному изобретению, в принципе, не ограничена, но предпочтительно не является избыточно большой. Предпочтительно, полипептид согласно заявленному изобретению имеет общую длину, не превышающую примерно 320 аминокислот, предпочтительно не превышающую примерно 310 аминокислот.

Специфические примеры полипептидов согласно заявленному изобретению можно выбрать из группы, состоящей из SEQ ID NOs: 136-142 (и соответствующих последовательностей без N-терминального метионина, SEQ ID NOs: 143-149).

Полипептид согласно заявленному изобретению содержит аминокислотную последовательность, демонстрирующую как минимум примерно 90% идентичность последовательности с SEQ ID NO:1, причем полипептид не содержит ни аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2, ни SEQ ID NO:3, ни SEQ ID NO: 4. Таким образом, полипептид согласно заявленному изобретению может содержать аминокислотную последовательность, демонстрирующую как минимум примерно 91,5% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью, выбираемой из любых SEQ ID NOs: 136 - 149, причем полипептид не содержит ни аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2, ни SEQ ID NO:3, ни SEQ ID NO: 4.

Такой новаторский полипептид может, например, содержать последовательность, демонстрирующую более высокий уровень идентичности последовательности с 91,5% идентичности аминокислотной последовательности, выбираемой из любых SEQ ID NOs: 136 - 149, например, может демонстрировать как минимум примерно 95%, как минимум примерно 96%, как минимум примерно 97%, как минимум примерно 98%, как минимум примерно 98,5%, как минимум примерно 99%, как минимум примерно 99,25% (например, отклонение менее 3 аминокислот), как минимум примерно 99,5% (например, отклонение менее 2 аминокислот), как минимум примерно 99,6% или даже 100% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью, выбираемой из любых SEQ ID NOs: 136 - 149. Отклонения от SEQ ID NOs: 136 - 149 могут в частности происходить в двух последовательностях, связывающих компоненты SMAR29 пептида, модифицированного KZ144 эндолизина и His-метки.

Полипептид согласно заявленному изобретению предпочтительно обладает способностью расщеплять пептидогликан грамотрицательных бактерий, в частности, бактерий *Pseudomonas* и/или *Campylobacter*. В частности, полипептид согласно заявленному изобретению предпочтительно обладает способностью расщеплять пептидогликан *Pseudomonasaeruginosa*, в частности *Pseudomonasaeruginosa* ПАО1, *Campylobacterjejuni* и/или *Campylobacter coli*.

Пептидогликан-расщепляющую активность на грамотрицательных бактериях можно измерить при помощи хорошо известных в данной области техники анализов, например, при помощи муралитических тестов, в которых происходит проникновение через или удаление внешней мембраны грамотрицательных бактерий (например, с хлороформом) для обеспечения доступа предполагаемого энзима (фермента) к пептидогликанному слою. Если энзим активен, расщепление пептидогликанного слоя приведет к снижению опалесцентности (мутности), которое можно измерить фотометрией (см., например, *Briers et al., J. Biochem. Biophys Methods* 70: 531-533, (2007)).

Дополнительно, заявленное изобретение относится к нуклеиновой кислоте, кодирующей полипептид согласно заявленному изобретению. Специалист в данной области техники, опираясь на принцип вырожденности генетического кода, будет иметь представление, каким способом можно генерировать данную нуклеиновую кислоту.

Дополнительно, заявленное изобретение относится к вектору, например, экспрессионному или клонирующему векторам, включающему нуклеиновую кислоту согласно заявленному изобретению.

Дополнительно, заявленное изобретение относится к клетке-хозяину, содержащей полипептид согласно заявленному изобретению, нуклеиновую кислоту согласно заявленному изобретению, и/или вектор согласно заявленному изобретению.

В дальнейшем аспекте, заявленное изобретение относится к композиции, содержащей полипептид согласно заявленному изобретению, нуклеиновую кислоту согласно заявленному изобретению, вектор согласно заявленному изобретению, и/или клетку-хозяин согласно заявленному изобретению. Предпочтительно, упомянутая композиция представляет собой фармацевтическую композицию, содержащую фармацевтически приемлемые разбавитель, эксципиент или носитель.

Как описано выше, полипептид согласно заявленному изобретению содержит аминокислотную последовательность, демонстрирующую как минимум примерно 90% идентичность последовательности с последовательностью SEQ ID NO: 1, отличающийся тем, что не содержит ни аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2, ни SEQ ID NO: 3, ни SEQ ID NO: 4. Тем не менее, в дополнительном аспекте, и с некоторым отличием от вышеупомянутых полипептидов согласно заявленному изобретению, данное изобретение также дополнительно относится к полипептиду, содержащему аминокислотную

последовательность, демонстрирующую как минимум примерно 90% идентичность последовательности с последовательностью SEQ ID NO: 1, отличающемся тем, что не содержит ни аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2, ни SEQ ID NO: 152, ни SEQ ID NO: 4. Дополнительно, упомянутый полипептид в данном аспекте также не содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 3. Все воплощения и комбинации полипептида согласно заявленному изобретению, раскрытые в данном описании, примерах или в формуле, и соответствующие нуклеиновые кислоты, векторы, клетки-хозяины и композиции, также специально рассчитаны в рамках данного дополнительного аспекта.

### **Примеры**

Далее по тексту, представлены специфические примеры, иллюстрирующие различные воплощения и аспекты заявленного изобретения. Тем не менее, не следует рассматривать данные воплощения как ограничивающие объем заявленного изобретения. Наоборот, различные модификации заявленного изобретения, в дополнение к приведенным в данном описании, сопроводительных чертежах и примерах, будут, как станет очевидно специалистам в данной области техники, находиться в границах объема прилагаемой формулы изобретения.

#### Пример 1: Идентификация мутаций, стабилизирующих KZ144 эндолизин

Для определения предпочтительных сайтов модификации в эндолизине KZ144 (SEQ ID NO: 5), авторы изобретения на первом этапе применили целевую дестабилизацию белка-мишени. С данной целью, генерировали укороченный на N-терминальном конце KZ144 (SEQ ID NO: 150), и в его последовательность ввели мутации путем случайного мутагенеза (ПЦР сниженной точности), с последующим слитием и селекцией с использованием хлорамфеникольного теста (САТ-проба).

Температуру плавления белка предпочтительных образцов определили путем кругового дихроизма (КД). Изменения эллиптичности белков зарегистрировали при 220 нм как функцию температуры с использованием спектрометра Jasco J-815 CD и обработали в простой сигмовидной «складчатой» модели при помощи аналитического программного обеспечения JASCO. Температуры плавления белка ( $T_{melt}$ ) определили как среднюю точку конформационного перехода с уничтожением складок. Спектры зарегистрировали при концентрации белков 5.0-5.8 мкм при скорости нагрева 1°C/мин и времени инкубации 3 сек в объеме 410 мкл в 1 мм светопоглощающей кварцевой кюветы Hellma. Измерения провели в 50 мМ буфера NaPh buffer, 300 мМ NaCl при pH 7.4, 7.0, 6.2 и 5.7.

Некоторые из определенных самых предпочтительных образцов приведены в нижеследующей таблице:

Таблица 3

AA- Замена*	Растворимость	$T_M$	$\Delta T_M$
---	+	53,5	0
S232T	+	54,1	+ 0,6
A206V	+	55,8	+ 2,3
T82I-	+	54,3	+ 0,8
I122M A160T	+	56,5	+ 3,0

\* Необходимо отметить, что указанная позиция относится к позиции в последовательности KZ144, SEQ ID NO: 5, а не к позиции в SEQ ID NO: 150.

Таким образом, идентифицированные стабилизирующие мутации могут вводить в прочие последовательности, например, в качестве полноточных последовательностей, также повышающих стабильность.

В последующем этапе, в некоторые конструкторы ввели серин для замены остатков цистеина C14, C23 и/или C50 (позиция, обозначенная относительно SEQ ID NO: 5; консервативные замены). Остальные опробованные заместители в указанных позициях – N и R.

На следующем этапе экспериментов, протестировали различные комбинации мутаций в контексте полнодлинного эндолизина KZ144 (SEQ ID NO: 5):

Таблица 4

AA-Замена	# мутаций	$\varnothing$ T <sub>M</sub>	$\Delta$ T <sub>M</sub> *
C14S C50S T82I I122M A160T A206V S232T	7	57,6	+4,4
C14S C50S T82I I122M A160T A206V N230Y S232T	8	57,8	+4,6
C14S C50S T82I I122M A160T M180E A206V S232T	8	57,7	+4,5
C14S C50S T82I I122M M149P A160T A206V S232T	8	58,9	+5,7
C14S C50S T82I I122M A160T V186Y A206V S232T	8	56,7	+3,5
C14R C50S T82I I122M A160T A206V S232T	7	59,9	+6,7
C14S C50S T82I I122M T160A A206V S232T	7	58,3	+5,1
C14S C50N T82I I122M A160T A206V S232T	7	58,5	+5,3
C14R C50S T82I I122M M149P A160T A206V S232T	8	61	+7,9
C14R C50S T82I I122M A206V S232T M149P	7	61,7	+8,5

C14R C50N T82I I122M M149P A206V S232T	7	62,8	+9,6
C14R C50N T82I I122M M149P A206V S232T	8	63,4	+10,2
C14R C50N T82I I122M M149P A206V S232T	8	62,8	+9,6
C14R C50N T82I I122M M149P A206V S232T	8	61,5	+8,3
C14R C50N T82I I122M M149P A206V S232T	8	60,9	+7,7

\* Δ Tm в сравнении с SEQ ID NO: 5

Пример 2: Температура плавления некоторых полипептидов согласно заявленному изобретению и минимальная ингибирующая концентрация выбранных бактериальных штаммов

Для построения полипептидов согласно SEQ ID NO 151 (без мутаций) и SEQ ID NOs: 136 -142 использовали литический фермент (gp144) фага KZ Pseudomonas aeruginosa. В качестве сливающейся с пептидом клетки, выбрали SMAP-29. SMAP-29 был обнаружен в лейкоцитах овец и состоит из 29 аминокислот (RGLRRLGRKIANGVKKYGPTVLRIRIAG; молекулярная масса: 3.3 КДа, SEQ ID NO: 76). Построен из максимум двух ЛПС-связывающих сайтов, которые соединены центральным шарниром.

Клонирование

Построили молекулы нуклеиновой кислоты, кодирующие соответствующие пептид и эндолизин при помощи сайта рестрикции aNdeI (5'-CAT ATG-3') на 5'-конце молекулы нуклеиновой кислоты и сайта рестрикции XhoI (5'-CTC GAG-3') на 3'-конце молекулы нуклеиновой кислоты. Пептид и эндолизин соединены посредством BamHI (5'-GGA TCC-3').



Построили слитые белки путем сшивки как минимум двух последовательностей нуклеиновой кислоты с использованием стандартных технологий клонирования, описанных, например, Sambrook et al. 2001, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*. Для этого, молекулу нуклеиновой кислоты, кодирующую пептидное удлинение, частично расщепили, используя соответствующие рестриктазы NdeI и BamHI. После этого, расщепленные нуклеиновые кислоты, кодирующие пептидное удлинение, лигандировали в экспрессионном векторе pET21 b (Novagen, Darmstadt, Germany), который перед этим также частично расщепили, используя соответствующие рестриктазы NdeI и BamHI. Затем, молекулу нуклеиновой кислоты, кодирующую эндолизин, частично расщепили, используя соответствующие рестриктазы BamHI и XhoI, с тем, чтобы лигандировать эндолизин в экспрессионном векторе pET21b (Novagen, Darmstadt, Germany), который перед этим также частично расщепили, используя соответствующие рестриктазы BamHI и XhoI.

Последовательность слития пептид-эндолизин контролировали при помощи секвенирования ДНК и корректные клоны трансформировали в *E.coli* BL21(DE3) pLysS (Novagen, Darmstadt, Germany) для экспрессии белка.

### Очистка

Рекомбинантную экспрессию слитых белков осуществили в клетках *E. coli* BL21(DE3) pLysS (Novagen, Darmstadt, Germany). Клетки выращивали до достижения оптической плотности  $OD_{600nm} = 0.5-0.8$ . Затем индуцировали экспрессию слитого белка с 0.5 mM ИПТГ (изопрропилтиогалактозида) и провели экспрессию при 37°C в течение 4 ч.

Клетки собрали центрифугированием в течение 20 мин при 6000г и разрушили ультразвуком на льду. Растворимую и нерастворимую фракции сырого экстракта *E.coli* сепарировали центрифугированием (Sorvall, SS34, 30 мин, 15 000 оборотов в мин). Все белки подвергли очистке при помощи Ni<sup>2+</sup> аффинной хроматографии (Äkta FPLC, GE Healthcare), с использованием C-концевой His<sub>6</sub>-метки, кодированной вектором pET21b. Образцы микрофильтровали (0.2 мкм) перед каждым этапом хроматографии.

$\text{Ni}^{2+}$  аффинную хроматографию провели в 4 последующих этапа, все при комнатной температуре:

1. *Эквilibрация* *Histrap FF 5 мл* колонки (GE Healthcare) с максимум 10 объемами колонки отмывочного буфера (20 мМ имидазола, 1 мМ NaCl и 20 мМ ГЭПЭС при pH 7,4) при скорости потока 3-5 мл/мин.
2. *Загрузка* всего лизата (с требуемым белком-мишенью) в *Histrap FF 5 мл* колонку при скорости потока 3-5 мл/мин.
3. *Отмывка* колонки с максимум 10 объемами колонки отмывочного буфера для удаления несвязанного белка.
4. *Элюирование* связанного белка-мишени из колонки с увеличивающимся градиентным режимом с 15 объемами колонки элюирующего буфера (500 мМ имидазола, 500 мМ NaCl и 20 мМ ГЭПЭС при pH 7,4) до 100% при скорости потока 3-5 мл/мин.

Хроматографию гидрофобного взаимодействия (ХГВ) осуществили в 5 последовательных этапов, все при комнатной температуре:

1. *Эквilibрация* *HiScreen Phenyl HP 5 мл* колонки (GE Healthcare) с максимум 5 объемами колонки отмывочного буфера (20 мМ сульфата аммония, 1 мМ NaCl и 20 мМ ГЭПЭС при pH 7,4) при скорости потока 1-2 мл/мин.
2. *Приготовление* образца (5 мг на 1 мл колонки белкового пула из этапа аффинной очистки  $\text{Ni}^{2+}$ ) начинают с первого приготовления концентрации белка 0.5 мг/мл путем добавления заранее определенного объема отмывочного буфера из этапа аффинной очистки  $\text{Ni}^{2+}$ . Затем регулируют концентрацию сульфата аммония путем поступенчатого добавления заранее определенного объема стокового раствора сульфата аммония (3.8 М) до окончательной концентрации примерно 850 мМ.
3. *Загрузка* подготовленного образца в колонку *HiScreen Phenyl HP 5 мл* при скорости потока 1-2 мл/мин.
4. *Отмывка* колонки с 5 объемами колонки отмывочного буфера для удаления несвязанного белка.

5. *Элюирование* белка-мишени из колонки с 40% элюирующего буфера (500 мМ NaCl и 20 мМ ГЭПЭС при pH 7,4) при скорости потока 1-2 мл/мин. Белок-мишень вымывается в размытом максимуме на данном этапе.

Замена буфера путем диализа мембраны:

Элюирующий пул этапа гидрофобной интерактивной хроматографии диализовали (мембрана: регенерированная целлюлоза с MWCO: 6000-8000D) в буер хранения (500 мМ NaCl и 20 мМ ГЭПЭС; pH7.4) при 4°C. Фактор диализа 160 – 250.

Характеризация

Температуры плавления, характеризующие стабильность полипептидов согласно SEQ ID NOs: 136 -142 при повышенных температурах, определили при помощи спектроскопии кругового дихроизма (CD), как упомянуто выше.

Активность полипептидов согласно SEQ ID NOs: 136 -142 определили на *P. aeruginosa*, *S. jejuni* и *S. coli* и характеризовали, как определение минимальной ингибирующей концентрации (МИК) на соответствующих штаммах.

Определение минимальной ингибирующей концентрации (МИК)

По аналогии с определением «минимальной ингибирующей концентрации (МИК)» для антибиотиков, МИК определили микроразбавлением. Тест на бактериях *Campylobacter* проводили полностью в микроаэрофильных условиях и при 42°C.

Схема проведения эксперимента:

Соответствующую, полученную за ночь, культуру разбавили 1:10. *Ps. aeruginosa* инкубировали при 37°C до OD600=0.6 (примерно  $10^9$  клеток/мл). *Campylobacter sp.* инкубировали микроаэрофильно до OD600=0.08 (примерно  $2,5 \times 10^8$  клеток/мл). Бактериальную культуру разбавили до концентрации от  $2 \times 10^5$  до

$8 \times 10^5$  КОЕ на мл в среде Мюллера-Хинтона (со стандартизированным содержанием катионов) и разделили на требуемое количество трубок.

Целевой полипептид добавили в различных концентрациях (определена как конечная концентрация мкг/мл в среде Мюллера-Хинтона). В случае *Ps. aeruginosa*, добавили ЭДТК к конечной концентрации 2 мМ. В случае *Campylobacter sp.*, ЭДТК не использовали.

Смесь инкубировали на ночь при 37°C для *Ps. Aeruginosa* и при 42°C для *Campylobacter*. Бактериальный рост был визуально определен по наличию опалесцентности (в сравнении с отрицательным контролем). МИК определили как концентрацию в трубке без бактериального роста. Положительный (без целевого пептида и/или ЭДТК) и отрицательный контроль (среда Мюллера-Хинтона без бактерий) включили в эксперимент.

Результаты приведены в нижеследующей таблице:

Таблица 5

SEQ ID NO:	Мутации*	Концентрация [УФ]	Т [°C]	ИМЦ на ПОЛ1р S82 [мкг/мл]	ИМЦ на Camp. jejuni S371 [мкг/мл]	ИМЦ на Camp. coli S344 [мкг/мл]
151		5,5 мкм	44,14	500 мкм ЭДТК	без ЭДТК	без ЭДТК
136	C14S C50S	5,2 мкм	49,07	5	5	4
137	T82I A206V S232T	5,4 мкм	45,4	5	4	3
138	T82I	5,5 мкм	47,57	7	7	4

	A206V S232T I122M A160T					
139	C14S C50S I122M A160T	5,6 мкм	51,42	3-4	3	4
140	C14S C23S C50S	5,3 мкм	50,31	5	3-4	2
141	T82I A206V S232T I122M A160T C14S C50S	5,9 мкм	51,68	3-6	5-7	5
142	T82I A206N S232T I122M A160T C14S C50S	5,3 мкм	50,64	3	5-7	5

Температуры плавления измерили CD, буфер: 50 мМ NaPh, pH 7.45 300 мМ NaCl

Необходимо отметить еще раз, что указанная позиция относится к позиции в последовательности KZ144, SEQ ID NO: 5, а не к позиции SEQ ID NO: обозначенной в таблице.

Проведенные мутации не только повысили температуру плавления полипептидов SEQ ID NOs: 136 -142 в сравнении с полипептидом SEQ ID NO: 151, но также не повлияли на активность полипептида, даже в случае семикратной мутации SEQ ID NO: 141.

Пример 3: Теплоустойчивость полипептида согласно SEQ ID NO: 139 и SEQ ID NO: 141

Для демонстрации того, что повышенная температура плавления на самом деле не влияет на теплоустойчивость соответствующих мутированных полипептидов, изобретатели в качестве примера подвергли мутированные полипептиды SEQ ID NO: 139 и SEQ ID NO: 141 действию температур, заведомо превышающих температуру плавления нативного немутированного референтного полипептида (SEQ ID NO: 151).

С данной целью, оба полипептида подвергли длительному непосредственному нагреву при температурах 51°C и 52°C. После этого, определили активность на штамме *Pseudomonas aeruginosa* в качестве модельной системы в адаптированных условиях.

Результаты приведены в нижеследующей таблице:


Таблица 6

SEQ ID NO:	Мутации	Концентрация [УФ]	Нагревание	ИМЦ на ПОЛ1р S82 [мкг/мл] 500 мкм ЭДТК
139	C14S		0	3-4

	C50S I122M A160T	5,3 мкм	1мин 51°C	12,5
			2мин 51°C	15
			2мин 52°C	17,6
141	T82I A206V S232T I122M A160T C14S C50S	5,45 мкм	0	3-6
			1мин 51°C	8
			2мин 51°C	10
			2мин 52°C	12,5

Белковый буфер: 50 мМ NaPh, pH 7.45 300 мМ NaCl

Как и ранее упомянуто, указанная позиция относится к позиции в пределах участка последовательности, соответствующего последовательности KZ144, SEQ ID NO: 5, а не к позиции в пределах полно-длинной последовательности SEQ ID NO: обозначенной в таблице.



Евразийский патентный  
поверенный  
**Владимир В. Гончаров**  
Регистрационный номер 184

SEQUENCE LISTING

<110> Lysando AG

<120> Modified KZ144 endolysin sequence

<130> LYS-021 PCT 1

<150> PCT/EP2013/073869

<151> 2013-11-14

<160> 152

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 260

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Consensus Sequence

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid or absent; in particular it can be methionine

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (14)..(14)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid, in particular serine, arginine or asparagine

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (23)..(23)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid, in particular serine, arginine or asparagine

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (50)..(50)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid, in particular serine, arginine or asparagine

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (82)..(82)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid, in particular threonine or isoleucine

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (122)..(122)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid, in particular isoleucine or methionine

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (149)..(149)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid, in particular



methionine or proline

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (154)..(154)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid, in particular leucine or threonine

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (160)..(160)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid, in particular alanine or threonine

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (167)..(167)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid, in particular isoleucine or leucine

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (179)..(179)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid, in particular asparagine or phenylalanine

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (180)..(180)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid, in particular methionine or glutamic acid

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (186)..(186)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid, in particular valine or tyrosine

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (206)..(206)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid, in particular alanine, asparagine or valine

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (212)..(212)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid, in particular threonine or asparagine

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (224)..(224)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid, in particular proline or glutamine

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (230)..(230)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid, in particular asparagine or tyrosine

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (232)..(232)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid, in particular serine or threonine

<400> 1

Xaa Lys Val Leu Arg Lys Gly Asp Arg Gly Asp Glu Val Xaa Gln Leu  
1 5 10 15

Gln Thr Leu Leu Asn Leu Xaa Gly Tyr Asp Val Gly Lys Pro Asp Gly  
20 25 30

Ile Phe Gly Asn Asn Thr Phe Asn Gln Val Val Lys Phe Gln Lys Asp  
35 40 45

Asn Xaa Leu Asp Ser Asp Gly Ile Val Gly Lys Asn Thr Trp Ala Glu  
50 55 60

Leu Phe Ser Lys Tyr Ser Pro Pro Ile Pro Tyr Lys Thr Ile Pro Met  
65 70 75 80

Pro Xaa Ala Asn Lys Ser Arg Ala Ala Ala Thr Pro Val Met Asn Ala  
85 90 95

Val Glu Asn Ala Thr Gly Val Arg Ser Gln Leu Leu Leu Thr Phe Ala  
100 105 110

Ser Ile Glu Ser Ala Phe Asp Tyr Glu Xaa Lys Ala Lys Thr Ser Ser  
115 120 125

Ala Thr Gly Trp Phe Gln Phe Leu Thr Gly Thr Trp Lys Thr Met Ile  
130 135 140

Glu Asn Tyr Gly Xaa Lys Tyr Gly Val Xaa Thr Asp Pro Thr Gly Xaa  
145 150 155 160

Leu Arg Lys Asp Pro Arg Xaa Ser Ala Leu Met Gly Ala Glu Leu Ile  
165 170 175

Lys Glu Xaa Xaa Asn Ile Leu Arg Pro Xaa Leu Lys Arg Glu Pro Thr  
180 185 190

Asp Thr Asp Leu Tyr Leu Ala His Phe Phe Gly Pro Gly Xaa Ala Arg  
195 200 205

Arg Phe Leu Xaa Thr Gly Gln Asn Glu Leu Ala Ala Thr His Phe Xaa  
210 215 220

Lys Glu Ala Gln Ala Xaa Pro Xaa Ile Phe Tyr Asn Lys Asp Gly Ser  
225 230 235 240

Pro Lys Thr Ile Gln Glu Val Tyr Asn Leu Met Asp Gly Lys Val Ala  
245 250 255

Ala His Arg Lys  
260

<210> 2  
<211> 259  
<212> PRT  
<213> unknown

<220>  
<223> KZ144 endolysin without N-terminal methionine

<400> 2

Lys Val Leu Arg Lys Gly Asp Arg Gly Asp Glu Val Cys Gln Leu Gln  
1 5 10 15

Thr Leu Leu Asn Leu Cys Gly Tyr Asp Val Gly Lys Pro Asp Gly Ile  
20 25 30

Phe Gly Asn Asn Thr Phe Asn Gln Val Val Lys Phe Gln Lys Asp Asn  
35 40 45

Cys Leu Asp Ser Asp Gly Ile Val Gly Lys Asn Thr Trp Ala Glu Leu  
50 55 60

Phe Ser Lys Tyr Ser Pro Pro Ile Pro Tyr Lys Thr Ile Pro Met Pro  
65 70 75 80

Thr Ala Asn Lys Ser Arg Ala Ala Ala Thr Pro Val Met Asn Ala Val  
85 90 95

Glu Asn Ala Thr Gly Val Arg Ser Gln Leu Leu Leu Thr Phe Ala Ser  
100 105 110

Ile Glu Ser Ala Phe Asp Tyr Glu Ile Lys Ala Lys Thr Ser Ser Ala  
115 120 125

Thr Gly Trp Phe Gln Phe Leu Thr Gly Thr Trp Lys Thr Met Ile Glu  
130 135 140

Asn Tyr Gly Met Lys Tyr Gly Val Leu Thr Asp Pro Thr Gly Ala Leu  
145 150 155 160

Arg Lys Asp Pro Arg Ile Ser Ala Leu Met Gly Ala Glu Leu Ile Lys  
165 170 175

Glu Asn Met Asn Ile Leu Arg Pro Val Leu Lys Arg Glu Pro Thr Asp  
 180 185 190  
 Thr Asp Leu Tyr Leu Ala His Phe Phe Gly Pro Gly Ala Ala Arg Arg  
 195 200 205  
 Phe Leu Thr Thr Gly Gln Asn Glu Leu Ala Ala Thr His Phe Pro Lys  
 210 215 220  
 Glu Ala Gln Ala Asn Pro Ser Ile Phe Tyr Asn Lys Asp Gly Ser Pro  
 225 230 235 240  
 Lys Thr Ile Gln Glu Val Tyr Asn Leu Met Asp Gly Lys Val Ala Ala  
 245 250 255  
 His Arg Lys

<210> 3  
 <211> 259  
 <212> PRT  
 <213> Artificial sequence  
  
 <220>  
 <223> KZ144 without N-terminal methionine, with selenomethionine  
 instead of methionine residues  
  
 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (79)..(79)  
 <223> Xaa is selenomethionine  
  
 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (93)..(93)  
 <223> Xaa is selenomethionine  
  
 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (142)..(142)  
 <223> Xaa is selenomethionine  
  
 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (148)..(148)  
 <223> Xaa is selenomethionine  
  
 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (170)..(170)  
 <223> Xaa is selenomethionine  
  
 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (179)..(179)  
 <223> Xaa is selenomethionine

<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (250)..(250)  
<223> Xaa is selenomethionine

<400> 3

Lys Val Leu Arg Lys Gly Asp Arg Gly Asp Glu Val Cys Gln Leu Gln  
1 5 10 15

Thr Leu Leu Asn Leu Cys Gly Tyr Asp Val Gly Lys Pro Asp Gly Ile  
20 25 30

Phe Gly Asn Asn Thr Phe Asn Gln Val Val Lys Phe Gln Lys Asp Asn  
35 40 45

Cys Leu Asp Ser Asp Gly Ile Val Gly Lys Asn Thr Trp Ala Glu Leu  
50 55 60

Phe Ser Lys Tyr Ser Pro Pro Ile Pro Tyr Lys Thr Ile Pro Xaa Pro  
65 70 75 80

Thr Ala Asn Lys Ser Arg Ala Ala Ala Thr Pro Val Xaa Asn Ala Val  
85 90 95

Glu Asn Ala Thr Gly Val Arg Ser Gln Leu Leu Leu Thr Phe Ala Ser  
100 105 110

Ile Glu Ser Ala Phe Asp Tyr Glu Ile Lys Ala Lys Thr Ser Ser Ala  
115 120 125

Thr Gly Trp Phe Gln Phe Leu Thr Gly Thr Trp Lys Thr Xaa Ile Glu  
130 135 140

Asn Tyr Gly Xaa Lys Tyr Gly Val Leu Thr Asp Pro Thr Gly Ala Leu  
145 150 155 160

Arg Lys Asp Pro Arg Ile Ser Ala Leu Xaa Gly Ala Glu Leu Ile Lys  
165 170 175

Glu Asn Xaa Asn Ile Leu Arg Pro Val Leu Lys Arg Glu Pro Thr Asp  
180 185 190

Thr Asp Leu Tyr Leu Ala His Phe Phe Gly Pro Gly Ala Ala Arg Arg  
195 200 205

Phe Leu Thr Thr Gly Gln Asn Glu Leu Ala Ala Thr His Phe Pro Lys  
210 215 220

Glu Ala Gln Ala Asn Pro Ser Ile Phe Tyr Asn Lys Asp Gly Ser Pro

225                    230                    235                    240

Lys Thr Ile Gln Glu Val Tyr Asn Leu Xaa Asp Gly Lys Val Ala Ala  
                                  245                                   250                                   255

His Arg Lys

<210> 4

<211> 259

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220>

<223> Mutated KZ144 with E115A and without n-terminal methionine

<220>

<221> misc

<222> (114)..(114)

<223> mutation corresponding to position E115A in KZ144 endolysin

<400> 4

Lys Val Leu Arg Lys Gly Asp Arg Gly Asp Glu Val Cys Gln Leu Gln  
1                                   5                                   10                                   15

Thr Leu Leu Asn Leu Cys Gly Tyr Asp Val Gly Lys Pro Asp Gly Ile  
                                  20                                   25                                   30

Phe Gly Asn Asn Thr Phe Asn Gln Val Val Lys Phe Gln Lys Asp Asn  
                                  35                                   40                                   45

Cys Leu Asp Ser Asp Gly Ile Val Gly Lys Asn Thr Trp Ala Glu Leu  
                                  50                                   55                                   60

Phe Ser Lys Tyr Ser Pro Pro Ile Pro Tyr Lys Thr Ile Pro Met Pro  
65                                   70                                   75                                   80

Thr Ala Asn Lys Ser Arg Ala Ala Ala Thr Pro Val Met Asn Ala Val  
                                  85                                   90                                   95

Glu Asn Ala Thr Gly Val Arg Ser Gln Leu Leu Leu Thr Phe Ala Ser  
                                  100                                   105                                   110

Ile Ala Ser Ala Phe Asp Tyr Glu Ile Lys Ala Lys Thr Ser Ser Ala  
                                  115                                   120                                   125

Thr Gly Trp Phe Gln Phe Leu Thr Gly Thr Trp Lys Thr Met Ile Glu  
                                  130                                   135                                   140

Asn Tyr Gly Met Lys Tyr Gly Val Leu Thr Asp Pro Thr Gly Ala Leu

145                                      150                                      155                                      160  
 Arg Lys Asp Pro Arg Ile Ser Ala Leu Met Gly Ala Glu Leu Ile Lys  
    165                                      170                                      175  
 Glu Asn Met Asn Ile Leu Arg Pro Val Leu Lys Arg Glu Pro Thr Asp  
    180                                      185                                      190  
 Thr Asp Leu Tyr Leu Ala His Phe Phe Gly Pro Gly Ala Ala Arg Arg  
    195                                      200                                      205  
 Phe Leu Thr Thr Gly Gln Asn Glu Leu Ala Ala Thr His Phe Pro Lys  
    210                                      215                                      220  
 Glu Ala Gln Ala Asn Pro Ser Ile Phe Tyr Asn Lys Asp Gly Ser Pro  
    225                                      230                                      235                                      240  
 Lys Thr Ile Gln Glu Val Tyr Asn Leu Met Asp Gly Lys Val Ala Ala  
    245                                      250                                      255  
  
 His Arg Lys  
  
 <210> 5  
 <211> 260  
 <212> PRT  
 <213> unknown  
  
 <220>  
 <223> phiKZgp144  
  
 <400> 5  
 Met Lys Val Leu Arg Lys Gly Asp Arg Gly Asp Glu Val Cys Gln Leu  
 1                                      5                                      10                                      15  
  
 Gln Thr Leu Leu Asn Leu Cys Gly Tyr Asp Val Gly Lys Pro Asp Gly  
    20                                      25                                      30  
  
 Ile Phe Gly Asn Asn Thr Phe Asn Gln Val Val Lys Phe Gln Lys Asp  
    35                                      40                                      45  
  
 Asn Cys Leu Asp Ser Asp Gly Ile Val Gly Lys Asn Thr Trp Ala Glu  
    50                                      55                                      60  
  
 Leu Phe Ser Lys Tyr Ser Pro Pro Ile Pro Tyr Lys Thr Ile Pro Met  
 65                                      70                                      75                                      80  
  
 Pro Thr Ala Asn Lys Ser Arg Ala Ala Ala Thr Pro Val Met Asn Ala  
    85                                      90                                      95

Val Glu Asn Ala Thr Gly Val Arg Ser Gln Leu Leu Leu Thr Phe Ala  
100 105 110

Ser Ile Glu Ser Ala Phe Asp Tyr Glu Ile Lys Ala Lys Thr Ser Ser  
115 120 125

Ala Thr Gly Trp Phe Gln Phe Leu Thr Gly Thr Trp Lys Thr Met Ile  
130 135 140

Glu Asn Tyr Gly Met Lys Tyr Gly Val Leu Thr Asp Pro Thr Gly Ala  
145 150 155 160

Leu Arg Lys Asp Pro Arg Ile Ser Ala Leu Met Gly Ala Glu Leu Ile  
165 170 175

Lys Glu Asn Met Asn Ile Leu Arg Pro Val Leu Lys Arg Glu Pro Thr  
180 185 190

Asp Thr Asp Leu Tyr Leu Ala His Phe Phe Gly Pro Gly Ala Ala Arg  
195 200 205

Arg Phe Leu Thr Thr Gly Gln Asn Glu Leu Ala Ala Thr His Phe Pro  
210 215 220

Lys Glu Ala Gln Ala Asn Pro Ser Ile Phe Tyr Asn Lys Asp Gly Ser  
225 230 235 240

Pro Lys Thr Ile Gln Glu Val Tyr Asn Leu Met Asp Gly Lys Val Ala  
245 250 255

Ala His Arg Lys  
260

<210> 6  
<211> 260  
<212> PRT  
<213> artificial sequence

<220>  
<223> mutated KZ144 with C14S and C50S

<400> 6

Met Lys Val Leu Arg Lys Gly Asp Arg Gly Asp Glu Val Ser Gln Leu  
1 5 10 15

Gln Thr Leu Leu Asn Leu Cys Gly Tyr Asp Val Gly Lys Pro Asp Gly  
20 25 30

Ile Phe Gly Asn Asn Thr Phe Asn Gln Val Val Lys Phe Gln Lys Asp



35

40

45

Asn Ser Leu Asp Ser Asp Gly Ile Val Gly Lys Asn Thr Trp Ala Glu  
50 55 60

Leu Phe Ser Lys Tyr Ser Pro Pro Ile Pro Tyr Lys Thr Ile Pro Met  
65 70 75 80

Pro Thr Ala Asn Lys Ser Arg Ala Ala Ala Thr Pro Val Met Asn Ala  
85 90 95

Val Glu Asn Ala Thr Gly Val Arg Ser Gln Leu Leu Leu Thr Phe Ala  
100 105 110

Ser Ile Glu Ser Ala Phe Asp Tyr Glu Ile Lys Ala Lys Thr Ser Ser  
115 120 125

Ala Thr Gly Trp Phe Gln Phe Leu Thr Gly Thr Trp Lys Thr Met Ile  
130 135 140

Glu Asn Tyr Gly Met Lys Tyr Gly Val Leu Thr Asp Pro Thr Gly Ala  
145 150 155 160

Leu Arg Lys Asp Pro Arg Ile Ser Ala Leu Met Gly Ala Glu Leu Ile  
165 170 175

Lys Glu Asn Met Asn Ile Leu Arg Pro Val Leu Lys Arg Glu Pro Thr  
180 185 190

Asp Thr Asp Leu Tyr Leu Ala His Phe Phe Gly Pro Gly Ala Ala Arg  
195 200 205

Arg Phe Leu Thr Thr Gly Gln Asn Glu Leu Ala Ala Thr His Phe Pro  
210 215 220

Lys Glu Ala Gln Ala Asn Pro Ser Ile Phe Tyr Asn Lys Asp Gly Ser  
225 230 235 240

Pro Lys Thr Ile Gln Glu Val Tyr Asn Leu Met Asp Gly Lys Val Ala  
245 250 255

Ala His Arg Lys  
260

<210> 7

<211> 260

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220>

<223> mutated KZ144 with T82I, A206V and S232

<400> 7

Met Lys Val Leu Arg Lys Gly Asp Arg Gly Asp Glu Val Cys Gln Leu  
1 5 10 15

Gln Thr Leu Leu Asn Leu Cys Gly Tyr Asp Val Gly Lys Pro Asp Gly  
20 25 30

Ile Phe Gly Asn Asn Thr Phe Asn Gln Val Val Lys Phe Gln Lys Asp  
35 40 45

Asn Cys Leu Asp Ser Asp Gly Ile Val Gly Lys Asn Thr Trp Ala Glu  
50 55 60

Leu Phe Ser Lys Tyr Ser Pro Pro Ile Pro Tyr Lys Thr Ile Pro Met  
65 70 75 80

Pro Ile Ala Asn Lys Ser Arg Ala Ala Ala Thr Pro Val Met Asn Ala  
85 90 95

Val Glu Asn Ala Thr Gly Val Arg Ser Gln Leu Leu Leu Thr Phe Ala  
100 105 110

Ser Ile Glu Ser Ala Phe Asp Tyr Glu Ile Lys Ala Lys Thr Ser Ser  
115 120 125

Ala Thr Gly Trp Phe Gln Phe Leu Thr Gly Thr Trp Lys Thr Met Ile  
130 135 140

Glu Asn Tyr Gly Met Lys Tyr Gly Val Leu Thr Asp Pro Thr Gly Ala  
145 150 155 160

Leu Arg Lys Asp Pro Arg Ile Ser Ala Leu Met Gly Ala Glu Leu Ile  
165 170 175

Lys Glu Asn Met Asn Ile Leu Arg Pro Val Leu Lys Arg Glu Pro Thr  
180 185 190

Asp Thr Asp Leu Tyr Leu Ala His Phe Phe Gly Pro Gly Val Ala Arg  
195 200 205

Arg Phe Leu Thr Thr Gly Gln Asn Glu Leu Ala Ala Thr His Phe Pro  
210 215 220

Lys Glu Ala Gln Ala Asn Pro Thr Ile Phe Tyr Asn Lys Asp Gly Ser  
225 230 235 240

Pro Lys Thr Ile Gln Glu Val Tyr Asn Leu Met Asp Gly Lys Val Ala  
245 250 255

Ala His Arg Lys  
260

<210> 8  
<211> 260  
<212> PRT  
<213> artificial sequence

<220>  
<223> mutated KZ144 with T82I, A206V, S232T, I122M and A160T

<400> 8

Met Lys Val Leu Arg Lys Gly Asp Arg Gly Asp Glu Val Cys Gln Leu  
1 5 10 15

Gln Thr Leu Leu Asn Leu Cys Gly Tyr Asp Val Gly Lys Pro Asp Gly  
20 25 30

Ile Phe Gly Asn Asn Thr Phe Asn Gln Val Val Lys Phe Gln Lys Asp  
35 40 45

Asn Cys Leu Asp Ser Asp Gly Ile Val Gly Lys Asn Thr Trp Ala Glu  
50 55 60

Leu Phe Ser Lys Tyr Ser Pro Pro Ile Pro Tyr Lys Thr Ile Pro Met  
65 70 75 80

Pro Ile Ala Asn Lys Ser Arg Ala Ala Ala Thr Pro Val Met Asn Ala  
85 90 95

Val Glu Asn Ala Thr Gly Val Arg Ser Gln Leu Leu Leu Thr Phe Ala  
100 105 110

Ser Ile Glu Ser Ala Phe Asp Tyr Glu Met Lys Ala Lys Thr Ser Ser  
115 120 125

Ala Thr Gly Trp Phe Gln Phe Leu Thr Gly Thr Trp Lys Thr Met Ile  
130 135 140

Glu Asn Tyr Gly Met Lys Tyr Gly Val Leu Thr Asp Pro Thr Gly Thr  
145 150 155 160

Leu Arg Lys Asp Pro Arg Ile Ser Ala Leu Met Gly Ala Glu Leu Ile  
165 170 175

Lys Glu Asn Met Asn Ile Leu Arg Pro Val Leu Lys Arg Glu Pro Thr

180

185

190

Asp Thr Asp Leu Tyr Leu Ala His Phe Phe Gly Pro Gly Val Ala Arg  
195 200 205

Arg Phe Leu Thr Thr Gly Gln Asn Glu Leu Ala Ala Thr His Phe Pro  
210 215 220

Lys Glu Ala Gln Ala Asn Pro Thr Ile Phe Tyr Asn Lys Asp Gly Ser  
225 230 235 240

Pro Lys Thr Ile Gln Glu Val Tyr Asn Leu Met Asp Gly Lys Val Ala  
245 250 255

Ala His Arg Lys  
260

<210> 9  
<211> 260  
<212> PRT  
<213> artificial sequence

<220>  
<223> mutated KZ144 with C14S, C50S, I122M and A160T

<400> 9

Met Lys Val Leu Arg Lys Gly Asp Arg Gly Asp Glu Val Ser Gln Leu  
1 5 10 15

Gln Thr Leu Leu Asn Leu Cys Gly Tyr Asp Val Gly Lys Pro Asp Gly  
20 25 30

Ile Phe Gly Asn Asn Thr Phe Asn Gln Val Val Lys Phe Gln Lys Asp  
35 40 45

Asn Ser Leu Asp Ser Asp Gly Ile Val Gly Lys Asn Thr Trp Ala Glu  
50 55 60

Leu Phe Ser Lys Tyr Ser Pro Pro Ile Pro Tyr Lys Thr Ile Pro Met  
65 70 75 80

Pro Thr Ala Asn Lys Ser Arg Ala Ala Ala Thr Pro Val Met Asn Ala  
85 90 95

Val Glu Asn Ala Thr Gly Val Arg Ser Gln Leu Leu Leu Thr Phe Ala  
100 105 110

Ser Ile Glu Ser Ala Phe Asp Tyr Glu Met Lys Ala Lys Thr Ser Ser  
115 120 125

Ala Thr Gly Trp Phe Gln Phe Leu Thr Gly Thr Trp Lys Thr Met Ile  
130 135 140

Glu Asn Tyr Gly Met Lys Tyr Gly Val Leu Thr Asp Pro Thr Gly Thr  
145 150 155 160

Leu Arg Lys Asp Pro Arg Ile Ser Ala Leu Met Gly Ala Glu Leu Ile  
165 170 175

Lys Glu Asn Met Asn Ile Leu Arg Pro Val Leu Lys Arg Glu Pro Thr  
180 185 190

Asp Thr Asp Leu Tyr Leu Ala His Phe Phe Gly Pro Gly Ala Ala Arg  
195 200 205

Arg Phe Leu Thr Thr Gly Gln Asn Glu Leu Ala Ala Thr His Phe Pro  
210 215 220

Lys Glu Ala Gln Ala Asn Pro Ser Ile Phe Tyr Asn Lys Asp Gly Ser  
225 230 235 240

Pro Lys Thr Ile Gln Glu Val Tyr Asn Leu Met Asp Gly Lys Val Ala  
245 250 255

Ala His Arg Lys  
260

<210> 10  
<211> 260  
<212> PRT  
<213> artificial sequence

<220>  
<223> mutated KZ144 with C14S, C23S and C50S

<400> 10

Met Lys Val Leu Arg Lys Gly Asp Arg Gly Asp Glu Val Ser Gln Leu  
1 5 10 15

Gln Thr Leu Leu Asn Leu Ser Gly Tyr Asp Val Gly Lys Pro Asp Gly  
20 25 30

Ile Phe Gly Asn Asn Thr Phe Asn Gln Val Val Lys Phe Gln Lys Asp  
35 40 45

Asn Ser Leu Asp Ser Asp Gly Ile Val Gly Lys Asn Thr Trp Ala Glu  
50 55 60

Leu Phe Ser Lys Tyr Ser Pro Pro Ile Pro Tyr Lys Thr Ile Pro Met

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

<210> 11  
 <211> 260  
 <212> PRT  
 <213> artificial sequence  
  
 <220>  
 <223> mutated KZ144 with T82I, A206V, S232T, I122M, A160T, C14S and  
        C50S  
  
 <400> 11  
  
 Met Lys Val Leu Arg Lys Gly Asp Arg Gly Asp Glu Val Ser Gln Leu  
 1                                      5                                      10                                      15

Gln Thr Leu Leu Asn Leu Cys Gly Tyr Asp Val Gly Lys Pro Asp Gly  
 20 25 30

Ile Phe Gly Asn Asn Thr Phe Asn Gln Val Val Lys Phe Gln Lys Asp  
 35 40 45

Asn Ser Leu Asp Ser Asp Gly Ile Val Gly Lys Asn Thr Trp Ala Glu  
 50 55 60

Leu Phe Ser Lys Tyr Ser Pro Pro Ile Pro Tyr Lys Thr Ile Pro Met  
 65 70 75 80

Pro Ile Ala Asn Lys Ser Arg Ala Ala Ala Thr Pro Val Met Asn Ala  
 85 90 95

Val Glu Asn Ala Thr Gly Val Arg Ser Gln Leu Leu Leu Thr Phe Ala  
 100 105 110

Ser Ile Glu Ser Ala Phe Asp Tyr Glu Met Lys Ala Lys Thr Ser Ser  
 115 120 125

Ala Thr Gly Trp Phe Gln Phe Leu Thr Gly Thr Trp Lys Thr Met Ile  
 130 135 140

Glu Asn Tyr Gly Met Lys Tyr Gly Val Leu Thr Asp Pro Thr Gly Thr  
 145 150 155 160

Leu Arg Lys Asp Pro Arg Ile Ser Ala Leu Met Gly Ala Glu Leu Ile  
 165 170 175

Lys Glu Asn Met Asn Ile Leu Arg Pro Val Leu Lys Arg Glu Pro Thr  
 180 185 190

Asp Thr Asp Leu Tyr Leu Ala His Phe Phe Gly Pro Gly Val Ala Arg  
 195 200 205

Arg Phe Leu Thr Thr Gly Gln Asn Glu Leu Ala Ala Thr His Phe Pro  
 210 215 220

Lys Glu Ala Gln Ala Asn Pro Thr Ile Phe Tyr Asn Lys Asp Gly Ser  
 225 230 235 240

Pro Lys Thr Ile Gln Glu Val Tyr Asn Leu Met Asp Gly Lys Val Ala  
 245 250 255

Ala His Arg Lys  
 260

<210> 12  
<211> 260  
<212> PRT  
<213> artificial sequence

<220>  
<223> mutated KZ144 with T82I, A206N, S232T, I122M, A160T, C14S and C50S

<400> 12

Met Lys Val Leu Arg Lys Gly Asp Arg Gly Asp Glu Val Ser Gln Leu  
1 5 10 15

Gln Thr Leu Leu Asn Leu Cys Gly Tyr Asp Val Gly Lys Pro Asp Gly  
20 25 30

Ile Phe Gly Asn Asn Thr Phe Asn Gln Val Val Lys Phe Gln Lys Asp  
35 40 45

Asn Ser Leu Asp Ser Asp Gly Ile Val Gly Lys Asn Thr Trp Ala Glu  
50 55 60

Leu Phe Ser Lys Tyr Ser Pro Pro Ile Pro Tyr Lys Thr Ile Pro Met  
65 70 75 80

Pro Ile Ala Asn Lys Ser Arg Ala Ala Ala Thr Pro Val Met Asn Ala  
85 90 95

Val Glu Asn Ala Thr Gly Val Arg Ser Gln Leu Leu Leu Thr Phe Ala  
100 105 110

Ser Ile Glu Ser Ala Phe Asp Tyr Glu Met Lys Ala Lys Thr Ser Ser  
115 120 125

Ala Thr Gly Trp Phe Gln Phe Leu Thr Gly Thr Trp Lys Thr Met Ile  
130 135 140

Glu Asn Tyr Gly Met Lys Tyr Gly Val Leu Thr Asp Pro Thr Gly Thr  
145 150 155 160

Leu Arg Lys Asp Pro Arg Ile Ser Ala Leu Met Gly Ala Glu Leu Ile  
165 170 175

Lys Glu Asn Met Asn Ile Leu Arg Pro Val Leu Lys Arg Glu Pro Thr  
180 185 190

Asp Thr Asp Leu Tyr Leu Ala His Phe Phe Gly Pro Gly Asn Ala Arg  
195 200 205



Arg Phe Leu Thr Thr Gly Gln Asn Glu Leu Ala Ala Thr His Phe Pro  
210 215 220

Lys Glu Ala Gln Ala Asn Pro Thr Ile Phe Tyr Asn Lys Asp Gly Ser  
225 230 235 240

Pro Lys Thr Ile Gln Glu Val Tyr Asn Leu Met Asp Gly Lys Val Ala  
245 250 255

Ala His Arg Lys  
260

<210> 13

<211> 260

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220>

<223> mutated KZ144 with N230Y, T82I, A206V, S232T, I122M, A160T, C14S  
and C50S

<400> 13

Met Lys Val Leu Arg Lys Gly Asp Arg Gly Asp Glu Val Ser Gln Leu  
1 5 10 15

Gln Thr Leu Leu Asn Leu Cys Gly Tyr Asp Val Gly Lys Pro Asp Gly  
20 25 30

Ile Phe Gly Asn Asn Thr Phe Asn Gln Val Val Lys Phe Gln Lys Asp  
35 40 45

Asn Ser Leu Asp Ser Asp Gly Ile Val Gly Lys Asn Thr Trp Ala Glu  
50 55 60

Leu Phe Ser Lys Tyr Ser Pro Pro Ile Pro Tyr Lys Thr Ile Pro Met  
65 70 75 80

Pro Ile Ala Asn Lys Ser Arg Ala Ala Ala Thr Pro Val Met Asn Ala  
85 90 95

Val Glu Asn Ala Thr Gly Val Arg Ser Gln Leu Leu Leu Thr Phe Ala  
100 105 110

Ser Ile Glu Ser Ala Phe Asp Tyr Glu Met Lys Ala Lys Thr Ser Ser  
115 120 125

Ala Thr Gly Trp Phe Gln Phe Leu Thr Gly Thr Trp Lys Thr Met Ile  
130 135 140

Glu Asn Tyr Gly Met Lys Tyr Gly Val Leu Thr Asp Pro Thr Gly Thr  
145 150 155 160

Leu Arg Lys Asp Pro Arg Ile Ser Ala Leu Met Gly Ala Glu Leu Ile  
165 170 175

Lys Glu Asn Met Asn Ile Leu Arg Pro Val Leu Lys Arg Glu Pro Thr  
180 185 190

Asp Thr Asp Leu Tyr Leu Ala His Phe Phe Gly Pro Gly Val Ala Arg  
195 200 205

Arg Phe Leu Thr Thr Gly Gln Asn Glu Leu Ala Ala Thr His Phe Pro  
210 215 220

Lys Glu Ala Gln Ala Tyr Pro Thr Ile Phe Tyr Asn Lys Asp Gly Ser  
225 230 235 240

Pro Lys Thr Ile Gln Glu Val Tyr Asn Leu Met Asp Gly Lys Val Ala  
245 250 255

Ala His Arg Lys  
260

<210> 14

<211> 260

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220>

<223> mutated KZ144 with M180E, T82I, A206V, S232T, I122M, A160T, C14S  
and C50S

<400> 14

Met Lys Val Leu Arg Lys Gly Asp Arg Gly Asp Glu Val Ser Gln Leu  
1 5 10 15

Gln Thr Leu Leu Asn Leu Cys Gly Tyr Asp Val Gly Lys Pro Asp Gly  
20 25 30

Ile Phe Gly Asn Asn Thr Phe Asn Gln Val Val Lys Phe Gln Lys Asp  
35 40 45

Asn Ser Leu Asp Ser Asp Gly Ile Val Gly Lys Asn Thr Trp Ala Glu  
50 55 60

Leu Phe Ser Lys Tyr Ser Pro Pro Ile Pro Tyr Lys Thr Ile Pro Met  
65 70 75 80

Pro Ile Ala Asn Lys Ser Arg Ala Ala Ala Thr Pro Val Met Asn Ala

85

90

95

Val Glu Asn Ala Thr Gly Val Arg Ser Gln Leu Leu Leu Thr Phe Ala  
100 105 110

Ser Ile Glu Ser Ala Phe Asp Tyr Glu Met Lys Ala Lys Thr Ser Ser  
115 120 125

Ala Thr Gly Trp Phe Gln Phe Leu Thr Gly Thr Trp Lys Thr Met Ile  
130 135 140

Glu Asn Tyr Gly Met Lys Tyr Gly Val Leu Thr Asp Pro Thr Gly Thr  
145 150 155 160

Leu Arg Lys Asp Pro Arg Ile Ser Ala Leu Met Gly Ala Glu Leu Ile  
165 170 175

Lys Glu Asn Glu Asn Ile Leu Arg Pro Val Leu Lys Arg Glu Pro Thr  
180 185 190

Asp Thr Asp Leu Tyr Leu Ala His Phe Phe Gly Pro Gly Val Ala Arg  
195 200 205

Arg Phe Leu Thr Thr Gly Gln Asn Glu Leu Ala Ala Thr His Phe Pro  
210 215 220

Lys Glu Ala Gln Ala Asn Pro Thr Ile Phe Tyr Asn Lys Asp Gly Ser  
225 230 235 240

Pro Lys Thr Ile Gln Glu Val Tyr Asn Leu Met Asp Gly Lys Val Ala  
245 250 255

Ala His Arg Lys  
260

<210> 15

<211> 260

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220>

<223> mutated KZ144 with M149P, T82I, A206V, S232T, I122M, A160T, C14S  
and C50S

<400> 15

Met Lys Val Leu Arg Lys Gly Asp Arg Gly Asp Glu Val Ser Gln Leu  
1 5 10 15

Gln Thr Leu Leu Asn Leu Cys Gly Tyr Asp Val Gly Lys Pro Asp Gly  
20 25 30

Ile Phe Gly Asn Asn Thr Phe Asn Gln Val Val Lys Phe Gln Lys Asp  
35 40 45

Asn Ser Leu Asp Ser Asp Gly Ile Val Gly Lys Asn Thr Trp Ala Glu  
50 55 60

Leu Phe Ser Lys Tyr Ser Pro Pro Ile Pro Tyr Lys Thr Ile Pro Met  
65 70 75 80

Pro Ile Ala Asn Lys Ser Arg Ala Ala Ala Thr Pro Val Met Asn Ala  
85 90 95

Val Glu Asn Ala Thr Gly Val Arg Ser Gln Leu Leu Leu Thr Phe Ala  
100 105 110

Ser Ile Glu Ser Ala Phe Asp Tyr Glu Met Lys Ala Lys Thr Ser Ser  
115 120 125

Ala Thr Gly Trp Phe Gln Phe Leu Thr Gly Thr Trp Lys Thr Met Ile  
130 135 140

Glu Asn Tyr Gly Pro Lys Tyr Gly Val Leu Thr Asp Pro Thr Gly Thr  
145 150 155 160

Leu Arg Lys Asp Pro Arg Ile Ser Ala Leu Met Gly Ala Glu Leu Ile  
165 170 175

Lys Glu Asn Met Asn Ile Leu Arg Pro Val Leu Lys Arg Glu Pro Thr  
180 185 190

Asp Thr Asp Leu Tyr Leu Ala His Phe Phe Gly Pro Gly Val Ala Arg  
195 200 205

Arg Phe Leu Thr Thr Gly Gln Asn Glu Leu Ala Ala Thr His Phe Pro  
210 215 220

Lys Glu Ala Gln Ala Asn Pro Thr Ile Phe Tyr Asn Lys Asp Gly Ser  
225 230 235 240

Pro Lys Thr Ile Gln Glu Val Tyr Asn Leu Met Asp Gly Lys Val Ala  
245 250 255

Ala His Arg Lys  
260

<210> 16  
<211> 260

<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

<220>

<223> mutated KZ144 with V186Y, T82I, A206V, S232T, I122M, A160T, C14S and C50S

<400> 16

Met Lys Val Leu Arg Lys Gly Asp Arg Gly Asp Glu Val Ser Gln Leu  
1 5 10 15

Gln Thr Leu Leu Asn Leu Cys Gly Tyr Asp Val Gly Lys Pro Asp Gly  
20 25 30

Ile Phe Gly Asn Asn Thr Phe Asn Gln Val Val Lys Phe Gln Lys Asp  
35 40 45

Asn Ser Leu Asp Ser Asp Gly Ile Val Gly Lys Asn Thr Trp Ala Glu  
50 55 60

Leu Phe Ser Lys Tyr Ser Pro Pro Ile Pro Tyr Lys Thr Ile Pro Met  
65 70 75 80

Pro Ile Ala Asn Lys Ser Arg Ala Ala Ala Thr Pro Val Met Asn Ala  
85 90 95

Val Glu Asn Ala Thr Gly Val Arg Ser Gln Leu Leu Leu Thr Phe Ala  
100 105 110

Ser Ile Glu Ser Ala Phe Asp Tyr Glu Met Lys Ala Lys Thr Ser Ser  
115 120 125

Ala Thr Gly Trp Phe Gln Phe Leu Thr Gly Thr Trp Lys Thr Met Ile  
130 135 140

Glu Asn Tyr Gly Met Lys Tyr Gly Val Leu Thr Asp Pro Thr Gly Thr  
145 150 155 160

Leu Arg Lys Asp Pro Arg Ile Ser Ala Leu Met Gly Ala Glu Leu Ile  
165 170 175

Lys Glu Asn Met Asn Ile Leu Arg Pro Tyr Leu Lys Arg Glu Pro Thr  
180 185 190

Asp Thr Asp Leu Tyr Leu Ala His Phe Phe Gly Pro Gly Val Ala Arg  
195 200 205

Arg Phe Leu Thr Thr Gly Gln Asn Glu Leu Ala Ala Thr His Phe Pro  
210 215 220

Lys Glu Ala Gln Ala Asn Pro Thr Ile Phe Tyr Asn Lys Asp Gly Ser  
225 230 235 240

Pro Lys Thr Ile Gln Glu Val Tyr Asn Leu Met Asp Gly Lys Val Ala  
245 250 255

Ala His Arg Lys  
260

<210> 17  
<211> 260  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> mutated KZ144 with T82I, A206V, S232T, I122M, A160T, C14R and  
C50S

<400> 17

Met Lys Val Leu Arg Lys Gly Asp Arg Gly Asp Glu Val Arg Gln Leu  
1 5 10 15

Gln Thr Leu Leu Asn Leu Cys Gly Tyr Asp Val Gly Lys Pro Asp Gly  
20 25 30

Ile Phe Gly Asn Asn Thr Phe Asn Gln Val Val Lys Phe Gln Lys Asp  
35 40 45

Asn Ser Leu Asp Ser Asp Gly Ile Val Gly Lys Asn Thr Trp Ala Glu  
50 55 60

Leu Phe Ser Lys Tyr Ser Pro Pro Ile Pro Tyr Lys Thr Ile Pro Met  
65 70 75 80

Pro Ile Ala Asn Lys Ser Arg Ala Ala Ala Thr Pro Val Met Asn Ala  
85 90 95

Val Glu Asn Ala Thr Gly Val Arg Ser Gln Leu Leu Leu Thr Phe Ala  
100 105 110

Ser Ile Glu Ser Ala Phe Asp Tyr Glu Met Lys Ala Lys Thr Ser Ser  
115 120 125

Ala Thr Gly Trp Phe Gln Phe Leu Thr Gly Thr Trp Lys Thr Met Ile  
130 135 140

Glu Asn Tyr Gly Met Lys Tyr Gly Val Leu Thr Asp Pro Thr Gly Thr  
145 150 155 160

Leu Arg Lys Asp Pro Arg Ile Ser Ala Leu Met Gly Ala Glu Leu Ile  
165 170 175

Lys Glu Asn Met Asn Ile Leu Arg Pro Val Leu Lys Arg Glu Pro Thr  
180 185 190

Asp Thr Asp Leu Tyr Leu Ala His Phe Phe Gly Pro Gly Val Ala Arg  
195 200 205

Arg Phe Leu Thr Thr Gly Gln Asn Glu Leu Ala Ala Thr His Phe Pro  
210 215 220

Lys Glu Ala Gln Ala Asn Pro Thr Ile Phe Tyr Asn Lys Asp Gly Ser  
225 230 235 240

Pro Lys Thr Ile Gln Glu Val Tyr Asn Leu Met Asp Gly Lys Val Ala  
245 250 255

Ala His Arg Lys  
260

<210> 18

<211> 260

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> mutated KZ144 with T82I, A206V, S232T, I122M, C14S and C50S

<400> 18

Met Lys Val Leu Arg Lys Gly Asp Arg Gly Asp Glu Val Cys Gln Leu  
1 5 10 15

Gln Thr Leu Leu Asn Leu Cys Gly Tyr Asp Val Gly Lys Pro Asp Gly  
20 25 30

Ile Phe Gly Asn Asn Thr Phe Asn Gln Val Val Lys Phe Gln Lys Asp  
35 40 45

Asn Ser Leu Asp Ser Asp Gly Ile Val Gly Lys Asn Thr Trp Ala Glu  
50 55 60

Leu Phe Ser Lys Tyr Ser Pro Pro Ile Pro Tyr Lys Thr Ile Pro Met  
65 70 75 80

Pro Ile Ala Asn Lys Ser Arg Ala Ala Ala Thr Pro Val Met Asn Ala  
85 90 95

Val Glu Asn Ala Thr Gly Val Arg Ser Gln Leu Leu Leu Thr Phe Ala  
100 105 110

Ser Ile Glu Ser Ala Phe Asp Tyr Glu Met Lys Ala Lys Thr Ser Ser  
115 120 125

Ala Thr Gly Trp Phe Gln Phe Leu Thr Gly Thr Trp Lys Thr Met Ile  
130 135 140

Glu Asn Tyr Gly Met Lys Tyr Gly Val Leu Thr Asp Pro Thr Gly Ala  
145 150 155 160

Leu Arg Lys Asp Pro Arg Ile Ser Ala Leu Met Gly Ala Glu Leu Ile  
165 170 175

Lys Glu Asn Met Asn Ile Leu Arg Pro Val Leu Lys Arg Glu Pro Thr  
180 185 190

Asp Thr Asp Leu Tyr Leu Ala His Phe Phe Gly Pro Gly Val Ala Arg  
195 200 205

Arg Phe Leu Thr Thr Gly Gln Asn Glu Leu Ala Ala Thr His Phe Pro  
210 215 220

Lys Glu Ala Gln Ala Asn Pro Thr Ile Phe Tyr Asn Lys Asp Gly Ser  
225 230 235 240

Pro Lys Thr Ile Gln Glu Val Tyr Asn Leu Met Asp Gly Lys Val Ala  
245 250 255

Ala His Arg Lys  
260

<210> 19

<211> 260

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> mutated KZ144 with T82I, A206V, S232T, I122M, A160T, C14S and  
C50N

<400> 19

Met Lys Val Leu Arg Lys Gly Asp Arg Gly Asp Glu Val Ser Gln Leu  
1 5 10 15

Gln Thr Leu Leu Asn Leu Cys Gly Tyr Asp Val Gly Lys Pro Asp Gly  
20 25 30

Ile Phe Gly Asn Asn Thr Phe Asn Gln Val Val Lys Phe Gln Lys Asp  
35 40 45



Asn Asn Leu Asp Ser Asp Gly Ile Val Gly Lys Asn Thr Trp Ala Glu  
50 55 60

Leu Phe Ser Lys Tyr Ser Pro Pro Ile Pro Tyr Lys Thr Ile Pro Met  
65 70 75 80

Pro Ile Ala Asn Lys Ser Arg Ala Ala Ala Thr Pro Val Met Asn Ala  
85 90 95

Val Glu Asn Ala Thr Gly Val Arg Ser Gln Leu Leu Leu Thr Phe Ala  
100 105 110

Ser Ile Glu Ser Ala Phe Asp Tyr Glu Met Lys Ala Lys Thr Ser Ser  
115 120 125

Ala Thr Gly Trp Phe Gln Phe Leu Thr Gly Thr Trp Lys Thr Met Ile  
130 135 140

Glu Asn Tyr Gly Met Lys Tyr Gly Val Leu Thr Asp Pro Thr Gly Thr  
145 150 155 160

Leu Arg Lys Asp Pro Arg Ile Ser Ala Leu Met Gly Ala Glu Leu Ile  
165 170 175

Lys Glu Asn Met Asn Ile Leu Arg Pro Val Leu Lys Arg Glu Pro Thr  
180 185 190

Asp Thr Asp Leu Tyr Leu Ala His Phe Phe Gly Pro Gly Val Ala Arg  
195 200 205

Arg Phe Leu Thr Thr Gly Gln Asn Glu Leu Ala Ala Thr His Phe Pro  
210 215 220

Lys Glu Ala Gln Ala Asn Pro Thr Ile Phe Tyr Asn Lys Asp Gly Ser  
225 230 235 240

Pro Lys Thr Ile Gln Glu Val Tyr Asn Leu Met Asp Gly Lys Val Ala  
245 250 255

Ala His Arg Lys  
260

<210> 20

<211> 260

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> mutated KZ144 with C14R, C50S, T82I, I122M, M149P, A206V and

## S232T

&lt;400&gt; 20

Met Lys Val Leu Arg Lys Gly Asp Arg Gly Asp Glu Val Arg Gln Leu  
 1 5 10 15

Gln Thr Leu Leu Asn Leu Cys Gly Tyr Asp Val Gly Lys Pro Asp Gly  
 20 25 30

Ile Phe Gly Asn Asn Thr Phe Asn Gln Val Val Lys Phe Gln Lys Asp  
 35 40 45

Asn Ser Leu Asp Ser Asp Gly Ile Val Gly Lys Asn Thr Trp Ala Glu  
 50 55 60

Leu Phe Ser Lys Tyr Ser Pro Pro Ile Pro Tyr Lys Thr Ile Pro Met  
 65 70 75 80

Pro Ile Ala Asn Lys Ser Arg Ala Ala Ala Thr Pro Val Met Asn Ala  
 85 90 95

Val Glu Asn Ala Thr Gly Val Arg Ser Gln Leu Leu Leu Thr Phe Ala  
 100 105 110

Ser Ile Glu Ser Ala Phe Asp Tyr Glu Met Lys Ala Lys Thr Ser Ser  
 115 120 125

Ala Thr Gly Trp Phe Gln Phe Leu Thr Gly Thr Trp Lys Thr Met Ile  
 130 135 140

Glu Asn Tyr Gly Pro Lys Tyr Gly Val Leu Thr Asp Pro Thr Gly Ala  
 145 150 155 160

Leu Arg Lys Asp Pro Arg Ile Ser Ala Leu Met Gly Ala Glu Leu Ile  
 165 170 175

Lys Glu Asn Met Asn Ile Leu Arg Pro Val Leu Lys Arg Glu Pro Thr  
 180 185 190

Asp Thr Asp Leu Tyr Leu Ala His Phe Phe Gly Pro Gly Val Ala Arg  
 195 200 205

Arg Phe Leu Thr Thr Gly Gln Asn Glu Leu Ala Ala Thr His Phe Pro  
 210 215 220

Lys Glu Ala Gln Ala Asn Pro Thr Ile Phe Tyr Asn Lys Asp Gly Ser  
 225 230 235 240

Pro Lys Thr Ile Gln Glu Val Tyr Asn Leu Met Asp Gly Lys Val Ala  
245 250 255

Ala His Arg Lys  
260

<210> 21

<211> 260

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> mutated KZ144 with C14R, C50S, T82I, I122M, M149P, A160T, A206V  
and S232T

<400> 21

Met Lys Val Leu Arg Lys Gly Asp Arg Gly Asp Glu Val Arg Gln Leu  
1 5 10 15

Gln Thr Leu Leu Asn Leu Cys Gly Tyr Asp Val Gly Lys Pro Asp Gly  
20 25 30

Ile Phe Gly Asn Asn Thr Phe Asn Gln Val Val Lys Phe Gln Lys Asp  
35 40 45

Asn Ser Leu Asp Ser Asp Gly Ile Val Gly Lys Asn Thr Trp Ala Glu  
50 55 60

Leu Phe Ser Lys Tyr Ser Pro Pro Ile Pro Tyr Lys Thr Ile Pro Met  
65 70 75 80

Pro Ile Ala Asn Lys Ser Arg Ala Ala Ala Thr Pro Val Met Asn Ala  
85 90 95

Val Glu Asn Ala Thr Gly Val Arg Ser Gln Leu Leu Leu Thr Phe Ala  
100 105 110

Ser Ile Glu Ser Ala Phe Asp Tyr Glu Met Lys Ala Lys Thr Ser Ser  
115 120 125

Ala Thr Gly Trp Phe Gln Phe Leu Thr Gly Thr Trp Lys Thr Met Ile  
130 135 140

Glu Asn Tyr Gly Pro Lys Tyr Gly Val Leu Thr Asp Pro Thr Gly Thr  
145 150 155 160

Leu Arg Lys Asp Pro Arg Ile Ser Ala Leu Met Gly Ala Glu Leu Ile  
165 170 175

Lys Glu Asn Met Asn Ile Leu Arg Pro Val Leu Lys Arg Glu Pro Thr

180

185

190

Asp Thr Asp Leu Tyr Leu Ala His Phe Phe Gly Pro Gly Val Ala Arg  
195 200 205

Arg Phe Leu Thr Thr Gly Gln Asn Glu Leu Ala Ala Thr His Phe Pro  
210 215 220

Lys Glu Ala Gln Ala Asn Pro Thr Ile Phe Tyr Asn Lys Asp Gly Ser  
225 230 235 240

Pro Lys Thr Ile Gln Glu Val Tyr Asn Leu Met Asp Gly Lys Val Ala  
245 250 255

Ala His Arg Lys  
260

<210> 22

<211> 260

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> mutated KZ144 with T82I, I122M, M149P, A206V, S232T, C14R and C50N

<400> 22

Met Lys Val Leu Arg Lys Gly Asp Arg Gly Asp Glu Val Arg Gln Leu  
1 5 10 15

Gln Thr Leu Leu Asn Leu Cys Gly Tyr Asp Val Gly Lys Pro Asp Gly  
20 25 30

Ile Phe Gly Asn Asn Thr Phe Asn Gln Val Val Lys Phe Gln Lys Asp  
35 40 45

Asn Asn Leu Asp Ser Asp Gly Ile Val Gly Lys Asn Thr Trp Ala Glu  
50 55 60

Leu Phe Ser Lys Tyr Ser Pro Pro Ile Pro Tyr Lys Thr Ile Pro Met  
65 70 75 80

Pro Ile Ala Asn Lys Ser Arg Ala Ala Ala Thr Pro Val Met Asn Ala  
85 90 95

Val Glu Asn Ala Thr Gly Val Arg Ser Gln Leu Leu Leu Thr Phe Ala  
100 105 110

Ser Ile Glu Ser Ala Phe Asp Tyr Glu Met Lys Ala Lys Thr Ser Ser  
115 120 125

Ala Thr Gly Trp Phe Gln Phe Leu Thr Gly Thr Trp Lys Thr Met Ile  
130 135 140

Glu Asn Tyr Gly Pro Lys Tyr Gly Val Leu Thr Asp Pro Thr Gly Ala  
145 150 155 160

Leu Arg Lys Asp Pro Arg Ile Ser Ala Leu Met Gly Ala Glu Leu Ile  
165 170 175

Lys Glu Asn Met Asn Ile Leu Arg Pro Val Leu Lys Arg Glu Pro Thr  
180 185 190

Asp Thr Asp Leu Tyr Leu Ala His Phe Phe Gly Pro Gly Val Ala Arg  
195 200 205

Arg Phe Leu Thr Thr Gly Gln Asn Glu Leu Ala Ala Thr His Phe Pro  
210 215 220

Lys Glu Ala Gln Ala Asn Pro Thr Ile Phe Tyr Asn Lys Asp Gly Ser  
225 230 235 240

Pro Lys Thr Ile Gln Glu Val Tyr Asn Leu Met Asp Gly Lys Val Ala  
245 250 255

Ala His Arg Lys  
260

<210> 23

<211> 260

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> mutated KZ144 with T82I, I122M, M149P, I167L, A206V, S232T, C14R  
and C50N

<400> 23

Met Lys Val Leu Arg Lys Gly Asp Arg Gly Asp Glu Val Arg Gln Leu  
1 5 10 15

Gln Thr Leu Leu Asn Leu Cys Gly Tyr Asp Val Gly Lys Pro Asp Gly  
20 25 30

Ile Phe Gly Asn Asn Thr Phe Asn Gln Val Val Lys Phe Gln Lys Asp  
35 40 45

Asn Asn Leu Asp Ser Asp Gly Ile Val Gly Lys Asn Thr Trp Ala Glu  
50 55 60

Leu Phe Ser Lys Tyr Ser Pro Pro Ile Pro Tyr Lys Thr Ile Pro Met  
65 70 75 80

Pro Ile Ala Asn Lys Ser Arg Ala Ala Ala Thr Pro Val Met Asn Ala  
85 90 95

Val Glu Asn Ala Thr Gly Val Arg Ser Gln Leu Leu Leu Thr Phe Ala  
100 105 110

Ser Ile Glu Ser Ala Phe Asp Tyr Glu Met Lys Ala Lys Thr Ser Ser  
115 120 125

Ala Thr Gly Trp Phe Gln Phe Leu Thr Gly Thr Trp Lys Thr Met Ile  
130 135 140

Glu Asn Tyr Gly Pro Lys Tyr Gly Val Leu Thr Asp Pro Thr Gly Ala  
145 150 155 160

Leu Arg Lys Asp Pro Arg Leu Ser Ala Leu Met Gly Ala Glu Leu Ile  
165 170 175

Lys Glu Asn Met Asn Ile Leu Arg Pro Val Leu Lys Arg Glu Pro Thr  
180 185 190

Asp Thr Asp Leu Tyr Leu Ala His Phe Phe Gly Pro Gly Val Ala Arg  
195 200 205

Arg Phe Leu Thr Thr Gly Gln Asn Glu Leu Ala Ala Thr His Phe Pro  
210 215 220

Lys Glu Ala Gln Ala Asn Pro Thr Ile Phe Tyr Asn Lys Asp Gly Ser  
225 230 235 240

Pro Lys Thr Ile Gln Glu Val Tyr Asn Leu Met Asp Gly Lys Val Ala  
245 250 255

Ala His Arg Lys  
260

<210> 24  
<211> 260  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> mutated KZ144 with T82I, I122M, M149P, N179F, A206V, S232T, C14R  
and C50N

<400> 24

Met Lys Val Leu Arg Lys Gly Asp Arg Gly Asp Glu Val Arg Gln Leu  
 1 5 10 15

Gln Thr Leu Leu Asn Leu Cys Gly Tyr Asp Val Gly Lys Pro Asp Gly  
 20 25 30

Ile Phe Gly Asn Asn Thr Phe Asn Gln Val Val Lys Phe Gln Lys Asp  
 35 40 45

Asn Asn Leu Asp Ser Asp Gly Ile Val Gly Lys Asn Thr Trp Ala Glu  
 50 55 60

Leu Phe Ser Lys Tyr Ser Pro Pro Ile Pro Tyr Lys Thr Ile Pro Met  
 65 70 75 80

Pro Ile Ala Asn Lys Ser Arg Ala Ala Ala Thr Pro Val Met Asn Ala  
 85 90 95

Val Glu Asn Ala Thr Gly Val Arg Ser Gln Leu Leu Leu Thr Phe Ala  
 100 105 110

Ser Ile Glu Ser Ala Phe Asp Tyr Glu Met Lys Ala Lys Thr Ser Ser  
 115 120 125

Ala Thr Gly Trp Phe Gln Phe Leu Thr Gly Thr Trp Lys Thr Met Ile  
 130 135 140

Glu Asn Tyr Gly Pro Lys Tyr Gly Val Leu Thr Asp Pro Thr Gly Ala  
 145 150 155 160

Leu Arg Lys Asp Pro Arg Leu Ser Ala Leu Met Gly Ala Glu Leu Ile  
 165 170 175

Lys Glu Phe Met Asn Ile Leu Arg Pro Val Leu Lys Arg Glu Pro Thr  
 180 185 190

Asp Thr Asp Leu Tyr Leu Ala His Phe Phe Gly Pro Gly Val Ala Arg  
 195 200 205

Arg Phe Leu Thr Thr Gly Gln Asn Glu Leu Ala Ala Thr His Phe Pro  
 210 215 220

Lys Glu Ala Gln Ala Asn Pro Thr Ile Phe Tyr Asn Lys Asp Gly Ser  
 225 230 235 240

Pro Lys Thr Ile Gln Glu Val Tyr Asn Leu Met Asp Gly Lys Val Ala  
 245 250 255

Ala His Arg Lys  
260

<210> 25

<211> 260

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> mutated KZ144 with T82I, I122M, M149P, A206V, T212N, S232T, C14R  
and C50N

<400> 25

Met Lys Val Leu Arg Lys Gly Asp Arg Gly Asp Glu Val Arg Gln Leu  
1 5 10 15

Gln Thr Leu Leu Asn Leu Cys Gly Tyr Asp Val Gly Lys Pro Asp Gly  
20 25 30

Ile Phe Gly Asn Asn Thr Phe Asn Gln Val Val Lys Phe Gln Lys Asp  
35 40 45

Asn Asn Leu Asp Ser Asp Gly Ile Val Gly Lys Asn Thr Trp Ala Glu  
50 55 60

Leu Phe Ser Lys Tyr Ser Pro Pro Ile Pro Tyr Lys Thr Ile Pro Met  
65 70 75 80

Pro Ile Ala Asn Lys Ser Arg Ala Ala Ala Thr Pro Val Met Asn Ala  
85 90 95

Val Glu Asn Ala Thr Gly Val Arg Ser Gln Leu Leu Leu Thr Phe Ala  
100 105 110

Ser Ile Glu Ser Ala Phe Asp Tyr Glu Met Lys Ala Lys Thr Ser Ser  
115 120 125

Ala Thr Gly Trp Phe Gln Phe Leu Thr Gly Thr Trp Lys Thr Met Ile  
130 135 140

Glu Asn Tyr Gly Pro Lys Tyr Gly Val Leu Thr Asp Pro Thr Gly Ala  
145 150 155 160

Leu Arg Lys Asp Pro Arg Ile Ser Ala Leu Met Gly Ala Glu Leu Ile  
165 170 175

Lys Glu Asn Met Asn Ile Leu Arg Pro Val Leu Lys Arg Glu Pro Thr  
180 185 190

Asp Thr Asp Leu Tyr Leu Ala His Phe Phe Gly Pro Gly Val Ala Arg



195

200

205

Arg Phe Leu Asn Thr Gly Gln Asn Glu Leu Ala Ala Thr His Phe Pro  
210 215 220

Lys Glu Ala Gln Ala Asn Pro Thr Ile Phe Tyr Asn Lys Asp Gly Ser  
225 230 235 240

Pro Lys Thr Ile Gln Glu Val Tyr Asn Leu Met Asp Gly Lys Val Ala  
245 250 255

Ala His Arg Lys  
260

<210> 26

<211> 260

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> mutated KZ144 with T82I, I122M, M149P, A206V, P224Q, S232T, C14R  
and C50N

<400> 26

Met Lys Val Leu Arg Lys Gly Asp Arg Gly Asp Glu Val Arg Gln Leu  
1 5 10 15

Gln Thr Leu Leu Asn Leu Cys Gly Tyr Asp Val Gly Lys Pro Asp Gly  
20 25 30

Ile Phe Gly Asn Asn Thr Phe Asn Gln Val Val Lys Phe Gln Lys Asp  
35 40 45

Asn Asn Leu Asp Ser Asp Gly Ile Val Gly Lys Asn Thr Trp Ala Glu  
50 55 60

Leu Phe Ser Lys Tyr Ser Pro Pro Ile Pro Tyr Lys Thr Ile Pro Met  
65 70 75 80

Pro Ile Ala Asn Lys Ser Arg Ala Ala Ala Thr Pro Val Met Asn Ala  
85 90 95

Val Glu Asn Ala Thr Gly Val Arg Ser Gln Leu Leu Leu Thr Phe Ala  
100 105 110

Ser Ile Glu Ser Ala Phe Asp Tyr Glu Met Lys Ala Lys Thr Ser Ser  
115 120 125

Ala Thr Gly Trp Phe Gln Phe Leu Thr Gly Thr Trp Lys Thr Met Ile  
130 135 140

Glu Asn Tyr Gly Pro Lys Tyr Gly Val Leu Thr Asp Pro Thr Gly Ala  
145 150 155 160

Leu Arg Lys Asp Pro Arg Ile Ser Ala Leu Met Gly Ala Glu Leu Ile  
165 170 175

Lys Glu Asn Met Asn Ile Leu Arg Pro Val Leu Lys Arg Glu Pro Thr  
180 185 190

Asp Thr Asp Leu Tyr Leu Ala His Phe Phe Gly Pro Gly Val Ala Arg  
195 200 205

Arg Phe Leu Thr Thr Gly Gln Asn Glu Leu Ala Ala Thr His Phe Gln  
210 215 220

Lys Glu Ala Gln Ala Asn Pro Thr Ile Phe Tyr Asn Lys Asp Gly Ser  
225 230 235 240

Pro Lys Thr Ile Gln Glu Val Tyr Asn Leu Met Asp Gly Lys Val Ala  
245 250 255

Ala His Arg Lys  
260

<210> 27  
<211> 260  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> mutated KZ144 with T82I, I122M, M149P, L154T, A206V, S232T, C14R  
and C50N

<400> 27

Met Lys Val Leu Arg Lys Gly Asp Arg Gly Asp Glu Val Arg Gln Leu  
1 5 10 15

Gln Thr Leu Leu Asn Leu Cys Gly Tyr Asp Val Gly Lys Pro Asp Gly  
20 25 30

Ile Phe Gly Asn Asn Thr Phe Asn Gln Val Val Lys Phe Gln Lys Asp  
35 40 45

Asn Asn Leu Asp Ser Asp Gly Ile Val Gly Lys Asn Thr Trp Ala Glu  
50 55 60

Leu Phe Ser Lys Tyr Ser Pro Pro Ile Pro Tyr Lys Thr Ile Pro Met  
65 70 75 80

Pro Ile Ala Asn Lys Ser Arg Ala Ala Ala Thr Pro Val Met Asn Ala  
85 90 95

Val Glu Asn Ala Thr Gly Val Arg Ser Gln Leu Leu Leu Thr Phe Ala  
100 105 110

Ser Ile Glu Ser Ala Phe Asp Tyr Glu Met Lys Ala Lys Thr Ser Ser  
115 120 125

Ala Thr Gly Trp Phe Gln Phe Leu Thr Gly Thr Trp Lys Thr Met Ile  
130 135 140

Glu Asn Tyr Gly Pro Lys Tyr Gly Val Thr Thr Asp Pro Thr Gly Ala  
145 150 155 160

Leu Arg Lys Asp Pro Arg Ile Ser Ala Leu Met Gly Ala Glu Leu Ile  
165 170 175

Lys Glu Asn Met Asn Ile Leu Arg Pro Val Leu Lys Arg Glu Pro Thr  
180 185 190

Asp Thr Asp Leu Tyr Leu Ala His Phe Phe Gly Pro Gly Val Ala Arg  
195 200 205

Arg Phe Leu Thr Thr Gly Gln Asn Glu Leu Ala Ala Thr His Phe Pro  
210 215 220

Lys Glu Ala Gln Ala Asn Pro Thr Ile Phe Tyr Asn Lys Asp Gly Ser  
225 230 235 240

Pro Lys Thr Ile Gln Glu Val Tyr Asn Leu Met Asp Gly Lys Val Ala  
245 250 255

Ala His Arg Lys  
260

<210> 28

<211> 259

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220>

<223> mutated KZ144 with C14S and C50S, without N-terminal methionine

<400> 28

Lys Val Leu Arg Lys Gly Asp Arg Gly Asp Glu Val Ser Gln Leu Gln  
1 5 10 15

Thr Leu Leu Asn Leu Cys Gly Tyr Asp Val Gly Lys Pro Asp Gly Ile

20

25

30

Phe Gly Asn Asn Thr Phe Asn Gln Val Val Lys Phe Gln Lys Asp Asn  
35 40 45

Ser Leu Asp Ser Asp Gly Ile Val Gly Lys Asn Thr Trp Ala Glu Leu  
50 55 60

Phe Ser Lys Tyr Ser Pro Pro Ile Pro Tyr Lys Thr Ile Pro Met Pro  
65 70 75 80

Thr Ala Asn Lys Ser Arg Ala Ala Ala Thr Pro Val Met Asn Ala Val  
85 90 95

Glu Asn Ala Thr Gly Val Arg Ser Gln Leu Leu Leu Thr Phe Ala Ser  
100 105 110

Ile Glu Ser Ala Phe Asp Tyr Glu Ile Lys Ala Lys Thr Ser Ser Ala  
115 120 125

Thr Gly Trp Phe Gln Phe Leu Thr Gly Thr Trp Lys Thr Met Ile Glu  
130 135 140

Asn Tyr Gly Met Lys Tyr Gly Val Leu Thr Asp Pro Thr Gly Ala Leu  
145 150 155 160

Arg Lys Asp Pro Arg Ile Ser Ala Leu Met Gly Ala Glu Leu Ile Lys  
165 170 175

Glu Asn Met Asn Ile Leu Arg Pro Val Leu Lys Arg Glu Pro Thr Asp  
180 185 190

Thr Asp Leu Tyr Leu Ala His Phe Phe Gly Pro Gly Ala Ala Arg Arg  
195 200 205

Phe Leu Thr Thr Gly Gln Asn Glu Leu Ala Ala Thr His Phe Pro Lys  
210 215 220

Glu Ala Gln Ala Asn Pro Ser Ile Phe Tyr Asn Lys Asp Gly Ser Pro  
225 230 235 240

Lys Thr Ile Gln Glu Val Tyr Asn Leu Met Asp Gly Lys Val Ala Ala  
245 250 255

His Arg Lys

<211> 259  
<212> PRT  
<213> artificial sequence

<220>  
<223> mutated KZ144 with T82I, A206V and S232, without N-terminal methionine

<400> 29

Lys Val Leu Arg Lys Gly Asp Arg Gly Asp Glu Val Cys Gln Leu Gln  
1 5 10 15

Thr Leu Leu Asn Leu Cys Gly Tyr Asp Val Gly Lys Pro Asp Gly Ile  
20 25 30

Phe Gly Asn Asn Thr Phe Asn Gln Val Val Lys Phe Gln Lys Asp Asn  
35 40 45

Cys Leu Asp Ser Asp Gly Ile Val Gly Lys Asn Thr Trp Ala Glu Leu  
50 55 60

Phe Ser Lys Tyr Ser Pro Pro Ile Pro Tyr Lys Thr Ile Pro Met Pro  
65 70 75 80

Ile Ala Asn Lys Ser Arg Ala Ala Ala Thr Pro Val Met Asn Ala Val  
85 90 95

Glu Asn Ala Thr Gly Val Arg Ser Gln Leu Leu Leu Thr Phe Ala Ser  
100 105 110

Ile Glu Ser Ala Phe Asp Tyr Glu Ile Lys Ala Lys Thr Ser Ser Ala  
115 120 125

Thr Gly Trp Phe Gln Phe Leu Thr Gly Thr Trp Lys Thr Met Ile Glu  
130 135 140

Asn Tyr Gly Met Lys Tyr Gly Val Leu Thr Asp Pro Thr Gly Ala Leu  
145 150 155 160

Arg Lys Asp Pro Arg Ile Ser Ala Leu Met Gly Ala Glu Leu Ile Lys  
165 170 175

Glu Asn Met Asn Ile Leu Arg Pro Val Leu Lys Arg Glu Pro Thr Asp  
180 185 190

Thr Asp Leu Tyr Leu Ala His Phe Phe Gly Pro Gly Val Ala Arg Arg  
195 200 205

Phe Leu Thr Thr Gly Gln Asn Glu Leu Ala Ala Thr His Phe Pro Lys  
210 215 220

Glu Ala Gln Ala Asn Pro Thr Ile Phe Tyr Asn Lys Asp Gly Ser Pro  
225 230 235 240

Lys Thr Ile Gln Glu Val Tyr Asn Leu Met Asp Gly Lys Val Ala Ala  
245 250 255

His Arg Lys

<210> 30  
<211> 259  
<212> PRT  
<213> artificial sequence

<220>  
<223> mutated KZ144 with T82I, A206V, S232T, I122M and A160T, without  
N-terminal methionine

<400> 30

Lys Val Leu Arg Lys Gly Asp Arg Gly Asp Glu Val Cys Gln Leu Gln  
1 5 10 15

Thr Leu Leu Asn Leu Cys Gly Tyr Asp Val Gly Lys Pro Asp Gly Ile  
20 25 30

Phe Gly Asn Asn Thr Phe Asn Gln Val Val Lys Phe Gln Lys Asp Asn  
35 40 45

Cys Leu Asp Ser Asp Gly Ile Val Gly Lys Asn Thr Trp Ala Glu Leu  
50 55 60

Phe Ser Lys Tyr Ser Pro Pro Ile Pro Tyr Lys Thr Ile Pro Met Pro  
65 70 75 80

Ile Ala Asn Lys Ser Arg Ala Ala Ala Thr Pro Val Met Asn Ala Val  
85 90 95

Glu Asn Ala Thr Gly Val Arg Ser Gln Leu Leu Leu Thr Phe Ala Ser  
100 105 110

Ile Glu Ser Ala Phe Asp Tyr Glu Met Lys Ala Lys Thr Ser Ser Ala  
115 120 125

Thr Gly Trp Phe Gln Phe Leu Thr Gly Thr Trp Lys Thr Met Ile Glu  
130 135 140

Asn Tyr Gly Met Lys Tyr Gly Val Leu Thr Asp Pro Thr Gly Thr Leu  
145 150 155 160

Arg Lys Asp Pro Arg Ile Ser Ala Leu Met Gly Ala Glu Leu Ile Lys  
165 170 175

Glu Asn Met Asn Ile Leu Arg Pro Val Leu Lys Arg Glu Pro Thr Asp  
180 185 190

Thr Asp Leu Tyr Leu Ala His Phe Phe Gly Pro Gly Val Ala Arg Arg  
195 200 205

Phe Leu Thr Thr Gly Gln Asn Glu Leu Ala Ala Thr His Phe Pro Lys  
210 215 220

Glu Ala Gln Ala Asn Pro Thr Ile Phe Tyr Asn Lys Asp Gly Ser Pro  
225 230 235 240

Lys Thr Ile Gln Glu Val Tyr Asn Leu Met Asp Gly Lys Val Ala Ala  
245 250 255

His Arg Lys

<210> 31  
<211> 259  
<212> PRT  
<213> artificial sequence

<220>  
<223> mutated KZ144 with C14S, C50S, I122M and A160T, without  
N-terminal methionine

<400> 31

Lys Val Leu Arg Lys Gly Asp Arg Gly Asp Glu Val Ser Gln Leu Gln  
1 5 10 15

Thr Leu Leu Asn Leu Cys Gly Tyr Asp Val Gly Lys Pro Asp Gly Ile  
20 25 30

Phe Gly Asn Asn Thr Phe Asn Gln Val Val Lys Phe Gln Lys Asp Asn  
35 40 45

Ser Leu Asp Ser Asp Gly Ile Val Gly Lys Asn Thr Trp Ala Glu Leu  
50 55 60

Phe Ser Lys Tyr Ser Pro Pro Ile Pro Tyr Lys Thr Ile Pro Met Pro  
65 70 75 80

Thr Ala Asn Lys Ser Arg Ala Ala Ala Thr Pro Val Met Asn Ala Val  
85 90 95

Glu Asn Ala Thr Gly Val Arg Ser Gln Leu Leu Leu Thr Phe Ala Ser  
100 105 110

Ile Glu Ser Ala Phe Asp Tyr Glu Met Lys Ala Lys Thr Ser Ser Ala  
115 120 125

Thr Gly Trp Phe Gln Phe Leu Thr Gly Thr Trp Lys Thr Met Ile Glu  
130 135 140

Asn Tyr Gly Met Lys Tyr Gly Val Leu Thr Asp Pro Thr Gly Thr Leu  
145 150 155 160

Arg Lys Asp Pro Arg Ile Ser Ala Leu Met Gly Ala Glu Leu Ile Lys  
165 170 175

Glu Asn Met Asn Ile Leu Arg Pro Val Leu Lys Arg Glu Pro Thr Asp  
180 185 190

Thr Asp Leu Tyr Leu Ala His Phe Phe Gly Pro Gly Ala Ala Arg Arg  
195 200 205

Phe Leu Thr Thr Gly Gln Asn Glu Leu Ala Ala Thr His Phe Pro Lys  
210 215 220

Glu Ala Gln Ala Asn Pro Ser Ile Phe Tyr Asn Lys Asp Gly Ser Pro  
225 230 235 240

Lys Thr Ile Gln Glu Val Tyr Asn Leu Met Asp Gly Lys Val Ala Ala  
245 250 255

His Arg Lys

<210> 32

<211> 259

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220>

<223> mutated KZ144 with C14S, C23S and C50S, without N-terminal methionine

<400> 32

Lys Val Leu Arg Lys Gly Asp Arg Gly Asp Glu Val Ser Gln Leu Gln  
1 5 10 15

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

Phe Gly Asn Asn Thr Phe Asn Gln Val Val Lys Phe Gln Lys Asp Asn



35

40

45

Ser Leu Asp Ser Asp Gly Ile Val Gly Lys Asn Thr Trp Ala Glu Leu  
 50 55 60

Phe Ser Lys Tyr Ser Pro Pro Ile Pro Tyr Lys Thr Ile Pro Met Pro  
 65 70 75 80

Thr Ala Asn Lys Ser Arg Ala Ala Ala Thr Pro Val Met Asn Ala Val  
 85 90 95

Glu Asn Ala Thr Gly Val Arg Ser Gln Leu Leu Leu Thr Phe Ala Ser  
 100 105 110

Ile Glu Ser Ala Phe Asp Tyr Glu Ile Lys Ala Lys Thr Ser Ser Ala  
 115 120 125

Thr Gly Trp Phe Gln Phe Leu Thr Gly Thr Trp Lys Thr Met Ile Glu  
 130 135 140

Asn Tyr Gly Met Lys Tyr Gly Val Leu Thr Asp Pro Thr Gly Ala Leu  
 145 150 155 160

Arg Lys Asp Pro Arg Ile Ser Ala Leu Met Gly Ala Glu Leu Ile Lys  
 165 170 175

Glu Asn Met Asn Ile Leu Arg Pro Val Leu Lys Arg Glu Pro Thr Asp  
 180 185 190

Thr Asp Leu Tyr Leu Ala His Phe Phe Gly Pro Gly Ala Ala Arg Arg  
 195 200 205

Phe Leu Thr Thr Gly Gln Asn Glu Leu Ala Ala Thr His Phe Pro Lys  
 210 215 220

Glu Ala Gln Ala Asn Pro Ser Ile Phe Tyr Asn Lys Asp Gly Ser Pro  
 225 230 235 240

Lys Thr Ile Gln Glu Val Tyr Asn Leu Met Asp Gly Lys Val Ala Ala  
 245 250 255

His Arg Lys

<210> 33

<211> 259

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220>

<223> mutated KZ144 with T82I, A206V, S232T, I122M, A160T, C14S and C50S, without N-terminal methionine

<400> 33

Lys Val Leu Arg Lys Gly Asp Arg Gly Asp Glu Val Ser Gln Leu Gln  
1 5 10 15

Thr Leu Leu Asn Leu Cys Gly Tyr Asp Val Gly Lys Pro Asp Gly Ile  
20 25 30

Phe Gly Asn Asn Thr Phe Asn Gln Val Val Lys Phe Gln Lys Asp Asn  
35 40 45

Ser Leu Asp Ser Asp Gly Ile Val Gly Lys Asn Thr Trp Ala Glu Leu  
50 55 60

Phe Ser Lys Tyr Ser Pro Pro Ile Pro Tyr Lys Thr Ile Pro Met Pro  
65 70 75 80

Ile Ala Asn Lys Ser Arg Ala Ala Ala Thr Pro Val Met Asn Ala Val  
85 90 95

Glu Asn Ala Thr Gly Val Arg Ser Gln Leu Leu Leu Thr Phe Ala Ser  
100 105 110

Ile Glu Ser Ala Phe Asp Tyr Glu Met Lys Ala Lys Thr Ser Ser Ala  
115 120 125

Thr Gly Trp Phe Gln Phe Leu Thr Gly Thr Trp Lys Thr Met Ile Glu  
130 135 140

Asn Tyr Gly Met Lys Tyr Gly Val Leu Thr Asp Pro Thr Gly Thr Leu  
145 150 155 160

Arg Lys Asp Pro Arg Ile Ser Ala Leu Met Gly Ala Glu Leu Ile Lys  
165 170 175

Glu Asn Met Asn Ile Leu Arg Pro Val Leu Lys Arg Glu Pro Thr Asp  
180 185 190

Thr Asp Leu Tyr Leu Ala His Phe Phe Gly Pro Gly Val Ala Arg Arg  
195 200 205

Phe Leu Thr Thr Gly Gln Asn Glu Leu Ala Ala Thr His Phe Pro Lys  
210 215 220

Glu Ala Gln Ala Asn Pro Thr Ile Phe Tyr Asn Lys Asp Gly Ser Pro  
225 230 235 240

Lys Thr Ile Gln Glu Val Tyr Asn Leu Met Asp Gly Lys Val Ala Ala  
245 250 255

His Arg Lys

<210> 34

<211> 259

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220>

<223> mutated KZ144 with T82I, A206N, S232T, I122M, A160T, C14S and  
C50S, without N-terminal methionine

<400> 34

Lys Val Leu Arg Lys Gly Asp Arg Gly Asp Glu Val Ser Gln Leu Gln  
1 5 10 15

Thr Leu Leu Asn Leu Cys Gly Tyr Asp Val Gly Lys Pro Asp Gly Ile  
20 25 30

Phe Gly Asn Asn Thr Phe Asn Gln Val Val Lys Phe Gln Lys Asp Asn  
35 40 45

Ser Leu Asp Ser Asp Gly Ile Val Gly Lys Asn Thr Trp Ala Glu Leu  
50 55 60

Phe Ser Lys Tyr Ser Pro Pro Ile Pro Tyr Lys Thr Ile Pro Met Pro  
65 70 75 80

Ile Ala Asn Lys Ser Arg Ala Ala Ala Thr Pro Val Met Asn Ala Val  
85 90 95

Glu Asn Ala Thr Gly Val Arg Ser Gln Leu Leu Leu Thr Phe Ala Ser  
100 105 110

Ile Glu Ser Ala Phe Asp Tyr Glu Met Lys Ala Lys Thr Ser Ser Ala  
115 120 125

Thr Gly Trp Phe Gln Phe Leu Thr Gly Thr Trp Lys Thr Met Ile Glu  
130 135 140

Asn Tyr Gly Met Lys Tyr Gly Val Leu Thr Asp Pro Thr Gly Thr Leu  
145 150 155 160

Arg Lys Asp Pro Arg Ile Ser Ala Leu Met Gly Ala Glu Leu Ile Lys  
165 170 175

Glu Asn Met Asn Ile Leu Arg Pro Val Leu Lys Arg Glu Pro Thr Asp  
180 185 190

Thr Asp Leu Tyr Leu Ala His Phe Phe Gly Pro Gly Asn Ala Arg Arg  
195 200 205

Phe Leu Thr Thr Gly Gln Asn Glu Leu Ala Ala Thr His Phe Pro Lys  
210 215 220

Glu Ala Gln Ala Asn Pro Thr Ile Phe Tyr Asn Lys Asp Gly Ser Pro  
225 230 235 240

Lys Thr Ile Gln Glu Val Tyr Asn Leu Met Asp Gly Lys Val Ala Ala  
245 250 255

His Arg Lys

<210> 35

<211> 259

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> mutated KZ144 with N230Y, T82I, A206V, S232T, I122M, A160T, C14S  
and C50S, without N-terminal methionine

<400> 35

Lys Val Leu Arg Lys Gly Asp Arg Gly Asp Glu Val Ser Gln Leu Gln  
1 5 10 15

Thr Leu Leu Asn Leu Cys Gly Tyr Asp Val Gly Lys Pro Asp Gly Ile  
20 25 30

Phe Gly Asn Asn Thr Phe Asn Gln Val Val Lys Phe Gln Lys Asp Asn  
35 40 45

Ser Leu Asp Ser Asp Gly Ile Val Gly Lys Asn Thr Trp Ala Glu Leu  
50 55 60

Phe Ser Lys Tyr Ser Pro Pro Ile Pro Tyr Lys Thr Ile Pro Met Pro  
65 70 75 80

Ile Ala Asn Lys Ser Arg Ala Ala Ala Thr Pro Val Met Asn Ala Val  
85 90 95

Glu Asn Ala Thr Gly Val Arg Ser Gln Leu Leu Leu Thr Phe Ala Ser  
100 105 110

Ile Glu Ser Ala Phe Asp Tyr Glu Met Lys Ala Lys Thr Ser Ser Ala  
115 120 125

Thr Gly Trp Phe Gln Phe Leu Thr Gly Thr Trp Lys Thr Met Ile Glu  
130 135 140

Asn Tyr Gly Met Lys Tyr Gly Val Leu Thr Asp Pro Thr Gly Thr Leu  
145 150 155 160

Arg Lys Asp Pro Arg Ile Ser Ala Leu Met Gly Ala Glu Leu Ile Lys  
165 170 175

Glu Asn Met Asn Ile Leu Arg Pro Val Leu Lys Arg Glu Pro Thr Asp  
180 185 190

Thr Asp Leu Tyr Leu Ala His Phe Phe Gly Pro Gly Val Ala Arg Arg  
195 200 205

Phe Leu Thr Thr Gly Gln Asn Glu Leu Ala Ala Thr His Phe Pro Lys  
210 215 220

Glu Ala Gln Ala Tyr Pro Thr Ile Phe Tyr Asn Lys Asp Gly Ser Pro  
225 230 235 240

Lys Thr Ile Gln Glu Val Tyr Asn Leu Met Asp Gly Lys Val Ala Ala  
245 250 255

His Arg Lys

<210> 36

<211> 259

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> mutated KZ144 with M180E, T82I, A206V, S232T, I122M, A160T, C14S  
and C50S, without N-terminal methionine

<400> 36

Lys Val Leu Arg Lys Gly Asp Arg Gly Asp Glu Val Ser Gln Leu Gln  
1 5 10 15

Thr Leu Leu Asn Leu Cys Gly Tyr Asp Val Gly Lys Pro Asp Gly Ile  
20 25 30

Phe Gly Asn Asn Thr Phe Asn Gln Val Val Lys Phe Gln Lys Asp Asn  
35 40 45

Ser Leu Asp Ser Asp Gly Ile Val Gly Lys Asn Thr Trp Ala Glu Leu

50

55

60

Phe Ser Lys Tyr Ser Pro Pro Ile Pro Tyr Lys Thr Ile Pro Met Pro  
65 70 75 80

Ile Ala Asn Lys Ser Arg Ala Ala Ala Thr Pro Val Met Asn Ala Val  
85 90 95

Glu Asn Ala Thr Gly Val Arg Ser Gln Leu Leu Leu Thr Phe Ala Ser  
100 105 110

Ile Glu Ser Ala Phe Asp Tyr Glu Met Lys Ala Lys Thr Ser Ser Ala  
115 120 125

Thr Gly Trp Phe Gln Phe Leu Thr Gly Thr Trp Lys Thr Met Ile Glu  
130 135 140

Asn Tyr Gly Met Lys Tyr Gly Val Leu Thr Asp Pro Thr Gly Thr Leu  
145 150 155 160

Arg Lys Asp Pro Arg Ile Ser Ala Leu Met Gly Ala Glu Leu Ile Lys  
165 170 175

Glu Asn Glu Asn Ile Leu Arg Pro Val Leu Lys Arg Glu Pro Thr Asp  
180 185 190

Thr Asp Leu Tyr Leu Ala His Phe Phe Gly Pro Gly Val Ala Arg Arg  
195 200 205

Phe Leu Thr Thr Gly Gln Asn Glu Leu Ala Ala Thr His Phe Pro Lys  
210 215 220

Glu Ala Gln Ala Asn Pro Thr Ile Phe Tyr Asn Lys Asp Gly Ser Pro  
225 230 235 240

Lys Thr Ile Gln Glu Val Tyr Asn Leu Met Asp Gly Lys Val Ala Ala  
245 250 255

His Arg Lys

<210> 37

<211> 259

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> mutated KZ144 with M149P, T82I, A206V, S232T, I122M, A160T, C14S  
and C50S, without N-terminal methionine

<400> 37

Lys Val Leu Arg Lys Gly Asp Arg Gly Asp Glu Val Ser Gln Leu Gln  
1 5 10 15

Thr Leu Leu Asn Leu Cys Gly Tyr Asp Val Gly Lys Pro Asp Gly Ile  
20 25 30

Phe Gly Asn Asn Thr Phe Asn Gln Val Val Lys Phe Gln Lys Asp Asn  
35 40 45

Ser Leu Asp Ser Asp Gly Ile Val Gly Lys Asn Thr Trp Ala Glu Leu  
50 55 60

Phe Ser Lys Tyr Ser Pro Pro Ile Pro Tyr Lys Thr Ile Pro Met Pro  
65 70 75 80

Ile Ala Asn Lys Ser Arg Ala Ala Ala Thr Pro Val Met Asn Ala Val  
85 90 95

Glu Asn Ala Thr Gly Val Arg Ser Gln Leu Leu Leu Thr Phe Ala Ser  
100 105 110

Ile Glu Ser Ala Phe Asp Tyr Glu Met Lys Ala Lys Thr Ser Ser Ala  
115 120 125

Thr Gly Trp Phe Gln Phe Leu Thr Gly Thr Trp Lys Thr Met Ile Glu  
130 135 140

Asn Tyr Gly Pro Lys Tyr Gly Val Leu Thr Asp Pro Thr Gly Thr Leu  
145 150 155 160

Arg Lys Asp Pro Arg Ile Ser Ala Leu Met Gly Ala Glu Leu Ile Lys  
165 170 175

Glu Asn Met Asn Ile Leu Arg Pro Val Leu Lys Arg Glu Pro Thr Asp  
180 185 190

Thr Asp Leu Tyr Leu Ala His Phe Phe Gly Pro Gly Val Ala Arg Arg  
195 200 205

Phe Leu Thr Thr Gly Gln Asn Glu Leu Ala Ala Thr His Phe Pro Lys  
210 215 220

Glu Ala Gln Ala Asn Pro Thr Ile Phe Tyr Asn Lys Asp Gly Ser Pro  
225 230 235 240

Lys Thr Ile Gln Glu Val Tyr Asn Leu Met Asp Gly Lys Val Ala Ala  
245 250 255

His Arg Lys

<210> 38  
<211> 259  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> mutated KZ144 with V186Y, T82I, A206V, S232T, I122M, A160T, C14S  
and C50S, without N-terminal methionine

<400> 38

Lys Val Leu Arg Lys Gly Asp Arg Gly Asp Glu Val Ser Gln Leu Gln  
1 5 10 15

Thr Leu Leu Asn Leu Cys Gly Tyr Asp Val Gly Lys Pro Asp Gly Ile  
20 25 30

Phe Gly Asn Asn Thr Phe Asn Gln Val Val Lys Phe Gln Lys Asp Asn  
35 40 45

Ser Leu Asp Ser Asp Gly Ile Val Gly Lys Asn Thr Trp Ala Glu Leu  
50 55 60

Phe Ser Lys Tyr Ser Pro Pro Ile Pro Tyr Lys Thr Ile Pro Met Pro  
65 70 75 80

Ile Ala Asn Lys Ser Arg Ala Ala Ala Thr Pro Val Met Asn Ala Val  
85 90 95

Glu Asn Ala Thr Gly Val Arg Ser Gln Leu Leu Leu Thr Phe Ala Ser  
100 105 110

Ile Glu Ser Ala Phe Asp Tyr Glu Met Lys Ala Lys Thr Ser Ser Ala  
115 120 125

Thr Gly Trp Phe Gln Phe Leu Thr Gly Thr Trp Lys Thr Met Ile Glu  
130 135 140

Asn Tyr Gly Met Lys Tyr Gly Val Leu Thr Asp Pro Thr Gly Thr Leu  
145 150 155 160

Arg Lys Asp Pro Arg Ile Ser Ala Leu Met Gly Ala Glu Leu Ile Lys  
165 170 175

Glu Asn Met Asn Ile Leu Arg Pro Tyr Leu Lys Arg Glu Pro Thr Asp  
180 185 190



Thr Asp Leu Tyr Leu Ala His Phe Phe Gly Pro Gly Val Ala Arg Arg  
195 200 205

Phe Leu Thr Thr Gly Gln Asn Glu Leu Ala Ala Thr His Phe Pro Lys  
210 215 220

Glu Ala Gln Ala Asn Pro Thr Ile Phe Tyr Asn Lys Asp Gly Ser Pro  
225 230 235 240

Lys Thr Ile Gln Glu Val Tyr Asn Leu Met Asp Gly Lys Val Ala Ala  
245 250 255

His Arg Lys

<210> 39

<211> 259

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> mutated KZ144 with T82I, A206V, S232T, I122M, A160T, C14R and  
C50S, without N-terminal methionine

<400> 39

Lys Val Leu Arg Lys Gly Asp Arg Gly Asp Glu Val Arg Gln Leu Gln  
1 5 10 15

Thr Leu Leu Asn Leu Cys Gly Tyr Asp Val Gly Lys Pro Asp Gly Ile  
20 25 30

Phe Gly Asn Asn Thr Phe Asn Gln Val Val Lys Phe Gln Lys Asp Asn  
35 40 45

Ser Leu Asp Ser Asp Gly Ile Val Gly Lys Asn Thr Trp Ala Glu Leu  
50 55 60

Phe Ser Lys Tyr Ser Pro Pro Ile Pro Tyr Lys Thr Ile Pro Met Pro  
65 70 75 80

Ile Ala Asn Lys Ser Arg Ala Ala Ala Thr Pro Val Met Asn Ala Val  
85 90 95

Glu Asn Ala Thr Gly Val Arg Ser Gln Leu Leu Leu Thr Phe Ala Ser  
100 105 110

Ile Glu Ser Ala Phe Asp Tyr Glu Met Lys Ala Lys Thr Ser Ser Ala  
115 120 125

Thr Gly Trp Phe Gln Phe Leu Thr Gly Thr Trp Lys Thr Met Ile Glu  
130 135 140

Asn Tyr Gly Met Lys Tyr Gly Val Leu Thr Asp Pro Thr Gly Thr Leu  
145 150 155 160

Arg Lys Asp Pro Arg Ile Ser Ala Leu Met Gly Ala Glu Leu Ile Lys  
165 170 175

Glu Asn Met Asn Ile Leu Arg Pro Val Leu Lys Arg Glu Pro Thr Asp  
180 185 190

Thr Asp Leu Tyr Leu Ala His Phe Phe Gly Pro Gly Val Ala Arg Arg  
195 200 205

Phe Leu Thr Thr Gly Gln Asn Glu Leu Ala Ala Thr His Phe Pro Lys  
210 215 220

Glu Ala Gln Ala Asn Pro Thr Ile Phe Tyr Asn Lys Asp Gly Ser Pro  
225 230 235 240

Lys Thr Ile Gln Glu Val Tyr Asn Leu Met Asp Gly Lys Val Ala Ala  
245 250 255

His Arg Lys

<210> 40  
<211> 259  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> mutated KZ144 with T82I, A206V, S232T, I122M, C14S and C50S,  
without N-terminal methionine

<400> 40

Lys Val Leu Arg Lys Gly Asp Arg Gly Asp Glu Val Cys Gln Leu Gln  
1 5 10 15

Thr Leu Leu Asn Leu Cys Gly Tyr Asp Val Gly Lys Pro Asp Gly Ile  
20 25 30

Phe Gly Asn Asn Thr Phe Asn Gln Val Val Lys Phe Gln Lys Asp Asn  
35 40 45

Ser Leu Asp Ser Asp Gly Ile Val Gly Lys Asn Thr Trp Ala Glu Leu  
50 55 60

Phe Ser Lys Tyr Ser Pro Pro Ile Pro Tyr Lys Thr Ile Pro Met Pro



Thr Leu Leu Asn Leu Cys Gly Tyr Asp Val Gly Lys Pro Asp Gly Ile  
20 25 30

Phe Gly Asn Asn Thr Phe Asn Gln Val Val Lys Phe Gln Lys Asp Asn  
35 40 45

Asn Leu Asp Ser Asp Gly Ile Val Gly Lys Asn Thr Trp Ala Glu Leu  
50 55 60

Phe Ser Lys Tyr Ser Pro Pro Ile Pro Tyr Lys Thr Ile Pro Met Pro  
65 70 75 80

Ile Ala Asn Lys Ser Arg Ala Ala Ala Thr Pro Val Met Asn Ala Val  
85 90 95

Glu Asn Ala Thr Gly Val Arg Ser Gln Leu Leu Leu Thr Phe Ala Ser  
100 105 110

Ile Glu Ser Ala Phe Asp Tyr Glu Met Lys Ala Lys Thr Ser Ser Ala  
115 120 125

Thr Gly Trp Phe Gln Phe Leu Thr Gly Thr Trp Lys Thr Met Ile Glu  
130 135 140

Asn Tyr Gly Met Lys Tyr Gly Val Leu Thr Asp Pro Thr Gly Thr Leu  
145 150 155 160

Arg Lys Asp Pro Arg Ile Ser Ala Leu Met Gly Ala Glu Leu Ile Lys  
165 170 175

Glu Asn Met Asn Ile Leu Arg Pro Val Leu Lys Arg Glu Pro Thr Asp  
180 185 190

Thr Asp Leu Tyr Leu Ala His Phe Phe Gly Pro Gly Val Ala Arg Arg  
195 200 205

Phe Leu Thr Thr Gly Gln Asn Glu Leu Ala Ala Thr His Phe Pro Lys  
210 215 220

Glu Ala Gln Ala Asn Pro Thr Ile Phe Tyr Asn Lys Asp Gly Ser Pro  
225 230 235 240

Lys Thr Ile Gln Glu Val Tyr Asn Leu Met Asp Gly Lys Val Ala Ala  
245 250 255

His Arg Lys

<210> 42  
<211> 259  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> mutated KZ144 with C14R, C50S, T82I, I122M, M149P, A206V and S232T; without N-terminal methionine

<400> 42

Lys Val Leu Arg Lys Gly Asp Arg Gly Asp Glu Val Arg Gln Leu Gln  
1 5 10 15

Thr Leu Leu Asn Leu Cys Gly Tyr Asp Val Gly Lys Pro Asp Gly Ile  
20 25 30

Phe Gly Asn Asn Thr Phe Asn Gln Val Val Lys Phe Gln Lys Asp Asn  
35 40 45

Ser Leu Asp Ser Asp Gly Ile Val Gly Lys Asn Thr Trp Ala Glu Leu  
50 55 60

Phe Ser Lys Tyr Ser Pro Pro Ile Pro Tyr Lys Thr Ile Pro Met Pro  
65 70 75 80

Ile Ala Asn Lys Ser Arg Ala Ala Ala Thr Pro Val Met Asn Ala Val  
85 90 95

Glu Asn Ala Thr Gly Val Arg Ser Gln Leu Leu Leu Thr Phe Ala Ser  
100 105 110

Ile Glu Ser Ala Phe Asp Tyr Glu Met Lys Ala Lys Thr Ser Ser Ala  
115 120 125

Thr Gly Trp Phe Gln Phe Leu Thr Gly Thr Trp Lys Thr Met Ile Glu  
130 135 140

Asn Tyr Gly Pro Lys Tyr Gly Val Leu Thr Asp Pro Thr Gly Ala Leu  
145 150 155 160

Arg Lys Asp Pro Arg Ile Ser Ala Leu Met Gly Ala Glu Leu Ile Lys  
165 170 175

Glu Asn Met Asn Ile Leu Arg Pro Val Leu Lys Arg Glu Pro Thr Asp  
180 185 190

Thr Asp Leu Tyr Leu Ala His Phe Phe Gly Pro Gly Val Ala Arg Arg  
195 200 205

Phe Leu Thr Thr Gly Gln Asn Glu Leu Ala Ala Thr His Phe Pro Lys  
210 215 220

Glu Ala Gln Ala Asn Pro Thr Ile Phe Tyr Asn Lys Asp Gly Ser Pro  
225 230 235 240

Lys Thr Ile Gln Glu Val Tyr Asn Leu Met Asp Gly Lys Val Ala Ala  
245 250 255

His Arg Lys

<210> 43

<211> 259

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> mutated KZ144 with C14R, C50S, T82I, I122M, M149P, A160T, A206V  
and S232T; without N-terminal methionine

<400> 43

Lys Val Leu Arg Lys Gly Asp Arg Gly Asp Glu Val Arg Gln Leu Gln  
1 5 10 15

Thr Leu Leu Asn Leu Cys Gly Tyr Asp Val Gly Lys Pro Asp Gly Ile  
20 25 30

Phe Gly Asn Asn Thr Phe Asn Gln Val Val Lys Phe Gln Lys Asp Asn  
35 40 45

Ser Leu Asp Ser Asp Gly Ile Val Gly Lys Asn Thr Trp Ala Glu Leu  
50 55 60

Phe Ser Lys Tyr Ser Pro Pro Ile Pro Tyr Lys Thr Ile Pro Met Pro  
65 70 75 80

Ile Ala Asn Lys Ser Arg Ala Ala Ala Thr Pro Val Met Asn Ala Val  
85 90 95

Glu Asn Ala Thr Gly Val Arg Ser Gln Leu Leu Leu Thr Phe Ala Ser  
100 105 110

Ile Glu Ser Ala Phe Asp Tyr Glu Met Lys Ala Lys Thr Ser Ser Ala  
115 120 125

Thr Gly Trp Phe Gln Phe Leu Thr Gly Thr Trp Lys Thr Met Ile Glu  
130 135 140

Asn Tyr Gly Pro Lys Tyr Gly Val Leu Thr Asp Pro Thr Gly Thr Leu  
145 150 155 160

Arg Lys Asp Pro Arg Ile Ser Ala Leu Met Gly Ala Glu Leu Ile Lys  
165 170 175

Glu Asn Met Asn Ile Leu Arg Pro Val Leu Lys Arg Glu Pro Thr Asp  
180 185 190

Thr Asp Leu Tyr Leu Ala His Phe Phe Gly Pro Gly Val Ala Arg Arg  
195 200 205

Phe Leu Thr Thr Gly Gln Asn Glu Leu Ala Ala Thr His Phe Pro Lys  
210 215 220

Glu Ala Gln Ala Asn Pro Thr Ile Phe Tyr Asn Lys Asp Gly Ser Pro  
225 230 235 240

Lys Thr Ile Gln Glu Val Tyr Asn Leu Met Asp Gly Lys Val Ala Ala  
245 250 255

His Arg Lys

<210> 44

<211> 259

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> mutated KZ144 with T82I, I122M, M149P, A206V, S232T, C14R and C50N, without N-terminal methionine

<400> 44

Lys Val Leu Arg Lys Gly Asp Arg Gly Asp Glu Val Arg Gln Leu Gln  
1 5 10 15

Thr Leu Leu Asn Leu Cys Gly Tyr Asp Val Gly Lys Pro Asp Gly Ile  
20 25 30

Phe Gly Asn Asn Thr Phe Asn Gln Val Val Lys Phe Gln Lys Asp Asn  
35 40 45

Asn Leu Asp Ser Asp Gly Ile Val Gly Lys Asn Thr Trp Ala Glu Leu  
50 55 60

Phe Ser Lys Tyr Ser Pro Pro Ile Pro Tyr Lys Thr Ile Pro Met Pro  
65 70 75 80

Ile Ala Asn Lys Ser Arg Ala Ala Ala Thr Pro Val Met Asn Ala Val

85

90

95

Glu Asn Ala Thr Gly Val Arg Ser Gln Leu Leu Leu Thr Phe Ala Ser  
 100 105 110

Ile Glu Ser Ala Phe Asp Tyr Glu Met Lys Ala Lys Thr Ser Ser Ala  
 115 120 125

Thr Gly Trp Phe Gln Phe Leu Thr Gly Thr Trp Lys Thr Met Ile Glu  
 130 135 140

Asn Tyr Gly Pro Lys Tyr Gly Val Leu Thr Asp Pro Thr Gly Ala Leu  
 145 150 155 160

Arg Lys Asp Pro Arg Ile Ser Ala Leu Met Gly Ala Glu Leu Ile Lys  
 165 170 175

Glu Asn Met Asn Ile Leu Arg Pro Val Leu Lys Arg Glu Pro Thr Asp  
 180 185 190

Thr Asp Leu Tyr Leu Ala His Phe Phe Gly Pro Gly Val Ala Arg Arg  
 195 200 205

Phe Leu Thr Thr Gly Gln Asn Glu Leu Ala Ala Thr His Phe Pro Lys  
 210 215 220

Glu Ala Gln Ala Asn Pro Thr Ile Phe Tyr Asn Lys Asp Gly Ser Pro  
 225 230 235 240

Lys Thr Ile Gln Glu Val Tyr Asn Leu Met Asp Gly Lys Val Ala Ala  
 245 250 255

His Arg Lys

<210> 45

<211> 259

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> mutated KZ144 with T82I, I122M, M149P, I167L, A206V, S232T, C14R  
 and C50N, without N-terminal methionine

<400> 45

Lys Val Leu Arg Lys Gly Asp Arg Gly Asp Glu Val Arg Gln Leu Gln  
 1 5 10 15

Thr Leu Leu Asn Leu Cys Gly Tyr Asp Val Gly Lys Pro Asp Gly Ile  
 20 25 30



Phe Gly Asn Asn Thr Phe Asn Gln Val Val Lys Phe Gln Lys Asp Asn  
35 40 45

Asn Leu Asp Ser Asp Gly Ile Val Gly Lys Asn Thr Trp Ala Glu Leu  
50 55 60

Phe Ser Lys Tyr Ser Pro Pro Ile Pro Tyr Lys Thr Ile Pro Met Pro  
65 70 75 80

Ile Ala Asn Lys Ser Arg Ala Ala Ala Thr Pro Val Met Asn Ala Val  
85 90 95

Glu Asn Ala Thr Gly Val Arg Ser Gln Leu Leu Leu Thr Phe Ala Ser  
100 105 110

Ile Glu Ser Ala Phe Asp Tyr Glu Met Lys Ala Lys Thr Ser Ser Ala  
115 120 125

Thr Gly Trp Phe Gln Phe Leu Thr Gly Thr Trp Lys Thr Met Ile Glu  
130 135 140

Asn Tyr Gly Pro Lys Tyr Gly Val Leu Thr Asp Pro Thr Gly Ala Leu  
145 150 155 160

Arg Lys Asp Pro Arg Leu Ser Ala Leu Met Gly Ala Glu Leu Ile Lys  
165 170 175

Glu Asn Met Asn Ile Leu Arg Pro Val Leu Lys Arg Glu Pro Thr Asp  
180 185 190

Thr Asp Leu Tyr Leu Ala His Phe Phe Gly Pro Gly Val Ala Arg Arg  
195 200 205

Phe Leu Thr Thr Gly Gln Asn Glu Leu Ala Ala Thr His Phe Pro Lys  
210 215 220

Glu Ala Gln Ala Asn Pro Thr Ile Phe Tyr Asn Lys Asp Gly Ser Pro  
225 230 235 240

Lys Thr Ile Gln Glu Val Tyr Asn Leu Met Asp Gly Lys Val Ala Ala  
245 250 255

His Arg Lys

<210> 46

<211> 259

<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

<220>

<223> mutated KZ144 with T82I, I122M, M149P, N179F, A206V, S232T, C14R and C50N, without N-terminal methionine

<400> 46

Lys Val Leu Arg Lys Gly Asp Arg Gly Asp Glu Val Arg Gln Leu Gln  
1 5 10 15

Thr Leu Leu Asn Leu Cys Gly Tyr Asp Val Gly Lys Pro Asp Gly Ile  
20 25 30

Phe Gly Asn Asn Thr Phe Asn Gln Val Val Lys Phe Gln Lys Asp Asn  
35 40 45

Asn Leu Asp Ser Asp Gly Ile Val Gly Lys Asn Thr Trp Ala Glu Leu  
50 55 60

Phe Ser Lys Tyr Ser Pro Pro Ile Pro Tyr Lys Thr Ile Pro Met Pro  
65 70 75 80

Ile Ala Asn Lys Ser Arg Ala Ala Ala Thr Pro Val Met Asn Ala Val  
85 90 95

Glu Asn Ala Thr Gly Val Arg Ser Gln Leu Leu Leu Thr Phe Ala Ser  
100 105 110

Ile Glu Ser Ala Phe Asp Tyr Glu Met Lys Ala Lys Thr Ser Ser Ala  
115 120 125

Thr Gly Trp Phe Gln Phe Leu Thr Gly Thr Trp Lys Thr Met Ile Glu  
130 135 140

Asn Tyr Gly Pro Lys Tyr Gly Val Leu Thr Asp Pro Thr Gly Ala Leu  
145 150 155 160

Arg Lys Asp Pro Arg Leu Ser Ala Leu Met Gly Ala Glu Leu Ile Lys  
165 170 175

Glu Phe Met Asn Ile Leu Arg Pro Val Leu Lys Arg Glu Pro Thr Asp  
180 185 190

Thr Asp Leu Tyr Leu Ala His Phe Phe Gly Pro Gly Val Ala Arg Arg  
195 200 205

Phe Leu Thr Thr Gly Gln Asn Glu Leu Ala Ala Thr His Phe Pro Lys  
210 215 220

Glu Ala Gln Ala Asn Pro Thr Ile Phe Tyr Asn Lys Asp Gly Ser Pro  
225 230 235 240

Lys Thr Ile Gln Glu Val Tyr Asn Leu Met Asp Gly Lys Val Ala Ala  
245 250 255

His Arg Lys

<210> 47

<211> 259

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> mutated KZ144 with T82I, I122M, M149P, A206V, T212N, S232T, C14R  
and C50N, without N-terminal methionine

<400> 47

Lys Val Leu Arg Lys Gly Asp Arg Gly Asp Glu Val Arg Gln Leu Gln  
1 5 10 15

Thr Leu Leu Asn Leu Cys Gly Tyr Asp Val Gly Lys Pro Asp Gly Ile  
20 25 30

Phe Gly Asn Asn Thr Phe Asn Gln Val Val Lys Phe Gln Lys Asp Asn  
35 40 45

Asn Leu Asp Ser Asp Gly Ile Val Gly Lys Asn Thr Trp Ala Glu Leu  
50 55 60

Phe Ser Lys Tyr Ser Pro Pro Ile Pro Tyr Lys Thr Ile Pro Met Pro  
65 70 75 80

Ile Ala Asn Lys Ser Arg Ala Ala Ala Thr Pro Val Met Asn Ala Val  
85 90 95

Glu Asn Ala Thr Gly Val Arg Ser Gln Leu Leu Leu Thr Phe Ala Ser  
100 105 110

Ile Glu Ser Ala Phe Asp Tyr Glu Met Lys Ala Lys Thr Ser Ser Ala  
115 120 125

Thr Gly Trp Phe Gln Phe Leu Thr Gly Thr Trp Lys Thr Met Ile Glu  
130 135 140

Asn Tyr Gly Pro Lys Tyr Gly Val Leu Thr Asp Pro Thr Gly Ala Leu  
145 150 155 160

Arg Lys Asp Pro Arg Ile Ser Ala Leu Met Gly Ala Glu Leu Ile Lys  
165 170 175

Glu Asn Met Asn Ile Leu Arg Pro Val Leu Lys Arg Glu Pro Thr Asp  
180 185 190

Thr Asp Leu Tyr Leu Ala His Phe Phe Gly Pro Gly Val Ala Arg Arg  
195 200 205

Phe Leu Asn Thr Gly Gln Asn Glu Leu Ala Ala Thr His Phe Pro Lys  
210 215 220

Glu Ala Gln Ala Asn Pro Thr Ile Phe Tyr Asn Lys Asp Gly Ser Pro  
225 230 235 240

Lys Thr Ile Gln Glu Val Tyr Asn Leu Met Asp Gly Lys Val Ala Ala  
245 250 255

His Arg Lys

<210> 48

<211> 259

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> mutated KZ144 with T82I, I122M, M149P, A206V, P224Q, S232T, C14R  
and C50N, without N-terminal methionine

<400> 48

Lys Val Leu Arg Lys Gly Asp Arg Gly Asp Glu Val Arg Gln Leu Gln  
1 5 10 15

Thr Leu Leu Asn Leu Cys Gly Tyr Asp Val Gly Lys Pro Asp Gly Ile  
20 25 30

Phe Gly Asn Asn Thr Phe Asn Gln Val Val Lys Phe Gln Lys Asp Asn  
35 40 45

Asn Leu Asp Ser Asp Gly Ile Val Gly Lys Asn Thr Trp Ala Glu Leu  
50 55 60

Phe Ser Lys Tyr Ser Pro Pro Ile Pro Tyr Lys Thr Ile Pro Met Pro  
65 70 75 80

Ile Ala Asn Lys Ser Arg Ala Ala Ala Thr Pro Val Met Asn Ala Val  
85 90 95

Glu Asn Ala Thr Gly Val Arg Ser Gln Leu Leu Leu Thr Phe Ala Ser

100

105

110

Ile Glu Ser Ala Phe Asp Tyr Glu Met Lys Ala Lys Thr Ser Ser Ala  
115 120 125

Thr Gly Trp Phe Gln Phe Leu Thr Gly Thr Trp Lys Thr Met Ile Glu  
130 135 140

Asn Tyr Gly Pro Lys Tyr Gly Val Leu Thr Asp Pro Thr Gly Ala Leu  
145 150 155 160

Arg Lys Asp Pro Arg Ile Ser Ala Leu Met Gly Ala Glu Leu Ile Lys  
165 170 175

Glu Asn Met Asn Ile Leu Arg Pro Val Leu Lys Arg Glu Pro Thr Asp  
180 185 190

Thr Asp Leu Tyr Leu Ala His Phe Phe Gly Pro Gly Val Ala Arg Arg  
195 200 205

Phe Leu Thr Thr Gly Gln Asn Glu Leu Ala Ala Thr His Phe Gln Lys  
210 215 220

Glu Ala Gln Ala Asn Pro Thr Ile Phe Tyr Asn Lys Asp Gly Ser Pro  
225 230 235 240

Lys Thr Ile Gln Glu Val Tyr Asn Leu Met Asp Gly Lys Val Ala Ala  
245 250 255

His Arg Lys

<210> 49

<211> 259

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> mutated KZ144 with T82I, I122M, M149P, L154T, A206V, S232T, C14R  
and C50N, without N-terminal methionine

<400> 49

Lys Val Leu Arg Lys Gly Asp Arg Gly Asp Glu Val Arg Gln Leu Gln  
1 5 10 15

Thr Leu Leu Asn Leu Cys Gly Tyr Asp Val Gly Lys Pro Asp Gly Ile  
20 25 30

Phe Gly Asn Asn Thr Phe Asn Gln Val Val Lys Phe Gln Lys Asp Asn  
35 40 45

Asn Leu Asp Ser Asp Gly Ile Val Gly Lys Asn Thr Trp Ala Glu Leu  
50 55 60

Phe Ser Lys Tyr Ser Pro Pro Ile Pro Tyr Lys Thr Ile Pro Met Pro  
65 70 75 80

Ile Ala Asn Lys Ser Arg Ala Ala Ala Thr Pro Val Met Asn Ala Val  
85 90 95

Glu Asn Ala Thr Gly Val Arg Ser Gln Leu Leu Leu Thr Phe Ala Ser  
100 105 110

Ile Glu Ser Ala Phe Asp Tyr Glu Met Lys Ala Lys Thr Ser Ser Ala  
115 120 125

Thr Gly Trp Phe Gln Phe Leu Thr Gly Thr Trp Lys Thr Met Ile Glu  
130 135 140

Asn Tyr Gly Pro Lys Tyr Gly Val Thr Thr Asp Pro Thr Gly Ala Leu  
145 150 155 160

Arg Lys Asp Pro Arg Ile Ser Ala Leu Met Gly Ala Glu Leu Ile Lys  
165 170 175

Glu Asn Met Asn Ile Leu Arg Pro Val Leu Lys Arg Glu Pro Thr Asp  
180 185 190

Thr Asp Leu Tyr Leu Ala His Phe Phe Gly Pro Gly Val Ala Arg Arg  
195 200 205

Phe Leu Thr Thr Gly Gln Asn Glu Leu Ala Ala Thr His Phe Pro Lys  
210 215 220

Glu Ala Gln Ala Asn Pro Thr Ile Phe Tyr Asn Lys Asp Gly Ser Pro  
225 230 235 240

Lys Thr Ile Gln Glu Val Tyr Asn Leu Met Asp Gly Lys Val Ala Ala  
245 250 255

His Arg Lys

<210> 50

<211> 6

<212> PRT

<213> artificial

<220>

<223> synthetic sequence

<400> 50

Lys Arg Lys Lys Arg Lys  
1 5

<210> 51

<211> 5

<212> PRT

<213> artificial

<220>

<223> synethtic sequence

<220>

<221> misc\_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 51

Lys Arg Xaa Lys Arg  
1 5

<210> 52

<211> 5

<212> PRT

<213> artificial

<220>

<223> synthetic sequence

<400> 52

Lys Arg Ser Lys Arg  
1 5

<210> 53

<211> 5

<212> PRT

<213> artificial

<220>

<223> synthetic sequence

<400> 53

Lys Arg Gly Ser Gly  
1 5

<210> 54

<211> 9

<212> PRT

<213> artificial

<220>

<223> synthetic sequence

<400> 54

Lys Arg Lys Lys Arg Lys Lys Arg Lys  
1 5

<210> 55

<211> 9

<212> PRT

<213> artificial

<220>

<223> synthetic sequence

<400> 55

Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg  
1 5

<210> 56

<211> 8

<212> PRT

<213> artificial

<220>

<223> synthetic sequence

<400> 56

Lys Lys Lys Lys Lys Lys Lys Lys  
1 5

<210> 57

<211> 10

<212> PRT

<213> artificial

<220>

<223> synthetic sequence

<400> 57

Lys Arg Lys Lys Arg Lys Lys Arg Lys Lys  
1 5 10

<210> 58

<211> 12

<212> PRT

<213> artificial

<220>

<223> synthetic sequence

<400> 58

Lys Arg Lys Lys Arg Lys Lys Arg Lys Lys Arg Lys  
1 5 10

<210> 59

<211> 14



<212> PRT  
<213> artificial

<220>  
<223> synthetic sequence

<400> 59

Lys Arg Lys Lys Arg Lys Lys Arg Lys Lys Arg Lys Lys Arg  
1 5 10

<210> 60  
<211> 16  
<212> PRT  
<213> artificial

<220>  
<223> synthetic sequence

<400> 60

Lys Lys Lys Lys Lys Lys Lys Lys Lys Lys Lys Lys Lys Lys Lys  
1 5 10 15

<210> 61  
<211> 18  
<212> PRT  
<213> artificial

<220>  
<223> synthetic sequence

<400> 61

Lys Arg Lys Lys Arg Lys Lys Arg Lys Lys Arg Lys Lys Arg Lys Lys  
1 5 10 15

Arg Lys

<210> 62  
<211> 19  
<212> PRT  
<213> artificial

<220>  
<223> synthetic sequence

<400> 62

Lys Arg Lys Lys Arg Lys Lys Arg Lys Lys Arg Lys Lys Arg Lys Lys  
1 5 10 15

Arg Lys Lys

<210> 63  
<211> 19

<212> PRT  
<213> artificial

<220>  
<223> synthetic sequence

<400> 63

Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg  
1 5 10 15

Arg Arg Arg

<210> 64  
<211> 19  
<212> PRT  
<213> artificial

<220>  
<223> synthetic sequence

<400> 64

Lys Lys Lys Lys Lys Lys Lys Lys Lys Lys Lys Lys Lys Lys Lys Lys  
1 5 10 15

Lys Lys Lys

<210> 65  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> artificial

<220>  
<223> synthetic sequence

<400> 65

Lys Arg Lys Lys Arg Lys Lys Arg Lys Arg Ser Lys Arg Lys Lys Arg  
1 5 10 15

Lys Lys Arg Lys  
20

<210> 66  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> artificial

<220>  
<223> synthetic sequence

<400> 66

Lys Arg Lys Lys Arg Lys Lys Arg Lys Arg Ser Lys Arg Lys Lys Arg  
1 5 10 15

Lys Lys Arg Lys Lys  
20

<210> 67  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> artificial

<220>  
<223> synthetic sequence

<400> 67

Lys Arg Lys Lys Arg Lys Lys Arg Lys Lys Arg Lys Lys Arg Lys Lys  
1 5 10 15

Arg Lys Lys Arg Lys  
20

<210> 68  
<211> 22  
<212> PRT  
<213> artificial

<220>  
<223> synthetic sequence

<400> 68

Lys Arg Lys Lys Arg Lys Lys Arg Lys Arg Gly Ser Gly Lys Arg Lys  
1 5 10 15

Lys Arg Lys Lys Arg Lys  
20

<210> 69  
<211> 24  
<212> PRT  
<213> artificial

<220>  
<223> synthetic sequence

<400> 69

Lys Arg Lys Lys Arg Lys Lys Arg Lys Arg Gly Ser Gly Ser Gly Lys  
1 5 10 15

Arg Lys Lys Arg Lys Lys Arg Lys  
20

<210> 70  
<211> 25  
<212> PRT  
<213> artificial

<220>

<223> synthetic sequence

<400> 70

Lys Arg Lys Lys Arg Lys Lys Arg Lys Lys Arg Lys Lys Arg Lys Lys  
1 5 10 15

Arg Lys Lys Arg Lys Lys Arg Lys Lys  
20 25

<210> 71

<211> 31

<212> PRT

<213> artificial

<220>

<223> synthetic sequence

<400> 71

Lys Arg Lys Lys Arg Lys Lys Arg Lys Arg Ser Lys Arg Lys Lys Arg  
1 5 10 15

Lys Lys Arg Lys Arg Ser Lys Arg Lys Lys Arg Lys Lys Arg Lys  
20 25 30

<210> 72

<211> 38

<212> PRT

<213> artificial

<220>

<223> synthetic sequence

<400> 72

Lys Arg Lys Lys Arg Lys Lys Arg Lys Arg Gly Ser Gly Ser Gly Lys  
1 5 10 15

Arg Lys Lys Arg Lys Lys Arg Lys Gly Ser Gly Ser Gly Lys Arg Lys  
20 25 30

Lys Arg Lys Lys Arg Lys  
35

<210> 73

<211> 39

<212> PRT

<213> artificial

<220>

<223> synthetic sequence

<400> 73

Lys Arg Lys Lys Arg Lys Lys Arg Lys Lys Arg Lys Lys Arg Lys Lys  
1 5 10 15

Arg Lys Lys Arg Lys Lys Arg Lys Lys Arg Lys Lys Arg Lys Lys Arg  
20 25 30

Lys Lys Arg Lys Lys Arg Lys  
35

<210> 74  
<211> 42  
<212> PRT  
<213> artificial

<220>  
<223> synthetic sequence

<400> 74

Lys Arg Lys Lys Arg Lys Lys Arg Lys Arg Ser Lys Arg Lys Lys Arg  
1 5 10 15

Lys Lys Arg Lys Arg Ser Lys Arg Lys Lys Arg Lys Lys Arg Lys Arg  
20 25 30

Ser Lys Arg Lys Lys Arg Lys Lys Arg Lys  
35 40

<210> 75  
<211> 37  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens

<400> 75

Leu Leu Gly Asp Phe Phe Arg Lys Ser Lys Glu Lys Ile Gly Lys Glu  
1 5 10 15

Phe Lys Arg Ile Val Gln Arg Ile Lys Asp Phe Leu Arg Asn Leu Val  
20 25 30

Pro Arg Thr Glu Ser  
35

<210> 76  
<211> 29  
<212> PRT  
<213> unknown

<220>  
<223> SMAP-29 sheep

<400> 76

Arg Gly Leu Arg Arg Leu Gly Arg Lys Ile Ala His Gly Val Lys Lys

1 5 10 15

Tyr Gly Pro Thr Val Leu Arg Ile Ile Arg Ile Ala Gly  
20 25

<210> 77  
<211> 13  
<212> PRT  
<213> unknown

<220>  
<223> Indolicidine bovine

<400> 77

Ile Leu Pro Trp Lys Trp Pro Trp Trp Pro Trp Arg Arg  
1 5 10

<210> 78  
<211> 18  
<212> PRT  
<213> unknown

<220>  
<223> Protegrin Porcine

<400> 78

Arg Gly Gly Arg Leu Cys Tyr Cys Arg Arg Arg Phe Cys Val Cys Val  
1 5 10 15

Gly Arg

<210> 79  
<211> 31  
<212> PRT  
<213> unknown

<220>  
<223> Cecropin P1 Mammal (pig)

<400> 79

Ser Trp Leu Ser Lys Thr Ala Lys Lys Leu Glu Asn Ser Ala Lys Lys  
1 5 10 15

Arg Ile Ser Glu Gly Ile Ala Ile Ala Ile Gln Gly Gly Pro Arg  
20 25 30

<210> 80  
<211> 23  
<212> PRT  
<213> unknown

<220>  
<223> Magainin frog

<400> 80

Gly Ile Gly Lys Phe Leu His Ser Ala Lys Lys Phe Gly Lys Ala Phe  
1 5 10 15

Val Gly Glu Ile Met Asn Ser  
20

<210> 81

<211> 25

<212> PRT

<213> unknown

<220>

<223> Pleurocidin fish

<400> 81

Gly Trp Gly Ser Phe Phe Lys Lys Ala Ala His Val Gly Lys His Val  
1 5 10 15

Gly Lys Ala Ala Leu Thr His Tyr Leu  
20 25

<210> 82

<211> 36

<212> PRT

<213> Aedes aegypti

<400> 82

Gly Gly Leu Lys Lys Leu Gly Lys Lys Leu Glu Gly Ala Gly Lys Arg  
1 5 10 15

Val Phe Asn Ala Ala Glu Lys Ala Leu Pro Val Val Ala Gly Ala Lys  
20 25 30

Ala Leu Arg Lys  
35

<210> 83

<211> 40

<212> PRT

<213> Drosophila melanogaster

<400> 83

Gly Trp Leu Lys Lys Ile Gly Lys Lys Ile Glu Arg Val Gly Gln His  
1 5 10 15

Thr Arg Asp Ala Thr Ile Gln Gly Leu Gly Ile Pro Gln Gln Ala Ala  
20 25 30

Asn Val Ala Ala Thr Ala Arg Gly

35

40

<210> 84  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> unknown

<220>  
<223> Buforin II vertebrate

<400> 84

Thr Arg Ser Ser Arg Ala Gly Leu Gln Phe Pro Val Gly Arg Val His  
1 5 10 15

Arg Leu Leu Arg Lys  
20

<210> 85  
<211> 39  
<212> PRT  
<213> unknown

<220>  
<223> Sarcotoxin IA Fly

<400> 85

Gly Trp Leu Lys Lys Ile Gly Lys Lys Ile Glu Arg Val Gly Gln His  
1 5 10 15

Thr Arg Asp Ala Thr Ile Gln Gly Leu Gly Ile Ala Gln Gln Ala Ala  
20 25 30

Asn Val Ala Ala Thr Ala Arg  
35

<210> 86  
<211> 17  
<212> PRT  
<213> Apis mellifera

<400> 86

Ala Asn Arg Pro Val Tyr Ile Pro Pro Pro Arg Pro Pro His Pro Arg  
1 5 10 15

Leu

<210> 87  
<211> 24  
<212> PRT  
<213> unknown

<220>



<223> Ascaphine 5 Frog

<400> 87

Gly Ile Lys Asp Trp Ile Lys Gly Ala Ala Lys Lys Leu Ile Lys Thr  
1 5 10 15

Val Ala Ser His Ile Ala Asn Gln  
20

<210> 88

<211> 22

<212> PRT

<213> unknown

<220>

<223> Nigrocine 2 Frog

<400> 88

Gly Leu Leu Ser Lys Val Leu Gly Val Gly Lys Lys Val Leu Cys Gly  
1 5 10 15

Val Ser Gly Leu Val Cys  
20

<210> 89

<211> 24

<212> PRT

<213> unknown

<220>

<223> Pseudin 1 Rana Frog

<400> 89

Gly Leu Asn Thr Leu Lys Lys Val Phe Gln Gly Leu His Glu Ala Ile  
1 5 10 15

Lys Leu Ile Asn Asn His Val Gln  
20

<210> 90

<211> 18

<212> PRT

<213> unknown

<220>

<223> Ranalexin Frog

<400> 90

Phe Leu Gly Gly Leu Ile Val Pro Ala Met Ile Cys Ala Val Thr Lys  
1 5 10 15

Lys Cys

<210> 91  
<211> 26  
<212> PRT  
<213> unknown

<220>  
<223> Melittin bee

<400> 91

Gly Ile Gly Ala Val Leu Lys Val Leu Thr Thr Gly Leu Pro Ala Leu  
1 5 10 15

Ile Ser Trp Ile Lys Arg Lys Arg Gln Gln  
20 25

<210> 92  
<211> 25  
<212> PRT  
<213> unknown

<220>  
<223> Lycotoxin 1 Spider

<400> 92

Ile Trp Leu Thr Ala Leu Lys Phe Leu Gly Lys His Ala Ala Lys Lys  
1 5 10 15

Leu Ala Lys Gln Gln Leu Ser Lys Leu  
20 25

<210> 93  
<211> 19  
<212> PRT  
<213> unknown

<220>  
<223> Parasin 1 Fish

<400> 93

Lys Gly Arg Gly Lys Gln Gly Gly Lys Val Arg Ala Lys Ala Lys Thr  
1 5 10 15

Arg Ser Ser

<210> 94  
<211> 39  
<212> PRT  
<213> unknown

<220>  
<223> Buforin I Toad

<400> 94

Ala Gly Arg Gly Lys Gln Gly Gly Lys Val Arg Ala Lys Ala Lys Thr  
1 5 10 15

Arg Ser Ser Arg Ala Gly Leu Gln Phe Pro Val Gly Arg Val His Arg  
20 25 30

Leu Leu Arg Lys Gly Asn Tyr  
35

<210> 95

<211> 34

<212> PRT

<213> unknown

<220>

<223> Dermaseptin 1 Frog

<400> 95

Ala Leu Trp Lys Thr Met Leu Lys Lys Leu Gly Thr Met Ala Leu His  
1 5 10 15

Ala Gly Lys Ala Ala Leu Gly Ala Ala Ala Asp Thr Ile Ser Gln Gly  
20 25 30

Thr Gln

<210> 96

<211> 12

<212> PRT

<213> unknown

<220>

<223> Bactenecin 1 Cow

<400> 96

Arg Leu Cys Arg Ile Val Val Ile Arg Val Cys Arg  
1 5 10

<210> 97

<211> 21

<212> PRT

<213> unknown

<220>

<223> Thanatin Insect

<400> 97

Gly Ser Lys Lys Pro Val Pro Ile Ile Tyr Cys Asn Arg Arg Thr Gly  
1 5 10 15

Lys Cys Gln Arg Met  
20

<210> 98  
<211> 19  
<212> PRT  
<213> unknown

<220>  
<223> Brevinin 1T Rana frogs

<400> 98

Val Asn Pro Ile Ile Leu Gly Val Leu Pro Lys Val Cys Leu Ile Thr  
1 5 10 15

Lys Lys Cys

<210> 99  
<211> 26  
<212> PRT  
<213> unknown

<220>  
<223> Ranateurin 1 Rana frog

<400> 99

Ser Met Leu Ser Val Leu Lys Asn Leu Gly Lys Val Gly Leu Gly Phe  
1 5 10 15

Val Ala Cys Lys Ile Asn Ile Lys Gln Cys  
20 25

<210> 100  
<211> 46  
<212> PRT  
<213> unknown

<220>  
<223> Esculentin 1 Rana frogs

<400> 100

Gly Ile Phe Ser Lys Leu Gly Arg Lys Lys Ile Lys Asn Leu Leu Ile  
1 5 10 15

Ser Gly Leu Lys Asn Val Gly Lys Glu Val Gly Met Asp Val Val Arg  
20 25 30

Thr Gly Ile Lys Ile Ala Gly Cys Lys Ile Lys Gly Glu Cys  
35 40 45

<210> 101  
<211> 17

<212> PRT  
<213> Limulus polyphemus

<400> 101

Arg Trp Cys Phe Arg Val Cys Tyr Arg Gly Ile Cys Tyr Arg Lys Cys  
1 5 10 15

Arg

<210> 102  
<211> 25  
<212> PRT  
<213> unknown

<220>  
<223> Androctonin Scorpion

<400> 102

Arg Ser Val Cys Arg Gln Ile Lys Ile Cys Arg Arg Arg Gly Gly Cys  
1 5 10 15

Tyr Tyr Lys Cys Thr Asn Arg Pro Tyr  
20 25

<210> 103  
<211> 30  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens

<400> 103

Asp Cys Tyr Cys Arg Ile Pro Ala Cys Ile Ala Gly Glu Arg Arg Tyr  
1 5 10 15

Gly Thr Cys Ile Tyr Gln Gly Arg Leu Trp Ala Phe Cys Cys  
20 25 30

<210> 104  
<211> 38  
<212> PRT  
<213> unknown

<220>  
<223> beta-defensin cow

<400> 104

Asn Pro Val Ser Cys Val Arg Asn Lys Gly Ile Cys Val Pro Ile Arg  
1 5 10 15

Cys Pro Gly Ser Met Lys Gln Ile Gly Thr Cys Val Gly Arg Ala Val  
20 25 30

Lys Cys Cys Arg Lys Lys  
35

<210> 105  
<211> 18  
<212> PRT  
<213> unknown

<220>  
<223> theta-defensin monkey

<400> 105

Gly Phe Cys Arg Cys Leu Cys Arg Arg Gly Val Cys Arg Cys Ile Cys  
1 5 10 15

Thr Arg

<210> 106  
<211> 40  
<212> PRT  
<213> unknown

<220>  
<223> defensin (sapecin A) insect

<400> 106

Ala Thr Cys Asp Leu Leu Ser Gly Thr Gly Ile Asn His Ser Ala Cys  
1 5 10 15

Ala Ala His Cys Leu Leu Arg Gly Asn Arg Gly Gly Tyr Cys Asn Gly  
20 25 30

Lys Ala Val Cys Val Cys Arg Asn  
35 40

<210> 107  
<211> 46  
<212> PRT  
<213> unknown

<220>  
<223> Thionin (crambin) plant

<400> 107

Thr Thr Cys Cys Pro Ser Ile Val Ala Arg Ser Asn Phe Asn Val Cys  
1 5 10 15

Arg Ile Pro Gly Thr Pro Glu Ala Ile Cys Ala Thr Tyr Thr Gly Cys  
20 25 30

Ile Ile Ile Pro Gly Ala Thr Cys Pro Gly Asp Tyr Ala Asn  
35 40 45

<210> 108  
<211> 50  
<212> PRT  
<213> unknown

<220>  
<223> defensin from radish

<400> 108

Gln Lys Leu Cys Gln Arg Pro Ser Gly Thr Trp Ser Gly Val Cys Gly  
1 5 10 15

Asn Asn Asn Ala Cys Lys Asn Gln Cys Ile Arg Leu Glu Lys Ala Arg  
20 25 30

His Gly Ser Cys Asn Tyr Val Phe Pro Ala His Cys Ile Cys Tyr Phe  
35 40 45

Pro Cys  
50

<210> 109  
<211> 44  
<212> PRT  
<213> Drosophila melanogaster

<400> 109

Asp Cys Leu Ser Gly Arg Tyr Lys Gly Pro Cys Ala Val Trp Asp Asn  
1 5 10 15

Glu Thr Cys Arg Arg Val Cys Lys Glu Glu Gly Arg Ser Ser Gly His  
20 25 30

Cys Ser Pro Ser Leu Lys Cys Trp Cys Glu Gly Cys  
35 40

<210> 110  
<211> 25  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens

<400> 110

Asp Thr His Phe Pro Ile Cys Ile Phe Cys Cys Gly Cys Cys His Arg  
1 5 10 15

Ser Lys Cys Gly Met Cys Cys Lys Thr  
20 25

<210> 111  
<211> 44

<212> PRT  
<213> unknown

<220>  
<223> Bac 5 Cow

<400> 111

Arg Phe Arg Pro Pro Ile Arg Arg Pro Pro Ile Arg Pro Pro Phe Tyr  
1 5 10 15

Pro Pro Phe Arg Pro Pro Ile Arg Pro Pro Ile Phe Pro Pro Ile Arg  
20 25 30

Pro Pro Phe Arg Pro Pro Leu Gly Arg Pro Phe Pro  
35 40

<210> 112  
<211> 39  
<212> PRT  
<213> unknown

<220>  
<223> PR-39 Pig

<400> 112

Arg Arg Arg Pro Arg Pro Pro Tyr Leu Pro Arg Pro Arg Pro Pro Pro  
1 5 10 15

Phe Phe Pro Pro Arg Leu Pro Pro Arg Ile Pro Pro Gly Phe Pro Pro  
20 25 30

Arg Phe Pro Pro Arg Phe Pro  
35

<210> 113  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> unknown

<220>  
<223> Pyrrhocoricin Insect

<400> 113

Val Asp Lys Gly Ser Tyr Leu Pro Arg Pro Thr Pro Pro Arg Pro Ile  
1 5 10 15

Tyr Asn Arg Asn  
20

<210> 114  
<211> 24  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens



<400> 114

Asp Ser His Ala Lys Arg His His Gly Tyr Lys Arg Lys Phe His Glu  
1 5 10 15

Lys His His Ser His Arg Gly Tyr  
20

<210> 115

<211> 34

<212> PRT

<213> Limulus polyphemus

<400> 115

Gly Phe Lys Leu Lys Gly Met Ala Arg Ile Ser Cys Leu Pro Asn Gly  
1 5 10 15

Gln Trp Ser Asn Phe Pro Pro Lys Cys Ile Arg Glu Cys Ala Met Val  
20 25 30

Ser Ser

<210> 116

<211> 18

<212> PRT

<213> artificial

<220>

<223> synthetic sequence

<400> 116

Gly Phe Phe Ile Pro Ala Val Ile Leu Pro Ser Ile Ala Phe Leu Ile  
1 5 10 15

Val Pro

<210> 117

<211> 5

<212> PRT

<213> artificial

<220>

<223> synthetic sequence

<400> 117

Phe Phe Val Ala Pro  
1 5

<210> 118

<211> 13

<212> PRT  
<213> unknown

<220>  
<223> alpha4-helix of T4 lysozyme

<400> 118

Pro Asn Arg Ala Lys Arg Val Ile Thr Thr Phe Arg Thr  
1 5 10

<210> 119  
<211> 27  
<212> PRT  
<213> artificial

<220>  
<223> synthetic sequence

<400> 119

Lys Arg Trp Val Lys Arg Val Lys Arg Val Lys Arg Trp Val Lys Arg  
1 5 10 15

Val Val Arg Val Val Lys Arg Trp Val Lys Arg  
20 25

<210> 120  
<211> 25  
<212> PRT  
<213> artificial

<220>  
<223> synthetic sequence

<400> 120

Gly Lys Pro Gly Trp Leu Ile Lys Lys Ala Leu Val Phe Lys Lys Leu  
1 5 10 15

Ile Arg Arg Pro Leu Lys Arg Leu Ala  
20 25

<210> 121  
<211> 291  
<212> PRT  
<213> artificial sequence

<220>  
<223> mutated KZ144 with C14S and C50S plus SMAP-29

<400> 121

Met Arg Gly Leu Arg Arg Leu Gly Arg Lys Ile Ala His Gly Val Lys  
1 5 10 15

Lys Tyr Gly Pro Thr Val Leu Arg Ile Ile Arg Ile Ala Gly Gly Ser  
20 25 30

Lys Val Leu Arg Lys Gly Asp Arg Gly Asp Glu Val Ser Gln Leu Gln  
 35 40 45

Thr Leu Leu Asn Leu Cys Gly Tyr Asp Val Gly Lys Pro Asp Gly Ile  
 50 55 60

Phe Gly Asn Asn Thr Phe Asn Gln Val Val Lys Phe Gln Lys Asp Asn  
 65 70 75 80

Ser Leu Asp Ser Asp Gly Ile Val Gly Lys Asn Thr Trp Ala Glu Leu  
 85 90 95

Phe Ser Lys Tyr Ser Pro Pro Ile Pro Tyr Lys Thr Ile Pro Met Pro  
 100 105 110

Thr Ala Asn Lys Ser Arg Ala Ala Ala Thr Pro Val Met Asn Ala Val  
 115 120 125

Glu Asn Ala Thr Gly Val Arg Ser Gln Leu Leu Leu Thr Phe Ala Ser  
 130 135 140

Ile Glu Ser Ala Phe Asp Tyr Glu Ile Lys Ala Lys Thr Ser Ser Ala  
 145 150 155 160

Thr Gly Trp Phe Gln Phe Leu Thr Gly Thr Trp Lys Thr Met Ile Glu  
 165 170 175

Asn Tyr Gly Met Lys Tyr Gly Val Leu Thr Asp Pro Thr Gly Ala Leu  
 180 185 190

Arg Lys Asp Pro Arg Ile Ser Ala Leu Met Gly Ala Glu Leu Ile Lys  
 195 200 205

Glu Asn Met Asn Ile Leu Arg Pro Val Leu Lys Arg Glu Pro Thr Asp  
 210 215 220

Thr Asp Leu Tyr Leu Ala His Phe Phe Gly Pro Gly Ala Ala Arg Arg  
 225 230 235 240

Phe Leu Thr Thr Gly Gln Asn Glu Leu Ala Ala Thr His Phe Pro Lys  
 245 250 255

Glu Ala Gln Ala Asn Pro Ser Ile Phe Tyr Asn Lys Asp Gly Ser Pro  
 260 265 270

Lys Thr Ile Gln Glu Val Tyr Asn Leu Met Asp Gly Lys Val Ala Ala  
 275 280 285

His Arg Lys  
290

<210> 122  
<211> 291  
<212> PRT  
<213> artificial sequence

<220>  
<223> mutated KZ144 with T82I, A206V and S232 plus SMAP-29

<400> 122

Met Arg Gly Leu Arg Arg Leu Gly Arg Lys Ile Ala His Gly Val Lys  
1 5 10 15

Lys Tyr Gly Pro Thr Val Leu Arg Ile Ile Arg Ile Ala Gly Gly Ser  
20 25 30

Lys Val Leu Arg Lys Gly Asp Arg Gly Asp Glu Val Cys Gln Leu Gln  
35 40 45

Thr Leu Leu Asn Leu Cys Gly Tyr Asp Val Gly Lys Pro Asp Gly Ile  
50 55 60

Phe Gly Asn Asn Thr Phe Asn Gln Val Val Lys Phe Gln Lys Asp Asn  
65 70 75 80

Cys Leu Asp Ser Asp Gly Ile Val Gly Lys Asn Thr Trp Ala Glu Leu  
85 90 95

Phe Ser Lys Tyr Ser Pro Pro Ile Pro Tyr Lys Thr Ile Pro Met Pro  
100 105 110

Ile Ala Asn Lys Ser Arg Ala Ala Ala Thr Pro Val Met Asn Ala Val  
115 120 125

Glu Asn Ala Thr Gly Val Arg Ser Gln Leu Leu Leu Thr Phe Ala Ser  
130 135 140

Ile Glu Ser Ala Phe Asp Tyr Glu Ile Lys Ala Lys Thr Ser Ser Ala  
145 150 155 160

Thr Gly Trp Phe Gln Phe Leu Thr Gly Thr Trp Lys Thr Met Ile Glu  
165 170 175

Asn Tyr Gly Met Lys Tyr Gly Val Leu Thr Asp Pro Thr Gly Ala Leu  
180 185 190

Arg Lys Asp Pro Arg Ile Ser Ala Leu Met Gly Ala Glu Leu Ile Lys  
195 200 205

Glu Asn Met Asn Ile Leu Arg Pro Val Leu Lys Arg Glu Pro Thr Asp  
210 215 220

Thr Asp Leu Tyr Leu Ala His Phe Phe Gly Pro Gly Val Ala Arg Arg  
225 230 235 240

Phe Leu Thr Thr Gly Gln Asn Glu Leu Ala Ala Thr His Phe Pro Lys  
245 250 255

Glu Ala Gln Ala Asn Pro Thr Ile Phe Tyr Asn Lys Asp Gly Ser Pro  
260 265 270

Lys Thr Ile Gln Glu Val Tyr Asn Leu Met Asp Gly Lys Val Ala Ala  
275 280 285

His Arg Lys  
290

<210> 123  
<211> 291  
<212> PRT  
<213> artificial sequence

<220>  
<223> mutated KZ144 with T82I, A206V, S232T, I122M and A160T plus  
SMAP-29

<400> 123

Met Arg Gly Leu Arg Arg Leu Gly Arg Lys Ile Ala His Gly Val Lys  
1 5 10 15

Lys Tyr Gly Pro Thr Val Leu Arg Ile Ile Arg Ile Ala Gly Gly Ser  
20 25 30

Lys Val Leu Arg Lys Gly Asp Arg Gly Asp Glu Val Cys Gln Leu Gln  
35 40 45

Thr Leu Leu Asn Leu Cys Gly Tyr Asp Val Gly Lys Pro Asp Gly Ile  
50 55 60

Phe Gly Asn Asn Thr Phe Asn Gln Val Val Lys Phe Gln Lys Asp Asn  
65 70 75 80

Cys Leu Asp Ser Asp Gly Ile Val Gly Lys Asn Thr Trp Ala Glu Leu  
85 90 95

Phe Ser Lys Tyr Ser Pro Pro Ile Pro Tyr Lys Thr Ile Pro Met Pro

100

105

110

Ile Ala Asn Lys Ser Arg Ala Ala Ala Thr Pro Val Met Asn Ala Val  
115 120 125

Glu Asn Ala Thr Gly Val Arg Ser Gln Leu Leu Leu Thr Phe Ala Ser  
130 135 140

Ile Glu Ser Ala Phe Asp Tyr Glu Met Lys Ala Lys Thr Ser Ser Ala  
145 150 155 160

Thr Gly Trp Phe Gln Phe Leu Thr Gly Thr Trp Lys Thr Met Ile Glu  
165 170 175

Asn Tyr Gly Met Lys Tyr Gly Val Leu Thr Asp Pro Thr Gly Thr Leu  
180 185 190

Arg Lys Asp Pro Arg Ile Ser Ala Leu Met Gly Ala Glu Leu Ile Lys  
195 200 205

Glu Asn Met Asn Ile Leu Arg Pro Val Leu Lys Arg Glu Pro Thr Asp  
210 215 220

Thr Asp Leu Tyr Leu Ala His Phe Phe Gly Pro Gly Val Ala Arg Arg  
225 230 235 240

Phe Leu Thr Thr Gly Gln Asn Glu Leu Ala Ala Thr His Phe Pro Lys  
245 250 255

Glu Ala Gln Ala Asn Pro Thr Ile Phe Tyr Asn Lys Asp Gly Ser Pro  
260 265 270

Lys Thr Ile Gln Glu Val Tyr Asn Leu Met Asp Gly Lys Val Ala Ala  
275 280 285

His Arg Lys  
290

<210> 124  
<211> 291  
<212> PRT  
<213> artificial sequence

<220>  
<223> mutated KZ144 with C14S, C50S, I122M and A160T plus SMAP-29

<400> 124

Met Arg Gly Leu Arg Arg Leu Gly Arg Lys Ile Ala His Gly Val Lys  
1 5 10 15

Lys Tyr Gly Pro Thr Val Leu Arg Ile Ile Arg Ile Ala Gly Gly Ser  
 20 25 30

Lys Val Leu Arg Lys Gly Asp Arg Gly Asp Glu Val Ser Gln Leu Gln  
 35 40 45

Thr Leu Leu Asn Leu Cys Gly Tyr Asp Val Gly Lys Pro Asp Gly Ile  
 50 55 60

Phe Gly Asn Asn Thr Phe Asn Gln Val Val Lys Phe Gln Lys Asp Asn  
 65 70 75 80

Ser Leu Asp Ser Asp Gly Ile Val Gly Lys Asn Thr Trp Ala Glu Leu  
 85 90 95

Phe Ser Lys Tyr Ser Pro Pro Ile Pro Tyr Lys Thr Ile Pro Met Pro  
 100 105 110

Thr Ala Asn Lys Ser Arg Ala Ala Ala Thr Pro Val Met Asn Ala Val  
 115 120 125

Glu Asn Ala Thr Gly Val Arg Ser Gln Leu Leu Leu Thr Phe Ala Ser  
 130 135 140

Ile Glu Ser Ala Phe Asp Tyr Glu Met Lys Ala Lys Thr Ser Ser Ala  
 145 150 155 160

Thr Gly Trp Phe Gln Phe Leu Thr Gly Thr Trp Lys Thr Met Ile Glu  
 165 170 175

Asn Tyr Gly Met Lys Tyr Gly Val Leu Thr Asp Pro Thr Gly Thr Leu  
 180 185 190

Arg Lys Asp Pro Arg Ile Ser Ala Leu Met Gly Ala Glu Leu Ile Lys  
 195 200 205

Glu Asn Met Asn Ile Leu Arg Pro Val Leu Lys Arg Glu Pro Thr Asp  
 210 215 220

Thr Asp Leu Tyr Leu Ala His Phe Phe Gly Pro Gly Ala Ala Arg Arg  
 225 230 235 240

Phe Leu Thr Thr Gly Gln Asn Glu Leu Ala Ala Thr His Phe Pro Lys  
 245 250 255

Glu Ala Gln Ala Asn Pro Ser Ile Phe Tyr Asn Lys Asp Gly Ser Pro  
 260 265 270

Lys Thr Ile Gln Glu Val Tyr Asn Leu Met Asp Gly Lys Val Ala Ala  
275 280 285

His Arg Lys  
290

<210> 125  
<211> 291  
<212> PRT  
<213> artificial sequence

<220>  
<223> mutated KZ144 with C14S, C23S and C50S plus SMAP-29

<400> 125

Met Arg Gly Leu Arg Arg Leu Gly Arg Lys Ile Ala His Gly Val Lys  
1 5 10 15

Lys Tyr Gly Pro Thr Val Leu Arg Ile Ile Arg Ile Ala Gly Gly Ser  
20 25 30

Lys Val Leu Arg Lys Gly Asp Arg Gly Asp Glu Val Ser Gln Leu Gln  
35 40 45

Thr Leu Leu Asn Leu Ser Gly Tyr Asp Val Gly Lys Pro Asp Gly Ile  
50 55 60

Phe Gly Asn Asn Thr Phe Asn Gln Val Val Lys Phe Gln Lys Asp Asn  
65 70 75 80

Ser Leu Asp Ser Asp Gly Ile Val Gly Lys Asn Thr Trp Ala Glu Leu  
85 90 95

Phe Ser Lys Tyr Ser Pro Pro Ile Pro Tyr Lys Thr Ile Pro Met Pro  
100 105 110

Thr Ala Asn Lys Ser Arg Ala Ala Ala Thr Pro Val Met Asn Ala Val  
115 120 125

Glu Asn Ala Thr Gly Val Arg Ser Gln Leu Leu Leu Thr Phe Ala Ser  
130 135 140

Ile Glu Ser Ala Phe Asp Tyr Glu Ile Lys Ala Lys Thr Ser Ser Ala  
145 150 155 160

Thr Gly Trp Phe Gln Phe Leu Thr Gly Thr Trp Lys Thr Met Ile Glu  
165 170 175

Asn Tyr Gly Met Lys Tyr Gly Val Leu Thr Asp Pro Thr Gly Ala Leu



180

185

190

Arg Lys Asp Pro Arg Ile Ser Ala Leu Met Gly Ala Glu Leu Ile Lys  
195 200 205

Glu Asn Met Asn Ile Leu Arg Pro Val Leu Lys Arg Glu Pro Thr Asp  
210 215 220

Thr Asp Leu Tyr Leu Ala His Phe Phe Gly Pro Gly Ala Ala Arg Arg  
225 230 235 240

Phe Leu Thr Thr Gly Gln Asn Glu Leu Ala Ala Thr His Phe Pro Lys  
245 250 255

Glu Ala Gln Ala Asn Pro Ser Ile Phe Tyr Asn Lys Asp Gly Ser Pro  
260 265 270

Lys Thr Ile Gln Glu Val Tyr Asn Leu Met Asp Gly Lys Val Ala Ala  
275 280 285

His Arg Lys  
290

<210> 126  
<211> 291  
<212> PRT  
<213> artificial sequence

<220>  
<223> mutated KZ144 with T82I, A206V, S232T, I122M, A160T, C14S and  
C50S plus SMAP-29

<400> 126

Met Arg Gly Leu Arg Arg Leu Gly Arg Lys Ile Ala His Gly Val Lys  
1 5 10 15

Lys Tyr Gly Pro Thr Val Leu Arg Ile Ile Arg Ile Ala Gly Gly Ser  
20 25 30

Lys Val Leu Arg Lys Gly Asp Arg Gly Asp Glu Val Ser Gln Leu Gln  
35 40 45

Thr Leu Leu Asn Leu Cys Gly Tyr Asp Val Gly Lys Pro Asp Gly Ile  
50 55 60

Phe Gly Asn Asn Thr Phe Asn Gln Val Val Lys Phe Gln Lys Asp Asn  
65 70 75 80

Ser Leu Asp Ser Asp Gly Ile Val Gly Lys Asn Thr Trp Ala Glu Leu  
85 90 95

Phe Ser Lys Tyr Ser Pro Pro Ile Pro Tyr Lys Thr Ile Pro Met Pro  
100 105 110

Ile Ala Asn Lys Ser Arg Ala Ala Ala Thr Pro Val Met Asn Ala Val  
115 120 125

Glu Asn Ala Thr Gly Val Arg Ser Gln Leu Leu Leu Thr Phe Ala Ser  
130 135 140

Ile Glu Ser Ala Phe Asp Tyr Glu Met Lys Ala Lys Thr Ser Ser Ala  
145 150 155 160

Thr Gly Trp Phe Gln Phe Leu Thr Gly Thr Trp Lys Thr Met Ile Glu  
165 170 175

Asn Tyr Gly Met Lys Tyr Gly Val Leu Thr Asp Pro Thr Gly Thr Leu  
180 185 190

Arg Lys Asp Pro Arg Ile Ser Ala Leu Met Gly Ala Glu Leu Ile Lys  
195 200 205

Glu Asn Met Asn Ile Leu Arg Pro Val Leu Lys Arg Glu Pro Thr Asp  
210 215 220

Thr Asp Leu Tyr Leu Ala His Phe Phe Gly Pro Gly Val Ala Arg Arg  
225 230 235 240

Phe Leu Thr Thr Gly Gln Asn Glu Leu Ala Ala Thr His Phe Pro Lys  
245 250 255

Glu Ala Gln Ala Asn Pro Thr Ile Phe Tyr Asn Lys Asp Gly Ser Pro  
260 265 270

Lys Thr Ile Gln Glu Val Tyr Asn Leu Met Asp Gly Lys Val Ala Ala  
275 280 285

His Arg Lys  
290

<210> 127  
<211> 291  
<212> PRT  
<213> artificial sequence

<220>  
<223> mutated KZ144 with T82I, A206N, S232T, I122M, A160T, C14S and  
C50S plus SMAP-29

<400> 127

Met Arg Gly Leu Arg Arg Leu Gly Arg Lys Ile Ala His Gly Val Lys  
 1 5 10 15

Lys Tyr Gly Pro Thr Val Leu Arg Ile Ile Arg Ile Ala Gly Gly Ser  
 20 25 30

Lys Val Leu Arg Lys Gly Asp Arg Gly Asp Glu Val Ser Gln Leu Gln  
 35 40 45

Thr Leu Leu Asn Leu Cys Gly Tyr Asp Val Gly Lys Pro Asp Gly Ile  
 50 55 60

Phe Gly Asn Asn Thr Phe Asn Gln Val Val Lys Phe Gln Lys Asp Asn  
 65 70 75 80

Ser Leu Asp Ser Asp Gly Ile Val Gly Lys Asn Thr Trp Ala Glu Leu  
 85 90 95

Phe Ser Lys Tyr Ser Pro Pro Ile Pro Tyr Lys Thr Ile Pro Met Pro  
 100 105 110

Ile Ala Asn Lys Ser Arg Ala Ala Ala Thr Pro Val Met Asn Ala Val  
 115 120 125

Glu Asn Ala Thr Gly Val Arg Ser Gln Leu Leu Leu Thr Phe Ala Ser  
 130 135 140

Ile Glu Ser Ala Phe Asp Tyr Glu Met Lys Ala Lys Thr Ser Ser Ala  
 145 150 155 160

Thr Gly Trp Phe Gln Phe Leu Thr Gly Thr Trp Lys Thr Met Ile Glu  
 165 170 175

Asn Tyr Gly Met Lys Tyr Gly Val Leu Thr Asp Pro Thr Gly Thr Leu  
 180 185 190

Arg Lys Asp Pro Arg Ile Ser Ala Leu Met Gly Ala Glu Leu Ile Lys  
 195 200 205

Glu Asn Met Asn Ile Leu Arg Pro Val Leu Lys Arg Glu Pro Thr Asp  
 210 215 220

Thr Asp Leu Tyr Leu Ala His Phe Phe Gly Pro Gly Asn Ala Arg Arg  
 225 230 235 240

Phe Leu Thr Thr Gly Gln Asn Glu Leu Ala Ala Thr His Phe Pro Lys  
 245 250 255

Glu Ala Gln Ala Asn Pro Thr Ile Phe Tyr Asn Lys Asp Gly Ser Pro  
260 265 270

Lys Thr Ile Gln Glu Val Tyr Asn Leu Met Asp Gly Lys Val Ala Ala  
275 280 285

His Arg Lys  
290

<210> 128  
<211> 290  
<212> PRT  
<213> artificial sequence

<220>  
<223> mutated KZ144 with C14S and C50S plus SMAP-29 without Met

<400> 128

Arg Gly Leu Arg Arg Leu Gly Arg Lys Ile Ala His Gly Val Lys Lys  
1 5 10 15

Tyr Gly Pro Thr Val Leu Arg Ile Ile Arg Ile Ala Gly Gly Ser Lys  
20 25 30

Val Leu Arg Lys Gly Asp Arg Gly Asp Glu Val Ser Gln Leu Gln Thr  
35 40 45

Leu Leu Asn Leu Cys Gly Tyr Asp Val Gly Lys Pro Asp Gly Ile Phe  
50 55 60

Gly Asn Asn Thr Phe Asn Gln Val Val Lys Phe Gln Lys Asp Asn Ser  
65 70 75 80

Leu Asp Ser Asp Gly Ile Val Gly Lys Asn Thr Trp Ala Glu Leu Phe  
85 90 95

Ser Lys Tyr Ser Pro Pro Ile Pro Tyr Lys Thr Ile Pro Met Pro Thr  
100 105 110

Ala Asn Lys Ser Arg Ala Ala Ala Thr Pro Val Met Asn Ala Val Glu  
115 120 125

Asn Ala Thr Gly Val Arg Ser Gln Leu Leu Leu Thr Phe Ala Ser Ile  
130 135 140

Glu Ser Ala Phe Asp Tyr Glu Ile Lys Ala Lys Thr Ser Ser Ala Thr  
145 150 155 160

Gly Trp Phe Gln Phe Leu Thr Gly Thr Trp Lys Thr Met Ile Glu Asn

165 170 175  
 Tyr Gly Met Lys Tyr Gly Val Leu Thr Asp Pro Thr Gly Ala Leu Arg  
 180 185 190  
 Lys Asp Pro Arg Ile Ser Ala Leu Met Gly Ala Glu Leu Ile Lys Glu  
 195 200 205  
 Asn Met Asn Ile Leu Arg Pro Val Leu Lys Arg Glu Pro Thr Asp Thr  
 210 215 220  
 Asp Leu Tyr Leu Ala His Phe Phe Gly Pro Gly Ala Ala Arg Arg Phe  
 225 230 235 240  
 Leu Thr Thr Gly Gln Asn Glu Leu Ala Ala Thr His Phe Pro Lys Glu  
 245 250 255  
 Ala Gln Ala Asn Pro Ser Ile Phe Tyr Asn Lys Asp Gly Ser Pro Lys  
 260 265 270  
 Thr Ile Gln Glu Val Tyr Asn Leu Met Asp Gly Lys Val Ala Ala His  
 275 280 285  
 Arg Lys  
 290  
 <210> 129  
 <211> 290  
 <212> PRT  
 <213> artificial sequence  
 <220>  
 <223> mutated KZ144 with T82I, A206V and S232 plus SMAP-29 without Met  
 <400> 129  
 Arg Gly Leu Arg Arg Leu Gly Arg Lys Ile Ala His Gly Val Lys Lys  
 1 5 10 15  
 Tyr Gly Pro Thr Val Leu Arg Ile Ile Arg Ile Ala Gly Gly Ser Lys  
 20 25 30  
 Val Leu Arg Lys Gly Asp Arg Gly Asp Glu Val Cys Gln Leu Gln Thr  
 35 40 45  
 Leu Leu Asn Leu Cys Gly Tyr Asp Val Gly Lys Pro Asp Gly Ile Phe  
 50 55 60  
 Gly Asn Asn Thr Phe Asn Gln Val Val Lys Phe Gln Lys Asp Asn Cys  
 65 70 75 80

Leu Asp Ser Asp Gly Ile Val Gly Lys Asn Thr Trp Ala Glu Leu Phe  
85 90 95

Ser Lys Tyr Ser Pro Pro Ile Pro Tyr Lys Thr Ile Pro Met Pro Ile  
100 105 110

Ala Asn Lys Ser Arg Ala Ala Ala Thr Pro Val Met Asn Ala Val Glu  
115 120 125

Asn Ala Thr Gly Val Arg Ser Gln Leu Leu Leu Thr Phe Ala Ser Ile  
130 135 140

Glu Ser Ala Phe Asp Tyr Glu Ile Lys Ala Lys Thr Ser Ser Ala Thr  
145 150 155 160

Gly Trp Phe Gln Phe Leu Thr Gly Thr Trp Lys Thr Met Ile Glu Asn  
165 170 175

Tyr Gly Met Lys Tyr Gly Val Leu Thr Asp Pro Thr Gly Ala Leu Arg  
180 185 190

Lys Asp Pro Arg Ile Ser Ala Leu Met Gly Ala Glu Leu Ile Lys Glu  
195 200 205

Asn Met Asn Ile Leu Arg Pro Val Leu Lys Arg Glu Pro Thr Asp Thr  
210 215 220

Asp Leu Tyr Leu Ala His Phe Phe Gly Pro Gly Val Ala Arg Arg Phe  
225 230 235 240

Leu Thr Thr Gly Gln Asn Glu Leu Ala Ala Thr His Phe Pro Lys Glu  
245 250 255

Ala Gln Ala Asn Pro Thr Ile Phe Tyr Asn Lys Asp Gly Ser Pro Lys  
260 265 270

Thr Ile Gln Glu Val Tyr Asn Leu Met Asp Gly Lys Val Ala Ala His  
275 280 285

Arg Lys  
290

<210> 130  
<211> 290  
<212> PRT  
<213> artificial sequence

<220>  
<223> mutated KZ144 with T82I, A206V, S232T, I122M and A160T plus

SMAP-29 without Met

<400> 130

Arg Gly Leu Arg Arg Leu Gly Arg Lys Ile Ala His Gly Val Lys Lys  
1 5 10 15

Tyr Gly Pro Thr Val Leu Arg Ile Ile Arg Ile Ala Gly Gly Ser Lys  
20 25 30

Val Leu Arg Lys Gly Asp Arg Gly Asp Glu Val Cys Gln Leu Gln Thr  
35 40 45

Leu Leu Asn Leu Cys Gly Tyr Asp Val Gly Lys Pro Asp Gly Ile Phe  
50 55 60

Gly Asn Asn Thr Phe Asn Gln Val Val Lys Phe Gln Lys Asp Asn Cys  
65 70 75 80

Leu Asp Ser Asp Gly Ile Val Gly Lys Asn Thr Trp Ala Glu Leu Phe  
85 90 95

Ser Lys Tyr Ser Pro Pro Ile Pro Tyr Lys Thr Ile Pro Met Pro Ile  
100 105 110

Ala Asn Lys Ser Arg Ala Ala Ala Thr Pro Val Met Asn Ala Val Glu  
115 120 125

Asn Ala Thr Gly Val Arg Ser Gln Leu Leu Leu Thr Phe Ala Ser Ile  
130 135 140

Glu Ser Ala Phe Asp Tyr Glu Met Lys Ala Lys Thr Ser Ser Ala Thr  
145 150 155 160

Gly Trp Phe Gln Phe Leu Thr Gly Thr Trp Lys Thr Met Ile Glu Asn  
165 170 175

Tyr Gly Met Lys Tyr Gly Val Leu Thr Asp Pro Thr Gly Thr Leu Arg  
180 185 190

Lys Asp Pro Arg Ile Ser Ala Leu Met Gly Ala Glu Leu Ile Lys Glu  
195 200 205

Asn Met Asn Ile Leu Arg Pro Val Leu Lys Arg Glu Pro Thr Asp Thr  
210 215 220

Asp Leu Tyr Leu Ala His Phe Phe Gly Pro Gly Val Ala Arg Arg Phe  
225 230 235 240

Leu Thr Thr Gly Gln Asn Glu Leu Ala Ala Thr His Phe Pro Lys Glu  
245 250 255

Ala Gln Ala Asn Pro Thr Ile Phe Tyr Asn Lys Asp Gly Ser Pro Lys  
260 265 270

Thr Ile Gln Glu Val Tyr Asn Leu Met Asp Gly Lys Val Ala Ala His  
275 280 285

Arg Lys  
290

<210> 131

<211> 290

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220>

<223> mutated KZ144 with C14S, C50S, I122M and A160T plus SMAP-29  
without Met

<400> 131

Arg Gly Leu Arg Arg Leu Gly Arg Lys Ile Ala His Gly Val Lys Lys  
1 5 10 15

Tyr Gly Pro Thr Val Leu Arg Ile Ile Arg Ile Ala Gly Gly Ser Lys  
20 25 30

Val Leu Arg Lys Gly Asp Arg Gly Asp Glu Val Ser Gln Leu Gln Thr  
35 40 45

Leu Leu Asn Leu Cys Gly Tyr Asp Val Gly Lys Pro Asp Gly Ile Phe  
50 55 60

Gly Asn Asn Thr Phe Asn Gln Val Val Lys Phe Gln Lys Asp Asn Ser  
65 70 75 80

Leu Asp Ser Asp Gly Ile Val Gly Lys Asn Thr Trp Ala Glu Leu Phe  
85 90 95

Ser Lys Tyr Ser Pro Pro Ile Pro Tyr Lys Thr Ile Pro Met Pro Thr  
100 105 110

Ala Asn Lys Ser Arg Ala Ala Ala Thr Pro Val Met Asn Ala Val Glu  
115 120 125

Asn Ala Thr Gly Val Arg Ser Gln Leu Leu Leu Thr Phe Ala Ser Ile  
130 135 140

Glu Ser Ala Phe Asp Tyr Glu Met Lys Ala Lys Thr Ser Ser Ala Thr





Gly Asn Asn Thr Phe Asn Gln Val Val Lys Phe Gln Lys Asp Asn Ser  
65 70 75 80

Leu Asp Ser Asp Gly Ile Val Gly Lys Asn Thr Trp Ala Glu Leu Phe  
85 90 95

Ser Lys Tyr Ser Pro Pro Ile Pro Tyr Lys Thr Ile Pro Met Pro Thr  
100 105 110

Ala Asn Lys Ser Arg Ala Ala Ala Thr Pro Val Met Asn Ala Val Glu  
115 120 125

Asn Ala Thr Gly Val Arg Ser Gln Leu Leu Leu Thr Phe Ala Ser Ile  
130 135 140

Glu Ser Ala Phe Asp Tyr Glu Ile Lys Ala Lys Thr Ser Ser Ala Thr  
145 150 155 160

Gly Trp Phe Gln Phe Leu Thr Gly Thr Trp Lys Thr Met Ile Glu Asn  
165 170 175

Tyr Gly Met Lys Tyr Gly Val Leu Thr Asp Pro Thr Gly Ala Leu Arg  
180 185 190

Lys Asp Pro Arg Ile Ser Ala Leu Met Gly Ala Glu Leu Ile Lys Glu  
195 200 205

Asn Met Asn Ile Leu Arg Pro Val Leu Lys Arg Glu Pro Thr Asp Thr  
210 215 220

Asp Leu Tyr Leu Ala His Phe Phe Gly Pro Gly Ala Ala Arg Arg Phe  
225 230 235 240

Leu Thr Thr Gly Gln Asn Glu Leu Ala Ala Thr His Phe Pro Lys Glu  
245 250 255

Ala Gln Ala Asn Pro Ser Ile Phe Tyr Asn Lys Asp Gly Ser Pro Lys  
260 265 270

Thr Ile Gln Glu Val Tyr Asn Leu Met Asp Gly Lys Val Ala Ala His  
275 280 285

Arg Lys  
290

<210> 133  
<211> 290  
<212> PRT

<213> artificial sequence

<220>

<223> mutated KZ144 with T82I, A206V, S232T, I122M, A160T, C14S and C50S plus SMAP-29 without Met

<400> 133

Arg Gly Leu Arg Arg Leu Gly Arg Lys Ile Ala His Gly Val Lys Lys  
1 5 10 15

Tyr Gly Pro Thr Val Leu Arg Ile Ile Arg Ile Ala Gly Gly Ser Lys  
20 25 30

Val Leu Arg Lys Gly Asp Arg Gly Asp Glu Val Ser Gln Leu Gln Thr  
35 40 45

Leu Leu Asn Leu Cys Gly Tyr Asp Val Gly Lys Pro Asp Gly Ile Phe  
50 55 60

Gly Asn Asn Thr Phe Asn Gln Val Val Lys Phe Gln Lys Asp Asn Ser  
65 70 75 80

Leu Asp Ser Asp Gly Ile Val Gly Lys Asn Thr Trp Ala Glu Leu Phe  
85 90 95

Ser Lys Tyr Ser Pro Pro Ile Pro Tyr Lys Thr Ile Pro Met Pro Ile  
100 105 110

Ala Asn Lys Ser Arg Ala Ala Ala Thr Pro Val Met Asn Ala Val Glu  
115 120 125

Asn Ala Thr Gly Val Arg Ser Gln Leu Leu Leu Thr Phe Ala Ser Ile  
130 135 140

Glu Ser Ala Phe Asp Tyr Glu Met Lys Ala Lys Thr Ser Ser Ala Thr  
145 150 155 160

Gly Trp Phe Gln Phe Leu Thr Gly Thr Trp Lys Thr Met Ile Glu Asn  
165 170 175

Tyr Gly Met Lys Tyr Gly Val Leu Thr Asp Pro Thr Gly Thr Leu Arg  
180 185 190

Lys Asp Pro Arg Ile Ser Ala Leu Met Gly Ala Glu Leu Ile Lys Glu  
195 200 205

Asn Met Asn Ile Leu Arg Pro Val Leu Lys Arg Glu Pro Thr Asp Thr  
210 215 220

Asp Leu Tyr Leu Ala His Phe Phe Gly Pro Gly Val Ala Arg Arg Phe  
225 230 235 240

Leu Thr Thr Gly Gln Asn Glu Leu Ala Ala Thr His Phe Pro Lys Glu  
245 250 255

Ala Gln Ala Asn Pro Thr Ile Phe Tyr Asn Lys Asp Gly Ser Pro Lys  
260 265 270

Thr Ile Gln Glu Val Tyr Asn Leu Met Asp Gly Lys Val Ala Ala His  
275 280 285

Arg Lys  
290

<210> 134  
<211> 290  
<212> PRT  
<213> artificial sequence

<220>  
<223> mutated KZ144 with T82I, A206N, S232T, I122M, A160T, C14S and  
C50S plus SMAP-29 without Met

<400> 134

Arg Gly Leu Arg Arg Leu Gly Arg Lys Ile Ala His Gly Val Lys Lys  
1 5 10 15

Tyr Gly Pro Thr Val Leu Arg Ile Ile Arg Ile Ala Gly Gly Ser Lys  
20 25 30

Val Leu Arg Lys Gly Asp Arg Gly Asp Glu Val Ser Gln Leu Gln Thr  
35 40 45

Leu Leu Asn Leu Cys Gly Tyr Asp Val Gly Lys Pro Asp Gly Ile Phe  
50 55 60

Gly Asn Asn Thr Phe Asn Gln Val Val Lys Phe Gln Lys Asp Asn Ser  
65 70 75 80

Leu Asp Ser Asp Gly Ile Val Gly Lys Asn Thr Trp Ala Glu Leu Phe  
85 90 95

Ser Lys Tyr Ser Pro Pro Ile Pro Tyr Lys Thr Ile Pro Met Pro Ile  
100 105 110

Ala Asn Lys Ser Arg Ala Ala Ala Thr Pro Val Met Asn Ala Val Glu  
115 120 125

Asn Ala Thr Gly Val Arg Ser Gln Leu Leu Leu Thr Phe Ala Ser Ile

130

135

140

Glu Ser Ala Phe Asp Tyr Glu Met Lys Ala Lys Thr Ser Ser Ala Thr  
145 150 155 160

Gly Trp Phe Gln Phe Leu Thr Gly Thr Trp Lys Thr Met Ile Glu Asn  
165 170 175

Tyr Gly Met Lys Tyr Gly Val Leu Thr Asp Pro Thr Gly Thr Leu Arg  
180 185 190

Lys Asp Pro Arg Ile Ser Ala Leu Met Gly Ala Glu Leu Ile Lys Glu  
195 200 205

Asn Met Asn Ile Leu Arg Pro Val Leu Lys Arg Glu Pro Thr Asp Thr  
210 215 220

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

Leu Thr Thr Gly Gln Asn Glu Leu Ala Ala Thr His Phe Pro Lys Glu  
245 250 255

Ala Gln Ala Asn Pro Thr Ile Phe Tyr Asn Lys Asp Gly Ser Pro Lys  
260 265 270

Thr Ile Gln Glu Val Tyr Asn Leu Met Asp Gly Lys Val Ala Ala His  
275 280 285

Arg Lys  
290

<210> 135  
<211> 6  
<212> PRT  
<213> artificial sequence

<220>  
<223> His-Tag (6x)

<400> 135

His His His His His His  
1 5

<210> 136  
<211> 299  
<212> PRT  
<213> artificial sequence

<220>  
<223> mutated KZ144 with C14S and C50S plus SMAP-29 and HisTag

<400> 136

Met Arg Gly Leu Arg Arg Leu Gly Arg Lys Ile Ala His Gly Val Lys  
1 5 10 15

Lys Tyr Gly Pro Thr Val Leu Arg Ile Ile Arg Ile Ala Gly Gly Ser  
20 25 30

Lys Val Leu Arg Lys Gly Asp Arg Gly Asp Glu Val Ser Gln Leu Gln  
35 40 45

Thr Leu Leu Asn Leu Cys Gly Tyr Asp Val Gly Lys Pro Asp Gly Ile  
50 55 60

Phe Gly Asn Asn Thr Phe Asn Gln Val Val Lys Phe Gln Lys Asp Asn  
65 70 75 80

Ser Leu Asp Ser Asp Gly Ile Val Gly Lys Asn Thr Trp Ala Glu Leu  
85 90 95

Phe Ser Lys Tyr Ser Pro Pro Ile Pro Tyr Lys Thr Ile Pro Met Pro  
100 105 110

Thr Ala Asn Lys Ser Arg Ala Ala Ala Thr Pro Val Met Asn Ala Val  
115 120 125

Glu Asn Ala Thr Gly Val Arg Ser Gln Leu Leu Leu Thr Phe Ala Ser  
130 135 140

Ile Glu Ser Ala Phe Asp Tyr Glu Ile Lys Ala Lys Thr Ser Ser Ala  
145 150 155 160

Thr Gly Trp Phe Gln Phe Leu Thr Gly Thr Trp Lys Thr Met Ile Glu  
165 170 175

Asn Tyr Gly Met Lys Tyr Gly Val Leu Thr Asp Pro Thr Gly Ala Leu  
180 185 190

Arg Lys Asp Pro Arg Ile Ser Ala Leu Met Gly Ala Glu Leu Ile Lys  
195 200 205

Glu Asn Met Asn Ile Leu Arg Pro Val Leu Lys Arg Glu Pro Thr Asp  
210 215 220

Thr Asp Leu Tyr Leu Ala His Phe Phe Gly Pro Gly Ala Ala Arg Arg  
225 230 235 240

Phe Leu Thr Thr Gly Gln Asn Glu Leu Ala Ala Thr His Phe Pro Lys

245

250

255

Glu Ala Gln Ala Asn Pro Ser Ile Phe Tyr Asn Lys Asp Gly Ser Pro  
260 265 270

Lys Thr Ile Gln Glu Val Tyr Asn Leu Met Asp Gly Lys Val Ala Ala  
275 280 285

His Arg Lys Leu Glu His His His His His His  
290 295

<210> 137

<211> 299

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220>

<223> mutated KZ144 with T82I, A206V and S232 plus SMAP-29 and HisTag

<400> 137

Met Arg Gly Leu Arg Arg Leu Gly Arg Lys Ile Ala His Gly Val Lys  
1 5 10 15

Lys Tyr Gly Pro Thr Val Leu Arg Ile Ile Arg Ile Ala Gly Gly Ser  
20 25 30

Lys Val Leu Arg Lys Gly Asp Arg Gly Asp Glu Val Cys Gln Leu Gln  
35 40 45

Thr Leu Leu Asn Leu Cys Gly Tyr Asp Val Gly Lys Pro Asp Gly Ile  
50 55 60

Phe Gly Asn Asn Thr Phe Asn Gln Val Val Lys Phe Gln Lys Asp Asn  
65 70 75 80

Cys Leu Asp Ser Asp Gly Ile Val Gly Lys Asn Thr Trp Ala Glu Leu  
85 90 95

Phe Ser Lys Tyr Ser Pro Pro Ile Pro Tyr Lys Thr Ile Pro Met Pro  
100 105 110

Ile Ala Asn Lys Ser Arg Ala Ala Ala Thr Pro Val Met Asn Ala Val  
115 120 125

Glu Asn Ala Thr Gly Val Arg Ser Gln Leu Leu Leu Thr Phe Ala Ser  
130 135 140

Ile Glu Ser Ala Phe Asp Tyr Glu Ile Lys Ala Lys Thr Ser Ser Ala  
145 150 155 160

Thr Gly Trp Phe Gln Phe Leu Thr Gly Thr Trp Lys Thr Met Ile Glu  
165 170 175

Asn Tyr Gly Met Lys Tyr Gly Val Leu Thr Asp Pro Thr Gly Ala Leu  
180 185 190

Arg Lys Asp Pro Arg Ile Ser Ala Leu Met Gly Ala Glu Leu Ile Lys  
195 200 205

Glu Asn Met Asn Ile Leu Arg Pro Val Leu Lys Arg Glu Pro Thr Asp  
210 215 220

Thr Asp Leu Tyr Leu Ala His Phe Phe Gly Pro Gly Val Ala Arg Arg  
225 230 235 240

Phe Leu Thr Thr Gly Gln Asn Glu Leu Ala Ala Thr His Phe Pro Lys  
245 250 255

Glu Ala Gln Ala Asn Pro Thr Ile Phe Tyr Asn Lys Asp Gly Ser Pro  
260 265 270

Lys Thr Ile Gln Glu Val Tyr Asn Leu Met Asp Gly Lys Val Ala Ala  
275 280 285

His Arg Lys Leu Glu His His His His His His  
290 295

<210> 138  
<211> 299  
<212> PRT  
<213> artificial sequence

<220>  
<223> mutated KZ144 with T82I, A206V, S232T, I122M and A160Tplus  
SMAP-29 and HisTag

<400> 138

Met Arg Gly Leu Arg Arg Leu Gly Arg Lys Ile Ala His Gly Val Lys  
1 5 10 15

Lys Tyr Gly Pro Thr Val Leu Arg Ile Ile Arg Ile Ala Gly Gly Ser  
20 25 30

Lys Val Leu Arg Lys Gly Asp Arg Gly Asp Glu Val Cys Gln Leu Gln  
35 40 45

Thr Leu Leu Asn Leu Cys Gly Tyr Asp Val Gly Lys Pro Asp Gly Ile  
50 55 60



Phe Gly Asn Asn Thr Phe Asn Gln Val Val Lys Phe Gln Lys Asp Asn  
65 70 75 80

Cys Leu Asp Ser Asp Gly Ile Val Gly Lys Asn Thr Trp Ala Glu Leu  
85 90 95

Phe Ser Lys Tyr Ser Pro Pro Ile Pro Tyr Lys Thr Ile Pro Met Pro  
100 105 110

Ile Ala Asn Lys Ser Arg Ala Ala Ala Thr Pro Val Met Asn Ala Val  
115 120 125

Glu Asn Ala Thr Gly Val Arg Ser Gln Leu Leu Leu Thr Phe Ala Ser  
130 135 140

Ile Glu Ser Ala Phe Asp Tyr Glu Met Lys Ala Lys Thr Ser Ser Ala  
145 150 155 160

Thr Gly Trp Phe Gln Phe Leu Thr Gly Thr Trp Lys Thr Met Ile Glu  
165 170 175

Asn Tyr Gly Met Lys Tyr Gly Val Leu Thr Asp Pro Thr Gly Thr Leu  
180 185 190

Arg Lys Asp Pro Arg Ile Ser Ala Leu Met Gly Ala Glu Leu Ile Lys  
195 200 205

Glu Asn Met Asn Ile Leu Arg Pro Val Leu Lys Arg Glu Pro Thr Asp  
210 215 220

Thr Asp Leu Tyr Leu Ala His Phe Phe Gly Pro Gly Val Ala Arg Arg  
225 230 235 240

Phe Leu Thr Thr Gly Gln Asn Glu Leu Ala Ala Thr His Phe Pro Lys  
245 250 255

Glu Ala Gln Ala Asn Pro Thr Ile Phe Tyr Asn Lys Asp Gly Ser Pro  
260 265 270

Lys Thr Ile Gln Glu Val Tyr Asn Leu Met Asp Gly Lys Val Ala Ala  
275 280 285

His Arg Lys Leu Glu His His His His His  
290 295

<210> 139  
<211> 299  
<212> PRT  
<213> artificial sequence

<220>

<223> mutated KZ144 with C14S, C50S, I122M and A160Tplus SMAP-29 and HisTag

<400> 139

Met Arg Gly Leu Arg Arg Leu Gly Arg Lys Ile Ala His Gly Val Lys  
1 5 10 15

Lys Tyr Gly Pro Thr Val Leu Arg Ile Ile Arg Ile Ala Gly Gly Ser  
20 25 30

Lys Val Leu Arg Lys Gly Asp Arg Gly Asp Glu Val Ser Gln Leu Gln  
35 40 45

Thr Leu Leu Asn Leu Cys Gly Tyr Asp Val Gly Lys Pro Asp Gly Ile  
50 55 60

Phe Gly Asn Asn Thr Phe Asn Gln Val Val Lys Phe Gln Lys Asp Asn  
65 70 75 80

Ser Leu Asp Ser Asp Gly Ile Val Gly Lys Asn Thr Trp Ala Glu Leu  
85 90 95

Phe Ser Lys Tyr Ser Pro Pro Ile Pro Tyr Lys Thr Ile Pro Met Pro  
100 105 110

Thr Ala Asn Lys Ser Arg Ala Ala Ala Thr Pro Val Met Asn Ala Val  
115 120 125

Glu Asn Ala Thr Gly Val Arg Ser Gln Leu Leu Leu Thr Phe Ala Ser  
130 135 140

Ile Glu Ser Ala Phe Asp Tyr Glu Met Lys Ala Lys Thr Ser Ser Ala  
145 150 155 160

Thr Gly Trp Phe Gln Phe Leu Thr Gly Thr Trp Lys Thr Met Ile Glu  
165 170 175

Asn Tyr Gly Met Lys Tyr Gly Val Leu Thr Asp Pro Thr Gly Thr Leu  
180 185 190

Arg Lys Asp Pro Arg Ile Ser Ala Leu Met Gly Ala Glu Leu Ile Lys  
195 200 205

Glu Asn Met Asn Ile Leu Arg Pro Val Leu Lys Arg Glu Pro Thr Asp  
210 215 220

Thr Asp Leu Tyr Leu Ala His Phe Phe Gly Pro Gly Ala Ala Arg Arg



Ile Glu Ser Ala Phe Asp Tyr Glu Ile Lys Ala Lys Thr Ser Ser Ala  
145 150 155 160

Thr Gly Trp Phe Gln Phe Leu Thr Gly Thr Trp Lys Thr Met Ile Glu  
165 170 175

Asn Tyr Gly Met Lys Tyr Gly Val Leu Thr Asp Pro Thr Gly Ala Leu  
180 185 190

Arg Lys Asp Pro Arg Ile Ser Ala Leu Met Gly Ala Glu Leu Ile Lys  
195 200 205

Glu Asn Met Asn Ile Leu Arg Pro Val Leu Lys Arg Glu Pro Thr Asp  
210 215 220

Thr Asp Leu Tyr Leu Ala His Phe Phe Gly Pro Gly Ala Ala Arg Arg  
225 230 235 240

Phe Leu Thr Thr Gly Gln Asn Glu Leu Ala Ala Thr His Phe Pro Lys  
245 250 255

Glu Ala Gln Ala Asn Pro Ser Ile Phe Tyr Asn Lys Asp Gly Ser Pro  
260 265 270

Lys Thr Ile Gln Glu Val Tyr Asn Leu Met Asp Gly Lys Val Ala Ala  
275 280 285

His Arg Lys Leu Glu His His His His His  
290 295

<210> 141

<211> 299

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220>

<223> mutated KZ144 with T82I, A206V, S232T, I122M, A160T, C14S and  
C50Splus SMAP-29 and HisTag

<400> 141

Met Arg Gly Leu Arg Arg Leu Gly Arg Lys Ile Ala His Gly Val Lys  
1 5 10 15

Lys Tyr Gly Pro Thr Val Leu Arg Ile Ile Arg Ile Ala Gly Gly Ser  
20 25 30

Lys Val Leu Arg Lys Gly Asp Arg Gly Asp Glu Val Ser Gln Leu Gln  
35 40 45

Thr Leu Leu Asn Leu Cys Gly Tyr Asp Val Gly Lys Pro Asp Gly Ile  
 50 55 60

Phe Gly Asn Asn Thr Phe Asn Gln Val Val Lys Phe Gln Lys Asp Asn  
 65 70 75 80

Ser Leu Asp Ser Asp Gly Ile Val Gly Lys Asn Thr Trp Ala Glu Leu  
 85 90 95

Phe Ser Lys Tyr Ser Pro Pro Ile Pro Tyr Lys Thr Ile Pro Met Pro  
 100 105 110

Ile Ala Asn Lys Ser Arg Ala Ala Ala Thr Pro Val Met Asn Ala Val  
 115 120 125

Glu Asn Ala Thr Gly Val Arg Ser Gln Leu Leu Leu Thr Phe Ala Ser  
 130 135 140

Ile Glu Ser Ala Phe Asp Tyr Glu Met Lys Ala Lys Thr Ser Ser Ala  
 145 150 155 160

Thr Gly Trp Phe Gln Phe Leu Thr Gly Thr Trp Lys Thr Met Ile Glu  
 165 170 175

Asn Tyr Gly Met Lys Tyr Gly Val Leu Thr Asp Pro Thr Gly Thr Leu  
 180 185 190

Arg Lys Asp Pro Arg Ile Ser Ala Leu Met Gly Ala Glu Leu Ile Lys  
 195 200 205

Glu Asn Met Asn Ile Leu Arg Pro Val Leu Lys Arg Glu Pro Thr Asp  
 210 215 220

Thr Asp Leu Tyr Leu Ala His Phe Phe Gly Pro Gly Val Ala Arg Arg  
 225 230 235 240

Phe Leu Thr Thr Gly Gln Asn Glu Leu Ala Ala Thr His Phe Pro Lys  
 245 250 255

Glu Ala Gln Ala Asn Pro Thr Ile Phe Tyr Asn Lys Asp Gly Ser Pro  
 260 265 270

Lys Thr Ile Gln Glu Val Tyr Asn Leu Met Asp Gly Lys Val Ala Ala  
 275 280 285

His Arg Lys Leu Glu His His His His His His  
 290 295

<210> 142  
<211> 299  
<212> PRT  
<213> artificial sequence

<220>

<223> mutated KZ144 with T82I, A206N, S232T, I122M, A160T, C14S and C50Splus SMAP-29 and HisTag

<400> 142

Met Arg Gly Leu Arg Arg Leu Gly Arg Lys Ile Ala His Gly Val Lys  
1 5 10 15

Lys Tyr Gly Pro Thr Val Leu Arg Ile Ile Arg Ile Ala Gly Gly Ser  
20 25 30

Lys Val Leu Arg Lys Gly Asp Arg Gly Asp Glu Val Ser Gln Leu Gln  
35 40 45

Thr Leu Leu Asn Leu Cys Gly Tyr Asp Val Gly Lys Pro Asp Gly Ile  
50 55 60

Phe Gly Asn Asn Thr Phe Asn Gln Val Val Lys Phe Gln Lys Asp Asn  
65 70 75 80

Ser Leu Asp Ser Asp Gly Ile Val Gly Lys Asn Thr Trp Ala Glu Leu  
85 90 95

Phe Ser Lys Tyr Ser Pro Pro Ile Pro Tyr Lys Thr Ile Pro Met Pro  
100 105 110

Ile Ala Asn Lys Ser Arg Ala Ala Ala Thr Pro Val Met Asn Ala Val  
115 120 125

Glu Asn Ala Thr Gly Val Arg Ser Gln Leu Leu Leu Thr Phe Ala Ser  
130 135 140

Ile Glu Ser Ala Phe Asp Tyr Glu Met Lys Ala Lys Thr Ser Ser Ala  
145 150 155 160

Thr Gly Trp Phe Gln Phe Leu Thr Gly Thr Trp Lys Thr Met Ile Glu  
165 170 175

Asn Tyr Gly Met Lys Tyr Gly Val Leu Thr Asp Pro Thr Gly Thr Leu  
180 185 190

Arg Lys Asp Pro Arg Ile Ser Ala Leu Met Gly Ala Glu Leu Ile Lys  
195 200 205

Glu Asn Met Asn Ile Leu Arg Pro Val Leu Lys Arg Glu Pro Thr Asp

210

215

220

Thr Asp Leu Tyr Leu Ala His Phe Phe Gly Pro Gly Asn Ala Arg Arg  
225 230 235 240

Phe Leu Thr Thr Gly Gln Asn Glu Leu Ala Ala Thr His Phe Pro Lys  
245 250 255

Glu Ala Gln Ala Asn Pro Thr Ile Phe Tyr Asn Lys Asp Gly Ser Pro  
260 265 270

Lys Thr Ile Gln Glu Val Tyr Asn Leu Met Asp Gly Lys Val Ala Ala  
275 280 285

His Arg Lys Leu Glu His His His His His  
290 295

<210> 143

<211> 298

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220>

<223> mutated KZ144 with C14S and C50S plus SMAP-29 and HisTag, w/o Met

<400> 143

Arg Gly Leu Arg Arg Leu Gly Arg Lys Ile Ala His Gly Val Lys Lys  
1 5 10 15

Tyr Gly Pro Thr Val Leu Arg Ile Ile Arg Ile Ala Gly Gly Ser Lys  
20 25 30

Val Leu Arg Lys Gly Asp Arg Gly Asp Glu Val Ser Gln Leu Gln Thr  
35 40 45

Leu Leu Asn Leu Cys Gly Tyr Asp Val Gly Lys Pro Asp Gly Ile Phe  
50 55 60

Gly Asn Asn Thr Phe Asn Gln Val Val Lys Phe Gln Lys Asp Asn Ser  
65 70 75 80

Leu Asp Ser Asp Gly Ile Val Gly Lys Asn Thr Trp Ala Glu Leu Phe  
85 90 95

Ser Lys Tyr Ser Pro Pro Ile Pro Tyr Lys Thr Ile Pro Met Pro Thr  
100 105 110

Ala Asn Lys Ser Arg Ala Ala Ala Thr Pro Val Met Asn Ala Val Glu  
115 120 125

Asn Ala Thr Gly Val Arg Ser Gln Leu Leu Leu Thr Phe Ala Ser Ile  
130 135 140

Glu Ser Ala Phe Asp Tyr Glu Ile Lys Ala Lys Thr Ser Ser Ala Thr  
145 150 155 160

Gly Trp Phe Gln Phe Leu Thr Gly Thr Trp Lys Thr Met Ile Glu Asn  
165 170 175

Tyr Gly Met Lys Tyr Gly Val Leu Thr Asp Pro Thr Gly Ala Leu Arg  
180 185 190

Lys Asp Pro Arg Ile Ser Ala Leu Met Gly Ala Glu Leu Ile Lys Glu  
195 200 205

Asn Met Asn Ile Leu Arg Pro Val Leu Lys Arg Glu Pro Thr Asp Thr  
210 215 220

Asp Leu Tyr Leu Ala His Phe Phe Gly Pro Gly Ala Ala Arg Arg Phe  
225 230 235 240

Leu Thr Thr Gly Gln Asn Glu Leu Ala Ala Thr His Phe Pro Lys Glu  
245 250 255

Ala Gln Ala Asn Pro Ser Ile Phe Tyr Asn Lys Asp Gly Ser Pro Lys  
260 265 270

Thr Ile Gln Glu Val Tyr Asn Leu Met Asp Gly Lys Val Ala Ala His  
275 280 285

Arg Lys Leu Glu His His His His His His  
290 295

<210> 144

<211> 298

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220>

<223> mutated KZ144 with T82I, A206V and S232 plus SMAP-29 and HisTag,  
w/o Met

<400> 144

Arg Gly Leu Arg Arg Leu Gly Arg Lys Ile Ala His Gly Val Lys Lys  
1 5 10 15

Tyr Gly Pro Thr Val Leu Arg Ile Ile Arg Ile Ala Gly Gly Ser Lys  
20 25 30



Val Leu Arg Lys Gly Asp Arg Gly Asp Glu Val Cys Gln Leu Gln Thr  
 35 40 45

Leu Leu Asn Leu Cys Gly Tyr Asp Val Gly Lys Pro Asp Gly Ile Phe  
 50 55 60

Gly Asn Asn Thr Phe Asn Gln Val Val Lys Phe Gln Lys Asp Asn Cys  
 65 70 75 80

Leu Asp Ser Asp Gly Ile Val Gly Lys Asn Thr Trp Ala Glu Leu Phe  
 85 90 95

Ser Lys Tyr Ser Pro Pro Ile Pro Tyr Lys Thr Ile Pro Met Pro Ile  
 100 105 110

Ala Asn Lys Ser Arg Ala Ala Ala Thr Pro Val Met Asn Ala Val Glu  
 115 120 125

Asn Ala Thr Gly Val Arg Ser Gln Leu Leu Leu Thr Phe Ala Ser Ile  
 130 135 140

Glu Ser Ala Phe Asp Tyr Glu Ile Lys Ala Lys Thr Ser Ser Ala Thr  
 145 150 155 160

Gly Trp Phe Gln Phe Leu Thr Gly Thr Trp Lys Thr Met Ile Glu Asn  
 165 170 175

Tyr Gly Met Lys Tyr Gly Val Leu Thr Asp Pro Thr Gly Ala Leu Arg  
 180 185 190

Lys Asp Pro Arg Ile Ser Ala Leu Met Gly Ala Glu Leu Ile Lys Glu  
 195 200 205

Asn Met Asn Ile Leu Arg Pro Val Leu Lys Arg Glu Pro Thr Asp Thr  
 210 215 220

Asp Leu Tyr Leu Ala His Phe Phe Gly Pro Gly Val Ala Arg Arg Phe  
 225 230 235 240

Leu Thr Thr Gly Gln Asn Glu Leu Ala Ala Thr His Phe Pro Lys Glu  
 245 250 255

Ala Gln Ala Asn Pro Thr Ile Phe Tyr Asn Lys Asp Gly Ser Pro Lys  
 260 265 270

Thr Ile Gln Glu Val Tyr Asn Leu Met Asp Gly Lys Val Ala Ala His  
 275 280 285

Arg Lys Leu Glu His His His His His His  
290 295

<210> 145

<211> 298

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220>

<223> mutated KZ144 with T82I, A206V, S232T, I122M and A160Tplus  
SMAP-29 and HisTag, w/o Met

<400> 145

Arg Gly Leu Arg Arg Leu Gly Arg Lys Ile Ala His Gly Val Lys Lys  
1 5 10 15

Tyr Gly Pro Thr Val Leu Arg Ile Ile Arg Ile Ala Gly Gly Ser Lys  
20 25 30

Val Leu Arg Lys Gly Asp Arg Gly Asp Glu Val Cys Gln Leu Gln Thr  
35 40 45

Leu Leu Asn Leu Cys Gly Tyr Asp Val Gly Lys Pro Asp Gly Ile Phe  
50 55 60

Gly Asn Asn Thr Phe Asn Gln Val Val Lys Phe Gln Lys Asp Asn Cys  
65 70 75 80

Leu Asp Ser Asp Gly Ile Val Gly Lys Asn Thr Trp Ala Glu Leu Phe  
85 90 95

Ser Lys Tyr Ser Pro Pro Ile Pro Tyr Lys Thr Ile Pro Met Pro Ile  
100 105 110

Ala Asn Lys Ser Arg Ala Ala Ala Thr Pro Val Met Asn Ala Val Glu  
115 120 125

Asn Ala Thr Gly Val Arg Ser Gln Leu Leu Leu Thr Phe Ala Ser Ile  
130 135 140

Glu Ser Ala Phe Asp Tyr Glu Met Lys Ala Lys Thr Ser Ser Ala Thr  
145 150 155 160

Gly Trp Phe Gln Phe Leu Thr Gly Thr Trp Lys Thr Met Ile Glu Asn  
165 170 175

Tyr Gly Met Lys Tyr Gly Val Leu Thr Asp Pro Thr Gly Thr Leu Arg  
180 185 190

Lys Asp Pro Arg Ile Ser Ala Leu Met Gly Ala Glu Leu Ile Lys Glu

195

200

205

Asn Met Asn Ile Leu Arg Pro Val Leu Lys Arg Glu Pro Thr Asp Thr  
210 215 220

Asp Leu Tyr Leu Ala His Phe Phe Gly Pro Gly Val Ala Arg Arg Phe  
225 230 235 240

Leu Thr Thr Gly Gln Asn Glu Leu Ala Ala Thr His Phe Pro Lys Glu  
245 250 255

Ala Gln Ala Asn Pro Thr Ile Phe Tyr Asn Lys Asp Gly Ser Pro Lys  
260 265 270

Thr Ile Gln Glu Val Tyr Asn Leu Met Asp Gly Lys Val Ala Ala His  
275 280 285

Arg Lys Leu Glu His His His His His His  
290 295

<210> 146

<211> 298

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220>

<223> mutated KZ144 with C14S, C50S, I122M and A160Tplus SMAP-29 and HisTag, w/o Met

<400> 146

Arg Gly Leu Arg Arg Leu Gly Arg Lys Ile Ala His Gly Val Lys Lys  
1 5 10 15

Tyr Gly Pro Thr Val Leu Arg Ile Ile Arg Ile Ala Gly Gly Ser Lys  
20 25 30

Val Leu Arg Lys Gly Asp Arg Gly Asp Glu Val Ser Gln Leu Gln Thr  
35 40 45

Leu Leu Asn Leu Cys Gly Tyr Asp Val Gly Lys Pro Asp Gly Ile Phe  
50 55 60

Gly Asn Asn Thr Phe Asn Gln Val Val Lys Phe Gln Lys Asp Asn Ser  
65 70 75 80

Leu Asp Ser Asp Gly Ile Val Gly Lys Asn Thr Trp Ala Glu Leu Phe  
85 90 95

Ser Lys Tyr Ser Pro Pro Ile Pro Tyr Lys Thr Ile Pro Met Pro Thr  
100 105 110

Ala Asn Lys Ser Arg Ala Ala Ala Thr Pro Val Met Asn Ala Val Glu  
115 120 125

Asn Ala Thr Gly Val Arg Ser Gln Leu Leu Leu Thr Phe Ala Ser Ile  
130 135 140

Glu Ser Ala Phe Asp Tyr Glu Met Lys Ala Lys Thr Ser Ser Ala Thr  
145 150 155 160

Gly Trp Phe Gln Phe Leu Thr Gly Thr Trp Lys Thr Met Ile Glu Asn  
165 170 175

Tyr Gly Met Lys Tyr Gly Val Leu Thr Asp Pro Thr Gly Thr Leu Arg  
180 185 190

Lys Asp Pro Arg Ile Ser Ala Leu Met Gly Ala Glu Leu Ile Lys Glu  
195 200 205

Asn Met Asn Ile Leu Arg Pro Val Leu Lys Arg Glu Pro Thr Asp Thr  
210 215 220

Asp Leu Tyr Leu Ala His Phe Phe Gly Pro Gly Ala Ala Arg Arg Phe  
225 230 235 240

Leu Thr Thr Gly Gln Asn Glu Leu Ala Ala Thr His Phe Pro Lys Glu  
245 250 255

Ala Gln Ala Asn Pro Ser Ile Phe Tyr Asn Lys Asp Gly Ser Pro Lys  
260 265 270

Thr Ile Gln Glu Val Tyr Asn Leu Met Asp Gly Lys Val Ala Ala His  
275 280 285

Arg Lys Leu Glu His His His His His His  
290 295

<210> 147  
<211> 298  
<212> PRT  
<213> artificial sequence

<220>  
<223> mutated KZ144 with C14S, C23S and C50Splus SMAP-29 and HisTag,  
w/o Met

<400> 147

Arg Gly Leu Arg Arg Leu Gly Arg Lys Ile Ala His Gly Val Lys Lys  
1 5 10 15

Tyr Gly Pro Thr Val Leu Arg Ile Ile Arg Ile Ala Gly Gly Ser Lys  
 20 25 30

Val Leu Arg Lys Gly Asp Arg Gly Asp Glu Val Ser Gln Leu Gln Thr  
 35 40 45

Leu Leu Asn Leu Ser Gly Tyr Asp Val Gly Lys Pro Asp Gly Ile Phe  
 50 55 60

Gly Asn Asn Thr Phe Asn Gln Val Val Lys Phe Gln Lys Asp Asn Ser  
 65 70 75 80

Leu Asp Ser Asp Gly Ile Val Gly Lys Asn Thr Trp Ala Glu Leu Phe  
 85 90 95

Ser Lys Tyr Ser Pro Pro Ile Pro Tyr Lys Thr Ile Pro Met Pro Thr  
 100 105 110

Ala Asn Lys Ser Arg Ala Ala Ala Thr Pro Val Met Asn Ala Val Glu  
 115 120 125

Asn Ala Thr Gly Val Arg Ser Gln Leu Leu Leu Thr Phe Ala Ser Ile  
 130 135 140

Glu Ser Ala Phe Asp Tyr Glu Ile Lys Ala Lys Thr Ser Ser Ala Thr  
 145 150 155 160

Gly Trp Phe Gln Phe Leu Thr Gly Thr Trp Lys Thr Met Ile Glu Asn  
 165 170 175

Tyr Gly Met Lys Tyr Gly Val Leu Thr Asp Pro Thr Gly Ala Leu Arg  
 180 185 190

Lys Asp Pro Arg Ile Ser Ala Leu Met Gly Ala Glu Leu Ile Lys Glu  
 195 200 205

Asn Met Asn Ile Leu Arg Pro Val Leu Lys Arg Glu Pro Thr Asp Thr  
 210 215 220

Asp Leu Tyr Leu Ala His Phe Phe Gly Pro Gly Ala Ala Arg Arg Phe  
 225 230 235 240

Leu Thr Thr Gly Gln Asn Glu Leu Ala Ala Thr His Phe Pro Lys Glu  
 245 250 255

Ala Gln Ala Asn Pro Ser Ile Phe Tyr Asn Lys Asp Gly Ser Pro Lys  
 260 265 270

Thr Ile Gln Glu Val Tyr Asn Leu Met Asp Gly Lys Val Ala Ala His  
275 280 285

Arg Lys Leu Glu His His His His His His  
290 295

<210> 148  
<211> 298  
<212> PRT  
<213> artificial sequence

<220>  
<223> mutated KZ144 with T82I, A206V, S232T, I122M, A160T, C14S and  
C50Splus SMAP-29 and HisTag, w/o Met

<400> 148

Arg Gly Leu Arg Arg Leu Gly Arg Lys Ile Ala His Gly Val Lys Lys  
1 5 10 15

Tyr Gly Pro Thr Val Leu Arg Ile Ile Arg Ile Ala Gly Gly Ser Lys  
20 25 30

Val Leu Arg Lys Gly Asp Arg Gly Asp Glu Val Ser Gln Leu Gln Thr  
35 40 45

Leu Leu Asn Leu Cys Gly Tyr Asp Val Gly Lys Pro Asp Gly Ile Phe  
50 55 60

Gly Asn Asn Thr Phe Asn Gln Val Val Lys Phe Gln Lys Asp Asn Ser  
65 70 75 80

Leu Asp Ser Asp Gly Ile Val Gly Lys Asn Thr Trp Ala Glu Leu Phe  
85 90 95

Ser Lys Tyr Ser Pro Pro Ile Pro Tyr Lys Thr Ile Pro Met Pro Ile  
100 105 110

Ala Asn Lys Ser Arg Ala Ala Ala Thr Pro Val Met Asn Ala Val Glu  
115 120 125

Asn Ala Thr Gly Val Arg Ser Gln Leu Leu Leu Thr Phe Ala Ser Ile  
130 135 140

Glu Ser Ala Phe Asp Tyr Glu Met Lys Ala Lys Thr Ser Ser Ala Thr  
145 150 155 160

Gly Trp Phe Gln Phe Leu Thr Gly Thr Trp Lys Thr Met Ile Glu Asn  
165 170 175

Tyr Gly Met Lys Tyr Gly Val Leu Thr Asp Pro Thr Gly Thr Leu Arg  
180 185 190

Lys Asp Pro Arg Ile Ser Ala Leu Met Gly Ala Glu Leu Ile Lys Glu  
195 200 205

Asn Met Asn Ile Leu Arg Pro Val Leu Lys Arg Glu Pro Thr Asp Thr  
210 215 220

Asp Leu Tyr Leu Ala His Phe Phe Gly Pro Gly Val Ala Arg Arg Phe  
225 230 235 240

Leu Thr Thr Gly Gln Asn Glu Leu Ala Ala Thr His Phe Pro Lys Glu  
245 250 255

Ala Gln Ala Asn Pro Thr Ile Phe Tyr Asn Lys Asp Gly Ser Pro Lys  
260 265 270

Thr Ile Gln Glu Val Tyr Asn Leu Met Asp Gly Lys Val Ala Ala His  
275 280 285

Arg Lys Leu Glu His His His His His His  
290 295

<210> 149

<211> 298

<212> PRT

<213> artificial sequence

<220>

<223> mutated KZ144 with T82I, A206N, S232T, I122M, A160T, C14S and  
C50S plus SMAP-29 and HisTag, w/o Met

<400> 149

Arg Gly Leu Arg Arg Leu Gly Arg Lys Ile Ala His Gly Val Lys Lys  
1 5 10 15

Tyr Gly Pro Thr Val Leu Arg Ile Ile Arg Ile Ala Gly Gly Ser Lys  
20 25 30

Val Leu Arg Lys Gly Asp Arg Gly Asp Glu Val Ser Gln Leu Gln Thr  
35 40 45

Leu Leu Asn Leu Cys Gly Tyr Asp Val Gly Lys Pro Asp Gly Ile Phe  
50 55 60

Gly Asn Asn Thr Phe Asn Gln Val Val Lys Phe Gln Lys Asp Asn Ser  
65 70 75 80

Leu Asp Ser Asp Gly Ile Val Gly Lys Asn Thr Trp Ala Glu Leu Phe

85

90

95

Ser Lys Tyr Ser Pro Pro Ile Pro Tyr Lys Thr Ile Pro Met Pro Ile  
 100 105 110

Ala Asn Lys Ser Arg Ala Ala Ala Thr Pro Val Met Asn Ala Val Glu  
 115 120 125

Asn Ala Thr Gly Val Arg Ser Gln Leu Leu Leu Thr Phe Ala Ser Ile  
 130 135 140

Glu Ser Ala Phe Asp Tyr Glu Met Lys Ala Lys Thr Ser Ser Ala Thr  
 145 150 155 160

Gly Trp Phe Gln Phe Leu Thr Gly Thr Trp Lys Thr Met Ile Glu Asn  
 165 170 175

Tyr Gly Met Lys Tyr Gly Val Leu Thr Asp Pro Thr Gly Thr Leu Arg  
 180 185 190

Lys Asp Pro Arg Ile Ser Ala Leu Met Gly Ala Glu Leu Ile Lys Glu  
 195 200 205

Asn Met Asn Ile Leu Arg Pro Val Leu Lys Arg Glu Pro Thr Asp Thr  
 210 215 220

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

Leu Thr Thr Gly Gln Asn Glu Leu Ala Ala Thr His Phe Pro Lys Glu  
 245 250 255

Ala Gln Ala Asn Pro Thr Ile Phe Tyr Asn Lys Asp Gly Ser Pro Lys  
 260 265 270

Thr Ile Gln Glu Val Tyr Asn Leu Met Asp Gly Lys Val Ala Ala His  
 275 280 285

Arg Lys Leu Glu His His His His His His  
 290 295

<210> 150

<211> 190

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> KZ144 fragment 71-260 with Y75A

<400> 150



Pro Pro Ile Pro Ala Lys Thr Ile Pro Met Pro Thr Ala Asn Lys Ser  
1 5 10 15

Arg Ala Ala Ala Thr Pro Val Met Asn Ala Val Glu Asn Ala Thr Gly  
20 25 30

Val Arg Ser Gln Leu Leu Leu Thr Phe Ala Ser Ile Glu Ser Ala Phe  
35 40 45

Asp Tyr Glu Ile Lys Ala Lys Thr Ser Ser Ala Thr Gly Trp Phe Gln  
50 55 60

Phe Leu Thr Gly Thr Trp Lys Thr Met Ile Glu Asn Tyr Gly Met Lys  
65 70 75 80

Tyr Gly Val Leu Thr Asp Pro Thr Gly Ala Leu Arg Lys Asp Pro Arg  
85 90 95

Ile Ser Ala Leu Met Gly Ala Glu Leu Ile Lys Glu Asn Met Asn Ile  
100 105 110

Leu Arg Pro Val Leu Lys Arg Glu Pro Thr Asp Thr Asp Leu Tyr Leu  
115 120 125

Ala His Phe Phe Gly Pro Gly Ala Ala Arg Arg Phe Leu Thr Thr Gly  
130 135 140

Gln Asn Glu Leu Ala Ala Thr His Phe Pro Lys Glu Ala Gln Ala Asn  
145 150 155 160

Pro Ser Ile Phe Tyr Asn Lys Asp Gly Ser Pro Lys Thr Ile Gln Glu  
165 170 175

Val Tyr Asn Leu Met Asp Gly Lys Val Ala Ala His Arg Lys  
180 185 190

<210> 151  
<211> 299  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> KZ144 plus SMAP-29 and HisTag

<400> 151

Met Arg Gly Leu Arg Arg Leu Gly Arg Lys Ile Ala His Gly Val Lys  
1 5 10 15

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

20

25

30

Lys Val Leu Arg Lys Gly Asp Arg Gly Asp Glu Val Cys Gln Leu Gln  
 35 40 45

Thr Leu Leu Asn Leu Cys Gly Tyr Asp Val Gly Lys Pro Asp Gly Ile  
 50 55 60

Phe Gly Asn Asn Thr Phe Asn Gln Val Val Lys Phe Gln Lys Asp Asn  
 65 70 75 80

Cys Leu Asp Ser Asp Gly Ile Val Gly Lys Asn Thr Trp Ala Glu Leu  
 85 90 95

Phe Ser Lys Tyr Ser Pro Pro Ile Pro Tyr Lys Thr Ile Pro Met Pro  
 100 105 110

Thr Ala Asn Lys Ser Arg Ala Ala Ala Thr Pro Val Met Asn Ala Val  
 115 120 125

Glu Asn Ala Thr Gly Val Arg Ser Gln Leu Leu Leu Thr Phe Ala Ser  
 130 135 140

Ile Glu Ser Ala Phe Asp Tyr Glu Ile Lys Ala Lys Thr Ser Ser Ala  
 145 150 155 160

Thr Gly Trp Phe Gln Phe Leu Thr Gly Thr Trp Lys Thr Met Ile Glu  
 165 170 175

Asn Tyr Gly Met Lys Tyr Gly Val Leu Thr Asp Pro Thr Gly Ala Leu  
 180 185 190

Arg Lys Asp Pro Arg Ile Ser Ala Leu Met Gly Ala Glu Leu Ile Lys  
 195 200 205

Glu Asn Met Asn Ile Leu Arg Pro Val Leu Lys Arg Glu Pro Thr Asp  
 210 215 220

Thr Asp Leu Tyr Leu Ala His Phe Phe Gly Pro Gly Ala Ala Arg Arg  
 225 230 235 240

Phe Leu Thr Thr Gly Gln Asn Glu Leu Ala Ala Thr His Phe Pro Lys  
 245 250 255

Glu Ala Gln Ala Asn Pro Ser Ile Phe Tyr Asn Lys Asp Gly Ser Pro  
 260 265 270

Lys Thr Ile Gln Glu Val Tyr Asn Leu Met Asp Gly Lys Val Ala Ala

His Arg Lys Leu Glu His His His His His  
 290 295

<210> 152  
 <211> 256  
 <212> PRT  
 <213> Artificial sequence

<220>  
 <223> KZ144 without N-terminal methionine, with selenomethionine  
 instead of methionine residues

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (79)..(79)  
 <223> Xaa is selenomethionine

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (93)..(93)  
 <223> Xaa is selenomethionine

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (142)..(142)  
 <223> Xaa is selenomethionine

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (148)..(148)  
 <223> Xaa is selenomethionine

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (170)..(170)  
 <223> Xaa is selenomethionine

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (179)..(179)  
 <223> Xaa is selenomethionine

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (250)..(250)  
 <223> Xaa is selenomethionine

<400> 152

Lys Val Leu Arg Lys Gly Asp Arg Gly Asp Glu Val Cys Gln Leu Gln  
 1 5 10 15

Thr Leu Leu Asn Leu Cys Gly Tyr Asp Val Gly Lys Pro Asp Gly Ile  
 20 25 30

Phe Gly Asn Asn Thr Phe Asn Gln Val Val Lys Phe Gln Lys Asp Asn  
 35 40 45

Cys Leu Asp Ser Asp Gly Ile Val Gly Lys Asn Thr Trp Ala Glu Leu  
 50 55 60

Phe Ser Lys Tyr Ser Pro Pro Ile Pro Tyr Lys Thr Ile Pro Xaa Pro  
 65 70 75 80

Thr Ala Asn Lys Ser Arg Ala Ala Ala Thr Pro Val Xaa Asn Ala Val  
 85 90 95

Glu Asn Ala Thr Gly Val Arg Ser Gln Leu Leu Leu Thr Phe Ala Ser  
 100 105 110

Ile Glu Ser Ala Phe Asp Tyr Glu Ile Lys Ala Lys Thr Ser Ser Ala  
 115 120 125

Thr Gly Trp Phe Gln Phe Leu Thr Gly Thr Trp Lys Thr Xaa Ile Glu  
 130 135 140

Asn Tyr Gly Xaa Lys Tyr Gly Val Leu Thr Asp Pro Thr Gly Ala Leu  
 145 150 155 160

Arg Lys Asp Pro Arg Ile Ser Ala Leu Xaa Gly Ala Glu Leu Ile Lys  
 165 170 175

Glu Asn Xaa Asn Ile Leu Arg Pro Val Leu Lys Arg Glu Pro Thr Asp  
 180 185 190

Thr Asp Leu Tyr Leu Ala His Phe Phe Gly Pro Gly Ala Ala Arg Arg  
 195 200 205

Phe Leu Thr Thr Gly Gln Asn Glu Leu Ala Ala Thr His Phe Pro Lys  
 210 215 220

Glu Ala Gln Ala Asn Pro Ser Ile Phe Tyr Asn Lys Asp Gly Ser Pro  
 225 230 235 240

Lys Thr Ile Gln Glu Val Tyr Asn Leu Xaa Asn Ile Leu Arg Pro Val  
 245 250 255

**Формула изобретения**  
**(первоначально поданная)**

1. Полипептид, содержащий аминокислотную последовательность, демонстрирующую как минимум примерно 90% идентичность последовательности с последовательностью SEQ ID NO:1, в которой SEQ ID NO: 1 отличается тем, что:

- X1 может отсутствовать или являться любой аминокислотой, в частности M,
- X14 может являться любой аминокислотой, предпочтительно S, R или N, более предпочтительно S или R
- X23 может являться любой аминокислотой, предпочтительно S, R или N, более предпочтительно S
- X50 может являться любой аминокислотой, предпочтительно S, R or N, более предпочтительно S или N
- X82 может являться любой аминокислотой, предпочтительно T или I
- X122 может являться любой аминокислотой, предпочтительно I или M
- X149 может являться любой аминокислотой, предпочтительно M или P
- X154 может являться любой аминокислотой, предпочтительно L или T
- X160 может являться любой аминокислотой, предпочтительно A или T
- X167 может являться любой аминокислотой, предпочтительно I или L
- X179 может являться любой аминокислотой, предпочтительно N или F
- X180 может являться любой аминокислотой, предпочтительно M или E
- X186 может являться любой аминокислотой, предпочтительно V или Y
- X206 может являться любой аминокислотой, предпочтительно A, N или V
- X212 может являться любой аминокислотой, предпочтительно T или N
- X224 может являться любой аминокислотой, предпочтительно P или Q
- X230 может являться любой аминокислотой, предпочтительно N или Y
- X232 может являться любой аминокислотой, предпочтительно S или T;

и при этом полипептид не содержит ни аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2, ни SEQ ID NO:3, ни SEQ ID NO: 4.

2. Полипептид по п.1, отличающийся тем, что демонстрирует в аминокислотной последовательности, демонстрирующей как минимум примерно 90% идентичность последовательности с последовательностью SEQ ID NO:1 как минимум один из следующего перечня:

X14	не является С;
X23	не является С;
X50	не является С;
X82	является I
X122	является M
X149	является P
X154	является T
X160	является T
X167	является L
X179	является F
X180	является E
X186	является Y
X206	является N или V
X212	является N
X224	является Q
X230	является Y и/или
X232	является T.

3. Полипептид по пп.1 или 2, в котором:

X14	является S, R или N, более предпочтительно S или R
X23	является S, R или N, более предпочтительно S
X50	является S, R или N, более предпочтительно S или N
X82	является T или I
X122	является I или M
X149	является M или P
X154	является L или T

X160	является А или Т
X167	является I или L
X179	является N или F
X180	является М или Е
X186	является V или Y
X206	является А, N или V
X212	является Т или N
X224	является Р или Q
X230	является N или Y
X232	является S или T.

4. Полипептид по пп.2-3, в котором последовательность, демонстрирующая как минимум примерно 90% идентичность последовательности с последовательностью SEQ ID NO:1, отклоняется от последовательности SEQ ID NO:1 как определено в пп.2- 3 только в одном или более остатках, выбираемых из X1, X14, X23, X50, X82, X122, X149, X154, X160, X167, X179, X180, X186, X206, X212, X224, X230 и/или X232.

5. Полипептид по любому из предшествующих пп., отличающийся тем, что демонстрирует в аминокислотной последовательности последовательность с как минимум примерно 90% идентичностью последовательности с последовательностью SEQ ID NO:1 остаток глутаминовой кислоты в позиции 115.

6. Полипептид по любому из предшествующих пп., отличающийся тем, что демонстрирует как минимум примерно 95%, как минимум примерно 96%, как минимум примерно 97%, как минимум примерно 98%, как минимум примерно 99%, как минимум примерно 99,5% или даже 100% идентичность последовательности с последовательностью SEQ ID NO: 1.

7. Полипептид по любому из предшествующих пп., отличающийся тем, что содержит последовательность SEQ ID NO: 1.

8. Полипептид по любому из предшествующих пп., в котором X14 не является C.
9. Полипептид по любому из предшествующих пп., в котором X23 не является C.
10. Полипептид по любому из предшествующих пп., в котором X50 не является C.
11. Полипептид по любому из предшествующих пп., в котором X14 и X23 не являются C.
12. Полипептид по любому из предшествующих пп., в котором X14 и X50 не являются C.
13. Полипептид по любому из предшествующих пп., в котором X23 и X50 не являются C.
14. Полипептид по любому из предшествующих пп., в котором ни X14, ни X23, ни X50 не являются C.
15. Полипептид по любому из предшествующих пп., в котором X14 является S.
16. Полипептид по любому из пп.1-14, в котором X14 является R.
17. Полипептид по любому из предшествующих пп., в котором X23 является S.
18. Полипептид по любому из предшествующих пп., в котором X50 является S.
19. Полипептид по любому из пп.1-17, в котором X50 является N.
20. Полипептид по любому из пп.1-15 и 17-19, в котором X14 и X23 являются S.



21. Полипептид по любому из пп.1-15, 17 и 18, в котором X14 и X50 являются S.
22. Полипептид по любому из пп.1-18, в котором X23 и X50 являются S.
23. Полипептид по любому из пп.1-15, 17 и 18, в котором X14, X23 и X50 являются S.
24. Полипептид по п.16, в котором X14 является R и X50 является S.
25. Полипептид по п.15, в котором X14 является S и X50 является N.
26. Полипептид по п.16, в котором X14 является R и X50 является N.
27. Полипептид по п.16, в котором X149 является P.
28. Полипептид по п.27, в котором X160 является T.
29. Полипептид по любому из предшествующих пп., в котором X82 является I.
30. Полипептид по любому из предшествующих пп., в котором X122 является M.
31. Полипептид по любому из предшествующих пп., в котором X149 является P.
32. Полипептид по любому из предшествующих пп., в котором X154 является T.
33. Полипептид по любому из предшествующих пп., в котором X160 является T.
34. Полипептид по любому из предшествующих пп., в котором X167 является L.
35. Полипептид по любому из предшествующих пп., в котором X179 является F.

36. Полипептид по любому из предшествующих пп., в котором X180 является E.
37. Полипептид по любому из предшествующих пп., в котором X186 является Y.
38. Полипептид по любому из предшествующих пп., в котором X206 является V.
39. Полипептид по любому из предшествующих пп., в котором X206 является N.
40. Полипептид по любому из предшествующих пп., в котором X212 является N.
41. Полипептид по любому из предшествующих пп., в котором X224 является Q.
42. Полипептид по любому из предшествующих пп., в котором X230 является Y.
43. Полипептид по любому из предшествующих пп., в котором X232 является T.
44. Полипептид по любому из предшествующих пп., в котором X122 является M and X160 является T.
45. Полипептид по любому из предшествующих пп., в котором X82 является I, X206 является V и X232 является T.
46. Полипептид по п.27, в котором X160 является A.
47. Полипептид по п.45, в котором X122 является M и X160 является T.
48. Полипептид по п.45, в котором X122 является M.
49. Полипептид по п.21, в котором X122 является M и X160 является T.
50. Полипептид по п.47, в котором X14 является S и X50 является S.

51. Полипептид по п.49, в котором X82 является I, X206 является N и X232 является T.
52. Полипептид по п.51, в котором X149 является P.
53. Полипептид по п.51, в котором M180 является E.
54. Полипептид по п.51, в котором X186 является Y.
55. Полипептид по п.51, в котором X230 является Y.
56. Полипептид по п.24, в котором X82 является I, X122 является M, X206 является V, и X232 является T.
57. Полипептид по п.56, в котором X160 является T.
58. Полипептид по пп.56 или 57, в котором X149 является P.
59. Полипептид по п.24, в котором X82 является I, X122 является M, X160 является T, X206 является V, а X232 является T.
60. Полипептид по п.25, в котором X82 является I, X122 является M, X160 является T, X206 является V, а X232 является T.
61. Полипептид по п.26, в котором X82 является I, X122 является M, X149 является P, X206 является V, а X232 является T.
62. Полипептид по п.61, в котором X167 является L.
63. Полипептид по п.61, в котором X179 является F.
64. Полипептид по п.61, в котором X212 является N.

65. Полипептид по п.61, в котором X224 является Q.
66. Полипептид по п.61, в котором X154 является T.
67. Полипептид по любому из предшествующих пп., в котором X1 не является M.
68. Полипептид по любому из предшествующих пп., в котором SEQ ID NO: 1 представляет собой последовательность, выбираемую из группы, состоящей из SEQ ID NOs: 6-49.
69. Полипептид по любому из предшествующих пп., отличающийся тем, что содержит последовательность, выбираемую из группы, состоящей из SEQ ID NOs: 6-49.
70. Полипептид по любому из предшествующих пп., отличающийся тем, что содержит дополнительно как минимум одно удлинение аминокислотной последовательности, выбираемое из группы, состоящей из амфипатичного пептида, катионного пептида, поликатионного пептида, гидрофобного пептида, натурального антимикробного пептида, суши-пептида и дефензина.
71. Полипептид по любому из предшествующих пп., отличающийся тем, что содержит как минимум два различных удлинения аминокислотной последовательности, выбираемых из группы: амфипатичный пептид, катионный пептид, поликатионный пептид, гидрофобный пептид, натуральный антимикробный пептид, суши-пептид и дефензин.
72. Полипептид по любому из пп.70-71, в котором как минимум одно удлинение аминокислотной последовательности присутствует на N- или C-концах полипептида.

73. Полипептид по любому из пп.70-72, отличающийся тем, что содержит как минимум одно удлинение аминокислотной последовательности, выбираемое из группы, состоящей из: KRK и SEQ ID NOs: 50 - 120.

74. Полипептид по любому из пп.70-73, отличающийся тем, что содержит как минимум одно удлинение аминокислотной последовательности с аминокислотной последовательностью SMAP-29, SEQ ID NO: 76.

75. Полипептид по п.74, в котором последовательность SMAP-29, SEQ ID NO: 76, расположена в полипептиде на N-терминальном конце последовательности, демонстрирующей как минимум примерно 90% идентичность последовательности с последовательностью SEQ ID NO: 1.

76. Полипептид по любому из пп.70-75, отличающийся тем, что содержит аминокислотную последовательность, демонстрирующую как минимум примерно 91,5% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью, выбираемой из любых SEQ ID NOs: 121-134, и при этом не содержит ни аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2, ни SEQ ID NO: 3, nor SEQ ID NO: 4.

77. Полипептид по п.76, отличающийся тем, что содержит аминокислотную последовательность, демонстрирующую как минимум примерно 95%, как минимум примерно 96%, как минимум примерно 97%, как минимум примерно 98%, как минимум примерно 98,5%, как минимум примерно 98,75%, как минимум примерно 99%, или как минимум примерно 99,5% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью, выбираемой из любых SEQ ID NOs: 121-134.

78. Полипептид по любому из предшествующих пп., отличающийся тем, что содержит последовательность, выбираемую из группы, состоящей из SEQ ID NOs: 121-134.

79. Полипептид по любому из предшествующих пп., отличающийся тем, что содержит дополнительно маркерную последовательность.

80. Полипептид по п.79, в котором маркер расположен на С-терминальном конце аминокислотной последовательности, демонстрирующей как минимум 90% идентичность последовательности с SEQ ID NO:1.

81. Полипептид по любому из пп.79-80, в котором маркер сцеплен с аминокислотной последовательностью, демонстрирующей как минимум 90% идентичность последовательности с SEQ ID NO:1 напрямую или через короткий линкер из 1 до 10 аминокислотных остатков, предпочтительно из 1 до 5 аминокислотных остатков, более предпочтительно из 1 до 2 аминокислот.

82. Полипептид по любому из пп.79-81, отличающийся тем, что содержит гистидиновый маркер His-метку, предпочтительно His-метку в соответствии с SEQ ID NO:135.

83. Полипептид по любому из пп.79-82, отличающийся тем, что содержит аминокислотную последовательность, демонстрирующую как минимум примерно 91,5% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью, выбираемой из любых SEQ ID NOs: 136-149, и при этом не содержит ни аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2, ни SEQ ID NO: 3.

84. Полипептид по п.83, отличающийся тем, что содержит аминокислотную последовательность, демонстрирующую как минимум примерно 95%, как минимум примерно 96%, как минимум примерно 97%, как минимум примерно 98%, как минимум примерно 98,5%, как минимум примерно 98,75%, как минимум примерно 99%, или как минимум примерно 99,5% идентичность последовательности с аминокислотной последовательностью, выбираемой из любых SEQ ID NOs: 136-149.

85. Полипептид по любому из предшествующих пп., отличающийся тем, что имеет общую длину, не превышающую примерно 320 аминокислот, предпочтительно не превышающую примерно 310 аминокислот.
86. Полипептид по любому из предшествующих пп., отличающийся тем, что содержит последовательность, выбираемую из группы, состоящей из SEQ ID NOs: 136-149.
87. Полипептид по любому из предшествующих пп., отличающийся тем, что расщепляет пептидогликан грамотрицательных бактерий, в частности, бактерий *Pseudomonas* и/или *Campylobacter bacteria*.
88. Нуклеиновая кислота, кодирующая полипептид по любому из пп.1-87.
89. Вектор, содержащий нуклеиновую кислоту по п.88.
90. Клетка-хозяин, содержащая полипептид по любому из пп.1-87, нуклеиновую кислоту по п.88, и/или вектор по п.89.
91. Композиция, содержащая полипептид по любому из пп.1-87, нуклеиновую кислоту по п.88, вектор по п.89 и/или клетку-хозяин по п.90.
92. Композиция по п.91, отличающаяся тем, что представляет собой фармацевтическую композицию, содержащую фармацевтически приемлемые разбавитель, эксципиент или носитель.

SEQ ID NO:1

XKVLRLKGD RGDEVXQLQ TLLNLXGYDVGKPDGIFGNNTFNQVVKFQKDNXLDS DGIVGK  
NTWAELFSKYSPPIPYKTIPMPXANKSRAAATPVMNAVENATGVRSQ LLLTFASIESAFDY  
EXKAKTSSATGWFQFLTGTWKTMIENYGXKYGVXTDPTGXL RKDPRXSALMGAELIKEX  
XNILRPXLKREPTD TDLYLAHFFGPGXARRFLXTGQNELAATHFXKEAQAXPXIFYNKDGS  
PKTIQEVYNLMDGKVA AHRK

SEQ ID NO:2

KVLRKGD RGDEVCQLQ TLLNL CGYDVGKPDGIFGNNTFNQVVKFQKDNCLDS DGIVGKN  
TWAELFSKYSPPIPYKTIPMPTANKSRAAATPVMNAVENATGVRSQ LLLTFASIESAFDYEI  
KAKTSSATGWFQFLTGTWKTMIENYGMKYGVLT DPTGALRKDPRISALMGAELIKENMNI  
LRPV LKREPTD TDLYLAHFFGPGAARRFLTTGQNELAATHFPKEAQANPSIFYNKD GSPK  
TIQEVYNLMDGKVA AHRK

SEQ ID NO:3 (M=селенометионин)

KVLRKGD RGDEVCQLQ TLLNL CGYDVGKPDGIFGNNTFNQVVKFQKDNCLDS DGIVGKN  
TWAELFSKYSPPIPYKTIPMPTANKSRAAATPVMNAVENATGVRSQ LLLTFASIESAFDYEI  
KAKTSSATGWFQFLTGTWKTMIENYGMKYGVLT DPTGALRKDPRISALMGAELIKENMNI  
LRPV LKREPTD TDLYLAHFFGPGAARRFLTTGQNELAATHFPKEAQANPSIFYNKD GSPK  
TIQEVYNLMDGKVA AHRK

SEQ ID NO:4

KVLRKGD RGDEVCQLQ TLLNL CGYDVGKPDGIFGNNTFNQVVKFQKDNCLDS DGIVGKN  
TWAELFSKYSPPIPYKTIPMPTANKSRAAATPVMNAVENATGVRSQ LLLTFASIASAFDYEI  
KAKTSSATGWFQFLTGTWKTMIENYGMKYGVLT DPTGALRKDPRISALMGAELIKENMNI  
LRPV LKREPTD TDLYLAHFFGPGAARRFLTTGQNELAATHFPKEAQANPSIFYNKD GSPK  
TIQEVYNLMDGKVA AHRK



SEQ ID NO:5

MKVLKRGDRGDEVCQLQTLNLCGYDVGKPDGIFGNNTFNQVVKFQKDNCLDSDGIVGK  
NTWAELFSKYSPPIPYKTIPMPTANKSRAAATPVMNAVENATGVRSQLLLTFASIESAFDY  
EIKAKTSSATGWFQFLTGTWKTMIENYGMKYGVLTDPGALRKDPRISALMGAELIKENM  
NILRPVLKREPTDTDLYLAHFFGPGAARRFLTTGQNELAATHFPKEAQANPSIFYNKDGSP  
KTIQEVYNLMDGKVAHRK

Фиг.16

SEQ ID NO:136

MRGLRRLGRKIAHGVKKGPTVLRRIIRIAGGSKVLRKGD  
RGDEVsQLQTLNLCGYDVGK  
PDGIFGNNTFNQVVKFQKDNsLSDGIVGKNTWAE  
LSKYSPPIPYKTIPMPTANKSRAAA  
TPVMNAVENATGVRSQLLLTFASIESAFDYEIKAKT  
SSATGWFQFLTGTWKTMIENYGMK  
YGVLDPTGALRKDPRISALMGAELIKENMNILRPV  
LKREPTDTDLYLAHFFGPGAARREL  
TTGQNELAATHFPKEAQANPSIFYNKDGSPKTIQEV  
YNLMDGKVAHRKLEHHHHHH

SEQ ID NO:137

MRGLRRLGRKIAHGVKKGPTVLRRIIRIAGGSKVLRK  
GDREVCQLQTLNLCGYDVGK  
PDGIFGNNTFNQVVKFQKDNCLSDGIVGKNTWAE  
LSKYSPPIPYKTIPMPiANKSRAAA  
TPVMNAVENATGVRSQLLLTFASIESAFDYEIKAKT  
SSATGWFQFLTGTWKTMIENYGMK  
YGVLDPTGALRKDPRISALMGAELIKENMNILRPV  
LKREPTDTDLYLAHFFGPGvARREL  
TTGQNELAATHFPKEAQANPtIFYNKDGSPKTIQEV  
YNLMDGKVAHRKLEHHHHHH

SEQ ID NO:138

MRGLRRLGRKIAHGVKKGPTVLRRIIRIAGGSKVLRK  
GDREVCQLQTLNLCGYDVGK  
PDGIFGNNTFNQVVKFQKDNCLSDGIVGKNTWAE  
LSKYSPPIPYKTIPMPiANKSRAAA  
TPVMNAVENATGVRSQLLLTFASIESAFDYE<sub>m</sub>KAKT  
SSATGWFQFLTGTWKTMIENYGM  
KYGVLDPTG<sub>t</sub>LRKDPRISALMGAELIKENMNILRPV  
LKREPTDTDLYLAHFFGPGvARREL  
TTGQNELAATHFPKEAQANPtIFYNKDGSPKTIQEV  
YNLMDGKVAHRKLEHHHHHH

SEQ ID NO:139

MRGLRRLGRKIAHGVKKGPTVLRRIIRIAGGSKVLRK  
GDDEVsQLQTLNLCGYDVGK  
PDGIFGNNTFNQVVKFQKDNsLSDGIVGKNTWAE  
LSKYSPPIPYKTIPMPTANKSRAAA  
TPVMNAVENATGVRSQLLLTFASIESAFDYE<sub>m</sub>KAKT  
SSATGWFQFLTGTWKTMIENYGM  
KYGVLDPTG<sub>t</sub>LRKDPRISALMGAELIKENMNILRPV  
LKREPTDTDLYLAHFFGPGAARREL  
TTGQNELAATHFPKEAQANPSIFYNKDGSPKTIQEV  
YNLMDGKVAHRKLEHHHHHH

Фиг. 2а

SEQ ID NO:140

MRGLRRLGRKIAHGVKKYGPTVLRRIIAGGSKVLRKGD  
RGDEVsQLQTLNLsGYDVGKP  
DGIFGNNTFNQVVKFQKDNsLSDGIVGKNTWAE  
LSKYSPPIPYKTIPMPTANKSRAAAT  
PVMNAVENATGVRSQLLLTFASIESAFDYEIKAKT  
SSATGWFQFLTGTWKTMIENYGMKY  
GVLTDPTGALRKDPRISALMGAELIKENMNILRP  
VLKREPTDLDLYLAHFFGPGAARFLT  
TGQNELAATHFPKEAQANPSIFYNKDGS  
PKTIQEVYNLMDGKVAHRKLEHHHHHH

SEQ ID NO:141

MRGLRRLGRKIAHGVKKYGPTVLRRIIAGGSKVLRKGD  
RGDEVsQLQTLNLcGYDVGK  
PDGIFGNNTFNQVVKFQKDNsLSDGIVGKNTWAE  
LSKYSPPIPYKTIPMPiANKSRAAA  
TPVMNAVENATGVRSQLLLTFASIESAFDYE<sub>m</sub>KAKT  
SSATGWFQFLTGTWKTMIENYGM  
KYGVLTDPtGLRKDPRISALMGAELIKENMNILRP  
VLKREPTDLDLYLAHFFGPG<sub>v</sub>ARREL  
TTGQNELAATHFPKEAQANPtiFYNKDGS  
PKTIQEVYNLMDGKVAHRKLEHHHHHH

SEQ ID NO:142

MRGLRRLGRKIAHGVKKYGPTVLRRIIAGGSKVLRKGD  
RGDEVsQLQTLNLcGYDVGK  
PDGIFGNNTFNQVVKFQKDNsLSDGIVGKNTWAE  
LSKYSPPIPYKTIPMPiANKSRAAA  
TPVMNAVENATGVRSQLLLTFASIESAFDYE<sub>m</sub>KAKT  
SSATGWFQFLTGTWKTMIENYGM  
KYGVLTDPtGLRKDPRISALMGAELIKENMNILRP  
VLKREPTDLDLYLAHFFGPG<sub>n</sub>ARREL  
TTGQNELAATHFPKEAQANPtiFYNKDGS  
PKTIQEVYNLMDGKVAHRKLEHHHHHH

SEQ ID NO:151

MRGLRRLGRKIAHGVKKYGPTVLRRIIAGGSKVLRKGD  
RGDEVcQLQTLNLcGYDVGK  
PDGIFGNNTFNQVVKFQKDNCLSDGIVGKNTWAE  
LSKYSPPIPYKTIPMPTANKSRAA  
ATPVMNAVENATGVRSQLLLTFASIESAFDYEIKAKT  
SSATGWFQFLTGTWKTMIENYGM  
KYGVLTDPtGALRKDPRISALMGAELIKENMNILRP  
VLKREPTDLDLYLAHFFGPGAARRE  
LTGQNELAATHFPKEAQANPSIFYNKDGS  
PKTIQEVYNLMDGKVAHRKLEHHHHHH

Фиг.26