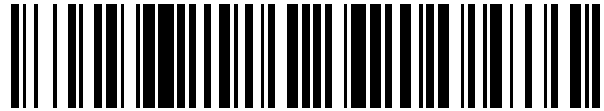


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 443 302**

51 Int. Cl.:

**C12N 15/29** (2006.01)

**C07K 14/415** (2006.01)

**A61K 38/56** (2006.01)

**A61K 39/36** (2006.01)

**A61K 31/7088** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.12.2004 E 10009678 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.10.2013 EP 2261337**

54 Título: **Secuencia de adn y preparación recombinante de alérgenos mayores del grupo 4 de cereales**

30 Prioridad:

**16.12.2003 DE 10359351**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**18.02.2014**

73 Titular/es:

**MERCK PATENT GMBH (100.0%)  
Frankfurter Strasse 250  
64293 Darmstadt, DE**

72 Inventor/es:

**FIEBIG, HELMUT, PROF.;  
NANDY, ANDREAS, DR. y  
CROMWELL, OLIVER, DR.**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

**ES 2 443 302 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Secuencia de adn y preparación recombinante de alérgenos mayores del grupo 4 de cereales

**Antecedentes de la invención**

5 La presente invención se refiere a la preparación de secuencias de ADN de alérgenos mayores del grupo 4 de cereales (*Triticeae*). La invención incluye también fragmentos, combinaciones nuevas de secuencias parciales y mutaciones puntuales con efecto hipoalérgico. Las moléculas de ADN recombinante y los polipéptidos derivados, fragmentos, nuevas combinaciones de secuencias parciales y variantes se pueden utilizar para la terapia de enfermedades de alergia al polen. Las proteínas recombinantes preparadas se pueden emplear para el diagnóstico *in vitro* e *in vivo* de alergias al polen.

10 Las alergias del tipo 1 tienen importancia en todo el mundo. Hasta un 20% de la población de los países industrializados sufre de dolencias como rinitis alérgica, conjuntivitis o asma bronquial. Estas alergias son provocadas por alérgenos presentes en el aire (aeroalérgenos), que son liberados por fuentes de diferente procedencia, como polen de plantas, ácaros, gatos o perros. Hasta el 40% de estos alérgicos de tipo 1 muestran además reactividad IgE específica con alérgenos del polen de gramíneas, entre otros, alérgenos del polen de cereales (Freidhoff y col., 1986, J. Allergy Clin. Immunol. 78, 1190-2001). Entre los alérgenos del polen de cereales tienen una especial importancia los alérgenos del centeno.

20 Las sustancias desencadenantes de las alergias de tipo 1 son proteínas, glicoproteínas o polipéptidos. En personas sensibilizadas, tras la absorción en las mucosas estos alérgenos reaccionan con los anticuerpos IgE que están unidos a la superficie de los mastocitos. Cuando dos moléculas de IgE se enlazan a través de un alérgeno se produce la liberación de mediadores (p. ej., histamina, prostaglandinas) y citoquinas mediante las células efectoras y con ello se desencadenan los correspondientes síntomas clínicos.

Dependiendo de la frecuencia relativa con la que las moléculas de alérgeno individuales reaccionan con los anticuerpos IgE de los alérgicos, se diferencia entre alérgenos mayores y menores.

25 Los alérgenos del polen de diferentes especies de la familia de las gramíneas (*Poaceae*) se clasifican en grupos que son homólogos entre sí.

30 En particular las moléculas del grupo 4 de alérgenos mayores presentan entre sí una alta reactividad inmunológica cruzada, tanto con anticuerpos monoclonales de ratón como con anticuerpos IgE humanos (Fahlbusch y col., 1993 Clin. Exp. Allergy 23:51-60; Leduc-Brodard y col., 1996, J. Allergy Clin. Immunol. 98:1065-1072; Su y col., 1996, J. Allergy Clin. Immunol. 97:210; Fahlbusch y col., 1998, Clin. Exp. Allergy 28:799-807; Gavrovic-Jankulovic y col., 2000, Invest. Allergol. Clin. Immunol. 10 (6):361-367; Stumvoll y col. 2002, Biol. Chem. 383:1383-1396; Grote y col., 2002, Biol. Chem. 383:1441-1445; Andersson y Lidholm, 2003, Int. Arch. Allergy Immunol. 130:87-107; Mari, 2003, Clin. Exp. Allergy, 33 (1):43-51).

Hasta ahora no se conoce una secuencia de ADN completa de ningún alérgeno mayor del grupo 4.

35 De los alérgenos del grupo 4 de *Dactylus glomerata* hasta ahora solamente se han obtenido por degradación enzimática y se han secuenciado los péptidos:

DIYNMEPYVSK (SEQ ID NO 13),

VDPTDYFGNEQ (SEQ ID NO 14),

ARTAWVDSGAQLGELSY (SEQ ID NO 15),

y GVLFNIQYVNYWFAP (SEQ ID NO 16, Leduc-Brodard y col., 1996, J. Allergy Clin. Immunol. 98: 1065-1072).

40 También se han obtenido por proteólisis y se han secuenciado péptidos de los alérgenos del grupo 4 de la gramínea subtropical Bermuda (*Cynodon dactylon*):

KTVKPLYIITP (SEQ ID NO 17),

KQVERDFLTSLTKDIPQLYLKS (SEQ ID NO 18),

TVKPLYIITPITAAMI (SEQ ID NO 19),

LRKYGTAADNVIDAKVVDAQGRLL (SEQ ID NO 20),

KWQTVAPALPDPNM (SEQ ID NO 21),

VTWIESVPYIPMGDK (SEQ ID NO 22),

GTVRDLLXRSTNIKAFGKY (SEQ ID NO 23),

5 TSNIKAFGKYKSDYVLEPIPKKS (SEQ ID NO 24),

YRDLDLGVNQVVG (SEQ ID NO 25),

SATPPTHRSGLVFN (SEQ ID NO 26),

y AAAALPTQVTRDIYAFMTPYVSKNPRQAYVNYRDL (SEQ ID NO 27, Liaw y col., 2001, Biochem. Biophys. Research Communication 280: 738-743).

10 Para *Lolium perenne* se describieron fragmentos de péptidos de alérgenos básicos del grupo 4 con las secuencias siguientes: FLEPVLGLIFPAGV (SEQ ID NO 28) y GLIEFPAGV (SEQ ID NO 29, Jaggi y col., 1989, Int. Arch. Allergy Appl. Immunol. 89: 342-348).

15 Como primera secuencia de un alérgeno del grupo 4 se ha resuelto por parte del inventor de la presente solicitud de patente la secuencia aún no publicada de Phl p 4 de *Phleum pratense* (SEQ ID NO 11) y se describe en la solicitud internacional WO 04/000881.

Hasta ahora no se sabe nada sobre las secuencias de los alérgenos mayores de grupo 4 de los cereales (*Triceae*).

20 Por consiguiente, el objeto en el que se basa la presente invención consiste en la preparación de secuencias de ADN de alérgenos mayores del grupo 4 de los cereales, en particular del alérgeno Sec c 4 de centeno (*Secale cereale*) (SEQ ID NO 1, 3), Hor v 4 de cebada (*Hordeum vulgare*) (SEQ ID NO 5) y Tri a 4 de trigo (*Triticum aestivum*) (SEQ ID NO 7, 9), así como de las correspondientes moléculas de ADN recombinante sobre cuya base se pueden expresar los alérgenos como proteína y se puede hacer accesible un aprovechamiento significativo como tal o en forma modificada. La secuencia de Phl p 4 (SEQ ID NO 11) ha sido el punto de partida para la presente invención.

#### Índice de secuencias según la invención

25 A las secuencias de ADN y proteínas de los alérgenos maduros según SEQ ID NO 1-10 las precede una secuencia señal. Con los codones de parada TGA o TAG en la secuencia de ADN termina el segmento codificante.

- Secuencia de ADN de Sec c 4. (a) Isoforma Sec c 4.01 (SEQ ID NO 1), (b) Isoforma Sec c 4.02 (SEQ ID NO 3).

- Secuencias de proteína (SEQ ID NO 2, 4) derivadas de las secuencias de ADN según SEQ ID NO 1 y 3.

- Secuencia de ADN de Hor v 4 (SEQ ID NO 5).

- Secuencia de proteína (SEQ ID NO 6) derivada de la secuencia de ADN según SEQ ID NO 5.

30 - Secuencia de ADN de Tri a 4. (a) Isoforma Tri a 4.01 (SEQ ID NO 7), (b) Isoforma Tri a 4.02 (SEQ ID NO 9).

- Secuencias de proteína (SEQ ID NO 8, 10) derivadas de las secuencias de ADN según SEQ ID NO 7 y 9.

- Secuencia de ADN de Phl p 4 (SEQ ID NO 11) según SEQ ID NO 5 del documento WO 04/000881.

- Secuencia de proteína de Phl p 4 (SEQ ID NO 12) según SEQ ID NO 6 del documento WO 04/000881.

#### Descripción de la invención

35 Con la presente invención se proporcionan ahora por primera vez las secuencias de ADN del alérgeno mayor del polen de cereales Sec c 4, Hor v 4 y Tri a 4 según SEQ ID NO 1, 3, 5, 7, y 9.

Por consiguiente, son objeto de la presente invención las moléculas de ADN seleccionadas a partir de las secuencias de nucleótidos según SEQ ID NO 7 y 9.

5 Por consiguiente, la invención también trata de secuencias homólogas a la secuencia de ADN según la invención o moléculas de ADN correspondientes de los alérgenos del grupo 4 de otras *Poaceae*, como por ejemplo *Lolium perenne*, *Dactylis glomerata*, *Poa pratensis*, *Cynodon dactylon* y *Holcus lanatus*, que hibridan bajo condiciones rigurosas a causa de la homología existente en las secuencias con el ADN según la invención, o presentan una reactividad inmunológica cruzada respecto los alérgenos según la invención.

La invención incluye también fragmentos, combinaciones nuevas de secuencias parciales y mutaciones puntuales con efecto hipoadérgico.

10 Por consiguiente, también son objeto de la invención las correspondientes secuencias parciales, una combinación de secuencias parciales o mutaciones de intercambio, eliminación o adición, los cuales codifican para un fragmento inmunomodulador y reactivo frente a células T de un alérgeno del grupo 4 de *Poaceae*.

15 Con el conocimiento de la secuencia de ADN de los alérgenos que existen en la naturaleza ahora sólo es posible preparar estos alérgenos como proteínas recombinantes, que se pueden emplear en el diagnóstico y la terapia de enfermedades alérgicas (Scheiner y Kraft, 1995, Allergy 50: 384-391).

20 La inmunoterapia específica o hiposensibilización representa una aproximación clásica al tratamiento terapéutico eficaz de las alergias (Fiebig, 1995, Allergo J. 4 (6): 336-339, Bousquet y col., 1998, J. Allergy Clin. Immunol. 102(4): 558-562). Así, se inyectan de forma subcutánea a los pacientes extractos de alérgenos naturales en dosis crecientes. No obstante, con este método existe el peligro de reacciones alérgicas o incluso de un choque anafiláctico. Para minimizar estos riesgos se emplean preparados innovadores en forma de alérgoides. Se trata de extractos de alérgenos modificados químicamente que presentan una reactividad IgE claramente reducida, aunque presentan idéntica reactividad frente a células T en comparación con el extracto no tratado (Fiebig, 1995, Allergo J. 4 (7): 377-382).

25 Sería posible una optimización más amplia de la terapia con alérgenos preparados de forma recombinante. Cócteles definidos, dado el caso basados en el patrón de sensibilización individual del paciente, de alérgenos recombinantes de elevada pureza podrían reemplazar a los extractos de fuentes de alérgenos naturales, ya que éstos, aparte de los diferentes alérgenos, contienen una gran cantidad de proteínas acompañantes inmunogénicas pero no alérgicas.

30 Perspectivas realistas, que podrían conducir a una hiposensibilización segura con productos de expresión, ofrecen alérgenos recombinantes mutados dirigidos en los cuales se han eliminado de forma específica epítopos IgE, sin perjudicar a los epítopos de células T esenciales para la terapia (Schramm y col., 1999, J. Immunol. 162: 2406-2414).

35 Otra posibilidad de influir terapéuticamente en el equilibrio alterado de las células TH en los alérgicos es la vacunación inmunoterapéutica con ADN. Se trata de un tratamiento con ADN con capacidad de expresión que codifica para los alérgenos relevantes. Las primeras pruebas experimentales de la influencia alérgenospecífica de la respuesta inmune se obtuvieron en roedores mediante la inyección de ADN codificante de alérgeno (Hsu y col., 1996, Nature Medicine 2 (5): 540-544).

Por consiguiente, también es objeto de la presente invención una molécula de ADN descrita previamente o a continuación, o un vector de expresión recombinante correspondiente como medicamento.

40 Las correspondientes proteínas preparadas de forma recombinante se pueden emplear para la terapia y para el diagnóstico *in vitro* e *in vivo* de alergias al polen.

Para la preparación del alérgeno recombinante, el ácido nucleico clonado se liga a un vector de expresión y esta construcción se expresa en un organismo huésped apropiado. Tras la purificación bioquímica, se obtiene este alérgeno recombinante para la detección de anticuerpos IgE en procedimientos establecidos.

45 Por consiguiente, también es objeto de la presente invención un vector de expresión recombinante que contiene una molécula de ADN descrita previamente o a continuación, unida funcionalmente con una secuencia control de expresión y un organismo huésped, transformado con la molécula de ADN indicada o el vector de expresión indicado.

50 Asimismo, es objeto de la invención el uso de al menos una molécula de ADN descrita anteriormente o al menos un vector de expresión descrito anteriormente para la preparación de un medicamento para la vacunación

inmunoterapéutica con ADN de pacientes con alergias en cuya activación están implicados alérgenos del grupo 4 de *Poaceae*, preferentemente *Triticeae*, en particular Sec c 4, Hor v 4, Tri a 4, y/o para la prevención de dichas alergias.

5 Como ya se ha mencionado la invención se puede emplear como un componente esencial en un preparado que contiene alérgenos o ácidos nucleicos recombinantes para la inmunoterapia específica. Así, se presentan varias posibilidades. Por un lado, la proteína no modificada en la estructura primaria puede formar parte del preparado. Por otro lado, mediante la delección dirigida de epítopos IgE de la molécula completa o mediante la preparación de fragmentos individuales que codifican para epítopos de células T, se emplea para la terapia según la invención una forma (alergoide) hipoalérgica para evitar efectos secundarios no deseados. Finalmente, mediante el propio ácido nucleico, cuando éste se liga con un vector de expresión eucariótico, se consigue un preparado que aplicado directamente modifica el estado inmune alérgico en el sentido terapéutico.

Además, la presente invención trata de polipéptidos que codifican para una o varias moléculas de ADN descritas anteriormente, preferentemente en su calidad como medicamentos.

15 Así, se trata de proteínas correspondientes a una secuencia de aminoácidos según SEQ ID NO 8 o 10. En particular se trata de las proteínas maduras (sin la parte de secuencia señal), empezando con el aminoácido 22 (SEQ ID NO 8, 10). Además, la invención se refiere a proteínas que contienen estas secuencias de aminoácidos o partes de estas secuencias.

Además, la invención se refiere también a un procedimiento para la preparación de dichos polipéptidos mediante el cultivo de un organismo huésped y la obtención de los correspondientes polipéptidos a partir del cultivo.

20 También según la invención se emplea al menos un polipéptido descrito anteriormente para la preparación de un medicamento para el diagnóstico y/o tratamiento de alergias en cuya activación están implicados alérgenos del grupo 4 de *Poaceae*, preferentemente *Triticeae*, en particular Sec c 4, Hor v 4, Tri a 4, así como para la prevención de dichas alergias.

Para la determinación de las secuencias de proteínas y ADN según la invención se procede como sigue:

25 Sec c 4 de centeno

1. Partiendo de la secuencia de ADN de Phl p 4 (SEQ ID NO 12, WO 04/000881) se generaron cebadores específicos (Tab. 1) derivados de la secuencia Phl p 4. Mediante PCR con los cebadores #87 y #83 se obtuvieron cinco clones de ADN de polen de centeno. El fragmento 1 del gen Sec c 4 amplificado correspondiente a estos clones codifica para un polipéptido correspondiente a los aminoácidos 68-401 de Phl p 4 (SEQ ID NO 12).

30 2. Con la secuencia parcial Sec c 4 se realizó una búsqueda en la base de datos EST. Sin embargo, en la base de datos EST especializada en centeno no se pudieron encontrar secuencias homólogas. En lugar de esto, se encontraron fragmentos EST individuales, homólogos, no solapados en las bases de datos EST especializadas en cebada y trigo. Los fragmentos EST individuales alcanzan hasta el segmento 5'-UTR, otros hasta el segmento 3'-UTR (UTR = segmento no traducido) de los genes correspondientes.

35 3. Sin embargo, a partir de las secuencias EST encontradas en las bases de datos no se puede construir ningún gen completo del grupo 4 de trigo o cebada, ya que estas secuencias no se solapan y no se conoce ningún gen homólogo del grupo 4. Sin embargo, estas secuencias EST se pudieron clasificar según la secuencia Phl p 4 (SEQ ID NO 11) y el fragmento Sec c 4 obtenido en la etapa 1 y sirvieron como patrón para la preparación de cebadores de PCR.

40 4. Con ayuda de los cebadores #195 y #189 preparados de este modo se pudieron obtener tres clones mediante PCR. El cebador #195 derivó de una secuencia EST de cebada, el cebador #189 es un cebador específico de Phl p 4 y solapa el codón de parada de Phl p 4, así como los codones de los 10 aminoácidos C-terminales de Phl p 4. El fragmento 2 de Sec c 4 amplificado de este modo codifica para un polipéptido, empezando dentro de la secuencia señal y terminando con la posición que se corresponde con la posición 490 de Phl p 4. Este polipéptido cubre el extremo N de Sec c 4.

45 5a. Otros tres clones se obtuvieron mediante PCR con los cebadores #195 y #202. Ambos cebadores derivaron de las secuencias EST de cebada. El gen 3 de Sec c 4 amplificado codifica para los aminoácidos correspondientes empezando dentro de la secuencia señal y terminando en el extremo C de Sec c 4.

La secuencia completa de Sec c 4 madura se obtiene por tanto en la secuencia definida.

## ES 2 443 302 T3

Las dos siguientes etapas 5b y 5c sirven para asegurar los resultados obtenidos en la etapa 5a:

5b. Otro clon se obtuvo mediante PCR con los cebadores #195 y #203. El cebador #195 derivó de una secuencia EST de cebada y el cebador #203, de una secuencia EST de trigo. El gen Sec c 4 amplificado codifica para los aminoácidos correspondientes empezando dentro de la secuencia señal y terminando en el extremo C de Sec c 4. La secuencia completa de Sec c 4 madura se obtiene por tanto en la secuencia definida.

5c. Otro clon se obtuvo mediante PCR con los cebadores #195 y #198. El gen Sec c 4 amplificado codifica para los aminoácidos correspondientes empezando dentro de la secuencia señal y terminando en el extremo C de Sec c 4. La secuencia completa de Sec c 4 madura se obtiene por tanto en la secuencia definida.

Se encontraron dos isoformas Sec c 4.01 y 4.02. Los alérgenos maduros empiezan con el aminoácido 23 de la secuencia según SEQ ID NO 2, 4 y 6.

### Hor v 4 de cebada

Con ayuda de las secuencias Sec c 4 obtenidas como se describe previamente se han podido encontrar en las bases de datos EST fragmentos EST homólogos a *Hordeum vulgare*. Sin embargo, estos fragmentos no se solapan formando un gen completo. Aunque según las secuencias EST encontradas se pudieron generar cebadores específicos de Hor v 4, que se emplearon para una amplificación del gen Hor v 4 a partir de ADN genómico.

En total se analizaron 15 clones.

4 clones se obtuvieron mediante PCR con los cebadores #195 y #198.

4 clones se obtuvieron mediante PCR con los cebadores #195 y #202.

3 clones se obtuvieron mediante PCR con los cebadores #194 y #198.

4 clones se obtuvieron mediante PCR con los cebadores #194 y #202.

La secuencia de la proteína derivada empieza dentro de la secuencia señal de Hor v 4 y llega hasta el extremo C-terminal de la proteína (a partir del aminoácido 23 de SEQ ID NO 6).

### Tri a 4 de trigo

Con ayuda de la secuencia Sec c 4 obtenida como se describe previamente se han podido encontrar en las bases de datos EST fragmentos EST homólogos a *Triticum aestivum*. Sin embargo, estos fragmentos no se solapan formando un gen completo. Aunque según las secuencias EST encontradas se pudieron generar los cebadores específicos de Tri a 4 #199, #203, #204 y #206, que se emplearon para una amplificación del gen Tri a 4 a partir de ADN genómico.

En total se analizaron 13 clones.

4 clones se obtuvieron mediante PCR con los cebadores #204 y #203.

4 clones se obtuvieron mediante PCR con los cebadores #204 y #199.

3 clones se obtuvieron mediante PCR con los cebadores #206 y #203.

4 clones se obtuvieron mediante PCR con los cebadores #206 y #199.

Las secuencias de proteína derivadas empiezan dentro de la secuencia señal de Tri a 4 y llegan hasta el extremo C-terminal de la proteína.

Se encontraron dos variantes Tri a 4.01 (a partir del aminoácido 22 de SEQ ID NO 8) y Tri a 4.02 (a partir del aminoácido 22 de SEQ ID NO 10).

Para la preparación de los alérgenos recombinantes según la invención se construyeron secuencias de ADN según SEQ ID NO 1, 3, 5, 7 y 9 en vectores de expresión (p. ej., pProEx, pSE 380). Para los aminoácidos N-terminales conocidos a partir de la secuenciación de la proteína se emplearon codones optimizados de *E. coli*.

Tras la transformación en *E. coli*, la expresión y la purificación del alérgeno recombinante según la invención mediante diferentes técnicas de separación, la proteína obtenida se sometió a un proceso de replegado.

5 Ambos alérgenos se pueden emplear para el diagnóstico altamente específico de alergias al polen de gramíneas. Este diagnóstico se puede realizar *in vitro* mediante la detección de anticuerpos específicos (IgE, IgG1 - 4, IgA) y la reacción con células efectoras cargadas con IgE (p. ej., basófilos de la sangre) o *in vivo* mediante reacciones de ensayos en la piel y provocación en el órgano de reacción.

10 La reacción de los alérgenos según la invención con linfocitos T de alérgicos al polen de gramíneas se puede comprobar mediante la estimulación alergenoespecífica de los linfocitos T para la proliferación y síntesis de citoquina, tanto con células T en linfocitos sanguíneos de preparación reciente como en líneas y clones de células T establecidas reactivas frente a nSec c 4, nHor v 4 o nTri a 4.

15 Mediante mutagénesis dirigida al sitio se modificaron tripletes codificantes para la cisteína, de manera que codifican para otros aminoácidos, preferentemente serina. Se prepararon variantes, tanto en las que se reemplazaron cisteínas individuales como aquellas en las que se modificaron diferentes combinaciones de 2 restos cisteína o todas las cisteínas. Las proteínas expresadas de estas mutaciones puntuales de cisteína presentan una reactividad fuertemente reducida o inexistente con anticuerpos IgE de alérgicos, aunque reaccionan con los linfocitos T de estos pacientes.

Por consiguiente, también es objeto de la presente invención una molécula de ADN descrita previamente o a continuación, en la que mediante mutagénesis dirigida al sitio, varios o todos los restos cisteína del polipéptido correspondiente se intercambiaron por otro aminoácido.

20 La actividad inmunomoduladora de los fragmentos hipoalérgicos que corresponden a polipéptidos con epítomos de células T, así como la de las mutaciones puntuales hipoalérgicas (p. ej., intercambios de cisteína) se puede comprobar mediante su reacción con las células T de los alérgicos al polen de gramíneas.

25 Dichos fragmentos o mutaciones puntuales de cisteína hipoalérgicos se pueden emplear como preparados para la hiposensibilización de alérgicos, ya que reaccionan con la misma eficacia con las células T, aunque a causa de la reducida o inexistente reactividad IgE ocasionan pocos efectos secundarios producidos por IgE.

Si los ácidos nucleicos que codifican para las variantes de alérgenos hipoalérgicos según la invención o las moléculas de ADN no modificadas según la invención se ligan con un vector de expresión humano, estas construcciones se pueden emplear también como preparados para una terapia inmune (vacunación con ADN).

30 Finalmente, son objeto de la presente invención preparaciones farmacéuticas que contienen al menos una molécula de ADN descrita anteriormente o al menos un vector de expresión descrito anteriormente y dado el caso otros principios activos y/o coadyuvantes para la vacunación inmunoterapéutica con ADN de pacientes con alergias, en cuya activación están implicados alérgenos del grupo 4 de *Poaceae*, preferentemente *Triticeae*, en particular Sec c 4, Hor v 4, Tri a 4, y/o para la prevención de dichas alergias.

35 Otro grupo de preparaciones farmacéuticas según la invención, en lugar de ADN contiene al menos un polipéptido descrito anteriormente y es adecuado para el diagnóstico y/o tratamiento de las alergias indicadas.

40 Las preparaciones farmacéuticas en el sentido de la presente invención contienen como principio activo un polipéptido según la invención o un vector de expresión y/o sus respectivos derivados de uso farmacéutico, incluidas sus mezclas en todas las proporciones. Así, los principios activos según la invención pueden mezclarse con al menos un excipiente o coadyuvante sólido, líquido y/o semilíquido y, en su caso, combinarse con uno o varios principios activos diferentes en una forma de dosificación adecuada.

Como coadyuvantes son particularmente apropiados el ADN inmunoestimulante u oligonucleótidos con motivos CpG.

45 Estas preparaciones se pueden emplear como agentes terapéuticos o diagnósticos en medicina humana o veterinaria. Como excipientes entran en consideración sustancias orgánicas o inorgánicas apropiadas para la aplicación parenteral y que no influyen negativamente en el efecto del principio activo según la invención. Para la aplicación parenteral se emplean en particular soluciones, preferiblemente soluciones oleosas o acuosas, otras suspensiones, emulsiones o implantes. El principio activo según la invención también se puede liofilizar y los liofilizados obtenidos se pueden emplear, por ejemplo, para la preparación de preparados inyectables. Las preparaciones indicadas se pueden esterilizar y/o pueden contener coadyuvantes como conservantes, estabilizantes  
50 y/o humectantes, emulsionantes, sales para influir en la presión osmótica, sustancias tampón y/o varios principios activos distintos.

Además, mediante la formulación correspondiente del principio activo según la invención se pueden obtener preparados de depósito, por ejemplo mediante adsorción en hidróxido de aluminio.

5 Por tanto, la invención también sirve para mejorar el diagnóstico *in vitro* en el marco de una identificación de componentes alérgenos activadores del espectro de sensibilización específico de los pacientes. La invención sirve también para la preparación de preparados claramente mejorados para la inmunoterapia específica de alergias al polen de gramíneas.

**Tabla 1 Cebadores empleados**

a) Sec c 4

Cebador nº	SEQ ID NO	Secuencia
#0083	30	GGCTCCCGGGGCGAACCAGTAG
#0087	31	ACCAACGCCTCCCACATCCAGTC
#0189	32	GATAAGCTTCTCGAGTGATTAGTACTTTTTGATC AGCGGCGGGATGCTC
#0195	33	GCTCTCGATCGGCTACAATGGCG
#0198	34	CACGCACTACAAATCTCCATGCAAG
#0202	35	CATGCTTGATCCTTATTCTACTAGTTGGGC
#0203	36	TACGCACGATCCTTATTCTACTAGTTGGGC

10

a) Hor v 4

Cebador nº	SEQ ID NO	Secuencia
#0194	37	GCCTTGCTCCTGCCACCACGCCGCCGCCACC
#0195	38	GCTCTCGATCGGCTACAATGGCG
#0198	39	CACGCACTACAAATCTCCATGCAAG
#0202	40	CATGCTTGATCCTTATTCTACTAGTTGGGC

c) Tri a 4

Cebador nº	SEQ ID NO	Secuencia
#0199	41	CACGCACTAAATCTCCATGCAAG
#0203	42	TACGCACGATCCTTATTCTACTAGTTGGGC
#0204	43	AAGCTCTATCGCCTACAATGGCG
#0206	44	GGTGCTCCTCTTCTGCGCCTTGTC



**Protocolo de secuencia**

<110> Merck Patent GmbH

<120> Secuencia de ADN y preparación recombinante de alérgenos mayores del grupo 4 de cereales

<130> P 03/239

<140> DE 10359351.9

<141> 2003-12-16

<160> 44

<170> PatentIn version 3.1

<210> 1

<211> 1603

<212> ADN

<213> Secale cereale

<220>

<221> codón de parada

<222> (1555)..(1557)

<223>

<220>

<221> secuencia señal de ADN

<222> (1)..(66)

<223>

ES 2 443 302 T3

<220>

<221> signal\_sequence\_PROT

<222> secuencia señal de PROT

<223>

<220>

<221> CDS

<222> (1)..(1557)

<223>

<400> 1

aac tat agg gcc ttc gcg ctg gcg ctc ctc ttc tgc gcc ttg tcc tgc	48
Asn Tyr Arg Ala Phe Ala Leu Ala Leu Phe Cys Ala Leu Ser Cys	
1 5 10 15	
caa gcc gcc gcg gcc gcc tac gcg ccc gtg cct gcc aag gcg gac ttc	96
Gln Ala Ala Ala Ala Tyr Ala Pro Val Pro Ala Lys Ala Asp Phe	
20 25 30	
ctc gga tgc ctc atg aag gag ata ccg gcc cgc ctc ctc tac gcc aag	144
Leu Gly Cys Leu Met Lys Glu Ile Pro Ala Arg Leu Leu Tyr Ala Lys	
35 40 45	
agc tcg cct gac tac ccc acc gtg ctg gcg cag acc atc agg aac tcg	192
Ser Ser Pro Asp Tyr Pro Thr Val Leu Ala Gln Thr Ile Arg Asn Ser	
50 55 60	
cgg tgg tcg tcg ccg cag aac gtg aag ccg atc tac atc atc acc ccc	240
Arg Trp Ser Ser Pro Gln Asn Val Lys Pro Ile Tyr Ile Ile Thr Pro	
65 70 75 80	
acc aac gcc tcg cac atc cag tcc gcg gtg gtg tgc ggc cgc cgg cac	288
Thr Asn Ala Ser His Ile Gln Ser Ala Val Val Cys Gly Arg Arg His	
85 90 95	
ggc atc cgc ctc cgc gtg cgg agc ggc ggc cac gac tac gag ggc ctg	336
Gly Ile Arg Leu Arg Val Arg Ser Gly Gly His Asp Tyr Glu Gly Leu	
100 105 110	
tcg tac cgg tct gag aaa ccc gag acg ttc gcc gtc gtc gac ctc aac	384
Ser Tyr Arg Ser Glu Lys Pro Glu Thr Phe Ala Val Val Asp Leu Asn	
115 120 125	
aag atg cgg gca gtg tcg gtc gac ggc tac gcc cgc acg gcg tgg gtc	432
Lys Met Arg Ala Val Ser Val Asp Gly Tyr Ala Arg Thr Ala Trp Val	
130 135 140	
gaa tcc ggc gcg cag ctc ggc gag ctc tac tac gcg atc gcc aag aac	480
Glu Ser Gly Ala Gln Leu Gly Glu Leu Tyr Tyr Ala Ile Ala Lys Asn	
145 150 155 160	

ES 2 443 302 T3

agc ccc gtg ctc gcg ttc ccg gct ggc gtc tgc ccg tcc atc ggc gtc Ser Pro Val Leu Ala Phe Pro Ala Gly Val Cys Pro Ser Ile Gly Val 165 170 175	528
ggc ggc aac ttc gca ggc ggc ggc ttt ggc atg ctg ctg cgc aag tac Gly Gly Asn Phe Ala Gly Gly Gly Phe Gly Met Leu Leu Arg Lys Tyr 180 185 190	576
ggc atc gcc gct gag aac gtc atc gac gtc aag gtg gtc gac ccc aac Gly Ile Ala Ala Glu Asn Val Ile Asp Val Lys Val Val Asp Pro Asn 195 200 205	624
ggc aag ctg ctc gac aag agc tcc atg agc gcg gac cac ttc tgg gcc Gly Lys Leu Leu Asp Lys Ser Ser Met Ser Ala Asp His Phe Trp Ala 210 215 220	672
gtt agg ggc ggc ggc gga gag agc ttt ggc atc gtc gtc tcg tgg cag Val Arg Gly Gly Gly Gly Glu Ser Phe Gly Ile Val Val Ser Trp Gln 225 230 235 240	720
gtg aag ctc ctg ccg gtg cct ccc acc gtg acc gtg ctc aag atc ccc Val Lys Leu Leu Pro Val Pro Pro Thr Val Thr Val Leu Lys Ile Pro 245 250 255	768
aag acg gtg caa gaa ggc gcc ata gac ctc gtc aac aag tgg cag ctg Lys Thr Val Gln Glu Gly Ala Ile Asp Leu Val Asn Lys Trp Gln Leu 260 265 270	816
gtc ggg ccg gca ctt ccc ggc gac ctc atg atc cgc atc atc ctt gcc Val Gly Pro Ala Leu Pro Gly Asp Leu Met Ile Arg Ile Ile Leu Ala 275 280 285	864
ggg aac agc gcg acg ttc gag gcc atg tac ctg ggc acc tgc agt acc Gly Asn Ser Ala Thr Phe Glu Ala Met Tyr Leu Gly Thr Cys Ser Thr 290 295 300	912
ctg acg ccg ctg atg agc agc aaa ttc ccc gag ctt ggc atg aac ccc Leu Thr Pro Leu Met Ser Ser Lys Phe Pro Glu Leu Gly Met Asn Pro 305 310 315 320	960
tcg cac tgc aac gag atg tcc tgg atc aag tcc atc ccc ttc atc cac Ser His Cys Asn Glu Met Ser Trp Ile Lys Ser Ile Pro Phe Ile His 325 330 335	1008
ctc ggc aag cag aac ctc gac gac ctc ctc aac cgg aac aac acc ttc Leu Gly Lys Gln Asn Leu Asp Asp Leu Leu Asn Arg Asn Asn Thr Phe 340 345 350	1056
aaa cca ttc gcc gaa tac aag tcg gac tac gtg tac cag ccc ttc ccc Lys Pro Phe Ala Glu Tyr Lys Ser Asp Tyr Val Tyr Gln Pro Phe Pro 355 360 365	1104
aag ccc gtg tgg gag cag atc ttc ggc tgg ctt gtg aag ccc ggc gcg Lys Pro Val Trp Glu Gln Ile Phe Gly Trp Leu Val Lys Pro Gly Ala 370 375 380	1152
ggg atc atg atc atg gac ccc tat ggc gcc acc atc agc gct acc ccc Gly Ile Met Ile Met Asp Pro Tyr Gly Ala Thr Ile Ser Ala Thr Pro 385 390 395 400	1200
gaa gcg gcg acg ccg ttc cct cac cgc cag ggc gtc ctc ttc aac atc	1248

ES 2 443 302 T3

Glu Ala Ala Thr Pro Phe Pro His Arg Gln Gly Val Leu Phe Asn Ile  
 405 410 415

cag tac gtc aac tac tgg ttc gct gag tca gcc ggc gcg gcg ccg ctg 1296  
 Gln Tyr Val Asn Tyr Trp Phe Ala Glu Ser Ala Gly Ala Ala Pro Leu  
 420 425 430

cag tgg agc aag gac ata tac aag ttc atg gag ccg tac gtg agc aaa 1344  
 Gln Trp Ser Lys Asp Ile Tyr Lys Phe Met Glu Pro Tyr Val Ser Lys  
 435 440 445

aat ccc agg cag gcg tat gcc aac tac agg gac atc gac ctt ggc agg 1392  
 Asn Pro Arg Gln Ala Tyr Ala Asn Tyr Arg Asp Ile Asp Leu Gly Arg  
 450 455 460

aat gag gtg gtg aac gac atc tcc acc tac agc agc ggc aaa gtg tgg 1440  
 Asn Glu Val Val Asn Asp Ile Ser Thr Tyr Ser Ser Gly Lys Val Trp  
 465 470 475 480

ggg gag aag tac ttc aag ggc aac ttc caa agg ctc gcc att acc aag 1488  
 Gly Glu Lys Tyr Phe Lys Gly Asn Phe Gln Arg Leu Ala Ile Thr Lys  
 485 490 495

ggc aag gtg gat cct cag gac tac ttc agg aac gag cag agc atc ccg 1536  
 Gly Lys Val Asp Pro Gln Asp Tyr Phe Arg Asn Glu Gln Ser Ile Pro  
 500 505 510

cca ctg gtc gag aag tac tga tcgaggacct tgcattggaaa tttagtgcgct 1587  
 Pro Leu Val Glu Lys Tyr  
 515

ggttggcggtt tcacat 1603

<210> 2

<211> 518

<212> PRT

<213> Secale cereale

<400> 2

Asn Tyr Arg Ala Phe Ala Leu Ala Leu Leu Phe Cys Ala Leu Ser Cys  
 1 5 10 15

Gln Ala Ala Ala Ala Ala Tyr Ala Pro Val Pro Ala Lys Ala Asp Phe  
 20 25 30

Leu Gly Cys Leu Met Lys Glu Ile Pro Ala Arg Leu Leu Tyr Ala Lys  
 35 40 45

Ser Ser Pro Asp Tyr Pro Thr Val Leu Ala Gln Thr Ile Arg Asn Ser  
 50 55 60

ES 2 443 302 T3

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

ES 2 443 302 T3

Ser His Cys Asn Glu Met Ser Trp Ile Lys Ser Ile Pro Phe Ile His  
 325 330 335

Leu Gly Lys Gln Asn Leu Asp Asp Leu Leu Asn Arg Asn Asn Thr Phe  
 340 345 350

Lys Pro Phe Ala Glu Tyr Lys Ser Asp Tyr Val Tyr Gln Pro Phe Pro  
 355 360 365

Lys Pro Val Trp Glu Gln Ile Phe Gly Trp Leu Val Lys Pro Gly Ala  
 370 375 380

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

Glu Ala Ala Thr Pro Phe Pro His Arg Gln Gly Val Leu Phe Asn Ile  
 405 410 415

Gln Tyr Val Asn Tyr Trp Phe Ala Glu Ser Ala Gly Ala Ala Pro Leu  
 420 425 430

Gln Trp Ser Lys Asp Ile Tyr Lys Phe Met Glu Pro Tyr Val Ser Lys  
 435 440 445

Asn Pro Arg Gln Ala Tyr Ala Asn Tyr Arg Asp Ile Asp Leu Gly Arg  
 450 455 460

Asn Glu Val Val Asn Asp Ile Ser Thr Tyr Ser Ser Gly Lys Val Trp  
 465 470 475 480

Gly Glu Lys Tyr Phe Lys Gly Asn Phe Gln Arg Leu Ala Ile Thr Lys  
 485 490 495

Gly Lys Val Asp Pro Gln Asp Tyr Phe Arg Asn Glu Gln Ser Ile Pro  
 500 505 510

Pro Leu Val Glu Lys Tyr  
 515

<210> 3

<211> 1644

<212> ADN

<213> Secale cereale

<220>

<221> codón de parada

<222> (1561)..(1563)

<223>

<220>

<221> secuencia señal de ADN

<222> (1)..(66)

<223>

<220>

<221> secuencia señal de PROT

<222> (1)..(22)

<223>

<220>

<221> CDS

<222> (1)..(1563)

<223>

<400> 3

aac	tcg	agg	gcc	ttt	gct	ctg	gtg	ccc	ctc	ctc	atc	tgc	gtc	ttg	tcc	48
Asn	Ser	Arg	Ala	Phe	Ala	Leu	Val	Pro	Leu	Leu	Ile	Cys	Val	Leu	Ser	
1				5					10					15		
tgc	cac	gcc	gcc	gtc	tcc	tac	gcg	gcg	gcg	ccg	gtg	ccg	gcc	aag	gag	96
Cys	His	Ala	Ala	Val	Ser	Tyr	Ala	Ala	Ala	Pro	Val	Pro	Ala	Lys	Glu	
			20						25					30		
gac	ttc	ttc	gga	tgc	ctg	gtg	aag	gag	ata	ccg	gcc	cgc	ctc	ctc	tac	144
Asp	Phe	Phe	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Glu	Ile	Pro	Ala	Arg	Leu	Leu	Tyr	
			35				40						45			
gcc	aag	agc	tcg	cct	gcc	ttc	ccc	acc	gtc	ctg	gcg	cag	acc	atc	agg	192
Ala	Lys	Ser	Ser	Pro	Ala	Phe	Pro	Thr	Val	Leu	Ala	Gln	Thr	Ile	Arg	
			50			55						60				
aac	tcg	cgg	tgg	tcg	tcg	ccg	cag	agc	gtg	aag	ccg	ctc	tac	atc	atc	240
Asn	Ser	Arg	Trp	Ser	Ser	Pro	Gln	Ser	Val	Lys	Pro	Leu	Tyr	Ile	Ile	
65					70					75					80	

ES 2 443 302 T3

acc	ccc	acc	aac	gcc	tcc	cac	atc	cag	tcc	gcg	gtg	gtg	tgc	ggc	cgc	288
Thr	Pro	Thr	Asn	Ala	Ser	His	Ile	Gln	Ser	Ala	Val	Val	Cys	Gly	Arg	
			85					90						95		
cgg	cac	ggc	gtc	cgc	atc	cgc	gtg	cgg	agc	ggc	ggc	cac	gac	tac	gag	336
Arg	His	Gly	Val	Arg	Ile	Arg	Val	Arg	Ser	Gly	Gly	His	Asp	Tyr	Glu	
			100					105					110			
ggc	ctg	tcg	tac	cgg	tcc	gag	cgc	ccc	gag	gcg	ttc	gcc	gtc	gtc	gac	384
Gly	Leu	Ser	Tyr	Arg	Ser	Glu	Arg	Pro	Glu	Ala	Phe	Ala	Val	Val	Asp	
		115					120					125				
ctc	aac	aag	atg	cgg	gcc	gtg	gtg	gtc	gac	ggc	aag	gct	cgc	acg	gcg	432
Leu	Asn	Lys	Met	Arg	Ala	Val	Val	Val	Asp	Gly	Lys	Ala	Arg	Thr	Ala	
	130					135					140					
tgg	gtg	gac	tcc	ggt	gcg	cag	ctc	ggc	gag	ctc	tac	tac	gcc	atc	gcc	480
Trp	Val	Asp	Ser	Gly	Ala	Gln	Leu	Gly	Glu	Leu	Tyr	Tyr	Ala	Ile	Ala	
	145				150					155					160	
aag	aac	agc	ccc	gtg	ctc	gcg	ttc	ccg	gcc	ggc	ggt	tgc	ccg	acc	att	528
Lys	Asn	Ser	Pro	Val	Leu	Ala	Phe	Pro	Ala	Gly	Val	Cys	Pro	Thr	Ile	
				165					170					175		
ggt	gta	ggc	ggc	aac	ttc	gct	ggc	ggc	ggc	ttc	ggc	atg	ctg	ctg	cgc	576
Gly	Val	Gly	Gly	Asn	Phe	Ala	Gly	Gly	Gly	Phe	Gly	Met	Leu	Leu	Arg	
			180					185					190			
aag	tac	ggc	atc	gcc	gcc	gag	aac	gtc	atc	gac	gtg	aag	gtg	gtc	gac	624
Lys	Tyr	Gly	Ile	Ala	Ala	Glu	Asn	Val	Ile	Asp	Val	Lys	Val	Val	Asp	
		195					200					205				
gcc	aac	ggc	aca	ctg	ctc	gac	aag	agc	tcc	atg	agc	gcg	gat	cac	ttc	672
Ala	Asn	Gly	Thr	Leu	Leu	Asp	Lys	Ser	Ser	Met	Ser	Ala	Asp	His	Phe	
	210					215						220				
tgg	gcc	gtc	agg	ggc	ggc	ggc	gga	gag	agc	ttc	ggc	atc	gtc	gtg	tcg	720
Trp	Ala	Val	Arg	Gly	Gly	Gly	Gly	Glu	Ser	Phe	Gly	Ile	Val	Val	Ser	
	225				230					235					240	
tgg	cag	gtg	aag	ctc	ctc	ccg	gtg	cct	ccc	acc	gtg	acc	gtg	ttc	aag	768
Trp	Gln	Val	Lys	Leu	Leu	Pro	Val	Pro	Pro	Thr	Val	Thr	Val	Phe	Lys	
				245					250					255		
atc	ccc	aag	acg	gtg	caa	gaa	ggc	gcc	gta	gag	ctc	atc	aac	aag	tgg	816
Ile	Pro	Lys	Thr	Val	Gln	Glu	Gly	Ala	Val	Glu	Leu	Ile	Asn	Lys	Trp	
			260					265					270			
cag	cta	gtc	gcg	ccg	gcc	ctc	ccc	gac	gac	ctg	atg	atc	cgc	atc	atc	864
Gln	Leu	Val	Ala	Pro	Ala	Leu	Pro	Asp	Asp	Leu	Met	Ile	Arg	Ile	Ile	
		275					280					285				
gct	ttc	ggc	ggc	acc	gcc	aag	ttc	gag	gcc	atg	tac	ctg	ggc	acc	tgc	912
Ala	Phe	Gly	Gly	Thr	Ala	Lys	Phe	Glu	Ala	Met	Tyr	Leu	Gly	Thr	Cys	
	290					295					300					
aaa	gcc	ctg	aca	ccg	ctg	atg	agc	agc	aga	ttc	ccc	gag	ctc	ggc	atg	960
Lys	Ala	Leu	Thr	Pro	Leu	Met	Ser	Ser	Arg	Phe	Pro	Glu	Leu	Gly	Met	
	305				310					315					320	
aac	gcc	tcg	cac	tgc	aac	gag	atg	ccc	tgg	atc	aag	tcc	gtc	cca	ttc	1008



ES 2 443 302 T3

Asn Ala Ser His Cys Asn Glu Met Pro Trp Ile Lys Ser Val Pro Phe	
325 330 335	
atc cac ctt ggc aag cag gcc acc ctc tcc gac ctc ctc aac cgg aac	1056
Ile His Leu Gly Lys Gln Ala Thr Leu Ser Asp Leu Leu Asn Arg Asn	
340 345 350	
aac acc ttc aaa ccc ttc gcc gag tac aag tcg gac tac gtc tac cag	1104
Asn Thr Phe Lys Pro Phe Ala Glu Tyr Lys Ser Asp Tyr Val Tyr Gln	
355 360 365	
ccc gtc ccc aag ccc gtc tgg gcg cag atc ttc gtc tgg ctc gtc aaa	1152
Pro Val Pro Lys Pro Val Trp Ala Gln Ile Phe Val Trp Leu Val Lys	
370 375 380	
ccc ggc gcc ggg atc atg gtc atg gac ccc tac ggc gcc gcc atc agc	1200
Pro Gly Ala Gly Ile Met Val Met Asp Pro Tyr Gly Ala Ala Ile Ser	
385 390 395 400	
gcc acc ccc gaa gcc gcc acg ccg ttc cct cac cgc aag gac gtc ctc	1248
Ala Thr Pro Glu Ala Ala Thr Pro Phe Pro His Arg Lys Asp Val Leu	
405 410 415	
ttc aac atc cag tac gtc aac tac tgg ttc gac gag gca ggc ggc gcc	1296
Phe Asn Ile Gln Tyr Val Asn Tyr Trp Phe Asp Glu Ala Gly Gly Ala	
420 425 430	
gcg ccg ctg cag tgg agc aag gac atg tac agg ttc atg gag ccg tac	1344
Ala Pro Leu Gln Trp Ser Lys Asp Met Tyr Arg Phe Met Glu Pro Tyr	
435 440 445	
gtc agc aag aac ccc aga cag gcc tac gcc aac tac agg gac atc gac	1392
Val Ser Lys Asn Pro Arg Gln Ala Tyr Ala Asn Tyr Arg Asp Ile Asp	
450 455 460	
ctc ggc agg aac gag gtg gtc aac gac atc tcc acc tat gcc agc ggc	1440
Leu Gly Arg Asn Glu Val Val Asn Asp Ile Ser Thr Tyr Ala Ser Gly	
465 470 475 480	
aag gtc tgg ggc gag aag tac ttc aag ggc aac ttc caa agg ctc gcc	1488
Lys Val Trp Gly Glu Lys Tyr Phe Lys Gly Asn Phe Gln Arg Leu Ala	
485 490 495	
att acc aag ggc aag gtg gat cct cag gac tac ttc agg aac gag cag	1536
Ile Thr Lys Gly Lys Val Asp Pro Gln Asp Tyr Phe Arg Asn Glu Gln	
500 505 510	
agc atc ccg ccg ctg cta ggg aag tag tagtactctt gcttgcatgg	1583
Ser Ile Pro Pro Leu Leu Gly Lys	
515 520	
agattttagtag tgcgtctttc gcgtttcaaa tgcccaacta gtagaataag gatcgtgcgt	1643
a	1644
<210> 4	
<211> 520	
<212> PRT	

ES 2 443 302 T3

<213> Secale cereale

<400> 4

Asn Ser Arg Ala Phe Ala Leu Val Pro Leu Leu Ile Cys Val Leu Ser  
 1 5 10 15

Cys His Ala Ala Val Ser Tyr Ala Ala Pro Val Pro Ala Lys Glu  
 20 25 30

Asp Phe Phe Gly Cys Leu Val Lys Glu Ile Pro Ala Arg Leu Leu Tyr  
 35 40 45

Ala Lys Ser Ser Pro Ala Phe Pro Thr Val Leu Ala Gln Thr Ile Arg  
 50 55 60

Asn Ser Arg Trp Ser Ser Pro Gln Ser Val Lys Pro Leu Tyr Ile Ile  
 65 70 75 80

Thr Pro Thr Asn Ala Ser His Ile Gln Ser Ala Val Val Cys Gly Arg  
 85 90 95

Arg His Gly Val Arg Ile Arg Val Arg Ser Gly Gly His Asp Tyr Glu  
 100 105 110

Gly Leu Ser Tyr Arg Ser Glu Arg Pro Glu Ala Phe Ala Val Val Asp  
 115 120 125

Leu Asn Lys Met Arg Ala Val Val Val Asp Gly Lys Ala Arg Thr Ala  
 130 135 140

Trp Val Asp Ser Gly Ala Gln Leu Gly Glu Leu Tyr Tyr Ala Ile Ala  
 145 150 155 160

Lys Asn Ser Pro Val Leu Ala Phe Pro Ala Gly Val Cys Pro Thr Ile  
 165 170 175

Gly Val Gly Gly Asn Phe Ala Gly Gly Gly Phe Gly Met Leu Leu Arg  
 180 185 190

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

Ala Asn Gly Thr Leu Leu Asp Lys Ser Ser Met Ser Ala Asp His Phe  
 210 215 220

ES 2 443 302 T3

Trp Ala Val Arg Gly Gly Gly Gly Glu Ser Phe Gly Ile Val Val Ser  
 225 230 235 240

Trp Gln Val Lys Leu Leu Pro Val Pro Pro Thr Val Thr Val Phe Lys  
 245 250 255

Ile Pro Lys Thr Val Gln Glu Gly Ala Val Glu Leu Ile Asn Lys Trp  
 260 265 270

Gln Leu Val Ala Pro Ala Leu Pro Asp Asp Leu Met Ile Arg Ile Ile  
 275 280 285

Ala Phe Gly Gly Thr Ala Lys Phe Glu Ala Met Tyr Leu Gly Thr Cys  
 290 295 300

Lys Ala Leu Thr Pro Leu Met Ser Ser Arg Phe Pro Glu Leu Gly Met  
 305 310 315 320

Asn Ala Ser His Cys Asn Glu Met Pro Trp Ile Lys Ser Val Pro Phe  
 325 330 335

Ile His Leu Gly Lys Gln Ala Thr Leu Ser Asp Leu Leu Asn Arg Asn  
 340 345 350

Asn Thr Phe Lys Pro Phe Ala Glu Tyr Lys Ser Asp Tyr Val Tyr Gln  
 355 360 365

Pro Val Pro Lys Pro Val Trp Ala Gln Ile Phe Val Trp Leu Val Lys  
 370 375 380

Pro Gly Ala Gly Ile Met Val Met Asp Pro Tyr Gly Ala Ala Ile Ser  
 385 390 395 400

Ala Thr Pro Glu Ala Ala Thr Pro Phe Pro His Arg Lys Asp Val Leu  
 405 410 415

Phe Asn Ile Gln Tyr Val Asn Tyr Trp Phe Asp Glu Ala Gly Gly Ala  
 420 425 430

Ala Pro Leu Gln Trp Ser Lys Asp Met Tyr Arg Phe Met Glu Pro Tyr  
 435 440 445

Val Ser Lys Asn Pro Arg Gln Ala Tyr Ala Asn Tyr Arg Asp Ile Asp  
 450 455 460

Leu Gly Arg Asn Glu Val Val Asn Asp Ile Ser Thr Tyr Ala Ser Gly  
 465 470 475 480

ES 2 443 302 T3

Lys Val Trp Gly Glu Lys Tyr Phe Lys Gly Asn Phe Gln Arg Leu Ala  
485 490 495

Ile Thr Lys Gly Lys Val Asp Pro Gln Asp Tyr Phe Arg Asn Glu Gln  
500 505 510

Ser Ile Pro Pro Leu Leu Gly Lys  
515 520

<210> 5

<211> 1608

<212> ADN

<213> Hordeum vulgare

<220>

<221> codón de parada

<222> (1555)..(1557)

<223>

<220>

<221> secuencia señal de ADN

<222> (1)..(66)

<223>

<220>

<221> secuencia señal de PROT

<222> (1)..(22)

<223>

<220>

<221> CDS

<222> (1)..(1557)

<223>

ES 2 443 302 T3

```

<400> 5
agc tcg agg gcc ttc gct ctg gtg ctc ctc ctc tgc gcc ttg tcc tgc      48
Ser Ser Arg Ala Phe Ala Leu Val Leu Leu Leu Cys Ala Leu Ser Cys
1          5          10          15

cac cac gct gcc gtc tcc tcc gcg cag gtg ccg gcc aag gac gac ttc      96
His His Ala Ala Val Ser Ser Ala Gln Val Pro Ala Lys Asp Asp Phe
          20          25          30

ctg gga tgc ctc gtg aag gag ata ccg gcc cgc ctc ctc ttc gcc aag      144
Leu Gly Cys Leu Val Lys Glu Ile Pro Ala Arg Leu Leu Phe Ala Lys
          35          40          45

agc tcg cct gcc ttc ccc gcc gtc ctg gag cag acc atc agg aac tcg      192
Ser Ser Pro Ala Phe Pro Ala Val Leu Glu Gln Thr Ile Arg Asn Ser
          50          55          60

cgg tgg tcg tcg ccg cag aac gtg aag ccg ctc tac atc atc acc ccc      240
Arg Trp Ser Ser Pro Gln Asn Val Lys Pro Leu Tyr Ile Ile Thr Pro
65          70          75          80

acc aac acc tcc cac atc cag tct gct gtg gtg tgc ggc cgc cgg cac      288
Thr Asn Thr Ser His Ile Gln Ser Ala Val Val Cys Gly Arg Arg His
          85          90          95

ggc gtc cgc ctc cgc gtg cgg agc ggc ggc cac gac tac gag ggc ctg      336
Gly Val Arg Leu Arg Val Arg Ser Gly Gly His Asp Tyr Glu Gly Leu
          100          105          110

tcg tac cgg tcc gag cgc ccc gag gcg ttc gcc gtc gta gac ctc aac      384
Ser Tyr Arg Ser Glu Arg Pro Glu Ala Phe Ala Val Val Asp Leu Asn
          115          120          125

aag atg cgg acc gtg ttg gtc aac gaa aag gcc cgc acg gcg tgg gtg      432
Lys Met Arg Thr Val Leu Val Asn Glu Lys Ala Arg Thr Ala Trp Val
          130          135          140

gac tcc ggc gcg cag ctc ggc gag ctc tac tac gcc atc gcc aag aac      480
Asp Ser Gly Ala Gln Leu Gly Glu Leu Tyr Tyr Ala Ile Ala Lys Asn
145          150          155          160

agc ccc gtg ctc gcg ttc cca gcc ggc gtt tgc ccg tcc att ggt gta      528
Ser Pro Val Leu Ala Phe Pro Ala Gly Val Cys Pro Ser Ile Gly Val
          165          170          175

ggg ggc aac ttc gct ggc ggc ggc ttc ggc atg ctg ctg cgc aag tac      576
Gly Gly Asn Phe Ala Gly Gly Gly Phe Gly Met Leu Leu Arg Lys Tyr
          180          185          190

ggc atc gcc gcc gag aac gtc atc gac gtc aag ctg gtc gac gcc aac      624
Gly Ile Ala Ala Glu Asn Val Ile Asp Val Lys Leu Val Asp Ala Asn
          195          200          205

ggc aag ctg ctc gac aag agc tcc atg agc ccg gac cac ttc tgg gcc      672
Gly Lys Leu Leu Asp Lys Ser Ser Met Ser Pro Asp His Phe Trp Ala
          210          215          220

gtc agg ggc ggc ggc gga gag agc ttc ggc atc gtc gtc tcg tgg cag      720
Val Arg Gly Gly Gly Gly Glu Ser Phe Gly Ile Val Val Ser Trp Gln
225          230          235          240

```

ES 2 443 302 T3

gtg aag ctt ctc ccg gtg cct ccc acc gtg act gtg ttt cag atc ccc Val Lys Leu Leu Pro Val Pro Pro Thr Val Thr Val Phe Gln Ile Pro 245 250 255	768
aag aca gtg caa gaa ggc gcc gta gac ctc atc aac aag tgg cag ctg Lys Thr Val Gln Glu Gly Ala Val Asp Leu Ile Asn Lys Trp Gln Leu 260 265 270	816
gtc gcg ccg gcc ctt ccc ggc gac atc atg atc cgc atc atc gcc atg Val Ala Pro Ala Leu Pro Gly Asp Ile Met Ile Arg Ile Ala Met 275 280 285	864
ggg gac aaa gcg acg ttc gag gcc atg tac ctg ggc acc tgc aaa acc Gly Asp Lys Ala Thr Phe Glu Ala Met Tyr Leu Gly Thr Cys Lys Thr 290 295 300	912
ctg acg ccg ctg atg agc agc aaa ttc ccg gag ctt ggc atg aac ccc Leu Thr Pro Leu Met Ser Ser Lys Phe Pro Glu Leu Gly Met Asn Pro 305 310 315 320	960
tcg cac tgc aac gag atg ccc tgg atc aag tcc atc ccc ttc atc cac Ser His Cys Asn Glu Met Pro Trp Ile Lys Ser Ile Pro Phe Ile His 325 330 335	1008
ctt ggc aag cag gcc acc ctg gcc gac ctc ctc aac cgg aac aac acc Leu Gly Lys Gln Ala Thr Leu Ala Asp Leu Leu Asn Arg Asn Asn Thr 340 345 350	1056
ttc aaa ccc ttc gcc gaa tac aag tcg gac tac gtc tac cag ccc gtc Phe Lys Pro Phe Ala Glu Tyr Lys Ser Asp Tyr Val Tyr Gln Pro Val 355 360 365	1104
ccc aag ccc gtg tgg gag cag ctc ttc ggc tgg ctc acg aaa ccc ggc Pro Lys Pro Val Trp Glu Gln Leu Phe Gly Trp Leu Thr Lys Pro Gly 370 375 380	1152
gcg ggg atc atg gtc atg gac cca tac ggc gcc acc atc agc gcc acc Ala Gly Ile Met Val Met Asp Pro Tyr Gly Ala Thr Ile Ser Ala Thr 385 390 395 400	1200
ccc gaa gcg gcg acg ccg ttc cct cac cgc aag ggc gtc ctc ttc aac Pro Glu Ala Ala Thr Pro Phe Pro His Arg Lys Gly Val Leu Phe Asn 405 410 415	1248
atc cag tac gtc aac tac tgg ttc gcc gag gca gcc ggc gcc gcg ccg Ile Gln Tyr Val Asn Tyr Trp Phe Ala Glu Ala Ala Gly Ala Ala Pro 420 425 430	1296
ctg cag tgg agc aag gac att tac aaa ttc atg gag ccg ttc gtg agc Leu Gln Trp Ser Lys Asp Ile Tyr Lys Phe Met Glu Pro Phe Val Ser 435 440 445	1344
aag aac ccc agg cag gcg tac gcc aac tac agg gac atc gac ctc ggc Lys Asn Pro Arg Gln Ala Tyr Ala Asn Tyr Arg Asp Ile Asp Leu Gly 450 455 460	1392
agg aac gag gtg gtg aac gac atc tca acc tac agc agc ggc aag gtg Arg Asn Glu Val Val Asn Asp Ile Ser Thr Tyr Ser Ser Gly Lys Val 465 470 475 480	1440
tgg ggc gag aag tac ttc aag ggc aac ttc caa agg ctc gcc atc acc	1488

ES 2 443 302 T3

Trp Gly Glu Lys Tyr Phe Lys Gly Asn Phe Gln Arg Leu Ala Ile Thr  
 485 490 495  
 aag ggc aag gtg gat ccc cag gac tac ttc agg aac gag cag agc atc 1536  
 Lys Gly Lys Val Asp Pro Gln Asp Tyr Phe Arg Asn Glu Gln Ser Ile  
 500 505 510  
 ccg ccg ctg ctg ggc aag tag tgaccgagag tcttgcatgg agattttag 1587  
 Pro Pro Leu Leu Gly Lys  
 515  
 tgcgtgcttg gcgtttctga t 1608  
  
 <210> 6  
 <211> 518  
 <212> PRT  
 <213> Hordeum vulgare  
 /  
 <400> 6  
 Ser Ser Arg Ala Phe Ala Leu Val Leu Leu Leu Cys Ala Leu Ser Cys  
 1 5 10 15  
 His His Ala Ala Val Ser Ser Ala Gln Val Pro Ala Lys Asp Asp Phe  
 20 25 30  
 Leu Gly Cys Leu Val Lys Glu Ile Pro Ala Arg Leu Leu Phe Ala Lys  
 35 40 45  
 Ser Ser Pro Ala Phe Pro Ala Val Leu Glu Gln Thr Ile Arg Asn Ser  
 50 55 60  
 Arg Trp Ser Ser Pro Gln Asn Val Lys Pro Leu Tyr Ile Ile Thr Pro  
 65 70 75 80  
 Thr Asn Thr Ser His Ile Gln Ser Ala Val Val Cys Gly Arg Arg His  
 85 90 95  
 Gly Val Arg Leu Arg Val Arg Ser Gly Gly His Asp Tyr Glu Gly Leu  
 100 105 110  
 Ser Tyr Arg Ser Glu Arg Pro Glu Ala Phe Ala Val Val Asp Leu Asn  
 115 120 125  
 Lys Met Arg Thr Val Leu Val Asn Glu Lys Ala Arg Thr Ala Trp Val  
 130 135 140

ES 2 443 302 T3

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



ES 2 443 302 T3

Pro Glu Ala Ala Thr Pro Phe Pro His Arg Lys Gly Val Leu Phe Asn  
405 410 415

Ile Gln Tyr Val Asn Tyr Trp Phe Ala Glu Ala Ala Gly Ala Ala Pro  
420 425 430

Leu Gln Trp Ser Lys Asp Ile Tyr Lys Phe Met Glu Pro Phe Val Ser  
435 440 445

Lys Asn Pro Arg Gln Ala Tyr Ala Asn Tyr Arg Asp Ile Asp Leu Gly  
450 455 460

Arg Asn Glu Val Val Asn Asp Ile Ser Thr Tyr Ser Ser Gly Lys Val  
465 470 475 480

Trp Gly Glu Lys Tyr Phe Lys Gly Asn Phe Gln Arg Leu Ala Ile Thr  
485 490 495

Lys Gly Lys Val Asp Pro Gln Asp Tyr Phe Arg Asn Glu Gln Ser Ile  
500 505 510

Pro Pro Leu Leu Gly Lys  
515

<210> 7

<211> 1603

<212> ADN

<213> Triticum aestivum

<220>

<221> codón de parada

<222> (1555)..(1557)

<223>

<220>

<221> secuencia señal de ADN

<222> (1)..(63)

<223>

ES 2 443 302 T3

<220>

<221> secuencia señal de PROT

<222> (1)..(21)

<223>

<220>

<221> CDS

<222> (1)..(1557)

<223>

<400> 7

aac	tat	agg	gcc	ttc	acg	ctg	gtg	ctc	ctc	ttc	tgc	gcc	ttg	tcc	tgt	48
Asn	Tyr	Arg	Ala	Phe	Thr	Leu	Val	Leu	Leu	Phe	Cys	Ala	Leu	Ser	Cys	
1				5					10					15		
caa	gcc	gcc	gcc	acc	tac	gcg	ccg	gtg	cct	gcc	aag	gag	gac	ttc	ctc	96
Gln	Ala	Ala	Ala	Thr	Tyr	Ala	Pro	Val	Pro	Ala	Lys	Glu	Asp	Phe	Leu	
			20					25					30			
gga	tgc	ctc	atg	aag	gag	ata	ccg	gca	cgc	ctc	ctc	tac	gcc	aag	agc	144
Gly	Cys	Leu	Met	Lys	Glu	Ile	Pro	Ala	Arg	Leu	Leu	Tyr	Ala	Lys	Ser	
		35					40					45				
tcg	cct	gac	ttc	ccc	acc	gtc	ctg	gcg	cag	acc	atc	agg	aac	tcg	cgg	192
Ser	Pro	Asp	Phe	Pro	Thr	Val	Leu	Ala	Gln	Thr	Ile	Arg	Asn	Ser	Arg	
	50					55					60					
tgg	ttg	tcg	ccg	cag	aac	gtg	aag	ccg	ctc	tac	atc	atc	acc	ccc	acc	240
Trp	Leu	Ser	Pro	Gln	Asn	Val	Lys	Pro	Leu	Tyr	Ile	Ile	Thr	Pro	Thr	
65				70						75				80		
aac	gcc	tcg	cac	atc	cag	tcc	gcg	gtg	gtg	tgc	gga	cgc	cgg	cac	agc	288
Asn	Ala	Ser	His	Ile	Gln	Ser	Ala	Val	Val	Cys	Gly	Arg	Arg	His	Ser	
				85					90					95		
gtc	cgc	ctc	cgc	gtc	cgg	agc	ggc	ggc	cac	gac	tac	gag	ggc	ctg	tcg	336
Val	Arg	Leu	Arg	Val	Arg	Ser	Gly	Gly	His	Asp	Tyr	Glu	Gly	Leu	Ser	
			100					105					110			
tac	cgg	tcc	gag	aaa	ccc	gag	acg	ttc	gcc	gtc	gtc	gac	ctc	aac	aag	384
Tyr	Arg	Ser	Glu	Lys	Pro	Glu	Thr	Phe	Ala	Val	Val	Asp	Leu	Asn	Lys	
		115					120					125				
atg	cgg	gca	gtg	ttg	atc	gac	ggc	tac	gcc	cgc	acg	gcg	tgg	gtc	gaa	432
Met	Arg	Ala	Val	Leu	Ile	Asp	Gly	Tyr	Ala	Arg	Thr	Ala	Trp	Val	Glu	
	130					135					140					
tcc	ggc	gcg	cag	ctc	ggc	gag	ctc	tac	tac	gcc	atc	gcg	aaa	aac	agc	480
Ser	Gly	Ala	Gln	Leu	Gly	Glu	Leu	Tyr	Tyr	Ala	Ile	Ala	Lys	Asn	Ser	
145					150					155					160	

ES 2 443 302 T3

ccc gtg ctc gcg ttc ccg gcc ggc gtc tgc ccg acc atc ggc gtc ggc Pro Val Leu Ala Phe Pro Ala Gly Val Cys Pro Thr Ile Gly Val Gly 165 170 175	528
ggc aac ttc gca ggc ggc ggc ttt ggc atg ctg ctg cgg aag tac ggc Gly Asn Phe Ala Gly Gly Gly Phe Gly Met Leu Leu Arg Lys Tyr Gly 180 185 190	576
atc gcc gcc gag aac gtc atc gac gtc aag gtg gtc gac ccc aac ggc Ile Ala Ala Glu Asn Val Ile Asp Val Lys Val Val Asp Pro Asn Gly 195 200 205	624
aag ctt ctc gac aag agc tcc atg agc ccg gac cac ttc tgg gcc gtc Lys Leu Leu Asp Lys Ser Ser Met Ser Pro Asp His Phe Trp Ala Val 210 215 220	672
agg ggc ggc ggc gga gag agc ttt ggc atc gtc gtg tcg tgg caa gtg Arg Gly Gly Gly Gly Glu Ser Phe Gly Ile Val Val Ser Trp Gln Val 225 230 235 240	720
aag ctc ctg ccg gtg cct ccc acc gtg acc gtg ttc aag atc ccc aag Lys Leu Leu Pro Val Pro Pro Thr Val Thr Val Phe Lys Ile Pro Lys 245 250 255	768
aca gtg caa gaa ggc gcc gta gac ctc gtc aac aag tgg caa ctg gtc Thr Val Gln Glu Gly Ala Val Asp Leu Val Asn Lys Trp Gln Leu Val 260 265 270	816
ggg ccg gcc ctt ccc ggc gac ctc atg atc cgc gtc atc gct gcg ggg Gly Pro Ala Leu Pro Gly Asp Leu Met Ile Arg Val Ile Ala Ala Gly 275 280 285	864
aac acc gcg aca ttc gag ggc atg tac ctg ggc acc tgc caa acc ctg Asn Thr Ala Thr Phe Glu Gly Met Tyr Leu Gly Thr Cys Gln Thr Leu 290 295 300	912
acg ccg ttg atg agc agc caa ttc ccc gag ctt ggc atg aac ccc tat Thr Pro Leu Met Ser Ser Gln Phe Pro Glu Leu Gly Met Asn Pro Tyr 305 310 315 320	960
cac tgc aac gag atg ccc tgg atc aag tcc atc ccc ttc atc cac ctc His Cys Asn Glu Met Pro Trp Ile Lys Ser Ile Pro Phe Ile His Leu 325 330 335	1008
ggc aaa gag gcc agc ctg gtc gac ctc ctc aac ccg aac aac acc ttc Gly Lys Glu Ala Ser Leu Val Asp Leu Leu Asn Arg Asn Asn Thr Phe 340 345 350	1056
aag ccc ttc gcc gaa tac aag tcg gac tac gtg tac cag ccc ttc ccc Lys Pro Phe Ala Glu Tyr Lys Ser Asp Tyr Val Tyr Gln Pro Phe Pro 355 360 365	1104
aag ccc gtg tgg gag cag atc ttc ggc tgg ctc acg aag ccc ggt ggg Lys Pro Val Trp Glu Gln Ile Phe Gly Trp Leu Thr Lys Pro Gly Gly 370 375 380	1152
ggg atg atg atc atg gac cca tac ggc gcc acc atc agc gcc acc ccc Gly Met Met Ile Met Asp Pro Tyr Gly Ala Thr Ile Ser Ala Thr Pro 385 390 395 400	1200
gaa gcg gcg acg ccg ttc cct cac cgc cag ggc gtt ctc ttc aac atc	1248

ES 2 443 302 T3

Glu Ala Ala Thr Pro Phe Pro His Arg Gln Gly Val Leu Phe Asn Ile  
405 410 415

cag tac gtc aac tac tgg ttc gcc gag gca gcc gcc gcc gcg ccg ctg 1296  
Gln Tyr Val Asn Tyr Trp Phe Ala Glu Ala Ala Ala Ala Ala Pro Leu  
420 425 430

cag tgg agc aag gac atg tac aat ttc atg gag ccg tac gtg agc aag 1344  
Gln Trp Ser Lys Asp Met Tyr Asn Phe Met Glu Pro Tyr Val Ser Lys  
435 440 445

aac ccc agg cag gcg tac gcc aac tac agg gac att gac ctc ggc agg 1392  
Asn Pro Arg Gln Ala Tyr Ala Asn Tyr Arg Asp Ile Asp Leu Gly Arg  
450 455 460

aac gag gtg gtg aac gac atc tca acc tat agc agc ggc aag gtt tgg 1440  
Asn Glu Val Val Asn Asp Ile Ser Thr Tyr Ser Ser Gly Lys Val Trp  
465 470 475 480

ggc gag aag tac ttc aag ggc aac ttc caa agg ctc gct att acc aag 1488  
Gly Glu Lys Tyr Phe Lys Gly Asn Phe Gln Arg Leu Ala Ile Thr Lys  
485 490 495

ggc aag gtg gat cct cag gac tac ttc agg aac gag cag agc atc ccg 1536  
Gly Lys Val Asp Pro Gln Asp Tyr Phe Arg Asn Glu Gln Ser Ile Pro  
500 505 510

ccg ctg ctc gag aag tac tga tcgaggacct tgcattggaga tttagtgcgt 1587  
Pro Leu Leu Glu Lys Tyr  
515

ggttgccggtt tcacat 1603

<210> 8

<211> 518

<212> PRT

<213> Triticum aestivum

<400> 8

Asn Tyr Arg Ala Phe Thr Leu Val Leu Leu Phe Cys Ala Leu Ser Cys  
1 5 10 15

Gln Ala Ala Ala Thr Tyr Ala Pro Val Pro Ala Lys Glu Asp Phe Leu  
20 25 30

Gly Cys Leu Met Lys Glu Ile Pro Ala Arg Leu Leu Tyr Ala Lys Ser  
35 40 45

Ser Pro Asp Phe Pro Thr Val Leu Ala Gln Thr Ile Arg Asn Ser Arg  
50 55 60

ES 2 443 302 T3

Trp Leu Ser Pro Gln Asn Val Lys Pro Leu Tyr Ile Ile Thr Pro Thr  
65 70 75 80

Asn Ala Ser His Ile Gln Ser Ala Val Val Cys Gly Arg Arg His Ser  
85 90 95

Val Arg Leu Arg Val Arg Ser Gly Gly His Asp Tyr Glu Gly Leu Ser  
100 105 110

Tyr Arg Ser Glu Lys Pro Glu Thr Phe Ala Val Val Asp Leu Asn Lys  
115 120 125

Met Arg Ala Val Leu Ile Asp Gly Tyr Ala Arg Thr Ala Trp Val Glu  
130 135 140

Ser Gly Ala Gln Leu Gly Glu Leu Tyr Tyr Ala Ile Ala Lys Asn Ser  
145 150 155 160

Pro Val Leu Ala Phe Pro Ala Gly Val Cys Pro Thr Ile Gly Val Gly  
165 170 175

Gly Asn Phe Ala Gly Gly Gly Phe Gly Met Leu Leu Arg Lys Tyr Gly  
180 185 190

Ile Ala Ala Glu Asn Val Ile Asp Val Lys Val Val Asp Pro Asn Gly  
195 200 205

Lys Leu Leu Asp Lys Ser Ser Met Ser Pro Asp His Phe Trp Ala Val  
210 215 220

Arg Gly Gly Gly Gly Glu Ser Phe Gly Ile Val Val Ser Trp Gln Val  
225 230 235 240

Lys Leu Leu Pro Val Pro Pro Thr Val Thr Val Phe Lys Ile Pro Lys  
245 250 255

Thr Val Gln Glu Gly Ala Val Asp Leu Val Asn Lys Trp Gln Leu Val  
260 265 270

Gly Pro Ala Leu Pro Gly Asp Leu Met Ile Arg Val Ile Ala Ala Gly  
275 280 285

Asn Thr Ala Thr Phe Glu Gly Met Tyr Leu Gly Thr Cys Gln Thr Leu  
290 295 300

Thr Pro Leu Met Ser Ser Gln Phe Pro Glu Leu Gly Met Asn Pro Tyr  
305 310 315 320

ES 2 443 302 T3

His Cys Asn Glu Met Pro Trp Ile Lys Ser Ile Pro Phe Ile His Leu  
 325 330 335

Gly Lys Glu Ala Ser Leu Val Asp Leu Leu Asn Arg Asn Asn Thr Phe  
 340 345 350

Lys Pro Phe Ala Glu Tyr Lys Ser Asp Tyr Val Tyr Gln Pro Phe Pro  
 355 360 365

Lys Pro Val Trp Glu Gln Ile Phe Gly Trp Leu Thr Lys Pro Gly Gly  
 370 375 380

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

Glu Ala Ala Thr Pro Phe Pro His Arg Gln Gly Val Leu Phe Asn Ile  
 405 410 415

Gln Tyr Val Asn Tyr Trp Phe Ala Glu Ala Ala Ala Ala Ala Pro Leu  
 420 425 430

Gln Trp Ser Lys Asp Met Tyr Asn Phe Met Glu Pro Tyr Val Ser Lys  
 435 440 445

Asn Pro Arg Gln Ala Tyr Ala Asn Tyr Arg Asp Ile Asp Leu Gly Arg  
 450 455 460

Asn Glu Val Val Asn Asp Ile Ser Thr Tyr Ser Ser Gly Lys Val Trp  
 465 470 475 480

Gly Glu Lys Tyr Phe Lys Gly Asn Phe Gln Arg Leu Ala Ile Thr Lys  
 485 490 495

Gly Lys Val Asp Pro Gln Asp Tyr Phe Arg Asn Glu Gln Ser Ile Pro  
 500 505 510

Pro Leu Leu Glu Lys Tyr  
 515

<210> 9

<211> 1603

<212> ADN

<213> Triticum aestivum

<220>

<221> stop\_codon

<222> codón de parada

<223>

<220>

<221> CDS

<222> (1)..(1557)

<223>

<220>

<221> secuencia señal de ADN

<222> (1)..(63)

<223>

<220>

<221> secuencia señal de PROT

<222> (1)..(21)

<223>

<400> 9

aac tgt agg gcc ttc gcg cag gtg ctc ctc ttc ttc gcc ttg tcc tgc	48
Asn Cys Arg Ala Phe Ala Gln Val Leu Leu Phe Phe Ala Leu Ser Cys	
1 5 10 15	

caa gcc gcc gcc acc tac gcg ccg gtg cct gcc aag gag gac ttc ctc	96
Gln Ala Ala Ala Thr Tyr Ala Pro Val Pro Ala Lys Glu Asp Phe Leu	
20 25 30	

gga tgc ctc atg aag gag ata ccg gcc cgc ctc ctc tac gcc aag agc	144
Gly Cys Leu Met Lys Glu Ile Pro Ala Arg Leu Leu Tyr Ala Lys Ser	
35 40 45	

tcg cct gac tac ccc acc gtg ctg gcg cag acc atc agg aac tcg cgg	192
Ser Pro Asp Tyr Pro Thr Val Leu Ala Gln Thr Ile Arg Asn Ser Arg	
50 55 60	

tgg tcg acg cag cag aac gtg aag ccg ctg tac atc atc acc ccc acc	240
Trp Ser Thr Gln Gln Asn Val Lys Pro Leu Tyr Ile Ile Thr Pro Thr	
65 70 75 80	

ES 2 443 302 T3

aac gcc tcc cac atc caa tcc gcg gtg gtg tgc ggc cgc cgg cac ggc	288
Asn Ala Ser His Ile Gln Ser Ala Val Val Cys Gly Arg Arg His Gly	
85 90 95	
gtc cgc ctc cgc gtg cgg agc ggc ggc cac gac tac gag ggc ctg tcg	336
Val Arg Leu Arg Val Arg Ser Gly Gly His Asp Tyr Glu Gly Leu Ser	
100 105 110	
tac cgg tcc gag aaa ccc gag acg ttc gcc gtc gtc gac ctc aac aag	384
Tyr Arg Ser Glu Lys Pro Glu Thr Phe Ala Val Val Asp Leu Asn Lys	
115 120 125	
atg cgg gca gtg gtt gtc gac ggc tac gcc cgc acg gcg tgg gtc gaa	432
Met Arg Ala Val Val Val Asp Gly Tyr Ala Arg Thr Ala Trp Val Glu	
130 135 140	
tcc ggc gcg cag ctc ggc gag ctc tac tac gcc atc gcg aag aac agc	480
Ser Gly Ala Gln Leu Gly Glu Leu Tyr Tyr Ala Ile Ala Lys Asn Ser	
145 150 155 160	
ccc gtg ctc gcg ttc ccg gcc ggc gtc tgc ccg tcc atc ggc gtc ggc	528
Pro Val Leu Ala Phe Pro Ala Gly Val Cys Pro Ser Ile Gly Val Gly	
165 170 175	
ggc aac ttc gca ggc ggc ggc ttc ggc atg ctg ctg cgc aag tac ggc	576
Gly Asn Phe Ala Gly Gly Gly Phe Gly Met Leu Leu Arg Lys Tyr Gly	
180 185 190	
atc gcc gcc gag aac gtc atc gac gtc aag gtg gtc gac ccc gac ggc	624
Ile Ala Ala Glu Asn Val Ile Asp Val Lys Val Val Asp Pro Asp Gly	
195 200 205	
aag ctg ctc gac aag agc tcc atg agc gcg gac cac ttc tgg gcc gtc	672
Lys Leu Leu Asp Lys Ser Ser Met Ser Ala Asp His Phe Trp Ala Val	
210 215 220	
agg ggc ggc ggc gga gag agc ttc ggc atc gtc gtc tcg tgg cag gtg	720
Arg Gly Gly Gly Gly Glu Ser Phe Gly Ile Val Val Ser Trp Gln Val	
225 230 235 240	
aag ctc atg cca gtg cct ccc acc gtc acc gtg ttt aag atc ccc aag	768
Lys Leu Met Pro Val Pro Pro Thr Val Thr Val Phe Lys Ile Pro Lys	
245 250 255	
acg gtg caa gaa ggc gcc gta gac ctc gtc aac aag tgg cag ctg gtc	816
Thr Val Gln Glu Gly Ala Val Asp Leu Val Asn Lys Trp Gln Leu Val	
260 265 270	
ggg ccg gca ctt ccc ggc gac ctc atg atc cgc gtc atc gct gcc ggg	864
Gly Pro Ala Leu Pro Gly Asp Leu Met Ile Arg Val Ile Ala Ala Gly	
275 280 285	
aac acg gcg acg ttc gag gcc ttg tac ctg ggc acc tgc aaa acc ctg	912
Asn Thr Ala Thr Phe Glu Ala Leu Tyr Leu Gly Thr Cys Lys Thr Leu	
290 295 300	
acg ccg ctg atg agc agc caa ttc ccc gag ctt ggc atg aac ccc tat	960
Thr Pro Leu Met Ser Ser Gln Phe Pro Glu Leu Gly Met Asn Pro Tyr	
305 310 315 320	
cac tgc aac gag atg ccc tgg atc aag tcc gtc ccc ttc atc cac ctc	1008



ES 2 443 302 T3

His	Cys	Asn	Glu	Met	Pro	Trp	Ile	Lys	Ser	Val	Pro	Phe	Ile	His	Leu	
				325					330					335		
ggc	aaa	cag	gct	ggc	ctg	gac	gac	ctc	ctc	aac	cgg	aac	aac	acc	ttc	1056
Gly	Lys	Gln	Ala	Gly	Leu	Asp	Asp	Leu	Leu	Asn	Arg	Asn	Asn	Thr	Phe	
			340					345					350			
aag	ccc	ttc	gcc	gaa	tac	aag	tcg	gac	tac	gtg	tac	cag	ccc	ttc	ccc	1104
Lys	Pro	Phe	Ala	Glu	Tyr	Lys	Ser	Asp	Tyr	Val	Tyr	Gln	Pro	Phe	Pro	
		355					360					365				
aag	ccc	gtg	tgg	gag	cag	atc	ttc	ggc	tgg	ctc	gcg	aag	ccc	ggc	gcg	1152
Lys	Pro	Val	Trp	Glu	Gln	Ile	Phe	Gly	Trp	Leu	Ala	Lys	Pro	Gly	Ala	
	370					375					380					
ggg	atc	atg	atc	atg	gac	ccc	tac	ggc	gcc	acc	atc	agc	gcc	acc	ccc	1200
Gly	Ile	Met	Ile	Met	Asp	Pro	Tyr	Gly	Ala	Thr	Ile	Ser	Ala	Thr	Pro	
385					390					395					400	
gaa	gcg	gcg	acg	ccg	ttc	cct	cac	cgc	cag	ggc	gtc	ctc	ttc	aac	atc	1248
Glu	Ala	Ala	Thr	Pro	Phe	Pro	His	Arg	Gln	Gly	Val	Leu	Phe	Asn	Ile	
				405				410						415		
cag	tat	gtc	aac	tac	tgg	ttc	gcc	gag	cca	gcc	ggc	gcc	gcg	ccg	ctg	1296
Gln	Tyr	Val	Asn	Tyr	Trp	Phe	Ala	Glu	Pro	Ala	Gly	Ala	Ala	Pro	Leu	
			420					425					430			
cag	tgg	agc	aag	gac	att	tac	aat	ttc	atg	gag	ccg	tac	gtg	agc	aag	1344
Gln	Trp	Ser	Lys	Asp	Ile	Tyr	Asn	Phe	Met	Glu	Pro	Tyr	Val	Ser	Lys	
		435					440					445				
aac	ccc	agg	cag	gcg	tac	gcc	aac	tac	agg	gac	atc	gac	ctc	ggc	agg	1392
Asn	Pro	Arg	Gln	Ala	Tyr	Ala	Asn	Tyr	Arg	Asp	Ile	Asp	Leu	Gly	Arg	
	450					455					460					
aat	gag	gtg	gtg	aac	gac	atc	tca	acc	tac	agc	agc	ggc	aag	gtg	tgg	1440
Asn	Glu	Val	Val	Asn	Asp	Ile	Ser	Thr	Tyr	Ser	Ser	Gly	Lys	Val	Trp	
465					470					475					480	
ggc	gag	aag	tac	ttc	aag	agc	aac	ttc	caa	agg	ctc	gcc	att	acc	aag	1488
Gly	Glu	Lys	Tyr	Phe	Lys	Ser	Asn	Phe	Gln	Arg	Leu	Ala	Ile	Thr	Lys	
				485					490					495		
ggc	aag	gta	gat	cct	cag	gac	tac	ttc	agg	aat	gag	caa	agc	atc	ccg	1536
Gly	Lys	Val	Asp	Pro	Gln	Asp	Tyr	Phe	Arg	Asn	Glu	Gln	Ser	Ile	Pro	
			500					505					510			
ccg	ctg	atc	gag	aag	tac	tga	tcgaggacct	tgcatggaga	tttagtgcgt							1587
Pro	Leu	Ile	Glu	Lys	Tyr											
			515													
ggttggcggtt	tcacat															1603
<210>	10															
<211>	518															
<212>	PRT															
<213>	Triticum aestivum															

ES 2 443 302 T3

<400> 10

Asn Cys Arg Ala Phe Ala Gln Val Leu Leu Phe Phe Ala Leu Ser Cys  
1 5 10 15

Gln Ala Ala Ala Thr Tyr Ala Pro Val Pro Ala Lys Glu Asp Phe Leu  
20 25 30

Gly Cys Leu Met Lys Glu Ile Pro Ala Arg Leu Leu Tyr Ala Lys Ser  
35 40 45

Ser Pro Asp Tyr Pro Thr Val Leu Ala Gln Thr Ile Arg Asn Ser Arg  
50 55 60

Trp Ser Thr Gln Gln Asn Val Lys Pro Leu Tyr Ile Ile Thr Pro Thr  
65 70 75 80

Asn Ala Ser His Ile Gln Ser Ala Val Val Cys Gly Arg Arg His Gly  
85 90 95

Val Arg Leu Arg Val Arg Ser Gly Gly His Asp Tyr Glu Gly Leu Ser  
100 105 110

Tyr Arg Ser Glu Lys Pro Glu Thr Phe Ala Val Val Asp Leu Asn Lys  
115 120 125

Met Arg Ala Val Val Val Asp Gly Tyr Ala Arg Thr Ala Trp Val Glu  
130 135 140

Ser Gly Ala Gln Leu Gly Glu Leu Tyr Tyr Ala Ile Ala Lys Asn Ser  
145 150 155 160

Pro Val Leu Ala Phe Pro Ala Gly Val Cys Pro Ser Ile Gly Val Gly  
165 170 175

Gly Asn Phe Ala Gly Gly Gly Phe Gly Met Leu Leu Arg Lys Tyr Gly  
180 185 190

Ile Ala Ala Glu Asn Val Ile Asp Val Lys Val Val Asp Pro Asp Gly  
195 200 205

Lys Leu Leu Asp Lys Ser Ser Met Ser Ala Asp His Phe Trp Ala Val  
210 215 220

Arg Gly Gly Gly Gly Glu Ser Phe Gly Ile Val Val Ser Trp Gln Val  
225 230 235 240

ES 2 443 302 T3

Lys Leu Met Pro Val Pro Pro Thr Val Thr Val Phe Lys Ile Pro Lys  
 245 250 255  
 Thr Val Gln Glu Gly Ala Val Asp Leu Val Asn Lys Trp Gln Leu Val  
 260 265 270  
 Gly Pro Ala Leu Pro Gly Asp Leu Met Ile Arg Val Ile Ala Ala Gly  
 275 280 285  
 Asn Thr Ala Thr Phe Glu Ala Leu Tyr Leu Gly Thr Cys Lys Thr Leu  
 290 295 300  
 Thr Pro Leu Met Ser Ser Gln Phe Pro Glu Leu Gly Met Asn Pro Tyr  
 305 310 315 320  
 His Cys Asn Glu Met Pro Trp Ile Lys Ser Val Pro Phe Ile His Leu  
 325 330 335  
 Gly Lys Gln Ala Gly Leu Asp Asp Leu Leu Asn Arg Asn Asn Thr Phe  
 340 345 350  
 Lys Pro Phe Ala Glu Tyr Lys Ser Asp Tyr Val Tyr Gln Pro Phe Pro  
 355 360 365  
 Lys Pro Val Trp Glu Gln Ile Phe Gly Trp Leu Ala Lys Pro Gly Ala  
 370 375 380  
 Gly Ile Met Ile Met Asp Pro Tyr Gly Ala Thr Ile Ser Ala Thr Pro  
 385 390 395 400  
 Glu Ala Ala Thr Pro Phe Pro His Arg Gln Gly Val Leu Phe Asn Ile  
 405 410 415  
 Gln Tyr Val Asn Tyr Trp Phe Ala Glu Pro Ala Gly Ala Ala Pro Leu  
 420 425 430  
 Gln Trp Ser Lys Asp Ile Tyr Asn Phe Met Glu Pro Tyr Val Ser Lys  
 435 440 445  
 Asn Pro Arg Gln Ala Tyr Ala Asn Tyr Arg Asp Ile Asp Leu Gly Arg  
 450 455 460  
 Asn Glu Val Val Asn Asp Ile Ser Thr Tyr Ser Ser Gly Lys Val Trp  
 465 470 475 480

ES 2 443 302 T3

Gly Glu Lys Tyr Phe Lys Ser Asn Phe Gln Arg Leu Ala Ile Thr Lys  
 485 490 495

Gly Lys Val Asp Pro Gln Asp Tyr Phe Arg Asn Glu Gln Ser Ile Pro  
 500 505 510

Pro Leu Ile Glu Lys Tyr  
 515

<210> 11

<211> 1503

<212> ADN

<213> Phleum pratense

<220>

<221> CDS

<222> (1)..(1503)

<223>

<400> 11

tac ttc ccg ccg gct gct aaa gaa gac ttc ctg ggt tgc ctg gtt 48  
 Tyr Phe Pro Pro Ala Ala Lys Glu Asp Phe Leu Gly Cys Leu Val  
 1 5 10 15

aaa gaa atc ccg ccg cgt ctg ttg tac gcg aaa tcg tcg ccg gcg tat 96  
 Lys Glu Ile Pro Pro Arg Leu Leu Tyr Ala Lys Ser Ser Pro Ala Tyr  
 20 25 30

ccc tca gtc ctg ggg cag acc atc cgg aac tcg agg tgg tcg tcg ccg 144  
 Pro Ser Val Leu Gly Gln Thr Ile Arg Asn Ser Arg Trp Ser Ser Pro  
 35 40 45

gac aac gtg aag ccg ctc tac atc atc acc ccc acc aac gtc tcc cac 192  
 Asp Asn Val Lys Pro Leu Tyr Ile Ile Thr Pro Thr Asn Val Ser His  
 50 55 60

atc cag tcc gcc gtg gtg tgc ggc cgc cgc cac agc gtc cgc atc cgc 240  
 Ile Gln Ser Ala Val Val Cys Gly Arg Arg His Ser Val Arg Ile Arg  
 65 70 75 80

gtg cgc agc ggc ggg cac gac tac gag ggc ctc tcg tac cgg tct ttg 288  
 Val Arg Ser Gly Gly His Asp Tyr Glu Gly Leu Ser Tyr Arg Ser Leu  
 85 90 95

cag ccc gag acg ttc gcc gtc gtc gac ctc aac aag atg cgg gcg gtg 336  
 Gln Pro Glu Thr Phe Ala Val Val Asp Leu Asn Lys Met Arg Ala Val  
 100 105 110

tgg gtg gac ggc aag gcc cgc acg gcg tgg gtg gac tcc ggc gcg cag 384

ES 2 443 302 T3

Trp	Val	Asp	Gly	Lys	Ala	Arg	Thr	Ala	Trp	Val	Asp	Ser	Gly	Ala	Gln	
		115					120					125				
ctc	ggc	gag	ctc	tac	tac	gcc	atc	tat	aag	gcg	agc	ccc	acg	ctg	gcg	432
Leu	Gly	Glu	Leu	Tyr	Tyr	Ala	Ile	Tyr	Lys	Ala	Ser	Pro	Thr	Leu	Ala	
	130					135					140					
ttc	ccg	gcc	ggc	gtg	tgc	ccg	acg	atc	gga	gtg	ggc	ggc	aac	ttc	gcg	480
Phe	Pro	Ala	Gly	Val	Cys	Pro	Thr	Ile	Gly	Val	Gly	Gly	Asn	Phe	Ala	
145					150					155					160	
ggc	ggc	ggc	ttc	ggc	atg	ctg	ctg	cgc	aag	tac	ggc	atc	gcc	gcg	gag	528
Gly	Gly	Gly	Phe	Gly	Met	Leu	Leu	Arg	Lys	Tyr	Gly	Ile	Ala	Ala	Glu	
				165					170					175		
aac	gtc	atc	gac	gtg	aag	ctc	gtc	gac	gcc	aac	ggc	aag	ctg	cac	gac	576
Asn	Val	Ile	Asp	Val	Lys	Leu	Val	Asp	Ala	Asn	Gly	Lys	Leu	His	Asp	
			180					185					190			
aag	aag	tcc	atg	ggc	gac	gac	cat	ttc	tgg	gcc	gtc	agg	ggc	ggc	ggg	624
Lys	Lys	Ser	Met	Gly	Asp	Asp	His	Phe	Trp	Ala	Val	Arg	Gly	Gly	Gly	
		195					200					205				
ggc	gag	agc	ttc	ggc	atc	gtg	gtc	gcg	tgg	cag	gtg	aag	ctc	ctg	ccg	672
Gly	Glu	Ser	Phe	Gly	Ile	Val	Val	Ala	Trp	Gln	Val	Lys	Leu	Leu	Pro	
	210					215					220					
gtg	ccg	ccc	acc	gtg	aca	ata	ttc	aag	atc	tcc	aag	aca	gtg	agc	gag	720
Val	Pro	Pro	Thr	Val	Thr	Ile	Phe	Lys	Ile	Ser	Lys	Thr	Val	Ser	Glu	
225					230					235					240	
ggc	gcc	gtg	gac	atc	atc	aac	aag	tgg	caa	gtg	gtc	gcg	ccg	cag	ctt	768
Gly	Ala	Val	Asp	Ile	Ile	Asn	Lys	Trp	Gln	Val	Val	Ala	Pro	Gln	Leu	
				245					250					255		
ccc	gcc	gac	ctc	atg	atc	cgc	atc	atc	gcg	cag	ggg	ccc	aag	gcc	acg	816
Pro	Ala	Asp	Leu	Met	Ile	Arg	Ile	Ile	Ala	Gln	Gly	Pro	Lys	Ala	Thr	
			260					265					270			
ttc	gag	gcc	atg	tac	ctc	ggc	acc	tgc	aaa	acc	ctg	acg	ccg	ttg	atg	864
Phe	Glu	Ala	Met	Tyr	Leu	Gly	Thr	Cys	Lys	Thr	Leu	Thr	Pro	Leu	Met	
		275					280					285				
agc	agc	aag	ttc	ccg	gag	ctc	ggc	atg	aac	ccc	tcc	cac	tgc	aac	gag	912
Ser	Ser	Lys	Phe	Pro	Glu	Leu	Gly	Met	Asn	Pro	Ser	His	Cys	Asn	Glu	
	290					295					300					
atg	tca	tgg	atc	cag	tcc	atc	ccc	ttc	gtc	cac	ctc	ggc	cac	agg	gac	960
Met	Ser	Trp	Ile	Gln	Ser	Ile	Pro	Phe	Val	His	Leu	Gly	His	Arg	Asp	
305					310					315					320	
gcc	ctc	gag	gac	gac	ctc	ctc	aac	cgg	aac	aac	tcc	ttc	aag	ccc	ttc	1008
Ala	Leu	Glu	Asp	Asp	Leu	Leu	Asn	Arg	Asn	Asn	Ser	Phe	Lys	Pro	Phe	
				325					330					335		
gcc	gaa	tac	aag	tcc	gac	tac	gtc	tac	cag	ccc	ttc	ccc	aag	acc	gtc	1056
Ala	Glu	Tyr	Lys	Ser	Asp	Tyr	Val	Tyr	Gln	Pro	Phe	Pro	Lys	Thr	Val	
			340					345					350			
tgg	gag	cag	atc	ctc	aac	acc	tgg	ctc	gtc	aag	ccc	ggc	gcc	ggg	atc	1104
Trp	Glu	Gln	Ile	Leu	Asn	Thr	Trp	Leu	Val	Lys	Pro	Gly	Ala	Gly	Ile	
		355					360					365				

ES 2 443 302 T3

atg atc ttc gac ccc tac ggc gcc acc atc agc gcc acc ccg gag tcc 1152  
 Met Ile Phe Asp Pro Tyr Gly Ala Thr Ile Ser Ala Thr Pro Glu Ser  
 370 375 380

gcc acg ccc ttc cct cac cgc aag ggc gtc ctc ttc aac atc cag tac 1200  
 Ala Thr Pro Phe Pro His Arg Lys Gly Val Leu Phe Asn Ile Gln Tyr  
 385 390 395 400

gtc aac tac tgg ttc gcc ccg gga gcc gcc gcc gcg ccc ctc tcg tgg 1248  
 Val Asn Tyr Trp Phe Ala Pro Gly Ala Ala Ala Pro Leu Ser Trp  
 405 410 415

agc aag gac atc tac aac tac atg gag ccc tac gtg agc aag aac ccc 1296  
 Ser Lys Asp Ile Tyr Asn Tyr Met Glu Pro Tyr Val Ser Lys Asn Pro  
 420 425 430

agg cag gcg tac gca aac tac agg gac atc gac ctc ggc agg aac gag 1344  
 Arg Gln Ala Tyr Ala Asn Tyr Arg Asp Ile Asp Leu Gly Arg Asn Glu  
 435 440 445

gtg gtc aac gac gtc tcc acc tac gcc agc ggc aag gtc tgg ggc cag 1392  
 Val Val Asn Asp Val Ser Thr Tyr Ala Ser Gly Lys Val Trp Gly Gln  
 450 455 460

aaa tac ttc aag ggc aac ttc gag agg ctc gcc att acc aag ggc aag 1440  
 Lys Tyr Phe Lys Gly Asn Phe Glu Arg Leu Ala Ile Thr Lys Gly Lys  
 465 470 475 480

gtc gat cct acc gac tac ttc agg aac gag cag agc atc ccg ccg ctc 1488  
 Val Asp Pro Thr Asp Tyr Phe Arg Asn Glu Gln Ser Ile Pro Pro Leu  
 485 490 495

atc aaa aag tac tga 1503  
 Ile Lys Lys Tyr  
 500

<210> 12

<211> 500

<212> PRT

<213> Phleum pratense

<400> 12

Tyr Phe Pro Pro Pro Ala Ala Lys Glu Asp Phe Leu Gly Cys Leu Val  
 1 5 10 15

Lys Glu Ile Pro Pro Arg Leu Leu Tyr Ala Lys Ser Ser Pro Ala Tyr  
 20 25 30

Pro Ser Val Leu Gly Gln Thr Ile Arg Asn Ser Arg Trp Ser Ser Pro  
 35 40 45

ES 2 443 302 T3

Asp Asn Val Lys Pro Leu Tyr Ile Ile Thr Pro Thr Asn Val Ser His  
 50 55 60

Ile Gln Ser Ala Val Val Cys Gly Arg Arg His Ser Val Arg Ile Arg  
 65 70 75 80

Val Arg Ser Gly Gly His Asp Tyr Glu Gly Leu Ser Tyr Arg Ser Leu  
 85 90 95

Gln Pro Glu Thr Phe Ala Val Val Asp Leu Asn Lys Met Arg Ala Val  
 100 105 110

Trp Val Asp Gly Lys Ala Arg Thr Ala Trp Val Asp Ser Gly Ala Gln  
 115 120 125

Leu Gly Glu Leu Tyr Tyr Ala Ile Tyr Lys Ala Ser Pro Thr Leu Ala  
 130 135 140

Phe Pro Ala Gly Val Cys Pro Thr Ile Gly Val Gly Gly Asn Phe Ala  
 145 150 155 160

Gly Gly Gly Phe Gly Met Leu Leu Arg Lys Tyr Gly Ile Ala Ala Glu  
 165 170 175

Asn Val Ile Asp Val Lys Leu Val Asp Ala Asn Gly Lys Leu His Asp  
 180 185 190

Lys Lys Ser Met Gly Asp Asp His Phe Trp Ala Val Arg Gly Gly Gly  
 195 200 205

Gly Glu Ser Phe Gly Ile Val Val Ala Trp Gln Val Lys Leu Leu Pro  
 210 215 220

Val Pro Pro Thr Val Thr Ile Phe Lys Ile Ser Lys Thr Val Ser Glu  
 225 230 235 240

Gly Ala Val Asp Ile Ile Asn Lys Trp Gln Val Val Ala Pro Gln Leu  
 245 250 255

Pro Ala Asp Leu Met Ile Arg Ile Ile Ala Gln Gly Pro Lys Ala Thr  
 260 265 270

Phe Glu Ala Met Tyr Leu Gly Thr Cys Lys Thr Leu Thr Pro Leu Met  
 275 280 285

Ser Ser Lys Phe Pro Glu Leu Gly Met Asn Pro Ser His Cys Asn Glu  
 290 295 300

ES 2 443 302 T3

Met Ser Trp Ile Gln Ser Ile Pro Phe Val His Leu Gly His Arg Asp  
305 310 315 320

Ala Leu Glu Asp Asp Leu Leu Asn Arg Asn Asn Ser Phe Lys Pro Phe  
325 330 335

Ala Glu Tyr Lys Ser Asp Tyr Val Tyr Gln Pro Phe Pro Lys Thr Val  
340 345 350

Trp Glu Gln Ile Leu Asn Thr Trp Leu Val Lys Pro Gly Ala Gly Ile  
355 360 365

Met Ile Phe Asp Pro Tyr Gly Ala Thr Ile Ser Ala Thr Pro Glu Ser  
370 375 380

Ala Thr Pro Phe Pro His Arg Lys Gly Val Leu Phe Asn Ile Gln Tyr  
385 390 395 400

Val Asn Tyr Trp Phe Ala Pro Gly Ala Ala Ala Pro Leu Ser Trp  
405 410 415

Ser Lys Asp Ile Tyr Asn Tyr Met Glu Pro Tyr Val Ser Lys Asn Pro  
420 425 430

Arg Gln Ala Tyr Ala Asn Tyr Arg Asp Ile Asp Leu Gly Arg Asn Glu  
435 440 445

Val Val Asn Asp Val Ser Thr Tyr Ala Ser Gly Lys Val Trp Gly Gln  
450 455 460

Lys Tyr Phe Lys Gly Asn Phe Glu Arg Leu Ala Ile Thr Lys Gly Lys  
465 470 475 480

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

Ile Lys Lys Tyr  
500

<210> 13

<211> 12

<212> PRT

<213> Dactylus glomerata



ES 2 443 302 T3

<400> 13

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

<210> 14

<211> 11

<212> PRT

<213> *Dactylus glomerata*

<400> 14

Val Asp Pro Thr Asp Tyr Phe Gly Asn Glu Gln  
1 5 10

<210> 15

<211> 17

<212> PRT

<213> *Dactylus glomerata*

<400> 15

Ala Arg Thr Ala Trp Val Asp Ser Gly Ala Gln Leu Gly Glu Leu Ser  
1 5 10 15

Tyr

<210> 16

<211> 15

<212> PRT

<213> *Dactylus glomerata*

<400> 16

Gly Val Leu Phe Asn Ile Gln Tyr Val Asn Tyr Trp Phe Ala Pro  
1 5 10 15

<210> 17

<211> 11

<212> PRT

<213> Cynodon dactylon

<400> 17

Lys Thr Val Lys Pro Leu Tyr Ile Ile Thr Pro  
 1 5 10

<210> 18

<211> 22

<212> PRT

<213> Cynodon dactylon

<400> 18

Lys Gln Val Glu Arg Asp Phe Leu Thr Ser Leu Thr Lys Asp Ile Pro  
 1 5 10 15

Gln Leu Tyr Leu Lys Ser  
 20

<210> 19

<211> 16

<212> PRT

<213> Cynodon dactylon

<400> 19

Thr Val Lys Pro Leu Tyr Ile Ile Thr Pro Ile Thr Ala Ala Met Ile  
 1 5 10 15

<210> 20

<211> 24

<212> PRT

<213> Cynodon dactylon

<400> 20

ES 2 443 302 T3

Leu Arg Lys Tyr Gly Thr Ala Ala Asp Asn Val Ile Asp Ala Lys Val  
1 5 10 15

Val Asp Ala Gln Gly Arg Leu Leu  
20

<210> 21

<211> 14

<212> PRT

<213> Cynodon dactylon

<400> 21

Lys Trp Gln Thr Val Ala Pro Ala Leu Pro Asp Pro Asn Met  
1 5 10

<210> 22

<211> 15

<212> PRT

<213> Cynodon dactylon

<400> 22

Val Thr Trp Ile Glu Ser Val Pro Tyr Ile Pro Met Gly Asp Lys  
1 5 10 15

<210> 23

<211> 19

<212> PRT

<213> Cynodon dactylon

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> aminoácido indeterminado

<400> 23

ES 2 443 302 T3

Gly Thr Val Arg Asp Leu Leu Xaa Arg Thr Ser Asn Ile Lys Ala Phe  
1 5 10 15

Gly Lys Tyr

<210> 24

<211> 23

<212> PRT

<213> Cynodon dactylon

<400> 24

Thr Ser Asn Ile Lys Ala Phe Gly Lys Tyr Lys Ser Asp Tyr Val Leu  
1 5 10 15

Glu Pro Ile Pro Lys Lys Ser  
20

<210> 25

<211> 13

<212> PRT

<213> Cynodon dactylon

<400> 25

Tyr Arg Asp Leu Asp Leu Gly Val Asn Gln Val Val Gly  
1 5 10

<210> 26

<211> 15

<212> PRT

<213> Cynodon dactylon

<400> 26

Ser Ala Thr Pro Pro Thr His Arg Ser Gly Val Leu Phe Asn Ile  
1 5 10 15

<210> 27

ES 2 443 302 T3

<211> 36

<212> PRT

<213> Cynodon dactylon

<400> 27

Ala Ala Ala Ala Leu Pro Thr Gln Val Thr Arg Asp Ile Tyr Ala Phe  
1 5 10 15

Met Thr Pro Tyr Val Ser Lys Asn Pro Arg Gln Ala Tyr Val Asn Tyr  
20 25 30

Arg Asp Leu Asp  
35

<210> 28

<211> 14

<212> PRT

<213> Lolium perenne

<400> 28

Phe Leu Glu Pro Val Leu Gly Leu Ile Phe Pro Ala Gly Val  
1 5 10

<210> 29

<211> 9

<212> PRT

<213> Lolium perenne

<400> 29

Gly Leu Ile Glu Phe Pro Ala Gly Val  
1 5

<210> 30

<211> 22

<212> ADN

<213> Secale cereale

<400> 30  
ggctcccggg gcgaaccagt ag 22

<210> 31

<211> 23

<212> ADN

<213> Secale cereale

<400> 31  
accaacgcct cccacatcca gtc 23

<210> 32

<211> 49

<212> ADN

<213> Secale cereale

<400> 32  
gataagcttc tcgagtgatt agtacttttt gatcagcggc gggatgctc 49

<210> 33

<211> 23

<212> ADN

<213> Secale cereale

<400> 33  
gctctcgatc ggctacaatg gcg 23

<210> 34

<211> 25

<212> ADN

<213> Secale cereale

<400> 34  
cacgcactac aaatctccat gcaag 25

ES 2 443 302 T3

<210> 35

<211> 30

<212> ADN

<213> Secale cereale

<400> 35

catgcttgat ccttattcta ctagttgggc

30

<210> 36

<211> 30

<212> ADN

<213> Secale cereale

<400> 36

tacgcacgat ccttattcta ctagttgggc

30

<210> 37

<211> 30

<212> ADN

<213> Hordeum vulgare

<400> 37

gccttgtcct gccaccacgc cgccgccacc

30

<210> 38

<211> 23

<212> ADN

<213> Hordeum vulgare

<400> 38

gctctcgatc ggctacaatg gcg

23

<210> 39

<211> 25

<212> ADN

<213> Hordeum vulgare

<400> 39  
cacgcactac aaatctccat gcaag 25

<210> 40

<211> 30

<212> ADN

<213> Hordeum vulgare

<400> 40  
catgcttgat ccttattcta ctagttgggc 30

<210> 41

<211> 23

<212> ADN

<213> Triticum aestivum

<400> 41  
cacgcactaa atctccatgc aag 23

<210> 42

<211> 30

<212> ADN

<213> Triticum aestivum

<400> 42  
tacgcacgat ccttattcta ctagttgggc 30

<210> 43

<211> 23

<212> ADN

<213> Triticum aestivum

<400> 43  
aagctctatc gcctacaatg gcg 23



ES 2 443 302 T3

<210> 44

<211> 25

<212> ADN

<213> Triticum aestivum

<400> 44

ggtgctcctc ttctgcccct tgtcc

25

**REIVINDICACIONES**

1. Molécula de ADN que comprende la secuencia de nucleótidos de un alérgeno mayor del polen de cereales, seleccionada de una de las secuencias según SEQ ID NO 7 y 9.
- 5 2. Vector de expresión de ADN recombinante o un sistema de clonación que contiene una molécula de ADN según la reivindicación 1, unido funcionalmente con una secuencia control de expresión.
3. Procedimiento para la preparación de un polipéptido, codificado mediante una secuencia de ADN según la reivindicación 1, mediante cultivo de un organismo huésped y obtención del correspondiente polipéptido a partir del cultivo.
- 10 4. Polipéptido que comprende una de las secuencias de aminoácidos según SEQ ID NO 8 y 10, el cual codifica para una secuencia de ADN según la reivindicación 1.
5. Polipéptido que comprende el alérgeno maduro de las secuencias de aminoácidos según la reivindicación 4, seleccionado del siguiente grupo de secuencias de aminoácidos
  - una de las secuencias de aminoácidos según SEQ ID NO 8 o 10.
6. Polipéptido según la reivindicación 4 o 5 como medicamento.
- 15 7. Preparación farmacéutica que contiene al menos un polipéptido según la reivindicación 6 para el diagnóstico y/o tratamiento de alergias en cuya activación están implicados alérgenos del grupo 4 de *Poaceae*.
8. Uso de al menos un polipéptido según la reivindicación 6 para la preparación de un medicamento para el diagnóstico y/o tratamiento de alergias en cuya activación están implicados alérgenos del grupo 4 de *Poaceae* y/o para la prevención de dichas alergias.
- 20 9. Molécula de ADN según la reivindicación 1 como medicamento.
10. Vector de expresión recombinante según la reivindicación 7 como medicamento.
11. Preparación farmacéutica que contiene al menos una molécula de ADN según la reivindicación 9 o al menos un vector de expresión según la reivindicación 10 para la vacunación inmunoterapéutica con ADN de pacientes con alergias en cuya activación están implicados alérgenos del grupo 4 de *Poaceae* y/o para la prevención de dichas alergias.
- 25 12. Uso de al menos una molécula de ADN según la reivindicación 9 o al menos un vector de expresión según la reivindicación 10 para la preparación de un medicamento para la vacunación inmunoterapéutica con ADN de pacientes con alergias en cuya activación están implicados alérgenos del grupo 4 de *Poaceae* y/o para la prevención de dichas alergias.