

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 466 669**

51 Int. Cl.:

C07K 16/28

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.10.2007** **E 07867197 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.05.2014** **EP 2069403**

54 Título: **Anticuerpos humanos con alta afinidad para el receptor IL-4 humano**

30 Prioridad:

02.10.2006 US 848694 P
24.08.2007 US 957738 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
10.06.2014

73 Titular/es:

REGENERON PHARMACEUTICALS, INC.
(100.0%)
777 Old Saw Mill River Road
Tarrytown, NY 10591 , US

72 Inventor/es:

STEVENS, SEAN;
HUANG, TAMMY T.;
MARTIN, JOEL H.;
FAIRHURST, JEANETTE L.;
RAFIQUE, ASHIQUE;
TORRES, MARCELA;
POBURSKY, KEVIN J.;
LEIDICH, RAYMOND W.;
WINDSOR, JOAN A.;
MIKULKA, WARREN R.;
AHRENS, DIANA M.;
SHI, ERGANG y
PAPADOPOULOS, NICHOLAS J.

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 466 669 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

Anticuerpos humanos con alta afinidad para el receptor IL-4 humano

5 **Antecedente**

La interleucina (IL-4, también conocida como factor estimulante de células B o BSF-1) se caracterizó originalmente por su capacidad para estimular la proliferación de células B en respuesta a bajas concentraciones de anticuerpos inmunoglobulina dirigidos a la superficie celular. Se ha demostrado que la IL-4 posee un amplio espectro de actividades biológicas, incluyendo la estimulación del crecimiento de células T, mastocitos, granulocitos, megacariocitos y eritrocitos. La IL-4 induce la expresión de moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad clase II en células B en reposo, y potencia la secreción de isotipos IgE e IgG1 por células B estimuladas.

Las actividades biológicas del IL-4 están mediadas por receptores de superficie específicos para la IL-4. El receptor alfa de la IL-4 humana (hIL-4R) (SEC ID N° 1) se describe, por ejemplo, en las Patentes de EE. UU N°s 5.599.905, 5.767.065, y 5.840.869. Se han descrito anticuerpos para el hIL-4R en la Patente de EE. UU N° 5.717.072.

Las actividades biológicas de la IL-4 están mediadas por receptores de superficie específicos para la IL-4. El receptor alfa de la IL-4 humana (hIL-4R) (SEC ID N° 1) se describe, por ejemplo, en la Patente de EE. UU N°s 5.599.905, 5.767.065, y 5.840.869. Se han descrito anticuerpos para el hIL-4R en la Patente de EE. UU N°s 5.717.072 y 7.186.809.

Los métodos para producir anticuerpos útiles como agentes terapéuticos para el ser humano incluyen la generación de anticuerpos quiméricos y anticuerpos humanizados (véase, por ejemplo el documento US 6.949.245). Véase por ejemplo, el documento WO 94/02602 (Abgenix) y US 6.596.541 (Regeneron Pharmaceuticals) que describen métodos para generar ratones transgénicos no humanos capaces de producir anticuerpos humanos.

Los métodos para utilizar anticuerpos contra el hIL-4R se describen en las Patentes de EE. UU N°s 5.714.146; 5.985.280; y 6.716.587.

Breve resumen de la invención

La invención proporciona:

- Un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo, que se une específicamente al hIL-4R (SEC ID N° 1) con una K_D de aproximadamente 200 pM o menos, medida por resonancia de plasmones superficiales, que comprende las CDR de una secuencia HCVR y una LCVR, en donde las secuencias HCVR/LCVR se seleccionan de entre las SEC ID N°s 579/59 y 581/59.
- Una molécula de ácido nucleico aislada que codifica un anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno de la invención.
- Un vector que comprende tal secuencia de ácido nucleico.
- Un sistema huésped - vector para la producción de un anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno de un anticuerpo que se une específicamente al receptor de la IL-4, que comprende tal vector, en una célula huésped adecuada.
- Un método de producción de un anticuerpo anti IL-4R o un fragmento de unión al antígeno del mismo, que comprende el cultivo de células de un sistema huésped - vector de la invención bajo condiciones que permitan la producción del anticuerpo o fragmento del mismo y la recuperación del anticuerpo o el fragmento que se expresa de esta manera.
- El uso de un anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno de un anticuerpo de la invención en la fabricación de un medicamento para utilizarlo para atenuar o inhibir una enfermedad o un trastorno mediados por la IL-4 en un ser humano.
- Un anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno de la invención para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad o trastorno en un ser humano, en donde la enfermedad o el trastorno se mejora, tiene una mejoría o se inhibe por eliminación, inhibición o reducción de la actividad de la interleucina-4 humana (hIL-4).

Se desvelan en el presente documento anticuerpos humanos, preferentemente anticuerpos recombinantes humanos, que se unen específicamente al receptor humano de la interleucina -4 (hIL-4R). Los anticuerpos humanos se caracterizan por la unión al hIL-4R con alta afinidad y por la capacidad de neutralizar la actividad del hIL-4R. En casos específicos, los anticuerpos humanos son capaces de bloquear la unión del complejo hIL-13/ hIL-13R1 al hIL-4R, y así inhibe la señal de la hIL-13. Los anticuerpos pueden tener una longitud completa (por ejemplo un anticuerpo IgG1 o IgG4) o pueden comprender solo una parte de unión al antígeno (por ejemplo un fragmento Fab, F(ab')₂ o scFv), y se pueden modificar para ejercer una funcionalidad, por ejemplo, para eliminar funciones de efector residuales (Reddy y col. (2000) J. Immunol. 164:1925-1933).

- También se desvela en el presente documento un anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno del mismo, que se une específicamente al hIL-4R (SEC ID N° 1) con una K_D de aproximadamente 200 pM o menos, medida por resonancia de plasmones superficiales. En una realización más específica, el anticuerpo o la parte de unión al antígeno del mismo presenta una K_D de menos de aproximadamente 150 pM, o menos de aproximadamente 50 pM, o menos de aproximadamente 20 pM. En varias realizaciones, el anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno bloquea la actividad de hIL-4R con una CI_{50} de aproximadamente 200 pM o menos, medida por el bioensayo STAT6 luciferasa. En realizaciones más específicas, el anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno presenta una CI_{50} de aproximadamente 150 pM o menos, o aproximadamente 100 pM o menos, o incluso aproximadamente 50 pM o menos al medirse por el bioensayo de luciferasa. En varias realizaciones, el anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno bloquea la actividad de la hIL-13 con una CI_{50} de aproximadamente 100 pM o menos, como se mide por el bioensayo de STAT6 luciferasa. En realizaciones más específicas el anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno presenta una CI_{50} de aproximadamente 75 pM o menos, o aproximadamente 50 pM o menos, o incluso de aproximadamente 20 pM o menos.
- En un segundo aspecto, el anticuerpo de la invención comprende una región variable de cadena pesada (HCVR) que se selecciona de entre el grupo que consiste en las SEC ID N° 579 y 581, o una secuencia sustancialmente similar a las mismas.
- En un tercer aspecto, el anticuerpo de la invención comprende una región variable de cadena ligera (LCVR) con la SEC ID N° 59 o una secuencia sustancialmente similar a la misma.
- En una realización, el anticuerpo o el fragmento de anticuerpo de la invención comprende una HCVR y una LCVR (HCVR/LCVR) seleccionadas de entre el grupo que consiste en la SEC ID N° 579/59 y 581/59.
- También se hace referencia a una molécula de ácido nucleico que codifica una HCVR, en donde la molécula de ácido nucleico es una secuencia de nucleótidos seleccionada de entre el grupo que consiste en las SEC ID N° 578 y 580, o una secuencia sustancialmente idéntica que tenga al menos un 95% de homología con las mismas.
- También se hace referencia a una molécula de ácido nucleico que codifica una LCVR, donde la molécula de ácido nucleico tiene la SEC ID N° 58, o una secuencia sustancialmente idéntica que tenga al menos un 95% de homología con la misma.
- En una realización, el anticuerpo de la invención comprende una HCVR y una LCVR codificadas por pares de secuencias de nucleótidos seleccionados de entre el grupo que consiste en las SEC ID N° 578/58 y 580/58.
- El anticuerpo o fragmento de anticuerpo comprende una CDR1 de cadena ligera con la SEC ID N° 61, un dominio CDR2 de cadena ligera con la SEC ID N° 63; y un dominio CDR3 de cadena ligera con la SEC ID N° 65.
- En una realización más, la invención caracteriza un anticuerpo humano o un fragmento de anticuerpo que comprende un dominio CDR1 de cadena ligera codificado por una secuencia de nucleótidos seleccionada de entre el grupo que consiste en la SEC ID N° 60; un dominio CDR2 de cadena ligera codificada por una secuencia de nucleótidos SEC ID N° 62; y un dominio CDR3 de cadena ligera codificada por una secuencia de nucleótidos seleccionada SEC ID N° 64.
- La invención engloba anticuerpos anti-hIL-4R que tienen un patrón de glucosilación modificado. En algunas aplicaciones, puede ser útil la modificación para eliminar sitios de glucosilación no deseables, o un anticuerpo que carece de un resto fucosa presente en la cadena de oligosacáridos, por ejemplo, para aumentar la función de citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo (ADCC) (véase Shield y col. (2002) JBC 277: 26733). En otras aplicaciones, se puede hacer una modificación de la galactosilación con el fin de modificar la citotoxicidad dependiente de complemento (CDC).
- Adicionalmente se describen en el presente documento los vectores de expresión recombinante que llevan las moléculas de ácido nucleico de la invención, y las células huésped en la cuales se han incluido tales vectores, así como los métodos para fabricar anticuerpos o fragmentos de unión al antígeno de la invención que se obtienen por cultivo de las células huésped de la invención. La célula huésped puede ser una célula procariota o eucariota, preferentemente la célula huésped es una célula de *E. coli* o una célula de mamífero, tal como una célula CHO.
- Además se describe en el presente documento una composición que comprende un anticuerpo recombinante humano que se une específicamente al hIL-4R y un vehículo aceptable.
- Se desvelan en el presente documento métodos para inhibir la actividad de hIL-4 utilizando un anticuerpo o una parte de unión al antígeno del mismo, desvelado en el presente documento. En casos específicos, los anticuerpos desvelados en el presente documento también bloquean la unión del complejo hIL-13/hIL-13R1 al hIL-4R. En un caso, el método comprende poner en contacto el hIL-4R con el anticuerpo desvelado en el presente documento, o la parte de unión al antígeno del mismo, tal que se inhibe la actividad de hIL-4 o hIL-4/ hIL-13. En otro caso, el método comprende la administración de un anticuerpo desvelado en el presente documento, o la parte de unión al antígeno

del mismo, a un sujeto humano que padece un trastorno que se mejora por la inhibición de la actividad de hIL-4/ hIL-13. El trastorno tratado es cualquier enfermedad o afección que se mejore, tenga una mejoría, se inhiba o prevenga por la eliminación, inhibición o reducción de la actividad de hIL-4 o hIL-4/hIL-13.

- 5 Además la invención engloba el uso de un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de un anticuerpo de la invención en la fabricación de un medicamento para su uso en la atenuación o inhibición de una enfermedad o trastorno mediado por IL-4 en un ser humano.

- 10 Los trastornos mediados o relacionados con la IL-4 que se tratan con los anticuerpos o fragmentos de anticuerpo de la invención incluyen, por ejemplo, la artritis (incluyendo la artritis séptica), herpetiformis, urticaria idiopática crónica, escleroderma, cicatrización hipertrófica, Enfermedad de Whipple, hiperplasia prostática benigna, trastornos pulmonares, tal como asma ligera, moderada o grave, trastornos inflamatorios tales como la enfermedad inflamatoria de intestino grueso, reacciones alérgicas, enfermedad de Kawasaki, enfermedad de células falciformes, síndrome de Churg-Strauss, enfermedad de Grave, pre-eclampsia, síndrome de Sjogren, síndrome linfoproliferativo autoinmune, anemia hemolítica autoinmune, esófago de Barrett, uveítis autoinmune, tuberculosis, y nefrosis.

Otros objetivos y ventajas serán aparentes revisando la siguiente descripción detallada.

Breve descripción de las figuras

- 20 Fig. 1 (A-C). Evaluación del perfil de unión del anticuerpo generado con ensayos de unión secuencial basados en OCTET™. La Fig. 1 (A) es un gráfico de barras que muestra los resultados obtenidos cuando el primer anticuerpo expuesto al antígeno al que se une, es el anticuerpo control. En la Fig.1 (B) el primer anticuerpo expuesto al antígeno al que se une es VAB16F3-1. En la Fig. 1 (C) el primer anticuerpo expuesto al antígeno al que se une es VAK5H4-4. Segundo anticuerpo: 1= control; 2=VX4E7-9; 3= VX3F7-6; 4=VAB16G-1;5= VAB16F3-1; 6=VAB15C8-17; 7= VAB11G8-1; 8= VAB10C1-5; 9= VAB10G8-19; 10=VAB8G10-1; 11=VAB7B9-3; 12=VAB6C10-14; 13= VAB5C5-11; 14=VAB3B4-10; 15=VAB4D5-3; 16= VAB1H1-2; 17= VAK5H4-4; 18= VAK7G8-5; 19=VAK8G11-13; 20= VAK9C6-11; 21= VAK10G6-7; 22=VAK11D4-1; 23=VAK12B11-9; y 24=VAK10G12-5. Las barras abiertas muestran el nivel de unión del primer anticuerpo, las barras rellenas muestran la unión adicional del segundo anticuerpo.

Descripción detallada

- 35 Antes de describir los presentes métodos, se tiene que entender que esta invención no está limitada a los métodos particulares, y las condiciones experimentales descritas, ya que tales métodos y condiciones pueden variar. También se tiene que entender que la terminología utilizada en el presente documento tiene el propósito solamente de la descripción de realizaciones particulares, y no se pretende que sea limitante, puesto que el ámbito de la presente invención se limitará únicamente por las reivindicaciones adjuntas.

- 40 A menos de que se defina otra cosa, todos los términos técnicos y científicos utilizados en el presente documento tienen el mismo significado que es entendido comúnmente por un experto en la técnica a la que pertenece la invención. Aunque se pueden utilizar cualquiera de los métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos en el presente documento en la práctica o el ensayo de la presente invención, se describen a continuación los métodos y materiales preferidos.

Definiciones

- 45 La expresión "IL4R humano" (hIL-4R), como se utiliza en el presente documento pretende referirse a un receptor humano de citoquina que se une específicamente a la interleucina-4 (IL-4), IL-4R α , (SEC ID N° 1). La expresión "interleucina-13 humana" (hIL-13) se refiere a una citoquina que se une específicamente al receptor IL-13 y "complejo hIL-13/hIL-13R1" se refiere al complejo formado por la unión de hIL-13 al receptor hIL-13R1, dicho complejo se une al receptor hIL-4 para iniciar su actividad biológica.

- 50 El término "anticuerpo", como se utiliza en el presente documento, pretende referirse a moléculas de inmunoglobulina que comprenden cuatro cadenas de polipéptidos, dos cadenas pesadas (H) y dos cadenas ligeras (L) interconectadas por enlaces disulfuro. Cada cadena pesada comprende una región variable de la cadena pesada (abreviada aquí como HCVR o VH) y una región constante de la cadena pesada. La región constante de la cadena pesada comprende tres dominios, CH1, CH2 y CH3. Cada cadena ligera comprende una región variable de cadena ligera (abreviada aquí como LCVR o VL) y una región constante de la cadena ligera. La región constante de cadena ligera comprende un dominio (CL1). Las regiones VH y VL se pueden subdividir además en regiones de hipervariabilidad, que se llaman regiones determinantes complementarias (CDR), intercaladas con regiones que están mejor conservadas, llamadas regiones marco (FR). Cada VH y VL se compone de tres CDR y cuatro FR, dispuestas desde el extremo amino al extremo carboxilo en el orden siguiente: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4.

- 65 La expresión "parte de unión al antígeno" de un anticuerpo (o simplemente "parte de anticuerpo" o "fragmento de anticuerpo"), como se utiliza en el presente documento, se refiere a uno o más fragmentos de un anticuerpo que

retiene la capacidad de unirse específicamente a un antígeno (por ejemplo, el hIL-4R). Se ha demostrado que la función de unión al antígeno de un anticuerpo se puede llevar a cabo por fragmentos de un anticuerpo de longitud completa. Ejemplos de fragmentos de unión que se engloban en la expresión “parte de unión al antígeno” de un anticuerpo incluyen (i) un fragmento Fab, un fragmento monovalente que consiste en los dominios VL, VH, CL1 y CH1; (ii) un fragmento F(ab')₂, un fragmento bivalente que comprende dos fragmentos F(ab)' unidos por un puente disulfuro en la región bisagra; (iii) un fragmento Fd que consiste en los dominios VH y CH1; (iv) un fragmento Fv que consiste en los dominios VL y VH de un único brazo de un anticuerpo; (v) un fragmento dAb (Ward y col. (1989) Nature 241:544-546), que consiste en un dominio VH; y (vi) una región determinante complementaria aislada (CDR). Además aunque los dos dominios del fragmento Fv, VL y VH, están codificados por genes separados, se pueden unir, utilizando métodos recombinantes, por un conector sintético que les capacita para producirse como una cadena única contigua en la que las regiones VL y VH se emparejan para formar moléculas monovalentes (que se conocen como Fv de cadena única (scFv); véase por ejemplo, Bird y col. (1988) Science 242:423-426; y Huston y col. (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. EE. UU. 85:5879-5883. Tales anticuerpos de cadena única también se pretende que se engloben en la expresión “parte de unión al antígeno” de un anticuerpo. Otras formas de anticuerpos de cadena única, tales como los diacuerpos, también están englobadas (véase por ejemplo, Holliger y col. (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:6444-6448).

Un anticuerpo “neutralizante” o “bloqueante”, como se utiliza en el presente documento, pretende referirse a un anticuerpo que al unirse al hIL4R da como resultado la inhibición de la actividad biológica de hIL-4 y/o hIL-13. Esta inhibición de la actividad biológica de hIL-4 y/o hIL-13 se puede evaluar midiendo uno o más indicadores de la actividad biológica de hIL-4 y/o hIL-13 que se conocen en la técnica, tales como la activación celular inducida por hIL-4 y/o hIL-13 y la unión de hIL-4 a hIL-4R (véanse los ejemplos posteriormente).

Una “CDR” o región determinante complementaria es una región de hipervariabilidad intercalada con regiones que están más conservadas, denominadas “regiones de marco” (FR). En distintas realizaciones del anticuerpo anti- hIL-4R o fragmento de la invención, las FR pueden ser idénticas a las secuencias de la línea germinal humana, o pueden estar modificadas natural o artificialmente.

El término “resonancia de plasmones superficiales”, como se utiliza en el presente documento, se refiere a un fenómeno óptico que permite el análisis de interacciones en tiempo real, por la detección de alteraciones en las concentraciones de proteínas en una matriz de biosensor, por ejemplo utilizando el sistema BIAcore™ (Pharmacia Biosensor AB).

El término “epítipo” es un determinante antigénico que interactúa con un sitio de unión específico al antígeno en la región variable de una molécula de anticuerpo conocida como un paratopo. Un solo antígeno puede tener más de un epítipo. Los epítipos pueden ser o bien conformacionales o lineales. Un epítipo conformacional se produce por yuxtaposición espacial de aminoácidos de distintos segmentos de la cadena polipeptídica lineal. Un epítipo lineal es el que se produce por restos adyacentes en una cadena polipeptídica. En ciertas circunstancias, un epítipo puede incluir restos de sacáridos, grupos fosforilo, o grupos sulfonilo en el antígeno.

La expresión “identidad sustancial” o “sustancialmente idéntico”, cuando se refieren a un ácido nucleico o un fragmento del mismo, indica que, cuando se alinea óptimamente con otro ácido nucleico (o su cadena complementaria) que tiene inserciones de nucleótidos o eliminaciones apropiadas, hay una identidad de secuencia de nucleótidos de al menos aproximadamente un 95%, y más preferentemente al menos aproximadamente un 96%, 97%, 98% o 99% de las bases de nucleótidos, medida por algún algoritmo bien conocido de identidad de secuencia, tales como FASTA, BLAST, o Gap, como se trata posteriormente.

Cuando se aplica a polipéptidos, la expresión “similitud sustancial” o “sustancialmente similar” significa que dos secuencias peptídicas, cuando se alinean óptimamente, tal como hacen los programas GAP o BESTFIT utilizando pesos de huecos por defecto, comparte al menos un 95% de identidad, incluso más preferentemente al menos un 98% o 99% de identidad de secuencia. Preferentemente, las posiciones de los restos que no son idénticos se diferencian por sustituciones conservadoras de aminoácidos. Una “sustitución conservadora de aminoácidos” es en la que un resto de aminoácido se sustituye por otro resto de aminoácido que tiene una cadena lateral (grupo R) con propiedades químicas similares (por ejemplo, en cuanto a carga o hidrofobicidad). En general, una sustitución conservadora de aminoácidos no cambiará sustancialmente las propiedades funcionales de una proteína. En los casos en los que dos o más secuencias de aminoácidos se diferencian de otras por sustituciones conservadoras, el porcentaje de identidad de secuencia o el grado de similitud se puede ajustar hacia arriba para corregir la naturaleza conservadora de la sustitución. Los medios para realizar este ajuste son bien conocidos por los expertos en la técnica. Véase, por ejemplo, Pearson (1994) Methods Mol. Biol. 24: 307-331. Ejemplos de grupos de aminoácidos que tienen cadenas laterales con propiedades químicas similares incluyen (1) cadenas laterales alifáticas: glicina, alanina, valina, leucina e isoleucina; (2) cadenas laterales alifáticas-hidroxilo: serina y treonina; (3) cadenas laterales que contiene amidas: asparagina y glutamina; (4) cadenas laterales aromáticas: fenilalanina, tirosina y triptófano; (5) cadenas laterales básicas: lisina, arginina, e histidina; (6) cadenas laterales ácidas: aspartato y glutamato, y (7) cadenas laterales que contienen sulfuro son la cisteína y la metionina. Los grupos de aminoácidos de sustitución conservadora preferidos son: valina-leucina-isoleucina, fenilalanina-tirosina, lisina-arginina, alanina-valina, glutamato-aspartato, y asparagina-glutamina. De manera alternativa, una sustitución conservadora es cualquier

cambio que tiene un valor positivo en la matriz de probabilidad logarítmica PAM250 desvelada en Gonnet y col. (1992) Science 256: 1443-45. Una sustitución “moderadamente conservadora” es cualquier cambio que tiene un valor no negativo en la matriz de probabilidad logarítmica PAM250.

La similitud de secuencia de los polipéptidos, a la que también se hace referencia como identidad de secuencia, se mide típicamente utilizando un software de análisis de secuencia. El software de análisis de proteínas empareja secuencias similares utilizando medidas de similitud asignadas a varias sustituciones, eliminaciones y otras modificaciones, incluyendo las sustituciones de aminoácidos conservadoras. Por ejemplo, el software GCG contiene programas tales como Gap y Bestfit que se pueden utilizar con parámetros por defecto para determinar la homología de secuencia o la identidad de secuencia entre polipéptidos estrechamente relacionados, tales como los polipéptidos homólogos de diferentes especies de organismos o entre una proteína tipo silvestre y una mutada de la misma. Véase por ejemplo, GCG Versión 6.1. Las secuencias de polipéptidos también se pueden comparar utilizando FASTA que usa parámetros por defecto o recomendados, un programa en GCG Versión 6.1 FASTA (por ejemplo, FASTA2 y FASTA3) proporciona alineamientos y porcentajes de identidad de secuencia de las regiones del mejor solapamiento entre las secuencias de consulta y de búsqueda (Pearson (2000) anteriormente). Otro algoritmo preferido cuando se compara una secuencia de la invención con una base de datos que contiene un gran número de secuencias de diferentes organismos es el programa de ordenador BLAST, especialmente BLASTP o TBLASTN, que utiliza parámetros por defecto. Véase, por ejemplo, Altschul y col. (1990) J. Mol. Biol. 215: 403-410 and Altschul y col. (1997) Nucleic Acids Res. 25: 3389-402.

Preparación de los anticuerpos humanos

Los métodos para generar los anticuerpos humanos incluyen, por ejemplo VelocImmune™ (Regeneron Pharmaceuticals), tecnología XenoMouse™ (Green y col. (1994) Nature Genetics 7:13-21; Abgenix), la estrategia del “minilocus”, y la exposición del fago (y véase, por ejemplo, los documentos US 5.545.807, US 6.787.637). La tecnología VelocImmune™ (documento US 6.596.541) engloba un método de generación de un anticuerpo humano completo de alta especificidad para un antígeno seleccionado.

Los roedores se pueden inmunizar por cualquier método conocido en la técnica (véase, por ejemplo, Harlow y Lane (1988) citados anteriormente; Malik y Lillehoj (1994) Antibody techniques, Academic Press, CA). En una realización preferida, el antígeno hIL-4R se administra directamente a ratones que comprenden un loci ADN que codifica tanto la región variable de cadena pesada de Ig humana como la región variable de cadena ligera Kappa (VelocImmune™, Regeneron Pharmaceuticals, Inc.; documento US 6.596.541), con un adyuvante que estimula la respuesta inmune, por ejemplo, el adyuvante completo e incompleto de Freund, el sistema adyuvante MPL+TDM (Sigma), o RIBI (muramil dipéptidos) (véase, O'Hagan (2000) Vaccine Adjuvant, Human Press, NJ). Un adyuvante puede evitar la rápida dispersión del polipéptidos secuestrando el antígeno en un depósito local, y puede contener factores que pueden estimular la respuesta inmune del huésped. La tecnología VelocImmune™ implica la generación de un ratón transgénico que tiene un genoma que comprende las regiones de cadena pesada y ligera humanas unidas operativamente a los loci de la región constante endógena del ratón de forma que el ratón produce un anticuerpo que comprende una región variable humana y una región constante de ratón como respuesta a la estimulación antigénica. El ADN que codifica las regiones variables de las cadenas pesada y ligera del anticuerpo se aísla y se une operativamente al ADN que codifica las regiones constantes de cadenas pesada y ligera humanas. Entonces se expresa el ADN en una célula capaz de expresar el anticuerpo humano completo. En una realización específica, la célula es una célula CHO.

Los anticuerpos pueden ser útiles terapéuticamente en el bloqueo de la interacción ligando-receptor o inhibiendo la interacción del componente receptor, más que destruyendo células por medio de la fijación del complemento (citotoxicidad dependiente de complemento) (CDC) y la participación de la citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpo (ADCC). La región constante de un anticuerpo es importante en la capacidad de un anticuerpo para fijar el complemento y mediar en la citotoxicidad dependiente de células. Por lo tanto, el isotipo de un anticuerpo puede seleccionarse en base a si se desea que el anticuerpo medie en la citotoxicidad.

Las inmunoglobulinas humanas pueden existir en dos formas que están asociadas con la heterogeneidad de bisagra. En una forma, una molécula de inmunoglobulina comprende una construcción estable de cuatro cadenas de aproximadamente 150-160 kDa en la que los dímeros se mantienen juntos por un enlace disulfuro intercatenario de cadena pesada. En una segunda forma, los dímeros no están ligados por medio de enlaces disulfuro intercatenarios y se forma una molécula de aproximadamente 75-80 kDa compuesta por un acoplamiento covalente entre las cadenas ligera y pesada (semi-anticuerpo). Estas formas han sido extremadamente difíciles de separar, incluso tras purificación por afinidad. La frecuencia de aparición de la segunda forma en varios isotipos de IgG intactos es debido, pero sin limitarse a estas, las diferencias estructurales asociadas con el isotipo de la región bisagra del anticuerpo. De hecho, una sustitución de un solo aminoácido en la región bisagra de la bisagra de IgG4 humana puede reducir significativamente la aparición de la segunda forma (Angal y col. (1993) Molecular Immunology 30: 105) hasta los niveles que se observan típicamente utilizando la bisagra de IgG1. La presente invención engloba anticuerpos que tienen una o más mutaciones en la región de bisagra, CH2 o CH3 que pueden ser deseables, por ejemplo, en la producción, para mejorar el rendimiento de la forma de anticuerpo deseada.

Los anticuerpos de la invención se preparan preferentemente con el uso de tecnología VelocImmune™. Un ratón transgénico en el que se han sustituido las regiones variables de cadena pesada y ligera de su inmunoglobulina endógena por las regiones variables humanas correspondientes, se desafía con el antígeno de interés, y se recuperan las células linfáticas (tales como las células B) de los ratones que expresan los anticuerpos. Las células linfáticas se pueden fusionar con una línea celular de mieloma para preparar líneas celulares de hibridoma inmortales, y en tales líneas celulares de hibridoma se hace una criba para identificar las líneas celulares de hibridoma y seleccionar las que producen anticuerpos específicos del antígeno de interés. El ADN que codifica las regiones variables de cadena pesada y cadena ligera se pueden aislar y unirse a las regiones constantes isotípicas de cadena pesada y cadena ligera deseables. Tal proteína anticuerpo se puede producir en una célula, tal como una célula CHO. De manera alternativa, el ADN que codifica los anticuerpos quiméricos específicos de antígeno o las regiones variables de cadenas ligera y pesada se pueden aislar directamente de los linfocitos específicos de antígeno.

En un caso, el ratón transgénico comprende hasta 18 genes funcionales de cadena variable pesada humana y 12 genes funcionales de la cadena variable ligera kappa humana. En otro caso, el ratón transgénico comprende hasta 39 genes de cadena variable pesada humana y 20 genes de cadena variable ligera kappa humana. En otra realización, el ratón transgénico comprende hasta 80 genes de cadena variable pesada humana y 40 genes de cadena variable ligera kappa humana.

En general, los anticuerpos de la presente invención poseen afinidades muy altas, típicamente poseen K_D desde aproximadamente 10^{-9} hasta aproximadamente 10^{-12} M, cuando se miden por unión al antígeno sea en fase inmovilizada o en fase sólida o medidas en solución.

Inicialmente, los anticuerpos quiméricos de alta afinidad que se aíslan tienen una región variable humana y una región constante de ratón. Como se describe posteriormente, los anticuerpos se caracterizan y seleccionan por características deseables, incluyendo la afinidad de unión por hIL-4R, la capacidad de bloquear la unión de IL-4 a hIL-4R, y/o la selectividad por la proteína humana. Las regiones constantes de ratón se sustituyen con las regiones constantes humanas que se deseen para generar los anticuerpos humanos completos de la invención, por ejemplo, el tipo silvestre o modificado de IgG4 o IgG1 (por ejemplo, las SEC ID N^{os} 588, 589, 590). Aunque la región constante seleccionada puede variar de acuerdo al uso específico, las características de alta afinidad de unión al antígeno y la de especificidad con la diana residen en la región variable.

Mapeado del epítipo y Tecnologías relacionadas

Para seleccionar los anticuerpos que se unen a un epítipo en particular, se puede llevar a cabo un ensayo de bloqueo cruzado de rutina como el que se describe en Antibodies: A Laboratory Manual 1988 Cold Spring Harbor Laboratory, Harlow and Lane, eds. Otros métodos incluyen la selección de mutantes de alanina, transferencias proteicas (Reineke (2004) Methods Mol Biol 248:443-63), o análisis de escisión de péptidos. Además, se pueden emplear métodos tales como escisión de epítopos, extracción de epítopos y modificación química de antígenos (Tomer (2000) Protein Science: 9:487-496).

El Perfil de Modificación Asistida (MAP), también conocido como Perfil de Anticuerpos basado en la Estructura Antigénica (ASAP) es un método que categoriza un gran número de anticuerpos monoclonales (mAbs) dirigidos contra el mismo antígeno según las similitudes del perfil de unión de cada anticuerpo a las superficies antigénicas modificadas química o enzimáticamente (Solicitud de Publicación de Patente de EE. UU N° 2004/0101920). Cada categoría puede reflejar un único epítipo que sea distintivamente diferente de, o esté parcialmente solapado con, un epítipo representado por otra categoría. Esta tecnología permite el filtrado rápido de anticuerpos idénticos genéticamente, de forma que la caracterización pueda enfocarse sobre los anticuerpos genéticamente distintos. Cuando se aplica a la selección en hibridoma, el MAP puede facilitar la identificación de clones de hibridoma poco frecuentes con las características deseadas. El MAP se puede utilizar para clasificar los anticuerpos hIL-4R de la invención en grupos de anticuerpos que se unen a diferentes epítopos.

Los agentes útiles para alterar la estructura de los antígenos inmovilizados son enzimas, tales como, por ejemplo, enzimas proteolíticas, y agentes químicos. La proteína antigénica puede estar inmovilizada sobre las superficies de un chip biosensor o en perlas de poliestireno. Estas últimas se pueden procesar, por ejemplo, en ensayos tales como un ensayo de detección múltiple Luminex™ (Luminex Corp., TX). Debido a la capacidad de Luminex™ para manejar múltiples análisis con hasta 100 tipos diferentes de perlas, Luminex™ proporciona superficies antigénicas casi ilimitadas con varias modificaciones, lo que resulta en una mayor resolución en el perfil de anticuerpos para epítopos con respecto al ensayo con el biosensor.

Administración terapéutica y formulaciones

La administración de las entidades terapéuticas de acuerdo con la invención se puede conseguir con vehículos adecuados, excipientes y otros agentes que se incorporan en las formulaciones para proporcionar una mejor transferencia, suministro, tolerancia, y similares. Se puede encontrar una multitud de formulaciones apropiadas en el formulario conocido por los químicos farmacéuticos: Remington: The Science and Practice of Pharmacy (2003, 20^a

ed, Lippincott Williams & Wilkins). Estas formulaciones incluyen por ejemplo, polvos, pastas, ungüentos, gelatinas, ceras, aceites, lípidos, vesículas que contienen lípidos (catiónicos o aniónicos) (tales como LIPOFECTIN™), conjugados de ADN, pastas de absorción anhidras, emulsiones de aceite en agua y agua en aceite, emulsiones carbowax (polietilenglicoles de varios pesos moleculares), geles semisólidos, y mezclas semi-sólidas que contienen carbowax. Cualquiera de las mezclas anteriores puede ser apropiada en tratamientos y terapias de acuerdo con la presente invención, siempre que el principio activo de la formulación no se inactive por la formulación, y la formulación sea fisiológicamente compatible y tolerable con la vía de administración. Véase también Powell y col. "Compendium of excipients for parenteral formulations" PDA (1998) J Pharm Sci Technol. 52:238-311 y las citas en el mismo para información adicional relativa a los excipientes y vehículos bien conocidos por los químicos farmacéuticos.

Las moléculas terapéuticas de la invención se pueden administrar a un paciente de una manera apropiada a la indicación, por ejemplo, vía parenteral, vía tópica, o por inhalación. Si se inyecta, el antagonista se puede administrar, por ejemplo, por vía intra-articular, intravenosa, intramuscular, intralesional, intraperitoneal, o subcutánea, por inyección en embolada, o por infusión continua. Se contempla la administración localizada en un sitio de enfermedad o lesión, como es el suministro transdérmico y la liberación sostenida con implantes. El suministro por inhalación incluye, por ejemplo, la inhalación nasal u oral, el uso de un nebulizador, inhalación del antagonista en forma de aerosol, y similares. Otras alternativas incluyen las gotas oftálmicas, las preparaciones orales que incluyen píldoras, jarabes, grageas o chicle; y preparaciones tópicas tales como lociones, geles, aerosoles, y ungüentos.

Las dosificaciones y frecuencia de administración pueden variar de acuerdo a factores tales como la vía de administración, la naturaleza y gravedad de la enfermedad a tratarse, si la afección es aguda o crónica, y el tamaño y estado general del paciente. Las dosificaciones apropiadas se pueden determinar por procedimientos pertinentes conocidos en la técnica, por ejemplo, en ensayos clínicos que pueden implicar los estudios de escalado de dosis. Las moléculas terapéuticas de la invención se pueden administrar una vez o de manera repetida. En realizaciones particulares, el anticuerpo o fragmento de anticuerpo se administra durante un periodo de al menos un mes o más, por ejemplo, durante uno, dos, o tres meses o incluso indefinidamente. Para tratar las afecciones crónicas, el tratamiento a largo plazo generalmente es el más eficaz. Sin embargo, para tratar afecciones agudas, puede ser suficiente la administración durante periodos más cortos, por ejemplo de una a seis semanas. En general, el agente terapéutico se administra hasta que el paciente manifiesta un grado relevante médicamente de mejoría sobre una línea básica del indicador o indicadores elegidos. El nivel de IL-4 se puede controlar durante y/o después del tratamiento con la molécula terapéutica de la invención. Los métodos para medir los niveles de IL-4 en el suero se conocen en la técnica, por ejemplo por ELISA, etc.

Uso terapéutico y terapias de combinación

Los anticuerpos y fragmentos de anticuerpo de la invención son útiles para tratar enfermedades y trastornos que se mejoran, inhiben o tienen mejoría reduciendo la actividad de IL-4. Estos trastornos incluyen los que se caracterizan por una expresión anormal o excesiva de IL-4, o por una respuesta anormal del huésped a la producción de IL-4. Los trastornos relacionados con IL-4 que se tratan con los anticuerpos o fragmentos de anticuerpo de la invención, incluyen, por ejemplo, artritis (incluyendo la artritis séptica), herpetiformis, urticaria idiopática crónica, escleroderma, cicatrización hipertrófica, Enfermedad de Whipple, hiperplasia prostática benigna, trastornos pulmonares, tal como el asma (ligera, moderada o grave), trastornos inflamatorios tales como la enfermedad inflamatoria de intestino grueso, reacciones alérgicas, enfermedad de Kawasaki, enfermedad de células falciformes, síndrome de Churg-Strauss, enfermedad de Grave, pre-eclampsia, síndrome de Sjogren, síndrome linfoproliferativo autoinmune, anemia hemolítica autoinmune, esófago de Barrett, uveítis autoinmune, tuberculosis, dermatitis atópica, colitis ulcerativa, fibrosis y nefrosis (véase el documento U.S. 7.186.809).

La invención engloba terapias de combinación en las que el anticuerpo anti- IL-4R o el fragmento de anticuerpo se administran en combinación con un segundo agente terapéutico. La coadministración y la terapia de combinación no se limita a la administración simultánea, sino que incluye regímenes en los que el anticuerpo anti- IL-4R o fragmento de anticuerpo se administra al menos una vez durante el curso un de tratamiento que implica la administración al paciente de al menos otro agente terapéutico. Un segundo agente terapéutico puede ser otro antagonista IL-4, tal como otro anticuerpo/fragmento de anticuerpo, o un receptor de citoquina soluble, un antagonista de IgE, una medicación antiasmática (corticosteroides, agentes no esteroideos, beta agonistas, antagonistas de leucotrienos, xantinas, fluticasona, salmeterol, albuterol) que se pueden suministrar por inhalación o por otros medios adecuados. En una realización específica, el anticuerpo anti- IL-4R o fragmento de anticuerpo de la invención se puede administrar con un antagonista IL-1, tal como el rilonacept, o un antagonista IL-13. El segundo agente puede incluir uno o más antagonistas del receptor del leucotrieno para tratar trastornos tales como las enfermedades inflamatorias alérgicas, por ejemplo, asma y alergias. Ejemplos de antagonistas del receptor del leucotrieno incluyen, pero sin estar limitados a montelukast, pranlukast, y zafirlukast. El segundo agente puede incluir un inhibidor de citoquina tal como uno o más de un TNF (etanercept, ENBREL™), antagonistas IL-9, IL-5 o IL-17.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos se exponen para proporcionar a los expertos habituados en la técnica, una divulgación completa y una descripción de cómo hacer y utilizar los métodos y composiciones de la invención, y no pretenden limitar el ámbito que los inventores consideran que tiene su invención. Se ha hecho un esfuerzo para asegurar la precisión de los números utilizados (por ejemplo, cantidades, temperaturas, etc.) pero se tiene que contar con algunos errores experimentales y desviaciones. A menos de que se indique otra cosa, las partes son partes por peso, el peso molecular es la media de pesos moleculares, la temperatura es en grados centígrados, y la presión es la, o cercana a la, atmosférica.

Ejemplo 1. Generación de anticuerpos humanos para el receptor IL-4 humano.

Se inmunizaron ratones que comprendían loci ADN que codifica tanto la región variable de cadena pesada de Ig humana como la región variable de cadena ligera kappa (VelocImmune™, Regeneron Pharmaceuticals, Inc.; Patente de EE. UU. N° 6.596.541), con IL-4R humano (hIL-4R, SEC ID N° 1). El hIL-4R se administró por inyección directa de antígeno purificado en un adyuvante o indirectamente proporcionando la secuencia de ADN de hIL-4R en un plásmido ADN que contiene el gen hIL-4R y expresa hIL-4R utilizando la maquinaria de expresión proteica celular del huésped para producir el polipéptido antigénico *in vivo*. Para obtener la respuesta inmune óptima, los animales fueron posteriormente reforzados cada 3-4 semanas y se obtuvo sangre 10 después de cada refuerzo para evaluar la progresión de la respuesta anti-antigénica.

Cuando los ratones alcanzaron el máximo de la respuesta inmune, se recolectaron las células B que expresaban los anticuerpos y se fusionaron con células de mieloma de ratón para formar hibridomas. Los anticuerpos monoclonales funcionalmente deseables se seleccionaron en un medio condicionado de selección para hibridomas o células transfectadas, según la especificidad, afinidad de unión antigénica, y potencia del bloqueo de la unión de hIL-4 a hIL-4R (descrito posteriormente).

Los anticuerpos seleccionados que demostraron afinidad de unión antigénica, potencia, y/o capacidad para bloquear la unión de hIL-4 a hIL-4R que se deseaban, incluían (HCVR/LCVR): VX 4E7-9 (SEC ID N° 3/11; 387/389; 391/393); VX 3F7-6 (SEC ID N° 19/27; 395/397; 399/401); VAB 16G1-1 (SEC ID N° 35/43; 403/405; 407/409); VAB 16F3-1 (SEC ID N° 51/59; 411/413; 415/417; 579/59 and 581/59); VAB 15C8-17 (SEC ID N° 67/75; 419/421; 423/425); VAB 13A1-6 (SEC ID N° 83/91; 427/429; 431/433); VAB 11 G8-1 (SEC ID N° 99/107; 435/437; 439/441); VAB 10G8-19 (SEC ID N° 115/123; 443/445; 447/449); VAB 10C1-5 (SEC ID N° 131/139; 451/453; 455/457); VAB 8G10-1 (SEC ID N° 147/155; 459/461; 463/465); VAB 7B9-3 (SEC ID N° 163/171; 467/469; 471/473); VAB 6C10-14 (SEC ID N° 179/187; 475/477; 479/481); VAB 5C5-1 (SEC ID N° 195/203; 483/485; 487/489); VAB 3B4-10 (SEC ID N° 211/219; 491/493; 495/497); VAB 4D5-3 (SEC ID N° 227/235; 499/501; 503/505); VAB 1 H1-2 (SEC ID N° 243/251; 507/509; 511/513); VAK5H4-4 (SEC ID N° 259/267; 515/517; 519/521); VAK7G8-5 (SEC ID N° 275/283; 523/525; 527/529); VAK8G11-13 (SEC ID N° 291/299; 531/533; 535/537); VAK9C6-11 (SEC ID N° 307/315; 539/541; 543/545); VAK10G6-7 (SEC ID N° 323/331; 547/549; 551/553); VAK11D4-1 (SEC ID N° 339/347; 555/557; 559/561); VAK12B11-9 (SEC ID N° 355/363; 563/565; 567/569); and VAK10G12-5 (SEC ID N° 371/379; 571/573; 575/577).

Ejemplo 2. Determinación de la afinidad de unión al antígeno.

La afinidad de unión (K_D) de los anticuerpos seleccionados con respecto al hIL-4R se determinó utilizando el ensayo de resonancia de plasmones superficiales (BIAcore™ 2000). Brevemente, el anticuerpo se capturo en la superficie de un anticuerpo policlonal IgG (GAM) de cabra anti-ratón creado a través del emparejamiento químico directo del GAM IgG a un chip BIAcore™ para formar una superficie de anticuerpo capturado. Se inyectaron varias concentraciones (que variaban desde 12,5 nM a 0,625 nM) de hIL-4R monomérico (R&D Systems) o hIL-4R-hFc dimérico, sobre la superficie de anticuerpo capturado. La unión del antígeno al anticuerpo, y la disociación del complejo de unión, se controlaron en tiempo real. Las constantes de disociación de equilibrio (K_D) y la tasa de constantes de disociación se aseguraron llevando a cabo el análisis cinético utilizando el software de evaluación BIA. El software de evaluación BIA también se utilizó para calcular la semi-vida de disociación del complejo antígeno/ anticuerpo ($T_{1/2}$). Los resultados se muestran en la Tabla 1. Control: un anticuerpo anti-IL-4R (Patente de EE. UU. N° 7.186.809; SEC ID N° 10 y 12). Los resultados de los análisis cinéticos revelaron que los anticuerpos seleccionados incluían anticuerpos de alta afinidad que eran capaces de unirse al receptor dimérico con K_D por debajo de 1 nM. También se ensayó la afinidad de unión de los anticuerpos anti- hIL-4R a IL-4R tanto de ratón como de mono (*Macaca fascicularis*). Los anticuerpos seleccionados (1) no tenían reacción cruzada con el IL-4R de ratón; y (2) o bien fallaban en unirse a IL-4R de mono o se unían a IL-4R de mono con muy baja afinidad.

Tabla 1

Anticuerpo	K_D dimérico (pM)	$T_{1/2}$ dimérico (h)	K_D Monomérico (nM)	$T_{1/2}$ monomérico (min)
VX 4E7-9	111	19,1	1,43	48
VX 3F7-6	654	2,7	3,91	16
VAB 8G10-1	5.510	4,1	7,71	28

Anticuerpo	K _D dimérico (pM)	T _{1/2} dimérico (h)	K _D Monomérico (nM)	T _{1/2} monomérico (min)
VAB 7B9-3	52	6,1	1,01	13
VAB 6C10-14	286	6,2	1,77	73
VAB 5C5-11	27	7,7	0,13	47
VAB 4D5-3	32	20,4	2,02	35
VAB 3B4-10	53	20,4	0,59	102
VAB 1H1-2	139	8,2	34,90	8
VAB 16G1-1	38	7,3	0,93	15
VAB 16F3-1	3	41	0,02	254
VAB 15C8-17	45	3,6	0,82	15
VAB 11G8-1	108	8,7	1,63	25
VAB 10G8-19	52	2	11,40	2
VAB 10C1-5	51	6,7	4,47	6
VAK8G11-13	2	63	0,03	840
VAK5H4-4	4	30	0,02	960
VAK10G6-7	11	24	0,23	144
VAK9C6-11	68	7	2,05	28
VAK7G8-5	9	25	0,06	480
VAK11D4-1	6	21	0,05	480
VAK12B11-9	36	12	0,41	120
VAK10G12-5	7	46	0,09	360
Control	71	2,1	1,23	16

La afinidad de unión anticuerpo-antígeno también se evaluó utilizando el ensayo de competición en solución basado en ELISA. Resumiendo, los anticuerpos (proteínas purificadas a 1 a 3,3 ng/ml) se premezclaron con diluciones seriadas de la proteína antigénica (monomérica o dimérica) que variaba de 0 a 10 µg/ml. Las soluciones de la mezcla anticuerpo y antígeno se incubaron durante dos a cuatro horas a temperatura ambiente hasta alcanzar el equilibrio de unión. Los anticuerpos libres en las mezclas se midieron utilizando un sándwich ELISA cuantitativo. Brevemente, se revistieron placas de 96 pocillos Maxisorp™ (VWR, West Chester, PA) con 2 µg/ml de proteína hIL-4R-hFc en PBS durante una noche a 4 °C y después se bloqueó la unión no específica con BSA. Las soluciones de mezcla antígeno-anticuerpo se transfirieron a las placas revestidas Maxisorb™ y después se incubó durante una hora. Las placas se lavaron entonces con tampón de lavado y se detectaron los anticuerpos unidos de la placa con un reactivo de anticuerpo IgG policlonal de cabra anti-ratón conjugado con HRP (Jackson ImmunoResearch) o un reactivo de anticuerpo IgG policlonal de cabra anti-humano conjugado con HRP (Jackson ImmunoResearch) para controlar el anticuerpo y el desarrollo utilizando sustratos colorimétricos tales como BD OptEIA™ (BD Biosciences Pharmingen, San Diego, CA). Después se paró la reacción con ácido fosfórico o sulfúrico 1 M, se registraron las absorbancias a 450 nm y los datos se analizaron utilizando el software GraphPad™ Prism. La dependencia de las señales en las concentraciones de antígenos en solución se analizó con un análisis de cuatro parámetros ajustado y se refirieron como CI₅₀, la concentración de antígeno necesaria para conseguir la reducción del 50% de la señal de las muestras de anticuerpo sin la presencia de antígeno en solución. Las IC₅₀ se determinaron como se ha descrito anteriormente y se resumen en la Tabla 2. En una realización preferida, el anticuerpo o fragmento de anticuerpo de la invención muestra una IC₅₀ para el hIL-4R dimérico de aproximadamente 20 pM o menos, y una IC₅₀ para hIL-4R monomérico de aproximadamente 150 pM o menos, o aproximadamente 100 pM o menos, medida por ensayo de competición en solución ELISA.

Tabla 2

Anticuerpo	CI ₅₀ hIL4R Dimérico (pM)	CI ₅₀ hIL4R (pM)
VX 4E7-9	94	175
VX 3F7-6	184	2.900
VAB 8G10-1	85	517
VAB 7B9-3	7	2.980
VAB 6C10-14	203	489
VAB 5C5-11	6	5.220
VAB 4D5-3	35	285
VAB 3B4-10	88	336

Anticuerpo	CI ₅₀ hIL4R Dimérico (pM)	CI ₅₀ hIL4R (pM)
VAB 1H1-2	70	779
VAB 16G1-1	9	595
VAB 16F3-1	5	7
VAB 15C8-17	9	418
VAB 11G8-1	76	473
VAB 10G8-19	4	89
VAB 10C1-5	12	12.900
VAK8G11-13	18	130
VAK5H4-4	18	92
VAK10G6-7	15	103
VAK9C6-11	46	1.400
VAK7G8-5	25	165
VAK11D4-1	23	109
VAK12B11-9	64	325
VAK10G12-5	41	169
Control	14	3.500

Ejemplo 3. Inhibición de hIL-4 e interacción con hIL-4R

La capacidad de los anticuerpos seleccionados para bloquear la unión de hIL-4 al hIL-4R se valoró por el ensayo de bloqueo de hIL-4 BIAcore™ y se midió la potencia por un inmunoensayo de bloqueo hIL-4 cuantitativo como se ha descrito posteriormente. Los resultados se resumen en la Tabla 3.

La capacidad de los anticuerpos para bloquear la unión hIL-4 al receptor hIL-4R se determinó utilizando la resonancia de plasmones superficiales. Las moléculas purificadas de hIL-4R-hFc se capturaron con anticuerpo IgG de cabra anti-humano policlonal inmovilizado sobre CM-5 a una densidad de 260 RU, para preparar una superficie revestida de receptor. Entonces se inyectó la IL-4 humana (0,25 ml a 50 nM) sobre la superficie revestida de receptor y se registró la cantidad de hIL-4 unida (primera inyección de hIL-4). La unión de la hIL-4 se eliminó entonces con un pulso de MgCl₂ 3 M seguido de tampón acondicionador. Los anticuerpos anti-hIL-4R purificados se inyectaron entonces sobre la superficie del receptor y a continuación se inyectó una segunda inyección de hIL-4 a la misma concentración (segunda inyección de hIL-4). El porcentaje de reducción de la unión hIL-4 resultante del complejo preformado de anticuerpo receptor se muestra en la Tabla 3.

Para evaluar además la capacidad de bloqueo de la unión hIL-4 a hIL-4R, se llevó a cabo un inmunoensayo cuantitativo. En resumen, se premezclaron soluciones de hIL-4R-Fc 26 pM con de proteína anticuerpo con una concentración que variaba desde ~ 50 nM a 0 nM en diluciones seriadas, después se incubaron una hora a temperatura ambiente. La concentración de hIL-4R-Fc libre (no unido a anticuerpos) se determinó utilizando un sándwich ELISA específico de hIL-4R. Las placas de detección para hIL-4R se prepararon uniendo hIL-4 biotinilado (0,5 µg/ml) sobre placas de 96 pocillos cubiertas con estreptavidina. Las muestras de antígeno anticuerpo pre-unidas se transfirieron la placa de detección cubierta con hIL-4. Después de una hora de incubación a temperatura ambiente, se lavó la placa de detección y se detectó la unión hIL-4R-hFc en la placa utilizando anticuerpos policlonales de cabra anti hFc conjugados con HRP y se desarrolló utilizando sustratos colorimétricos tales como BD OptEIA™ (BD Biosciences Pharmingen, San Diego, CA). Después de pararse la reacción con ácido sulfúrico o fosfórico 1 M, se registraron las absorbancias a 450 nm y los datos se analizaron utilizando el software GraphPad™ Prism. Se determinaron las CI₅₀ como la cantidad de anticuerpos necesaria para reducir al 50% el IL-4R-hFc detectable en la placa de unión. En una realización preferida, el anticuerpo o fragmento de anticuerpo de la invención muestra una CI₅₀ para bloquear 25 pM de hIL-4R de menos de aproximadamente 50 pM, o menos de aproximadamente 40 pM, o menos de aproximadamente 30 pM, o menos de aproximadamente 20 pM, al medirse por ELISA.

Tabla 3

Anticuerpo	% de inhibición (BIAcore™)	CI ₅₀ (ELISA pM)
VX 4E7-9	79	118
VX 3F7-6	86	274
VAB 8G10-1	74	244
VAB 7B9-3	96	59
VAB 6C10-14	79	441

Anticuerpo	% de inhibición (BIAcore™)	CI ₅₀ (ELISA pM)
VAB 5C5-11	96	24
VAB 4D5-3	82	240
VAB 3B4-10	72	622
VAB 1H1-2	78	146
VAB 16G1-1	92	18
VAB 16F3-1	97	19
VAB 15C8-17	97	29
VAB 11G8-1	77	240
VAB 10G8-19	85	18
VAB 10C1-5	93	34
VAK8G11-13	96	33
VAK5H4-4	95	27
VAK10G6-7	95	26
VAK9C6-11	96	67
VAK7G8-5	95	37
VAK11D4-1	95	35
VAK12B11-9	96	99
VAK10G12-5	94	59

Ejemplo 4. Neutralización del efecto biológico de hIL-4 *in vitro*

La ruta de señal de la transducción mediada por IL-4 se ha documentado extensamente en la literatura (por ejemplo, véase la revisión de Hebenstreit y col. 2006 Cytokine Growth Factor Rev.17 (3):173-88, 2006). La IL-4 puede estimular dos complejos receptores, tipo I y tipo II. Los complejos de receptor tipo I se forman por unión del IL-4 a IL-4R y la posterior heterodimerización con la cadena gamma común. De manera alternativa, el complejo IL-4/IL-4R se puede heterodimerizar con el receptor IL-13R1 para formar los complejos de receptor tipo II. Ambos complejos tipo I y tipo II señalizan por medio de STAT6. Por lo tanto se evaluó la capacidad de los anticuerpos seleccionados para bloquear la señalización por medio de STAT6 como se describe a continuación.

Se estableció una línea celular con alta sensibilidad a hIL-4 y hIL-13. Las células HEK293 se transfectaron establemente con STAT6 humano y un plásmido indicador de luciferasa STAT6, y se mantuvieron en medio de crecimiento (DMEM, 10% de FBS, L-glutamina, penicilina, estreptomycin). Se consiguió una fuerte respuesta mediada por el receptor IL-4 cuando se añadieron 10 pM de hIL-4 al medio de cultivo de las células HEK293 transfectadas con STAT6. Para el bioensayo de la respuesta a hIL-4, se lavaron una vez las células con medio de ensayo (Optimem I (Gibco) más 0,1% de FBS) y se pusieron en placas a 1×10^4 células/pocillo (placa de 96 pocillos) en 80 μ l de medio de ensayo. Los anticuerpos purificados se diluyeron separadamente en medio de ensayo (concentraciones finales variando de 20 nM a 0), y se añadieron 10 μ l de cada anticuerpo de ensayo a las células junto con 10 μ l de hIL-4 (concentración final constante 10 pM). Las células se incubaron entonces a 37 °C, 5% de CO₂ durante 6 h. La extensión de la respuesta celular se midió en un ensayo de luciferasa (Promega Biotech). Los resultados se muestran en la Tabla 4.

La inhibición de la actividad biológica dependiente de IL-4 *in vitro* se confirmó también utilizando o bien una línea celular de eritroblastos, TF1, o una línea celular TF1 que sobre-expresa IL-13R α (TF/A12). En este bioensayo, se sembraron 20.000 células en cada pocillo de una placa de 96 pocillos en medio RPMI 1640 que contenía un 10% de FBS, L-glutamina 2 mM, y penicilina y estreptomycin. Se añadieron veinticinco μ l de anticuerpos purificados que variaban de 0 a 50 nM (concentración final) junto con 25 μ l de proteína recombinante hIL-4 a una concentración final de 50 pM para la línea celular TF1 o 20 pM para la línea celular TF1/A12. Las células se dejaron crecer durante 3 días a 37 °C y se midieron los recuentos celulares finales utilizando un kit CCK8 (Dojindo, Japón). La capacidad del anticuerpo para bloquear el crecimiento celular de TF-1 se muestra en la Tabla 4 como la concentración de anticuerpo necesaria para conseguir el 50% de reducción en la proliferación celular.

Tabla 4

Anticuerpo	CI ₅₀ Bioensayo STAT6 (nM)	CI ₅₀ Bioensayo TF1 (nM)	CI ₅₀ Bioensayo TF1/A12 (nM)
VX 4E7-9	7,90		10
VX 3F7-6	>10		>50
VAB 8G10-1	>10		>50

Anticuerpo	CI ₅₀ Bioensayo STAT6 (nM)	CI ₅₀ Bioensayo TF1 (nM)	CI ₅₀ Bioensayo TF1/A12 (nM)
VAB 7B9-3	3,40		8,20
VAB 6C10-14	>10		23
VAB 5C5-11	0,14	0,21	0,37
VAB 4D5-3	3,80		21
VAB 3B4-10	>10		>50
VAB 1H1-2	>10		>50
VAB 16G1-1	0,14	0,12	0,70
VAB 16F3-1	0,032	0,046	0,067
VAB 15C8-17	0,32	0,44	4,70
VAB 11G8-1	>10		>50
VAB 10G8-19	1,80		12,8
VAB 10C1-5	1,90		22,8
VAK8G11-13	0,132	0,150	0,182
VAK5H4-4	0,06	0,13	
VAK10G6-7	0,08	0,16	
VAK9C6-11	0,48	0,31	
VAK7G8-5	0,11	0,23	
VAK11D4-1	0,20	0,20	
VAK12B11-9	0,49	0,57	
VAK10G12-5	0,36	0,58	

Ejemplo 5. Neutralización del efecto biológico de hIL-13 *in vitro*

Aunque se ha demostrado que IL-4R es un modulador de la actividad de IL-13 por medio de su unión al complejo IL-13/IL-13R. Los anticuerpos seleccionados se ensayaron para ver su capacidad de bloqueo de la actividad de IL-13 en una modificación del ensayo HEK293 STAT6 luciferasa descrito anteriormente, estando la modificación en la sustitución de 10 pM de IL-4 por 40 pM de hIL-13. También se evaluó la potencia de los anticuerpos en el bloqueo de la actividad hIL-13 por el ensayo de la línea celular TF-1 descrito anteriormente, con 150 pM de hIL-13 en presencia de 0-50 nM de anticuerpos. Los resultados se muestran en la Tabla 5.

Tabla 5

Anticuerpo	CI ₅₀ Bioensayo STAT6 (nM)	CI ₅₀ Bioensayo TF1 (nM)
VX 4E7-9	6,30	
VX 3F7-6	>10	
VAB 8G10-1	>10	
VAB 7B9-3	1,10	
VAB 6C10-14	>10	
VAB 5C5-11	0,06	0,82
VAB 4D5-3	3,30	
VAB 3B4-10	8,30	
VAB 1H1-2	>10	
VAB 16G1-1	0,09	0,44
VAB 16F3-1	0,018	0,079
VAB 15C8-17	0,20	2,60
VAB 11G8-1	8,80	
VAB 10G8-19	0,97	
VAB 10C1-5	1,00	
VAK8G11-13	0,084	0,240
VAK5H4-4	0,04	0,36
VAK10G6-7	0,06	0,42
VAK9C6-11	0,30	1,00

Anticuerpo	Cl ₅₀ Bioensayo STAT6 (nM)	Cl ₅₀ Bioensayo TF1 (nM)
VAK7G8-5	0,07	0,46
VAK11D4-1	0,14	0,44
VAK12B11-9	0,37	1,60
VAK10G12-5	0,26	1,90

Ejemplo 6. Evaluación del perfil de unión del anticuerpo

Se puede establecer un perfil de unión de un anticuerpo determinando el efecto que un anticuerpo (unido a su antígeno) puede tener sobre la capacidad de un panel de diferentes anticuerpos para unirse posteriormente al mismo antígeno. Por ejemplo, el antígeno se puede inmovilizar en un soporte para formar una superficie revestida de antígeno, la superficie revestida de antígeno se puede saturar con el anticuerpo, y luego la superficie revestida de antígeno saturada con el anticuerpo se puede exponer a un panel de otros anticuerpos. La extensión de unión del panel de otros anticuerpos a la superficie de antígeno saturada con anticuerpo proporciona un perfil de unión de anticuerpos. Se emplearon ensayos de unión secuencial basados en OCTET™ para generar un perfil de unión de anticuerpos. Brevemente, un grupo de 24 Biosensores FA de alta unión estreptavidina (ForteBio, Inc., Menlo Park, CA) se incubaron primero con el antígeno, biotina-hIL-4R-hFc, a 2 µg/ml durante 10 min a 30 °C hasta alcanzar la saturación y se midió la cantidad de uniones al antígeno por el cambio en el espesor (nm) de la capa biológica formada por la unión de proteínas, que se midió directamente por el cambio de longitud de onda. Los biosensores con la unión Biotina-hIL-4R-hFc se incubaron entonces con el primer anticuerpo (anticuerpo control) a 50 µg/ml durante 15 min a 30 °C hasta alcanzar la saturación y se midió la cantidad de unión con el anticuerpo control por el cambio en el espesor (nm) de la capa biológica. Cada sensor de unión con anticuerpo control se incubó con uno de los 24 paneles de anticuerpos anti-hIL-4R-hFc diferentes (segundo anticuerpo) a 50 µg/ml durante 15 min a 30 °C, y la cantidad de unión del segundo anticuerpo se midió por el cambio en el espesor de la capa biológica. El mismo ensayo se repitió utilizando anticuerpos VAB16F3-1 o VAK5H4-4 anti-hIL-4R como primer anticuerpo. Los resultados se muestran en la Fig. 1A-C.

Los anticuerpos anti-hIL-4R seleccionados se evaluaron también por transferencia de Western (datos no mostrados). En resumen, se sometieron a electroforesis en geles de SDS-PAGE, un monómero hIL-4R (200 ng por calle) y un monómero mIL-4R marcado con His (200 ng por calle), utilizando tanto el tampón de muestras reducido y no reducido. Se transfirieron cuatro geles por separado a membranas PVDF y cada membrana se expuso a uno de cuatro anticuerpos primarios: mAb anti-His (Qiagen), VAB16F3-1 y VAK 5H4-4, o anticuerpo de control anti-hIL-4R, con anti-mIgG de cabra conjugada con HRP o anti-hIgG (Pierce) como anticuerpo secundario. Los tres anticuerpos anti-hIL-4R reconocían la forma no reducida de hIL-4R. Solo VAB16F3-1 y VAK 5H4-4 detectaban la forma reducida de hIL-4R. Ninguno de los anticuerpos anti-hIL-4R detectó el IL-4R de mono.

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> Regeneron Pharmaceuticals, Inc.

<120> Anticuerpos humanos con alta afinidad para el receptor IL-4 humano

<130> 6030A-WO

<140> A asignar

<141> 02-10-2007

<150> 60/848.694

<151> 02-10-2006

<150> 60/957.738

<151> 24-08-2007

<160> 590

<170> FastSEQ para Windows Versión 4.0

<210> 1

<211> 207

<212> PRT

<213> *homo sapiens*

<400> 1

Met	Lys	Val	Leu	Gln	Glu	Pro	Thr	Cys	Val	Ser	Asp	Tyr	Met	Ser	Ile
1				5					10					15	
Ser	Thr	Cys	Glu	Trp	Lys	Met	Asn	Gly	Pro	Thr	Asn	Cys	Ser	Thr	Glu
			20					25				30			
Leu	Arg	Leu	Leu	Tyr	Gln	Leu	Val	Phe	Leu	Leu	Ser	Glu	Ala	His	Thr
		35					40					45			
Cys	Ile	Pro	Glu	Asn	Asn	Gly	Gly	Ala	Gly	Cys	Val	Cys	His	Leu	Leu
	50					55					60				
Met	Asp	Asp	Val	Val	Ser	Ala	Asp	Asn	Tyr	Thr	Leu	Asp	Leu	Trp	Ala
65					70					75				80	
Gly	Gln	Gln	Leu	Leu	Trp	Lys	Gly	Ser	Phe	Lys	Pro	Ser	Glu	His	Val
			85						90					95	
Lys	Pro	Arg	Ala	Pro	Gly	Asn	Leu	Thr	Val	His	Thr	Asn	Val	Ser	Asp
			100					105					110		
Thr	Leu	Leu	Leu	Thr	Trp	Ser	Asn	Pro	Tyr	Pro	Pro	Asp	Asn	Tyr	Leu
		115					120					125			
Tyr	Asn	His	Leu	Thr	Tyr	Ala	Val	Asn	Ile	Trp	Ser	Glu	Asn	Asp	Pro
	130					135					140				
Ala	Asp	Phe	Arg	Ile	Tyr	Asn	Val	Thr	Tyr	Leu	Glu	Pro	Ser	Leu	Arg
145					150					155				160	
Ile	Ala	Ala	Ser	Thr	Leu	Lys	Ser	Gly	Ile	Ser	Tyr	Arg	Ala	Arg	Val
			165						170					175	
Arg	Ala	Trp	Ala	Gln	Cys	Tyr	Asn	Thr	Thr	Trp	Ser	Glu	Trp	Ser	Pro
			180					185					190		
Ser	Thr	Lys	Trp	His	Asn	Ser	Tyr	Arg	Glu	Pro	Phe	Glu	Gln	His	
		195					200					205			

<210> 2
 <211> 351
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 2
 cagggttcagc tgggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaagggtc 60
 tcctgcaagg cttctgggta cacctttacc aactatggta tcagctgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag ggcttgagt gatgggatgg atcagcggtt acaatggtaa aacaaactat 180
 gcacagaagc tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgac cacagcctac 240
 atggaaatga ggagcctgag atctgacgac acggccgttt attactgtgc gagaggtagt 300
 ggctacgatt tggactactg gggccaggga accctggtct cegtctctc a 351

<210> 3
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 3

Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ala
1				5					10					15	
Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Asn	Tyr
			20					25					30		
Gly	Ile	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met
		35					40					45			
Gly	Trp	Ile	Ser	Val	Tyr	Asn	Gly	Lys	Thr	Asn	Tyr	Ala	Gln	Lys	Leu
	50					55				60					
Gln	Gly	Arg	Val	Thr	Met	Thr	Thr	Asp	Thr	Ser	Thr	Thr	Thr	Ala	Tyr
65					70					75					80
Met	Glu	Met	Arg	Ser	Leu	Arg	Ser	Asp	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
			85					90					95		
Ala	Arg	Gly	Ser	Gly	Tyr	Asp	Leu	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu
			100				105						110		
Val	Ser	Val	Ser	Ser											
			115												

<210> 4
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 4
 gggtacacct ttaccaacta tgggt 24

<210> 5
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 5

Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Asn	Tyr	Gly
1				5			

<210> 6
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 6
 atcagcggtt acaatggtaa aaca 24

<210> 7
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 7

Ile Ser Val Tyr Asn Gly Lys Thr
1 5

5
<210> 8
<211> 30
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

10
<220>
<223> Sintético

<400> 8
gcgagaggta gtggctacga ttggactac 30

15
<210> 9
<211> 10
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

20
<220>
<223> Sintético

<400> 9

Ala Arg Gly Ser Gly Tyr Asp Leu Asp Tyr
1 5 10

25
<210> 10
<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

30
<220>
<223> Sintético

35
<400> 10

gccatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtcggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgcttttag gctgggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt taaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tggcacagat ttcactctca ccttcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgtctacaa gatttcaatt acccgtacac ttttggccag 300
gggaccaagc tggagatcaa a 321

40
<210> 11
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

45
<220>
<223> Sintético

<400> 11

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

5 <210> 12
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Sintético

<400> 12
 cagggcatta gaaatgct 18

15 <210> 13
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Sintético

<400> 13

Gln Gly Ile Arg Asn Ala
 1 5

25 <210> 14
 <211> 9
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Sintético

35 <400> 14
 gctgcatcc 9

40 <210> 15
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

45 <400> 15

Ala Ala Ser
 1

5
 <210> 16
 <211> 27
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintético
 <400> 16
 ctacaagatt tcaattacc gtacact 27

10
 <210> 17
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintético
 <400> 17

Leu Gln Asp Phe Asn Tyr Pro Tyr Thr
 1 5

25
 <210> 18
 <211> 384
 <212> .ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintético
 <400> 18

gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggggc cctaagactc 60
 tectgtgcag cctctggatt cacctttagt tccttctgga tgacctgggt ccgccaggct 120
 ccagggaagg ggctggagtg ggtggccaac ataaagcaag atggaagtga gaaatactat 180
 gtggactctg tgaagggccg attcaccatt tcccgagaca acgccaagaa ctactgtat 240
 ctgcaaataga acagcctgag agccgaggac acggctgttt attactgtgc gagagatccc 300
 gggcgaacta tggttcgggg aggtataaga tattactatg gtatggacgt ctggggccaa 360
 gggaccacgg tcaccgtctc ctca 384

35
 <210> 19
 <211> 128
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintético
 <400> 19

45

Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly
1				5				10					15		
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Ser	Phe
			20					25					30		
Trp	Met	Thr	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
		35					40					45			
Ala	Asn	Ile	Lys	Gln	Asp	Gly	Ser	Glu	Lys	Tyr	Tyr	Val	Asp	Ser	Val
	50					55				60					
Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala	Lys	Asn	Ser	Leu	Tyr
65					70				75					80	
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
			85					90					95		
Ala	Arg	Asp	Pro	Gly	Arg	Thr	Met	Val	Arg	Gly	Gly	Ile	Arg	Tyr	Tyr
			100					105				110			
Tyr	Gly	Met	Asp	Val	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser
		115					120					125			

<210> 20
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 20
 ggattcacct ttatttcctt ctgg 24

<210> 21
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 21

Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Ser	Phe	Trp
1				5			

<210> 22
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 22
 ataaagcaag atggaagtga gaaa 24

<210> 23
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 23

Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Lys
1 5

5 <210> 24
<211> 63
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<223> Sintético

<400> 24

gcgagagatc ccgggcgaac tatgggttcgg ggaggtataa gatattacta tggatatggac 60
gtc 63

15 <210> 25
<211> 21
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

20 <220>
<223> Sintético

<400> 25

Ala Arg Asp Pro Gly Arg Thr Met Val Arg Gly Gly Ile Arg Tyr Tyr
1 5 10 15
Tyr Gly Met Asp Val
20

25 <210> 26
<211> 321
<212> ADN
30 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

35 <400> 26

gacatccaga tgaccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcagttgtc gggcgagtc ggggtgttagt agctggtag cctgggtatca gcagaaacca 120
gggaacgccc ctaagctcct gatctctgct gcattccagta tacaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttacta ttgtcaacag gctaacagtt tccctctcac ttctggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa a 321

40 <210> 27
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

45 <220>
<223> Sintético

<400> 27

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

<210> 28
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 28
 cagggtgta gtagctgg 18

<210> 29
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 29

Gln	Gly	Val	Ser	Ser	Trp
1				5	

<210> 30
 <211> 9
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 30
 gctgcatcc 9

<210> 31
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 31

Ala	Ala	Ser
1		

ES 2 466 669 T3

5
 <210> 32
 <211> 27
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintético

10
 <400> 32
 caacaggcta acagtttccc tctcact 27

15
 <210> 33
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

20
 <400> 33

Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Leu Thr
 1 5

25
 <210> 34
 <211> 366
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

30
 <220>
 <223> Sintético

<400> 34

```

gagggtgaagt tggcggagtc tgggggaggc ttggtccagc cggggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttttagt agccattgga tgaactgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtggccaac ataaagcaag atggaagtga taaatactat 180
gtggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctcactctat 240
ctgcaattga acagcctgat agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatcgg 300
ggggtagac cacctcgtgg ggcttttgat atctggggcc aagggaacaat ggtcaccgtc 360
tcttca 366
  
```

35
 <210> 35
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

40
 <220>
 <223> Sintético

45
 <400> 35

Glu	Val	Lys	Leu	Ala	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly
1				5					10					15	
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Ser	His
			20					25					30		
Trp	Met	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
		35					40					45			
Ala	Asn	Ile	Lys	Gln	Asp	Gly	Ser	Asp	Lys	Tyr	Tyr	Val	Asp	Ser	Val
			50				55					60			
Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala	Lys	Asn	Ser	Leu	Tyr
65					70					75					80
Leu	Gln	Leu	Asn	Ser	Leu	Ile	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
				85					90					95	
Ala	Arg	Asp	Arg	Gly	Val	Arg	Pro	Pro	Arg	Gly	Ala	Phe	Asp	Ile	Trp
			100					105					110		
Gly	Gln	Gly	Thr	Met	Val	Thr	Val	Ser	Ser						
		115					120								

<210> 36
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 36
 ggattcacct ttagtagcca ttgg 24

<210> 37
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 37

Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Ser	His	Trp
1				5			

<210> 38
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 38
 ataaagcaag atggaagtga taaa 24

<210> 39
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 39

ES 2 466 669 T3

Ile Lys Gln Asp Gly Ser Asp Lys
1 5

5 <210> 40
<211> 45
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<223> Sintético

<400> 40
gcgagagatc ggggggtag accacctcgt ggggctttg atac 45

15 <210> 41
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

20 <220>
<223> Sintético

<400> 41

Ala Arg Asp Arg Gly Val Arg Pro Pro Arg Gly Ala Phe Asp Ile
1 5 10 15

25 <210> 42
<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

30 <220>
<223> Sintético

35 <400> 42

gacatccaga tgaccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgtc gggcgagtca gggatcagc agctggtag cctgggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt ttcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttactt ttgtcaacag gctaacagtt tccctctcac ttteggcgga 300
gggaccacgg tggagatcaa a 321

40 <210> 43
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

45 <220>
<223> Sintético

<400> 43

```

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

```

5 <210> 44
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Sintético
 <400> 44
 cagggtatca gcagctgg 18

15 <210> 45
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Sintético
 <400> 45

```

Gln Gly Ile Ser Ser Trp
 1           5

```

25 <210> 46
 <211> 9
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Sintético

35 <400> 46
 gctgcatcc 9

40 <210> 47
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

45 <400> 47

```

Ala Ala Ser
 1

```

5
 <210> 48
 <211> 27
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintético
 <400> 48
 10 caacaggcta acagtttccc tctcact 27

15
 <210> 49
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintético
 20 <400> 49

Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Leu Thr
 1 5

25
 <210> 50
 <211> 384
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 30 <223> Sintético
 <400> 50

35
 caggttcagc tgggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctgggggcctc agtgaagggtc 60
 tcctgcaagg cttctgggta cacctttaat agttatggaa tcagctgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagaactt acaatggtaa cacaaactat 180
 gcacagaagc tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
 atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagatgag 300
 gcccgatatag tagtggctgg tacaactcct tactactacg gtatggacgt ctgggggcaa 360
 gggaccacgg tcaccgtctc ctca 384

40
 <210> 51
 <211> 128
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintético
 45 <400> 51

Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ala
1				5					10					15	
Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Asn	Ser	Tyr
			20					25					30		
Gly	Ile	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met
		35					40					45			
Gly	Trp	Ile	Arg	Thr	Tyr	Asn	Gly	Asn	Thr	Asn	Tyr	Ala	Gln	Lys	Leu
	50					55				60					
Gln	Gly	Arg	Val	Thr	Met	Thr	Thr	Asp	Thr	Ser	Thr	Ser	Thr	Ala	Tyr
65					70					75					80
Met	Glu	Leu	Arg	Ser	Leu	Arg	Ser	Asp	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
				85				90					95		
Ala	Arg	Asp	Glu	Ala	Arg	Ile	Val	Val	Ala	Gly	Thr	Thr	Pro	Tyr	Tyr
			100					105					110		
Tyr	Gly	Met	Asp	Val	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser
		115					120					125			

<210> 52

<211> 24

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 52

ggttacacct ttaatagtta tgga 24

<210> 53

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 53

Gly	Tyr	Thr	Phe	Asn	Ser	Tyr	Gly
1				5			

<210> 54

<211> 24

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 54

atcagaactt acaatggttaa caca 24

<210> 55

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 55

Ile Arg Thr Tyr Asn Gly Asn Thr
1 5

5 <210> 56
<211> 63
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<223> Sintético
<400> 56

gagagagatg aggcccgat agtagtggct ggtacaactc cttactacta cggatggac 60
gtc 63

15 <210> 57
<211> 21
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

20 <220>
<223> Sintético
<400> 57

Ala Arg Asp Glu Ala Arg Ile Val Val Ala Gly Thr Thr Pro Tyr Tyr
1 5 10 15
Tyr Gly Met Asp Val
20

25 <210> 58
<211> 321
<212> ADN
30 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético
35 <400> 58

gacatccaga tgacccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtgggaga cagagtcacc 60
atcacttgtc gggcgagtca ggatattagt atttggttag cctgggatca gcagagtcca 120
gggaaagccc ctaaactcct gatcaatggt gcatcccggt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcaacag tctgcagcct 240
gaagattttg taacttacta ttgtcaacag gctaacagtt tcccgatcac cttcggccaa 300
gggacacgac tggcgaccaa a 321

40 <210> 59
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

45 <220>
<223> Sintético
<400> 59

```

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

```

5 <210> 60
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Sintético

<400> 60
 caggatatta gtatttgg 18

15 <210> 61
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Sintético

<400> 61

```

Gln Asp Ile Ser Ile Trp
 1           5

```

25 <210> 62
 <211> 9
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Sintético

35 <400> 62
 gttgcatcc 9

40 <210> 63
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

45 <400> 63

```

Val Ala Ser
 1

```

<210> 64
 <211> 27
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> Sintético
 <400> 64
 10 caacaggcta acagttccc gatcacc 27
 <210> 65
 <211> 9
 <212> PRT
 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintético
 20 <400> 65
 Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Ile Thr
 1 5
 <210> 66
 25 <211> 351
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 30 <223> Sintético
 <400> 66
 cagggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtccagc ctggaggggc cctgagactc 60
 tcctgtgcag tttctggatt cacaatcagt gaccaactaca tgagctggat ccgccaggct 120
 ccaggggaagg ggctggagtg gatttcatac attagtagta gtggtagtaa aatatactac 180
 gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagggaca acgccaagaa ctcaactgttt 240
 ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccggtt attactgtgc gagaacacga 300
 cagctcgtgg gggactactg gggccaggga accctggtca ccgtctctc a 351
 35
 <210> 67
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 40
 <220>
 <223> Sintético
 <400> 67
 45

Gln	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly
1				5				10					15		
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Val	Ser	Gly	Phe	Thr	Ile	Ser	Asp	His
			20					25					30		
Tyr	Met	Ser	Trp	Ile	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile
		35				40						45			
Ser	Tyr	Ile	Ser	Ser	Ser	Gly	Ser	Lys	Ile	Tyr	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val
	50					55				60					
Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala	Lys	Asn	Ser	Leu	Phe
65					70					75					80
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
			85						90				95		
Ala	Arg	Thr	Arg	Gln	Leu	Val	Gly	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu
			100					105					110		
Val	Thr	Val	Ser	Ser											
			115												

<210> 68
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 68
 ggattcacaac tcaagtacac ctac 24

<210> 69
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 69

Gly	Phe	Thr	Ile	Ser	Asp	His	Tyr
1				5			

<210> 70
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 70
 attagtagta gtgtagtaa aata 24

<210> 71
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 71

Ile Ser Ser Ser Gly Ser Lys Ile
1 5

5
<210> 72
<211> 30
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

10
<220>
<223> Sintético

<400> 72
gcgagaacac gacagctcgt gggggactac 30

15
<210> 73
<211> 10
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

20
<220>
<223> Sintético

<400> 73

Ala Arg Thr Arg Gln Leu Val Gly Asp Tyr
1 5 10

25
<210> 74
<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

30
<220>
<223> Sintético

35
<400> 74

gacatccagt tgacccagtc tccatccttc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgct gggccagtca gggcatttag agttatttag cctgggtatca gcaaaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctttgct gcatccactt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgtcaacag cttaatagtt acccgctcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcag a 321

40
<210> 75
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

45
<220>
<223> Sintético

<400> 75

```

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

```

5 <210> 76
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Sintético

<400> 76
 cagggcatta gcagttat 18

15 <210> 77
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Sintético

<400> 77

```

Gln Gly Ile Ser Ser Tyr
 1           5

```

25 <210> 78
 <211> 9
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Sintético

35 <400> 78
 gctgcatcc 9

40 <210> 79
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

45 <400> 79

```

Ala Ala Ser
 1

```

ES 2 466 669 T3

<210> 80
 <211> 27
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> Sintético
 <400> 80
 10 caacagctta atagttaccc gctcact 27

<210> 81
 <211> 9
 <212> PRT
 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintético
 20 <400> 81

Gln Gln Leu Asn Ser Tyr Pro Leu Thr
 1 5

<210> 82
 25 <211> 372
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 30 <223> Sintético
 <400> 82

gaagtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cctctggatt cacctttgat aattatgcca tgcactgggt ccggcaagct 120
 ccagggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attaggtgga atagtggtag cataggctat 180
 gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
 ctgcaaataga atagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagaaggt 300
 ggatatagtg gctaccgccc cggacccttc ttgactact ggggccaggg aaccctggtc 360

accgtctcct cc 372
 35
 <210> 83
 <211> 124
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 40
 <220>
 <223> Sintético
 <400> 83
 45

Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Arg
1				5				10					15		
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Asp	Asn	Tyr
		20					25					30			
Ala	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
	35					40					45				
Ser	Gly	Ile	Arg	Trp	Asn	Ser	Gly	Ser	Ile	Gly	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val
50					55				60						
Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala	Lys	Asn	Ser	Leu	Tyr
65				70				75						80	
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Leu	Tyr	Tyr	Cys
		85					90					95			
Ala	Lys	Glu	Gly	Gly	Tyr	Ser	Gly	Tyr	Arg	Pro	Gly	Pro	Phe	Phe	Asp
	100						105					110			
Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser				
	115						120								

<210> 84
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 84
 ggattcacct tgataatta tgcc 24

<210> 85
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 85

Gly	Phe	Thr	Phe	Asp	Asn	Tyr	Ala
1				5			

<210> 86
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 86
 attaggtgga atagtggttag cata 24

<210> 87
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 87

Ile Arg Trp Asn Ser Gly Ser Ile
1 5

5 <210> 88
<211> 51
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<223> Sintético

<400> 88
gcaaaagaag gtggatatag tggctaccgc cccggaccct tcttgacta c51

15 <210> 89
<211> 17
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

20 <220>
<223> Sintético

<400> 89

Ala Lys Glu Gly Gly Tyr Ser Gly Tyr Arg Pro Gly Pro Phe Phe Asp
1 5 10 15
Tyr

25 <210> 90
<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

30 <220>
<223> Sintético

35 <400> 90

gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagggttaac tacaacttag cctggtacca gcataaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataataact ggccgctcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa a 321

40 <210> 91
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

45 <220>
<223> Sintético

<400> 91

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

5 <210> 92
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Sintético

<400> 92
 cagagtgtta actacaac 18

15 <210> 93
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Sintético
 <400> 93

25 Gln Ser Val Asn Tyr Asn
 1 5

<210> 94
 <211> 9
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Sintético

35 <400> 94
 ggtgcatcc 9

40 <210> 95
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

45 <400> 95

Gly Ala Ser
 1

ES 2 466 669 T3

5
 <210> 96
 <211> 27
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

10
 <400> 96
 cagcagtata ataactggcc gctcact 27

15
 <210> 97
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

20
 <400> 97

Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Leu Thr
 1 5

25
 <210> 98
 <211> 351
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

30
 <220>
 <223> Sintético

<400> 98

```
cagggttcagc tgggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctgggta cacctttacc aactatggta tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcgttt acaatgggtca cacaaactat 180
gcacagaagc tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
atggagctga ggagcctcag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagggagt 300
ggctacgatt ttgactcctg gggccaggga accctgggtca ccgtctcctc a 351
```

35
 <210> 99
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

40
 <220>
 <223> Sintético

45
 <400> 99

Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ala
1			5						10					15	
Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Asn	Tyr
			20					25					30		
Gly	Ile	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met
		35					40					45			
Gly	Trp	Ile	Ser	Val	Tyr	Asn	Gly	His	Thr	Asn	Tyr	Ala	Gln	Lys	Leu
	50					55				60					
Gln	Gly	Arg	Val	Thr	Met	Thr	Thr	Asp	Thr	Ser	Thr	Ser	Thr	Ala	Tyr
65					70				75					80	
Met	Glu	Leu	Arg	Ser	Leu	Arg	Ser	Asp	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
			85					90					95		
Ala	Arg	Gly	Ser	Gly	Tyr	Asp	Phe	Asp	Ser	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu
			100					105					110		
Val	Thr	Val	Ser	Ser											
			115												

<210> 100
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 100
 gggtacacct ttaccaacta tggt 24

<210> 101
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 101

Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Asn	Tyr	Gly
1				5			

<210> 102
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 102
 atcagcggtt acaatggtca caca 24

<210> 103
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 103

Ile Ser Val Tyr Asn Gly His Thr
1 5

5
<210> 104
<211> 30
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

10
<220>
<223> Sintético

<400> 104
gcgagaggga gtggctacga tttgactcc 30

15
<210> 105
<211> 10
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

20
<220>
<223> Sintético

<400> 105

Ala Arg Gly Ser Gly Tyr Asp Phe Asp Ser
1 5 10

25
<210> 106
<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

30
<220>
<223> Sintético

35
<400> 106

```
gccatccaga tgacccagtc ttcattcctcc ctgtctgcat ctggttgaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggccattaga aatgcttttag gctggatatca gcagaaaccg 120
gggaaagccc ctaaggctcc gatctatgct gcatccagtt tacaaagtgg catcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tggcacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgtctacaa gattacgatt acccgtacac ttttggccag 300
gggaccaagc tggagatcaa a 321
```

40
<210> 107
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

45
<220>
<223> Sintético

<400> 107

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

5 <210> 108
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Sintético
 <400> 108
 caggccatta gaaatgct 18

15 <210> 109
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Sintético
 <400> 109

				Gln	Ala	Ile	Arg	Asn	Ala
				1				5	

25 <210> 110
 <211> 9
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Sintético

35 <400> 110
 gctgcatcc 9

40 <210> 111
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

45 <400> 111

ES 2 466 669 T3

Ala Ala Ser
1

5 <210> 112
<211> 27
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<223> Sintético

<400> 112
ctacaagatt acgattaccc gtacact 27

15 <210> 113
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

20 <220>
<223> Sintético

<400> 113

Leu Gln Asp Tyr Asp Tyr Pro Tyr Thr
1 5

25 <210> 114
<211> 348
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

30 <220>
<223> Sintético

35 <400> 114

cagggtgcagc tgggtacagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggggcctc agtgaagggtc 60
tcttgcaagg cttctagata caccttcacc agttatgata tcaactgggt gcgacaggcc 120
actggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atgaacccaa acagtggtaa cacaggctat 180
gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accaggaaca cctccacaag cacagcctac 240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagagtacga 300
cgcttttttg actactgggg ccaggaacc ctggtcaccg tctcctca 348

40 <210> 115
<211> 116
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

45 <220>
<223> Sintético

<400> 115

Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ala
1				5					10					15	
Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Arg	Tyr	Thr	Phe	Thr	Ser	Tyr
			20					25					30		
Asp	Ile	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Thr	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met
		35					40					45			
Gly	Trp	Met	Asn	Pro	Asn	Ser	Gly	Asn	Thr	Gly	Tyr	Ala	Gln	Lys	Phe
	50					55				60					
Gln	Gly	Arg	Val	Thr	Met	Thr	Arg	Asn	Thr	Ser	Thr	Ser	Thr	Ala	Tyr
65					70					75				80	
Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
				85					90					95	
Ala	Arg	Val	Arg	Arg	Phe	Phe	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val
			100					105					110		
Thr	Val	Ser	Ser												
			115												

<210> 116
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 116
 agatacacct tcaccagta tgat 24

<210> 117
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 117

Arg	Tyr	Thr	Phe	Thr	Ser	Tyr	Asp
1				5			

<210> 118
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 118
 atgaacccaa acagtggtaa caca 24

<210> 119
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 119

ES 2 466 669 T3

Met Asn Pro Asn Ser Gly Asn Thr
1 5

5
<210> 120
<211> 27
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

10
<400> 120
gcgagagtac gacgctttt tgactac 27

15
<210> 121
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
20 <223> Sintético

<400> 121

Ala Arg Val Arg Arg Phe Phe Asp Tyr
1 5

25
<210> 122
<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

30
<220>
<223> Sintético

35
<400> 122

gacatccagt	tgacccagtc	tccatccttc	ctgtctgcat	ctgtaggaga	cagagtcacc	60
atcacttgct	gggccagtc	gggcattatc	agttatttag	cctgggtatca	gcaaaaacca	120
gggaaagccc	ctaagctcct	gatctatgct	gcateccactt	tgacacagtgg	gggtcccatca	180
aggttcagcg	gcagtggatc	tgggacagaa	ttcactctca	caatcagcag	cctgcagcct	240
gaagattttg	caacttatta	ctgtcaccag	cttaaaagtt	accogatcac	cttcggccaa	300
gggacacgac	tggagattaa	a				321

40
<210> 123
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
45 <223> Sintético

<400> 123

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

<210> 124
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 124
 cagggcatta tcagttat 18

<210> 125
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 125

Gln	Gly	Ile	Ile	Ser	Tyr
1				5	

<210> 126
 <211> 9
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 126
 gctgcatcc 9

<210> 127
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 127

Ala	Ala	Ser
1		

5
 <210> 128
 <211> 27
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintético

10
 <400> 128
 caccagctta aaagttaccc gatcacc 27

15
 <210> 129
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintético

20
 <400> 129

His Gln Leu Lys Ser Tyr Pro Ile Thr
 1 5

25
 <210> 130
 <211> 348
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintético
 <400> 130

35
 cagggtgcagt tgggtggagac tggggggagac ttgggtcaggc ctggaggggtc cctgagactc 60
 tcctgtacag cctctggatt caccctcagt gactactaca tgagctggat ccgtcaggct 120
 ccaggaagg ggctggagtg ggtttcatac attaggagaa gtggtaatac catatactac 180
 gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagggaca acgccaagaa ctactgtat 240
 ctgcaaatac acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gagagggggg 300
 gactgggcgg acgtctgggg ccaagggacc acggtcaccg tctcctca 348

40
 <210> 131
 <211> 116
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintético
 <400> 131

45

Gln Val Gln Leu Val Glu Thr Gly Gly Asp Leu Val Arg Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Leu Ser Asp Tyr
 20 25 30
 Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Tyr Ile Arg Arg Ser Gly Asn Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Gly Gly Asp Trp Ala Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val
 100 105 110
 Thr Val Ser Ser
 115

<210> 132
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 132
 ggattcacc tcagtgacta ctac 24

<210> 133
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 133

Gly Phe Thr Leu Ser Asp Tyr Tyr
 1 5

<210> 134
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 134
 attaggagaa gtggaatac cata 24

<210> 135
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 135

ES 2 466 669 T3

Ile Arg Arg Ser Gly Asn Thr Ile
1 5

5
<210> 136
<211> 27
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

10
<220>
<223> Sintético

<400> 136
gcgagagggg gggactgggc ggacgtc 27

15
<210> 137
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

20
<220>
<223> Sintético

<400> 137

Ala Arg Gly Gly Asp Trp Ala Asp Val
1 5

25
<210> 138
<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

30
<220>
<223> Sintético

<400> 138

35
gacatccaga tgacccagtc tccatcctca ctgtctgcct ctgtgggaga cagagtcacc 60
atcacttgtc gggcgagtca gggcattagc atttatttag cctgggttca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagtcctt gatctatgct gcatccagtt tgcaacgtgg ggtcccatca 180
aagttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagtag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgccaacag tataatagtt acccgtacac ttttggccag 300
gggaccaaac tggaaatcaa a 321

40
<210> 139
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 139

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

<210> 140
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 140
 cagggcatta gcatttat 18

<210> 141
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 141

Gln	Gly	Ile	Ser	Ile	Tyr
1			5		

<210> 142
 <211> 9
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 142
 gctgcatcc 9

<210> 143
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 143

Ala	Ala	Ser
1		

5
 <210> 144
 <211> 27
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintético
 <400> 144
 10 caacagtata atagttaccc gtacact 27

15
 <210> 145
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintético
 20 <400> 145

Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Tyr Thr
 1 5

25
 <210> 146
 <211> 351
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 30 <223> Sintético
 <400> 146

35
 cagggttcagc tgggtgcagtc tggacctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
 tcctgcaagg cttctgggta cacctttacc aactatggta tcagctgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcggtt acaatggtaa cataaactat 180
 gcacagaagc tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
 atggacctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagggagt 300
 ggctacgatt ttgactactg gggccaggga accctggcca ccgtctcctc a 351

40
 <210> 147
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintético
 45 <400> 147

Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Pro	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ala
1			5					10					15		
Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Asn	Tyr
		20					25					30			
Gly	Ile	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met
	35				40						45				
Gly	Trp	Ile	Ser	Val	Tyr	Asn	Gly	Asn	Ile	Asn	Tyr	Ala	Gln	Lys	Leu
	50				55				60						
Gln	Gly	Arg	Val	Thr	Met	Thr	Thr	Asp	Thr	Ser	Thr	Ser	Thr	Ala	Tyr
65				70					75					80	
Met	Asp	Leu	Arg	Ser	Leu	Arg	Ser	Asp	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
		85					90					95			
Ala	Arg	Gly	Ser	Gly	Tyr	Asp	Phe	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu
	100					105						110			
Val	Thr	Val	Ser	Ser											
	115														

<210> 148
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 148
 gggtacacct ttaccaacta tgggt 24

<210> 149
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 149

Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Asn	Tyr	Gly
1				5			

<210> 150
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 150
 atcagcggtt acaatggtaa cata 24

<210> 151
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 151

Ile Ser Val Tyr Asn Gly Asn Ile
1 5

5
<210> 152
<211> 30
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

10
<220>
<223> Sintético

<400> 152
gcgagaggga gtggctacga tttgactac 30

15
<210> 153
<211> 10
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

20
<220>
<223> Sintético

<400> 153

Ala Arg Gly Ser Gly Tyr Asp Phe Asp Tyr
1 5 10

25
<210> 154
<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

30
<220>
<223> Sintético

35
<400> 154

```
gccatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctggttgaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggacattaga aatgctttag gctggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tacaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtgcctc tggcacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg cagcttatta ctgtctacaa gattacaatt acccgtacac ttttggccag 300
gggaccaagc tggagatcaa a 321
```

40
<210> 155
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

45
<220>
<223> Sintético

<400> 155

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

<210> 156
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 156
 caggacatta gaaatgct 18

<210> 157
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 157

Gln	Asp	Ile	Arg	Asn	Ala
1				5	

<210> 158
 <211> 9
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 158
 gctgcatcc 9

<210> 159
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 159

Ala	Ala	Ser
1		

5
 <210> 160
 <211> 27
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

10
 <400> 160
 ctacaagatt acaattaccc gtacact 27

15
 <210> 161
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

20
 <400> 161

Leu Gln Asp Tyr Asn Tyr Pro Tyr Thr
 1 5

25
 <210> 162
 <211> 366
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

30
 <220>
 <223> Sintético

<400> 162

cagggttcagc	tgggtgcagtc	tggagctgag	gtgaagaagc	ctgggggcctc	agtgaagggtc	60
tcctgcaagg	attctgctta	cacctttaat	agatatggta	tcagctgggt	gcgacaggcc	120
cctggacaag	gccttgagtg	gatgggatgg	atcagcgctt	acactggtaa	cacagtctat	180
gcacagaagc	tccagggcag	agtcaccatg	accacagaca	attccacgag	cacagcttac	240
atggagctga	ggagcctgag	atctgacgac	acggccgtgt	attactgtgc	gagagataag	300
tcgatttttg	gagtggttag	agggtttgac	tactggggcc	agggaaccct	ggtcaccgtc	360
tcctca						366

35
 <210> 163
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

40
 <220>
 <223> Sintético

45
 <400> 163

Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ala
1				5					10					15	
Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Asp	Ser	Ala	Tyr	Thr	Phe	Asn	Arg	Tyr
			20					25					30		
Gly	Ile	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met
			35					40					45		
Gly	Trp	Ile	Ser	Ala	Tyr	Thr	Gly	Asn	Thr	Val	Tyr	Ala	Gln	Lys	Leu
	50						55				60				
Gln	Gly	Arg	Val	Thr	Met	Thr	Thr	Asp	Asn	Ser	Thr	Ser	Thr	Ala	Tyr
65					70					75					80
Met	Glu	Leu	Arg	Ser	Leu	Arg	Ser	Asp	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
				85					90					95	
Ala	Arg	Asp	Lys	Ser	Ile	Phe	Gly	Val	Val	Arg	Gly	Phe	Asp	Tyr	Trp
			100					105					110		
Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser						
			115				120								

<210> 164
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 164
 gcttacacct ttaatagata tggg 24

<210> 165
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 165

Ala	Tyr	Thr	Phe	Asn	Arg	Tyr	Gly
1				5			

<210> 166
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 166
 atcagcgctt acactggtta caca 24

<210> 167
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 167

Ile Ser Ala Tyr Thr Gly Asn Thr
1 5

5 <210> 168
<211> 45
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<223> Sintético

<400> 168
gcgagagata agtcgatttt tggagtgggt agaggggttg actac45

15 <210> 169
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

20 <220>
<223> Sintético

<400> 169

Ala Arg Asp Lys Ser Ile Phe Gly Val Val Arg Gly Phe Asp Tyr
1 5 10 15

25 <210> 170
<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

30 <220>
<223> Sintético

<400> 170

35 gaaatagtga tgaogcagtc tccagtcacc ctgtctctgt ctccagggga aagagccacc 60
ctccccctgca gggccagtc gagtggttag agcagcttag cctggtacca gcagaaagct 120
ggccagtcctc ccaggctcct catctatggt gcactctacca gggccactgg tatcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacggag ttcactctca ccatcagcaa cctgcagtct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataataact ggcctctcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa a 321

40 <210> 171
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 171

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

Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys
				100					105	

5 <210> 172
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Sintético
 <400> 172
 cagagtgtta gcagcagc 18

15 <210> 173
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Sintético
 <400> 173

Gln	Ser	Val	Ser	Ser	Ser
1				5	

25 <210> 174
 <211> 9
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Sintético

35 <400> 174
 ggtgcatct 9

40 <210> 175
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

45 <400> 175

Gly Ala Ser
1

5 <210> 176
<211> 27
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<223> Sintético

<400> 176
cagcagtata ataactggcc tctcact 27

15 <210> 177
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

20 <220>
<223> Sintético

<400> 177

Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Leu Thr
1 5

25 <210> 178
<211> 351
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

30 <220>
<223> Sintético

35 <400> 178

cagggttcagc	tggtgcagtc	tggagctgaa	gtgaagaagc	ctgggggcctc	agtgaagggtc	60
tcctgcaagg	cttctgggta	cacctttacc	aactatggcc	tcacttgggt	gcgacaggcc	120
ccgggacgag	gtcttgagtg	gatgggatgg	atcagtgttt	acaatggcaa	cacaaactat	180
gcacagacgc	tcaagggcag	agtcaccatg	accacagaca	catccacgag	cacagcctac	240
atggaactga	agagcctgag	atctgacgac	acggccgttt	attactgtgc	gagagggagt	300
ggctacgatt	ttgactactg	gggccaggga	accctgggtca	ccgtctcctc	a	351

40 <210> 179
<211> 117
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

45 <220>
<223> Sintético

<400> 179

[illegible]

<210> 180
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 180
ggttacacct ttaccaacta tggc 24

<210> 181
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 181

Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Gly
1 5

<210> 182
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 182
atcagtgttt acaatggcaa caca 24

<210> 183
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 183

ES 2 466 669 T3

Ile Ser Val Tyr Asn Gly Asn Thr
1 5

5
<210> 184
<211> 30
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

10
<220>
<223> Sintético

<400> 184
gcgagaggga gtggctacga tttgactac 30

15
<210> 185
<211> 10
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

20
<220>
<223> Sintético

<400> 185

Ala Arg Gly Ser Gly Tyr Asp Phe Asp Tyr
1 5 10

25
<210> 186
<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

30
<220>
<223> Sintético

<400> 186

35
gccatccaga tgacccagtc tccttcctcc ctgtctgcat ctggtggaga cagagtcgcc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggacattaga aatgatttag gctggatatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagcttct gatccatact gcttccagtt tacaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tggcacagat ttcactctca ccatcagcaa cctgcagcct 240
gaagattttg ccacttatta ctgtctccaa gataatagtt acccgtacac ttttggccag 300
gggaccaagc tggagatcaa t 321

40
<210> 187
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

45
<220>
<223> Sintético

<400> 187

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

<210> 188
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 188
 caggacatta gaaatgat 18

<210> 189
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 189

Gln	Asp	Ile	Arg	Asn	Asp
1				5	

<210> 190
 <211> 9
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 190
 actgcttc 9

<210> 191
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 191

Thr	Ala	Ser
1		

<210> 192
 <211> 27
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> Sintético
 <400> 192
 10 ctccaagata atagttaccc gtacact 27

<210> 193
 <211> 9
 <212> PRT
 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintético
 20 <400> 193

Leu Gln Asp Asn Ser Tyr Pro Tyr Thr
 1 5

<210> 194
 25 <211> 348
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 30 <223> Sintético
 <400> 194

caggtgcaac tgggtgcagtc tggggctgag gtgcagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
 tcctgcaagg cttctggata caccttcacc ggccagtata ttcactgggt tcgacaggcc 120
 cctggacaag gacttgagtg gatgggatgg atcaacccta acagtgggtg cacaaacttt 180
 gcacagaagt ttcaggacag ggtcaccatg accaggggaca cgtccatcgg cacagtatac 240
 atggaactga ggaggctgac atctgacgac acggccgtat tttattgtgt gagagaaaag 300
 agagggtttg atatctgggg ccaaggggaca atggtcaccg tttcttca 348

35 <210> 195
 <211> 116
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 40 <220>
 <223> Sintético
 <400> 195
 45

Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Gln	Lys	Pro	Gly	Ala
1			5						10					15	
Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Gly	Gln
			20					25					30		
Tyr	Ile	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met
		35					40					45			
Gly	Trp	Ile	Asn	Pro	Asn	Ser	Gly	Gly	Thr	Asn	Phe	Ala	Gln	Lys	Phe
	50					55					60				
Gln	Asp	Arg	Val	Thr	Met	Thr	Arg	Asp	Thr	Ser	Ile	Gly	Thr	Val	Tyr
65					70					75				80	
Met	Glu	Leu	Arg	Arg	Leu	Thr	Ser	Asp	Asp	Thr	Ala	Val	Phe	Tyr	Cys
			85					90					95		
Val	Arg	Glu	Lys	Arg	Gly	Phe	Asp	Ile	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Met	Val
			100				105						110		
Thr	Val	Ser	Ser												
			115												

<210> 196
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 196
 ggatacacct tcaccggcca gtat 24

<210> 197
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 197

Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Gly	Gln	Tyr
1				5			

<210> 198
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 198
 atcaacccta acagtgttg caca 24

<210> 199
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 199

ES 2 466 669 T3

Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr
1 5

5 <210> 200
<211> 27
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<223> Sintético

<400> 200
gtgagagaaa agagaggttt tgatattc 27

15 <210> 201
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

20 <220>
<223> Sintético

<400> 201

Val Arg Glu Lys Arg Gly Phe Asp Ile
1 5

25 <210> 202
<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

30 <220>
<223> Sintético

35 <400> 202

gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtc gagtgtagc agcaacttag cctggtacca gcagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tatccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataataact ggccattcac tttcggcct 300
gggaccaaag tggatatcaa a 321

40 <210> 203
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

45 <220>
<223> Sintético

<400> 203

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

<210> 204
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 204
 cagagtgtta gcagcaac 18

<210> 205
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 205

Gln	Ser	Val	Ser	Ser	Asn
1				5	

<210> 206
 <211> 9
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 206
 ggtgcatcc 9

<210> 207
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 207

Gly	Ala	Ser
1		

<210> 208
<211> 27
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

5

<220>
<223> Sintético

<400> 208
cagcagtata ataactggcc attcact 27

<210> 209
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

15

<220>
<223> Sintético

<400> 209

Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Phe Thr
1 5

<210> 210
<211> 351
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

25

<220>
<223> Sintético

30

<400> 210

cagggttcac tgggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctgggta cacctttacc aactatggta tcggctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagtattt acaatggtaa cacaaattat 180
gcacagagggc tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgag cacagccttc 240
atggacctga ggagcctgaa atctgacgac acggccggtt attactgtgc gagaggtagt 300
ggctacaatt tcgaccactg gggccaggga accctgggtc ccgtctcctc c 351

35

<210> 211
<211> 117
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

40

<220>
<223> Sintético

<400> 211

45

Gln	Val	His	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ala
1				5					10					15	
Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Asn	Tyr
			20					25					30		
Gly	Ile	Gly	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met
		35					40					45			
Gly	Trp	Ile	Ser	Ile	Tyr	Asn	Gly	Asn	Thr	Asn	Tyr	Ala	Gln	Arg	Leu
	50					55				60					
Gln	Gly	Arg	Val	Thr	Met	Thr	Thr	Asp	Thr	Ser	Thr	Ser	Thr	Ala	Phe
65					70					75				80	
Met	Asp	Leu	Arg	Ser	Leu	Lys	Ser	Asp	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
			85					90					95		
Ala	Arg	Gly	Ser	Gly	Tyr	Asn	Phe	Asp	His	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu
			100					105					110		
Val	Thr	Val	Ser	Ser											
			115												

<210> 212
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 212
 ggttacacct ttaccaacta tggt 24

<210> 213
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 213

Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Asn	Tyr	Gly
1				5			

<210> 214
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 214
 atcagtattt acaatggtaa caca 24

<210> 215
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 215

Ile Ser Ile Tyr Asn Gly Asn Thr
1 5

5
<210> 216
<211> 30
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

10
<220>
<223> Sintético

<400> 216
gcgagaggta gtggctacaa ttcgaccac 30

15
<210> 217
<211> 10
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

20
<220>
<223> Sintético

<400> 217

Ala Arg Gly Ser Gly Tyr Asn Phe Asp His
1 5 10

25
<210> 218
<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

30
<220>
<223> Sintético

35
<400> 218

gccatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctggatatca gcagataccg 120
gggaaagccc ctaaactcct gatctatgct gcatccagtt taaaaagtgg ggtcccgtca 180
agggtcagcg gcagtggatc tggcacagat ttcactctca ccatcagcaa cctgcagcct 240
gaagattttg cagtttattt ctgtctacaa gataacactt atccgtacac ttttggccag 300
gggaccaatc tggagagcaa a 321

40
<210> 219
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

45
<220>
<223> Sintético

<400> 219

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

5 <210> 220
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Sintético
 <400> 220
 cagggcatta gaaatgat 18

15 <210> 221
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Sintético
 <400> 221

25 Gln Gly Ile Arg Asn Asp
 1 5

<210> 222
 <211> 9
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Sintético

35 <400> 222
 gctgcatcc 9

40 <210> 223
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

45 <400> 223

Ala Ala Ser
 1

<210> 224
 <211> 27
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <223> Sintético

<400> 224
 ctacaagata acacttatcc gtacact 27

<210> 225
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15

<220>
 <223> Sintético

<400> 225

Leu Gln Asp Asn Thr Tyr Pro Tyr Thr
 1 5

<210> 226
 <211> 351
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

25

<220>
 <223> Sintético

30

<400> 226

caggttcagt tgggtgcagtc tggacctgag gtgaagaagc ctgggggcctc agtgaaggtc 60
 tcctgcaagg cttctgggta cacctttacc aactatggta tcagttgggt ggcacaggcc 120
 cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcggtt acaatggtaa aacaaactat 180
 gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
 atggaccta ggagcctgag atctgacgac acggccgtat attactgtgc gagagggagt 300
 ggctacgatt ttgactactg gggccaggga accctgggtc ccgtctctctc a 351

35

<210> 227
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

40

<220>
 <223> Sintético

<400> 227

45

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

Gln	Gly	Arg	Val	Thr	Met	Thr	Thr	Asp	Thr	Ser	Thr	Ser	Thr	Ala	Tyr	
65				70					75					80		
Met	Asp	Leu	Arg	Ser	Leu	Arg	Ser	Asp	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	
		85						90					95			
Ala	Arg	Gly	Ser	Gly	Tyr	Asp	Phe	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	
		100						105					110			
Val	Thr	Val	Ser	Ser												
		115														

5 <210> 228
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Sintético

<400> 228
 gggtacacct ttaccaacta tgggt 24

15 <210> 229
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Sintético

<400> 229

Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Gly
 1 5

25 <210> 230
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Sintético

35 <400> 230
 atcagcggtt acaatggtaa aaca 24

40 <210> 231
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

45 <400> 231

Ile Ser Val Tyr Asn Gly Lys Thr
1 5

5
<210> 232
<211> 30
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

10
<220>
<223> Sintético

<400> 232
gcgagaggga gtggctacga tttgactac 30

15
<210> 233
<211> 10
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

20
<220>
<223> Sintético

<400> 233

Ala Arg Gly Ser Gly Tyr Asp Phe Asp Tyr
1' 5 10

25
<210> 234
<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

30
<220>
<223> Sintético

<400> 234

35
gccatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgctttag gctgggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctttgct tcatccagtt tacaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tggcacagat ttcactctca ccatccgcag cctgcagcct 240
gaagattttg cagcttatta ctgtctacaa gattataatt acccgtagac ttttggccag 300
gggaccaagc tggagatcaa a 321

40
<210> 235
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

45
<220>
<223> Sintético

<400> 235

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

<210> 236
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 236
 cagggcatta gaaatgct 18

<210> 237
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 237

Gln	Gly	Ile	Arg	Asn	Ala
1				5	

<210> 238
 <211> 9
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 238
 gcttcatcc 9

<210> 239
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 239

Ala	Ser	Ser
1		

5
 <210> 240
 <211> 27
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintético
 <400> 240
 ctacaagatt ataattacc gtacact 27

15
 <210> 241
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintético
 <400> 241

Leu Gln Asp Tyr Asn Tyr Pro Tyr Thr
 1 5

25
 <210> 242
 <211> 351
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintético
 <400> 242

cagggttcagc tgggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctgggggcctc agtgaaggtc 60
 tcctgcaagg cttctgggta cacctttacc agctatggta tcagctgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagtgttt acaatggtaa cacaaactat 180
 gcacagaagc tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
 atggacctga ggagcctgag atctgacgac gcggccgtgt attactgtgc gagagggagt 300
 ggctacgatt ttgactactg gggccagga accctgggtca ccgtctcctc a 351

35
 <210> 243
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintético
 <400> 243

45

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
 20 25 30
 Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Trp Ile Ser Val Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Asp Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Ala Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Gly Ser Gly Tyr Asp Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 100 105 110
 Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 244
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 244
 gggtacacct ttaccagcta tgggt 24

<210> 245
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 245

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Gly
 1 5

<210> 246
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 246
 atcagtgttt acaatggtaa caca 24

<210> 247
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 247

Ile Ser Val Tyr Asn Gly Asn Thr
1 5

5
<210> 248
<211> 30
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

10
<220>
<223> Sintético

<400> 248
gcgagaggga gtggctacga tttgactac 30

15
<210> 249
<211> 10
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

20
<220>
<223> Sintético

<400> 249

Ala Arg Gly Ser Gly Tyr Asp Phe Asp Tyr
1 5 10

25
<210> 250
<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

30
<220>
<223> Sintético

35
<400> 250

```
gccatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgctttag gctggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaaactcct gatctatgct gcatccagtt tacaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tggtagagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240
gaagattttg caacttatta ctgtctacaa gattacaatt acccgtacac ttttggccag 300
gggaccaagc tggagatcaa a 321
```

40
<210> 251
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

45
<220>
<223> Sintético

<400> 251

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

<210> 252
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 252
 cagggcatta gaaatgct 18

<210> 253
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 253

Gln	Gly	Ile	Arg	Asn	Ala
1				5	

<210> 254
 <211> 9
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 254
 gctgcatcc 9

<210> 255
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 255

Ala	Ala	Ser
1		

5
 <210> 256
 <211> 27
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintético

10
 <400> 256
 ctacaagatt acaattaccc gtacact 27

15
 <210> 257
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintético

20
 <400> 257

Leu Gln Asp Tyr Asn Tyr Pro Tyr Thr
 1 5

25
 <210> 258
 <211> 357
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

30
 <220>
 <223> Sintético

<400> 258

```

caggtgacgac tgggtggagtc tggggggaggc gtgggtccagc ctgggagggtc cctgagactc 60
tctgtgttag cctctggatt caccttcaga agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaggg gactggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggcagtaa aacattctac 180
gtagattccg tgaagggtccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctttat 240
ttggaaatga acagcctgag agttgacgac acggctgtgt atttctgtgt gaaagaagga 300
agaagtggga gttggttcga cccctggggc caggggaacc tggtcgccgt ctctca 357

```

35
 <210> 259
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

40
 <220>
 <223> Sintético

45
 <400> 259

Gln Val Arg Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Ser Tyr
 20 25 30
 Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Lys Thr Phe Tyr Val Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Val Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Glu Met Asn Ser Leu Arg Val Asp Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
 85 90 95
 Val Lys Glu Gly Arg Ser Gly Ser Trp Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Thr Leu Val Ala Val Ser Ser
 115

<210> 260

<211> 24

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 260

ggattcacct tcagaagcta tggc 24

<210> 261

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 261

Gly Phe Thr Phe Arg Ser Tyr Gly
 1 5

<210> 262

<211> 24

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 262

atatcatatg atggcagtaa aaca 24

<210> 263

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 263

ES 2 466 669 T3

Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Lys Thr
1 5

5
<210> 264
<211> 36
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

10
<220>
<223> Sintético

<400> 264
gtgaaagaag gaagaagtgg gagttggtc gacccc 36

15
<210> 265
<211> 12
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

20
<220>
<223> Sintético

<400> 265

Val Lys Glu Gly Arg Ser Gly Ser Trp Phe Asp Pro
1 5 10

25
<210> 266
<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

30
<220>
<223> Sintético

35
<400> 266

gacatccaga tgaccagtc tccatcctca ctgtctgcgt ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgtc gggcgagtc gccattaac aatttttttag cctgggttca gcagaaacca 120

gggaaaaccc ctaactccct gatctttgct acatccagtt tacaaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg ccggtggatc tgggacagac ttcaactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagatcttg caacttatta ctgccaacag tataatagtc acccgtggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa a 321

40
<210> 267
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

45
<220>
<223> Sintético

<400> 267

```

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

```

5 <210> 268
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Sintético

<400> 268
 caggccatta acaatttt 18

15 <210> 269
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Sintético

<400> 269

```

Gln Ala Ile Asn Asn Phe
 1           5

```

25 <210> 270
 <211> 9
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Sintético

35 <400> 270
 gctacatcc 9

40 <210> 271
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

45 <400> 271

```

Ala Thr Ser
 1

```

<210> 272
 <211> 27
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <223> Sintético

<400> 272
 cagcagtata atagtcaccc gtggacg 27

<210> 273
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15

<220>
 <223> Sintético

<400> 273

Gln Gln Tyr Asn Ser His Pro Trp Thr
 1 5

<210> 274
 <211> 357
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

25

<220>
 <223> Sintético

30

<400> 274

caggtg	cgac	tggtgg	agtc	tggggg	aggc	gtggtc	ccagc	ctggag	gggtc	cctgag	actc	60
tcctgt	actg	cctctg	gatt	catctt	caga	agttat	ggca	tgactg	gggt	ccgccag	ggct	120
ccaggc	cagg	gactgg	agtg	gggtgg	cagtc	atatcat	atg	atggcag	taa	aacatt	ctac	180
gtagatt	ccg	tgaagg	tccg	attcacc	atc	tccagag	aca	actcca	aaga	cacgct	ttat	240
ttggag	atga	acagcct	gag	agttgac	gac	acggct	gtat	atttct	gtgt	gaaaga	aagga	300
agaagt	ggga	gttggt	tcga	cccctg	gggc	cagggaa	ccc	tggtcg	ccgt	ctcctca		357

35

<210> 275
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

40

<220>
 <223> Sintético

<400> 275

45

Gln Val Arg Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ile Phe Arg Ser Tyr
 20 25 30
 Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Lys Thr Phe Tyr Val Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Val Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Glu Met Asn Ser Leu Arg Val Asp Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
 85 90 95
 Val Lys Glu Gly Arg Ser Gly Ser Trp Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Thr Leu Val Ala Val Ser Ser
 115

<210> 276
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 276
 ggattcatct tcagaagta tggc 24

<210> 277
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 277

Gly Phe Ile Phe Arg Ser Tyr Gly
 1 5

<210> 278
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 278
 atatcatatg atggcagtaa aaca 24

<210> 279
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 279

Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Lys Thr
1 5

5
<210> 280
<211> 36
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

10
<220>
<223> Sintético

<400> 280
gtgaaagaag gaagaagtgg gagttggtc gacccc 36

15
<210> 281
<211> 12
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

20
<220>
<223> Sintético

<400> 281

Val Lys Glu Gly Arg Ser Gly Ser Trp Phe Asp Pro
1 5 10

25
<210> 282
<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

30
<220>
<223> Sintético

35
<400> 282

gacatccaca tgacccagtc tccatcctca ctgtctgcgt ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgtc gggcgagtca ggccattaac aatttttttag cctgggtttca gcagaaacca 120
gggaaaaccc ctaagtccct gatctttgct acatccagtt tacaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgccaacag tataatagtc acccgtggac gttcgggcaa 300
gggaccaagg tggaaatcag a 321

40
<210> 283
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

45
<220>
<223> Sintético

<400> 283

Asp Ile His Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

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

5 <210> 284
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Sintético

<400> 284
 caggccatta acaatttt 18

15 <210> 285
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Sintético

<400> 285

Gln	Ala	Ile	Asn	Asn	Phe
1				5	

25 <210> 286
 <211> 9
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Sintético

35 <400> 286
 gctacatcc 9

40 <210> 287
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

45 <400> 287

Ala	Thr	Ser
1		

<210> 288

<211> 27
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <223> Sintético

<400> 288
 caacagtata atagtcaccc gtggacg 27

10

<210> 289
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15

<220>
 <223> Sintético

<400> 289

20

	Gln	Gln	Tyr	Asn	Ser	His	Pro	Trp	Thr
	1				5				

<210> 290
 <211> 357
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

25

<220>
 <223> Sintético

30

<400> 290

```

caggtgacgac tgggtggagtc tggggggagggc gtgggtccagc ctggaggggtc cctgagactc 60
tcctgtgctg cctctggatt catcttcaga agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaggg gactggagtg ggtggcagtc atatcatatg atggcagtaa aacattctac 180
gtagattccg tgaagggtccg attcaccata tccagagaca actccaagaa cacgctttat 240
ttggaaatga acagcctgag agttgacgac acggctgtat atttctgtgt gaaagaagga 300
agaagtggga gttgggttcga cccctggggc caggggaaccc tgggtcgccgt ctctctca 357
  
```

35

<210> 291
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

40

<220>
 <223> Sintético

<400> 291

Gln Val Arg Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ile Phe Arg Ser Tyr
 20 25 30
 Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Lys Thr Phe Tyr Val Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Val Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Glu Met Asn Ser Leu Arg Val Asp Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
 85 90 95
 Val Lys Glu Gly Arg Ser Gly Ser Trp Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Thr Leu Val Ala Val Ser Ser
 115

5 <210> 292
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Sintético

<400> 292
 ggattcatct tcagaagcta tggc 24

15 <210> 293
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Sintético

<400> 293

Gly Phe Ile Phe Arg Ser Tyr Gly
 1 5

25 <210> 294
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Sintético

35 <400> 294
 atatcatatg atggcagtaa aaca 24

40 <210> 295
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

45 <400> 295

Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Lys Thr
1 5

5 <210> 296
<211> 36
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<223> Sintético

<400> 296
gtgaaagaag gaagaagtg gagtgggtc gacccc 36

15 <210> 297
<211> 12
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

20 <220>
<223> Sintético

<400> 297

Val Lys Glu Gly Arg Ser Gly Ser Trp Phe Asp Pro
1 5 10

25 <210> 298
<211> 321
<212> ADN
30 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

35 <400> 298

gacatccaca tgacccagtc tccatcctca ctgtctgcgt ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgtc gggcgagtca ggccattaac aatttttttag cctgggtttca gcagaaacca 120
gggaaaaccc ctaagtcctt gatctttgct acatccagtt tacaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgccaacag tataatagtc acccgtggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa a 321

40 <210> 299
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

45 <220>
<223> Sintético

<400> 299

ES 2 466 669 T3

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

<210> 300
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 300
 caggccatta acaatttt 18

<210> 301
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 301

Gln	Ala	Ile	Asn	Asn	Phe
1				5	

<210> 302
 <211> 9
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 302
 gctacatcc 9

<210> 303
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 303

Ala	Thr	Ser
1		

5
 <210> 304
 <211> 27
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintético
 <400> 304
 10 caacagtata atagtcaccc gtggacg 27

15
 <210> 305
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintético
 20 <400> 305

Gln Gln Tyr Asn Ser His Pro Trp Thr
 . 1 5

25
 <210> 306
 <211> 354
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 30 <223> Sintético
 <400> 306

35
 cagggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc gtggtccagc ctggggaggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
 ccaggcaagg gtctggagtg ggtgacagtt atatcatatg atggaagtat taaatattat 180
 gtagactccg tgaagggcgc attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgttt 240
 ctgcaaataa atagcctgcg agttgaggac acggctgtgt attactgtgc gaaggaaggc 300
 aggaagtacg gtatggacgt ctggggccaa gggaccacgg tcaccgtctc ctca 354

40
 <210> 307
 <211> 118
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintético
 45 <400> 307

Gln	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Val	Val	Gln	Pro	Gly	Arg
1				5					10					15	
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Ser	Tyr
			20					25					30		
Gly	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
		35					40					45			
Thr	Val	Ile	Ser	Tyr	Asp	Gly	Ser	Ile	Lys	Tyr	Tyr	Val	Asp	Ser	Val
	50					55					60				
Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Thr	Leu	Phe
65					70					75					80
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Val	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
			85						90					95	
Ala	Lys	Glu	Gly	Arg	Lys	Tyr	Gly	Met	Asp	Val	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr
			100					105					110		
Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser										
			115												

<210> 308
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 308
 ggattcacct tcagtagcta tggc 24

<210> 309
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 309

Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Ser	Tyr	Gly
1				5			

<210> 310
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 310
 atatcatatg atggaagtat taaa 24

<210> 311
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 311

Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Ile Lys
1 5

5
<210> 312
<211> 33
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

10
<220>
<223> Sintético

<400> 312
gcgaaggaag gtaggaagta cggtatggac gtc 33

15
<210> 313
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

20
<220>
<223> Sintético

<400> 313

Ala Lys Glu Gly Arg Lys Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10

25
<210> 314
<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

30
<220>
<223> Sintético

35
<400> 314

```
gacatccaga tgacccagtc tccttcacac ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggccagtc gattattagt agcttattgg tctgggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctataag gcgtctagtt tagaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gatgattttg caacttatta ctgccaacag tatcatagtt acatgtacac ttttggccag 300
gggaccaagc tggagatcaa a 321
```

40
<210> 315
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

45
<220>
<223> Sintético

<400> 315

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

<210> 316
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 316
 cagattatta gtagctta 18

<210> 317
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 317

Gln	Ile	Ile	Ser	Ser	Leu
1				5	

<210> 318
 <211> 9
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 318
 aaggcgtct 9

<210> 319
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 319

Lys	Ala	Ser
1		

<210> 320
 <211> 27
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <223> Sintético

<400> 320
 caacagtatc atagttacat gtacact 27

<210> 321
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15

<220>
 <223> Sintético

<400> 321

Gln Gln Tyr His Ser Tyr Met Tyr Thr
 1 5

<210> 322
 <211> 357
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

25

<220>
 <223> Sintético

30

<400> 322

caggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc gtgggtccagc ctggggaggtc cctgagactc 60
 tcctgtacag cctctggatt caccttcagt agctttggca tgcactgggt ccgccaggct 120
 ccaggcaggg gactggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggcagtaa aaaatactac 180
 gcagactccg tgaaggtccg attcaccatc tccagagaca actccaagaa cacgctttat 240
 ctgcaaatga acagcctgag agttgacgac acggctgtgt atttctgtgc gaaagaagga 300
 agaactggga attggttcga cccctggggc caggggaccc tggtcgccgt ctccctca 357

35

<210> 323
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

40

<220>
 <223> Sintético

<400> 323

45

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
 20 25 30
 Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Lys Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Val Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Val Asp Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
 85 90 95
 Ala Lys Glu Gly Arg Thr Gly Asn Trp Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Thr Leu Val Ala Val Ser Ser
 115

<210> 324
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 324
 ggattcacct ttagtagctt tggc 24

<210> 325
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 325

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly
 1 5

<210> 326
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 326
 atatcatatg atggcagtaa aaaa 24

<210> 327
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 327

ES 2 466 669 T3

Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Lys Lys
1 5

5
<210> 328
<211> 36
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

10
<220>
<223> Sintético

<400> 328
gcgaaagaag gaagaactgg gaattgggtc gacccc 36

15
<210> 329
<211> 12
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

20
<220>
<223> Sintético

<400> 329

Ala Lys Glu Gly Arg Thr Gly Asn Trp Phe Asp Pro
1 5 10

25
<210> 330
<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

30
<220>
<223> Sintético

<400> 330

35
gacatccaga tgacccagtc tccatcctca ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttggtc gggcgagtc gccattaac aattatttag cctgggttca gcagaaacca 120
gggaaaaccc ctaagtccct gatctttgct acatccagtt tacaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcaactggatc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgccaacag tataatagtc acccgtggac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcag a 321

40
<210> 331
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

45
<220>
<223> Sintético

<400> 331

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

<210> 332
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 332
 caggccatta acaattat 18

<210> 333
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 333

Gln	Ala	Ile	Asn	Asn	Tyr
1				5	

<210> 334
 <211> 9
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 334
 gctacatcc 9

<210> 335
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 335

Ala Thr Ser
1

5 <210> 336
<211> 27
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<223> Sintético

<400> 336
caacagtata atagtcaccc gtggacg 27

15 <210> 337
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

20 <220>
<223> Sintético

<400> 337

Gln Gln Tyr Asn Ser His Pro Trp Thr
1 5

25 <210> 338
<211> 357
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

30 <220>
<223> Sintético

35 <400> 338

caggtg	cgac	tggtgg	agtc	tggggg	agggc	gtggtc	ccagc	ctggaagg	tc	cctgag	actc	60
tcctgt	gtag	cctctg	gatt	cacctt	caga	agttat	ggca	tgcact	gggt	ccgccagg	gct	120
ccaggc	cagg	gactgg	agtg	gggggc	agtc	atatcat	atg	atggcag	tca	aacatt	ctat	180
gtagatt	ccg	tgaagg	tccg	attcacc	atc	tccagag	aca	actcca	aaca	cacgct	ttat	240
ttggaa	atga	acagcct	gag	agttgac	gac	acggct	gttt	atttct	gtgt	gaaaga	agga	300
agaagt	ggga	gttggt	tcga	cccctg	gggc	cagggg	aacc	tggtcg	ccgt	ctctca		357

40 <210> 339
<211> 119
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

45 <220>
<223> Sintético

<400> 339

Gln Val Arg Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Ser Tyr
 20 25 30
 Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Gln Thr Phe Tyr Val Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Val Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Asn Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Glu Met Asn Ser Leu Arg Val Asp Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
 85 90 95
 Val Lys Glu Gly Arg Ser Gly Ser Trp Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Thr Leu Val Ala Val Ser Ser
 115

<210> 340
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 340
 ggattcacct tcagaagta tggc 24

<210> 341
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 341

Gly Phe Thr Phe Arg Ser Tyr Gly
 1 5

<210> 342
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 342
 atatcatatg atggcagtca aaca 24

<210> 343
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 343

Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Gln Thr
1 5

5 <210> 344
<211> 36
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<223> Sintético

<400> 344
gtgaaagaag gaagaagtgg gagtgggtc gacccc 36

15 <210> 345
<211> 12
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

20 <220>
<223> Sintético

<400> 345

Val Lys Glu Gly Arg Ser Gly Ser Trp Phe Asp Pro
1 5 10

25 <210> 346
<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

30 <220>
<223> Sintético

<400> 346

35 gacatccaca tgacccagtc tccatcctca ctgtctgcgt ctgttggaga cagagtcacc 60
atcaacttgc gggcgagtca ggccattaat aattatttag cctggtttca gcagaaacca 120
gggagaaccc ctaagtcctt gatctttgct acatccagtt tacaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgccaacag tataatagtc acccgtggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa a 321

40 <210> 347
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

45 <400> 347

```

Asp Ile His Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1      5      10      15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ala Ile Asn Asn Tyr
      20      25      30
Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Arg Thr Pro Lys Ser Leu Ile

      35      40      45
Phe Ala Thr Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
      50      55      60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65      70      75      80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser His Pro Trp
      85      90      95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
      100      105

```

5 <210> 348
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Sintético

<400> 348
 caggccatta ataattat 18

15 <210> 349
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Sintético

<400> 349

```

Gln Ala Ile Asn Asn Tyr
 1      5

```

25 <210> 350
 <211> 9
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Sintético

35 <400> 350
 gctacatcc 9

40 <210> 351
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

45 <400> 351

ES 2 466 669 T3

Ala Thr Ser
1

5 <210> 352
<211> 27
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<223> Sintético

<400> 352
caacagtata atagtcaccc gtggacg 27

15 <210> 353
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

20 <220>
<223> Sintético

<400> 353

Gln Gln Tyr Asn Ser His Pro Trp Thr
1 5

25 <210> 354
<211> 354
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

30 <220>
<223> Sintético

<400> 354

35
caggtgcagt tgggtggagtc aggggggaggc gtgggtccagc ctggggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agttatgcc tgtactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtg atatcatatg atggaagtaa taaatactat 180
acagactccg tgaagggccg attcacgcgc tccagagaca attccaaaaa cacgctgttt 240
ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctctgt attactgtgc gaaagaaagt 300
tcttcgtacg gtttggacgt ctgggggtcaa gggaccacgg tcaccgtctc ctca 354

40 <210> 355
<211> 118
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 355

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

Thr Val Thr Val Ser Ser
115

5 <210> 356
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<223> Sintético

<400> 356
ggattcacct tcagtagtta tgcc 24

15 <210> 357
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

20 <220>
<223> Sintético

<400> 357

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala
1 5

25 <210> 358
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

30 <220>
<223> Sintético

35 <400> 358
atatcatatg atggaagtaa taaa 24

40 <210> 359
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

45 <400> 359

Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys
1 5

5
<210> 360
<211> 33
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

10
<220>
<223> Sintético

<400> 360
gcgaaagaaa gttctcgta cggtttgac gtc 33

15
<210> 361
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

20
<220>
<223> Sintético

<400> 361

Ala Lys Glu Ser Ser Ser Tyr Gly Leu Asp Val
1 5 10

25
<210> 362
<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

30
<220>
<223> Sintético

<400> 362

35
gacatccaga tgacccagtc tccttcacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcgcc 60
atcacttgcc gggccagtca gaggattagt aactgggttg cctgggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaaaactcct gatctctaag gcgtctagtt taaaaagtgg ggtcccatca 180
agggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gatgattttg cagcttatta ctgccaacag tataatagtt attcgtacac ttttggccag 300
gggaccaagc tggagataaa a 321

40
<210> 363
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

45
<400> 363

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

<210> 364
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 364
 cagagtatta gtaactgg 18

<210> 365
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 365

Gln	Ser	Ile	Ser	Asn	Trp
1				5	

<210> 366
 <211> 9
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 366
 aaggcgtct 9

<210> 367
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 367

Lys	Ala	Ser
1		

5
 <210> 368
 <211> 27
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintético
 <400> 368
 10 caacagtata atagttattc gtacact 27

15
 <210> 369
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintético
 20 <400> 369

Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Ser Tyr Thr
 1 5

25
 <210> 370
 <211> 357
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 30 <223> Sintético
 <400> 370

35
 caggtccaac tgggtggagtc tggggggaggc gtgggtccagc ctggggggggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
 ccaggcaggg gactggagtg ggtggcagtt ttatcatatg atggcagtaa agaattctac 180
 gcagactccg tgaagggtccg attcaccgtc tccagagaca actccaagaa cacgctttat 240
 ctgcaaata gaagcctgag agttgaggac acggctatat atttctgtgc gaaagaagga 300
 agaactggga attggttcga cccctggggc caggggaacc tggtcgccgt ctctca 357

40
 <210> 371
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintético
 45 <400> 371

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Val Leu Ser Tyr Asp Gly Ser Lys Glu Phe Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Val Arg Phe Thr Val Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Val Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Phe Cys
 85 90 95
 Ala Lys Glu Gly Arg Thr Gly Asn Trp Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Thr Leu Val Ala Val Ser Ser
 115

<210> 372
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 372
 ggattcacct tcagtagcta tggc 24

<210> 373
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 373

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly
 1 5

<210> 374
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 374
 ttatcatatg atggcagtaa agaa 24

<210> 375
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 375

ES 2 466 669 T3

Leu Ser Tyr Asp Gly Ser Lys Glu
1 5

5
<210> 376
<211> 36
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

10
<220>
<223> Sintético

<400> 376
gcgaaagaag gaagaactgg gaattgggtc gacccc 36

15
<210> 377
<211> 12
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

20
<220>
<223> Sintético

<400> 377

Ala Lys Glu Gly Arg Thr Gly Asn Trp Phe Asp Pro
1 5 10

25
<210> 378
<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

30
<220>
<223> Sintético

35
<400> 378

gacatccaga tgacccagtc tccatcctca ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttggtc gggcgagtca ggccattaac aatttttttag cctgggtttca gcagaaacca 120
ggtaaaacccc ctaagtcctt gatctttgct acatccagtt tacaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtgaatc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgccaacag tataatagtc acccgtggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa a 321

40
<210> 379
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

45
<220>
<223> Sintético

<400> 379

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

<210> 380
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 380
 caggccatta acaatttt 18

<210> 381
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 381

Gln Ala Ile Asn Asn Phe

1 5

<210> 382
 <211> 9
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 382
 gctacatcc 9

<210> 383
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 383

Ala Thr Ser
1

5 <210> 384
<211> 27
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<223> Sintético

<400> 384
caacagtata atagtcaccc gtggacg 27

15 <210> 385
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

20 <220>
<223> Sintético

<400> 385

Gln Gln Tyr Asn Ser His Pro Trp Thr
1 5

25 <210> 386
<211> 352
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

30 <220>
<223> Sintético

35 <400> 386

cagggttcagc tgggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60

tcctgcaagg cttctgggta cacctttacc aactatggta tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcgttt acaatggtaa aacaaactat 180
gcacagaagc tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagaggtagt 300
ggctacgatt tggactactg gggccaagga accctgggtca ccgtctcctc ag 352

40 <210> 387
<211> 117
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

45 <400> 387

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
 20 25 30
 Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Trp Ile Ser Val Tyr Asn Gly Lys Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Gly Ser Gly Tyr Asp Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 100 105 110
 Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 388
 <211> 322
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 388

gccatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgcttttag gctgggtatca gcagaaacca 120
 gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tacaaagtgg ggtcccatca 180
 aggttcagcg gcagtggatc tggcacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
 gaagattttg caacttatta ctgtctacaa gatttcaatt acccgtacac ttttgccag 300
 gggaccaagc tggagatcaa ac 322

<210> 389
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 389

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

<210> 390

<211> 352
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

5 <220>
<223> Sintético

<400> 390

```
cagggttcagc  tgggtgcagtc  tggagctgag  gtgaagaagc  ctgggggcctc  agtgaagggtc  60
tcctgcaagg  cttctgggta  cacctttacc  aactatggta  tcagctgggt  gcgacaggcc  120
cctggacaag  ggcttgagtg  gatgggatgg  atcagcggtt  acaatggtaa  aacaaactat  180
gcacagaagc  tccagggcag  agtcaccatg  accacagaca  catccacgac  cacagcctac  240
atggaaatga  ggagcctgag  atctgacgac  acggccgttt  attactgtgc  gagaggtagt  300
ggctacgatt  tggactactg  gggccaggga  accctgggtca  cegtctcttc  ag           352
```

10

<210> 391
<211> 117
<212> PRT
15 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

20 <400> 391

```
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1           5           10           15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
      20           25           30
Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
      35           40           45
Gly Trp Ile Ser Val Tyr Asn Gly Lys Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu
      50           55           60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
      65           70           75           80
Met Glu Met Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
      85           90           95
Ala Arg Gly Ser Gly Tyr Asp Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
      100          105          110
Val Thr Val Ser Ser
      115
```

25 <210> 392
<211> 322
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
30 <223> Sintético

<400> 392

```
gccatccaga  tgaccagtc  tccatcctcc  ctgtctgcat  ctgtaggaga  cagagtcacc  60
atcacttgcc  gggcaagtca  gggcattaga  aatgctttag  gctgggtatca  gcagaaacca  120
gggaaagccc  ctaagctcct  gatctatgct  gcatccagtt  tacaaagtgg  ggtcccatca  180
aggttcagcg  gcagtggatc  tggcacagat  ttcactctca  ccatcagcag  cctgcagcct  240
gaagattttg  caacttatta  ctgtctacaa  gatttcaatt  acccgtacac  ttttggccag  300
gggaccaagc  tggagatcaa  ac           322
```

35

<210> 393

<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

5 <220>
<223> Sintético

<400> 393

```

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

```

10 <210> 394
<211> 385
<212> ADN
15 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

20 <400> 394

```

gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttgggtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttagt tccttctgga tgagctgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtggccaac ataaagcaag atggaagtga gaaatactat 180
gtggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctcactgtat 240
ctgcaaataga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatccc 300
gggcgaacta tggttcgggg aggtataaga tattactatg gtatggacgt ctggggggcaa 360
gggaccacgg tcaccgtctc ctcag                                     385

```

25 <210> 395
<211> 128
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

30 <220>
<223> Sintético

<400> 395

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
 20 25 30
 Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Asn Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Asp Pro Gly Arg Thr Met Val Arg Gly Gly Ile Arg Tyr Tyr
 100 105 110
 Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

<210> 396
 <211> 322
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 396

gacatccaga tgacccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcacttgct gggcgagtc ggggtgtagt agctggtag cctggtagtca gcagaaacca 120
 gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
 aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
 gaagattttg caacttacta ttgtcaacag gctaacagtt tccctctcac tttcggcgga 300
 gggaccaagg tggagatcaa ac 322

<210> 397
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 397

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

<210> 398
<211> 385
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

5

<220>
<223> Sintético

<400> 398

10

```
gaggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttttagt tccttctgga tgagctgggt ccgccaggct 120
ccaggaagg ggctggagtg ggtggccaac ataaagcaag atggaagtga gaaatactat 180
gtggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctactgtat 240
ctgcaaatac acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatccc 300
gggcgaacta tggttcgggg aggtataaga tattactatg gtatggacgt ctggggggcaa 360
gggaccacgg tcaccgtctc ctcag                                     385
```

<210> 399
<211> 128
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

15

<220>
<223> Sintético

<400> 399

20

```
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1          5          10          15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
          20          25          30
Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
          35          40          45
Ala Asn Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val
          50          55          60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65          70          75          80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
          85          90          95
Ala Arg Asp Pro Gly Arg Thr Met Val Arg Gly Gly Ile Arg Tyr Tyr
100          105          110
Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115          120          125
```

25

<210> 400
<211> 322
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

30

<220>
<223> Sintético

<400> 400

```

gacatccaga tgaccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgtc gggcgagtc ggggtgtagt agctggtagt cctgggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
agggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttacta ttgtcaacag gctaacagtt tccctctcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa ac 322

```

<210> 401
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 401

```

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

```

<210> 402
 <211> 367
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 402

```

gaggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttttagt agccattgga tgagctgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtggccaac ataaagcaag atggaagtga taaatactat 180
gtggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctactgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatcgg 300
ggggttagac cacctcgtgg ggcttttgat atctggggcc aagggaacaat ggtcaccgtc 360
tcttcag 367

```

<210> 403
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 403

```

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

Ala Arg Asp Arg Gly Val Arg Pro Pro Arg Gly Ala Phe Asp Ile Trp
100      105      110
Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115      120

```

<210> 404
 <211> 322
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 404

```

gacatccaga tgacccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgct gggcgagtc gggatcagc agctgggttag cctggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttacta ttgtcaacag gctaacagtt tccctctcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa ac                                     322

```

<210> 405
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 405

```

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100      105

```

<210> 406

<211> 367
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

5 <220>
<223> Sintético

<400> 406

```
gaggtgcagc  tgggtggagtc  tggggggaggc  ttggtccagc  cggggggggtc  cctgagactc  60
tcctgtgcag  cctctggatt  cacctttagt  agccattgga  tgaactgggt  ccgccaggct  120
ccagggaagg  ggctggagtg  ggtggccaac  ataaagcaag  atggaagtga  taaatactat  180
gtggactctg  tgaagggccg  attcaccatc  tccagagaca  acgccaagaa  ctcactctat  240
ctgcaattga  acagcctgat  agccgaggac  acggctgtgt  attactgtgc  gagagatcgg  300
```

```
gggggttagac  cacctcgtgg  ggcttttgat  atctggggcc  aagggaacaat  ggtcaccgtc  360
tcttcag                                           367
```

10

<210> 407
<211> 122
<212> PRT
15 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

20 <400> 407

```
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1           5           10           15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser His
          20           25           30
Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
          35           40           45
Ala Asn Ile Lys Gln Asp Gly Ser Asp Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val
          50           55           60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65           70           75           80
Leu Gln Leu Asn Ser Leu Ile Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
          85           90           95
Ala Arg Asp Arg Gly Val Arg Pro Pro Arg Gly Ala Phe Asp Ile Trp
          100          105          110
Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
          115          120
```

25 <210> 408
<211> 322
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
30 <223> Sintético

<400> 408

```
gacatccaga  tgaccagtc  tccatcttcc  gtgtctgcat  ctgtaggaga  cagagtcacc  60
atcacttgtc  gggcgagtc  gggatcagc  agctgggttag  cctgggtatca  gcagaaacca  120
gggaaagccc  ctaagctcct  gatctatgct  gcatccagtt  ttcaaagtgg  ggtcccatca  180
aggttcagcg  gcagtggatc  tgggacagat  ttcactctca  ccatcagcag  cctgcagcct  240
gaagattttg  caacttactt  ttgtcaacag  gctaacagtt  tccctctcac  tttcggcgga  300
gggaccaagg  tggagatcaa  ac                                           322
```

<210> 409
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <223> Sintético

<400> 409

10

```

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
 1           5           10           15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp
           20           25           30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
           35           40           45

Tyr Ala Ala Ser Ser Phe Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50           55           60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65           70           75           80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Leu
           85           90           95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
           100           105

```

<210> 410
 <211> 355
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

15

<220>
 <223> Sintético

20

<400> 410

```

gaagtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttgat gattatgcca tgcactgggt ccggcaagct 120
ccagggaagg gcctggagtg ggtctcaggt cttagtcgga caagtgtcag tataggctat 180
gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgc aaaatggggg 300
acccgggggg attttgacta ctggggccaa ggaaccctgg tcaccgtctc ctcag      355

```

25

<210> 411
 <211> 118
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30

<220>
 <223> Sintético

<400> 411

```

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
 1           5           10           15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
          20           25           30
Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
          35           40           45
Ser Gly Leu Ser Arg Thr Ser Val Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
          50           55           60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65           70           75           80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
          85           90           95
Ala Lys Trp Gly Thr Arg Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
          100          105          110
Leu Val Thr Val Ser Ser
          115

```

<210> 412
 <211> 322
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 412

```

gacatccaga tgacccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgtc gggcgagtc ggaattagc atttggttag cctgggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatggt gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttacta ttgtcaacag gctaacagtt tcccgatcac cttcggccaa 300
gggacacgac tggagattaa ac                                     322

```

<210> 413
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 413

```

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

```

<210> 414

<211> 355
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

5 <220>
<223> Sintético

<400> 414

```
gaagtgcagc tgggtggagtc tggggggagggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgagg cctctggatt cacctttgat gattatgcca tgcactgggt ccggcaagct 120
ccggggaagg gcctggaatg ggtctcaggt cttagtcgga caagtgtcag tataggctat 180
gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctttat 240
ttggaaatga acagtctgag acctgaggac acggccttat attactgtgc aaaatggggg 300
acccgggggt attttgacta ccggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctacag 355
```

<210> 415
<211> 118
<212> PRT
15 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 415

```
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
 1           5           10           15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Glu Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr

          20          25          30
Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
          35          40          45
Ser Gly Leu Ser Arg Thr Ser Val Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
          50          55          60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
          65          70          75          80
Leu Glu Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
          85          90          95
Ala Lys Trp Gly Thr Arg Gly Tyr Phe Asp Tyr Arg Gly Gln Gly Thr
          100          105          110
Leu Val Thr Val Ser Ser
          115
```

25 <210> 416
<211> 322
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

30 <220>
<223> Sintético

<400> 416

```
gacatccaga tgaccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtgggaga cagagtcacc 60
atcacttgtc gggcgagtc ggatattagt atttggttag cctgggtatca gcagagtcca 120
gggaaagccc ctaaactcct gatcaatgtt gcatcccgtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcaacag tctgcagcct 240
gaagattttg taacttacta ttgtcaacag gctaacagtt tcccgatcac cttcggccaa 300
gggacacgac tggagattaa ac 322
```

<210> 417
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

5

<220>
<223> Sintético

<400> 417

10

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

<210> 418
<211> 352
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

15

<220>
<223> Sintético

<400> 418

20

caggtgcagc	tggtggagtc	tgggggaggc	ttggtcaagc	ctggaggggc	cctgagactc	60
tcctgtgcag	cctctggatt	cacaatcagt	gaccactaca	tgagctggat	ccgccaggct	120
ccaggggaagg	ggctggagtg	ggtttcatac	attagtagta	gtggtagtaa	aatatactac	180
gcagactctg	tgaagggccg	attcaccatc	tccagggaca	acgccaagaa	ctcactgtat	240
ctgcaaataga	acagcctgag	agccgaggac	acggccgtgt	attactgtgc	gagaacacga	300
cagctcgtgg	gggactactg	gggccaagga	accctgggtca	ccgtctcttc	ag	352

25

<210> 419
<211> 117
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

30

<220>
<223> Sintético

<400> 419

```

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
 1      5      10      15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Ile Ser Asp His
      20      25      30
Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
      35      40      45
Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Lys Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
      50      55      60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65      70      75      80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
      85      90      95
Ala Arg Thr Arg Gln Leu Val Gly Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
      100      105      110
Val Thr Val Ser Ser
      115

```

<210> 420
 <211> 322
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 420

```

gacatccagt tgacccagtc tccatccttc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggccagtc gggcattagc agttatttag cctgggtatca gcaaaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccactt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
agggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgtcaacag cttaatagtt acccgctcac ttccggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa ac                                     322

```

<210> 421
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 421

```

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

```

<210> 422
 <211> 352

<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 422

```
caggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtcaagc ctggaggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacaatcagt gaccactaca tgagctggat ccgccaggct 120
ccaggaagg ggctggagt ggtttcatac attagtagta gtggtagtaa aatatactac 180
gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tocagggaca acgccaagaa ctactgtat 240
ctgcaaatac acagcctgag agccgaggac acggccgtgt attactgtgc gagaacacga 300
cagctcgtgg gggactactg gggccaagga accctggtca ccgtctctc ag 352
```

<210> 423
<211> 117
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 423

```
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1      5      10      15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Ile Ser Asp His
20      25      30
Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35      40      45
Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Lys Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50      55      60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65      70      75      80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85      90      95
Ala Arg Thr Arg Gln Leu Val Gly Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100     105     110
Val Thr Val Ser Ser
115
```

<210> 424
<211> 322
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 424

```
gacatccagt tgaccagtc tccatccttc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgct gggccagtc gggcattagc agttatttag cctgggtatca gcaaaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctttgct gcatccactt tgcaaagtgg ggtcccacat 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgtcaacag cttaatagtt acccgctcac ttctggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa ac 322
```

<210> 425
<211> 107
<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintético

5

<400> 425

```

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

```

10

<210> 426

<211> 373

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<223> Sintético

<400> 426

```

gaagtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttgat aattatgcca tgcactgggt ccggcaagct 120
ccaggggaagg gctctggagt ggtctcaggt attaggtgga atagtggtag cataggctat 180
gcggaactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaataga acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagaaggt 300
ggatatagtg gctaccgccc cggacccttc tttgactact ggggccaagg aaccctggtc 360
accgtctcct cag                                     373

```

20

<210> 427

<211> 124

<212> PRT

25

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintético

30

<400> 427

Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Arg
1				5					10					15	
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Asp	Asn	Tyr
			20					25					30		
Ala	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
		35					40					45			
Ser	Gly	Ile	Arg	Trp	Asn	Ser	Gly	Ser	Ile	Gly	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val
	50					55				60					
Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala	Lys	Asn	Ser	Leu	Tyr
65					70					75					80
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Leu	Tyr	Tyr	Cys
			85						90					95	
Ala	Lys	Glu	Gly	Gly	Tyr	Ser	Gly	Tyr	Arg	Pro	Gly	Pro	Phe	Phe	Asp
			100					105					110		
Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser				
		115					120								

<210> 428
<211> 322
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 428

gaaatagtga	tgacgcagtc	tcacagccacc	ctgtctgtgt	ctccagggga	aagagccacc	60
ctctcctgca	gggccagtc	gagtggttaac	tacaacttag	cctggtacca	gcagaaacct	120
ggccaggctc	ccaggctcct	catctatggt	gcacccacca	gggccactgg	tatcccagcc	180
aggttcagtg	gcagtgggtc	tgggacagag	ttcactctca	ccatcagcag	cctgcagtc	240
gaagattttg	cagtttatta	ctgtcagcag	tataataact	ggcgcgtcac	tttcggcgga	300
gggaccaagg	tggagatcaa	ac				322

<210> 429
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 429

[illegible]

<210> 430
<211> 373

<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 430

```

gaagtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttgat aattatgcca tgcactgggt ccggcaagct 120
ccagggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attaggtgga atagtggtag cataggctat 180
gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaataga atagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagaaggt 300
ggatatagtg gctaccgcc cggacccttc tttgactact gggggccaggg aaccctgggtc 360
accgtctcct cag                                     373

```

<210> 431
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 431

```

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
 1           5           10           15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asn Tyr
          20           25           30
Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
          35           40           45
Ser Gly Ile Arg Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
          50           55           60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
          65           70           75           80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
          85           90           95
Ala Lys Glu Gly Gly Tyr Ser Gly Tyr Arg Pro Gly Pro Phe Phe Asp
          100          105          110
Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
          115          120

```

<210> 432
<211> 322
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 432

gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
 ctctcctgca gggccagtc gagtggttaac tacaacttag cctgggtacca gcagaaacct 120
 ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180
 aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240

gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataataact ggccgctcac ttccggcgga 300
 gggaccaagg tggagatcaa ac 322

<210> 433
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 433

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

<210> 434
 <211> 352
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 434

cagggttcagc tgggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggctc 60
 tcctgcaagg cttctgggta cacctttacc aactatggta tcagctgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcggtt acaatgggtca cacaaactat 180
 gcacagaagc tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
 atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagggagt 300
 ggctacgatt ttgactcctg gggccaagga accctgggtca ccgtctcctc ag 352

<210> 435
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 435

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

Gln	Gly	Arg	Val	Thr	Met	Thr	Thr	Asp	Thr	Ser	Thr	Ser	Thr	Ala	Tyr
65					70					75				80	
Met	Glu	Leu	Arg	Ser	Leu	Arg	Ser	Asp	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
				85				90						95	
Ala	Arg	Gly	Ser	Gly	Tyr	Asp	Phe	Asp	Ser	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu
			100					105					110		
Val	Thr	Val	Ser	Ser											
					115										

<210> 436
 <211> 322
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 436

```

gccatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggccattaga aatgctttag gctggatatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tacaaagtgg ggteccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tggcacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgtctacaa gattacgatt acccgtacac ttttggccag 300
gggaccaagc tggagatcaa ac                                     322
  
```

<210> 437
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 437

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

<210> 438
<211> 352
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 438

caggttcagc tggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60

tctctgcaagg	cttctcggtta	cacctttacc	aactatggta	tcagctgggt	gcgacaggcc	120
cctggacaag	ggcttgagtg	gatgggatgg	atcagcggtt	acaatgggtca	cacaaactat	180
gcacagaagc	tccagggcag	agtcaccatg	accacagaca	catccacgag	cacagcctac	240
atggagctga	ggagcctgag	atctgacgac	acggccgtgt	attactgtgc	gagagggagt	300
ggctacgatt	ttgactcctg	gggccaaagg	accctgggtca	ccgtctcttc	ag	352

<210> 439
<211> 117
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 439

[illegible]

<210> 440
<211> 322
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 440

```

gccatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggccattaga aatgctttag gctgggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tacaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tggcacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgtctacaa gattacgatt acccgtagac ttttggccag 300
gggaccaagc tggagatcaa ac 322

```

<210> 441
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 441

```

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

```

<210> 442
 <211> 349
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 442

```

cagggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctagata caccttcacc agttatgata tcaactgggt gcgacaggcc 120
actggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atgaacccaa acagtggtaa cacaggctat 180
gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accaggaaca cctccataag cacagcctac 240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagagtacga 300
cgcttttttg actactgggg ccaaggaacc ctgggtcaccg tctctcag 349

```

<210> 443
 <211> 116
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 443

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Arg Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
 20 25 30
 Asp Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Trp Met Asn Pro Asn Ser Gly Asn Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asn Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Val Arg Arg Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
 100 105 110
 Thr Val Ser Ser
 115

<210> 444
 <211> 322
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 444

gacatccagt tgacccagtc tccatccttc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcacttgcc gggccagtca gggcattatc agttatttag cctgggtatca gcaaaaacca 120
 gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccactt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
 aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240
 gaagattttg caacttatta ctgtcaccag cttaaaagtt acccgatcac cttcggccaa 300
 gggacacgac tggagattaa ac 322

<210> 445
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 445

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

<210> 446

<211> 349
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

5 <220>
<223> Sintético

<400> 446

```
caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctagata caccttcacc agttatgata tcaactgggt gcgacaggcc 120
actggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atgaaccaa acagtggtaa cacaggctat 180
gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accaggaaca cctccacaag cacagcctac 240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagagtacga 300
cgcttttttg actactgggg ccaggaacc ctggtcaccg tctcctcag 349
```

<210> 447
<211> 116
<212> PRT
15 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 447

```
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1          5          10          15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Arg Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
          20          25          30
Asp Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
          35          40          45
Gly Trp Met Asn Pro Asn Ser Gly Asn Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe
          50          55          60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asn Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65          70          75          80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
          85          90          95
Ala Arg Val Arg Arg Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
          100          105          110
Thr Val Ser Ser
          115
```

<210> 448
25 <211> 322
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
30 <223> Sintético

<400> 448

```
gacatccagt tgacccagtc tccatccttc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggccagtcg gggcattatc agttatttag cctgggtatca gcaaaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcattccactt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgtcaccag cttaaaagtt acccgatcac cttcggccaa 300
gggacacgac tggagattaa ac 322
```

<210> 449
35 <211> 107

<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 449

```

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

```

<210> 450
<211> 349
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 450

```

caggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtcaagc ctggaggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccctcagt gactactaca tgagctggat ccgccaggct 120
ccaggggaagg ggctggagtg ggtttcatac attaggagaa gtggtaatac catatactac 180
gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagggaca acgccaagaa ctactgtat 240
ctgcaaataa acagcctgag agccgaggac acggccgtgt attactgtgc gagagggggg 300
gactgggcgg acgtctgggg gcaagggacc acggtcaccc tctcctcag 349

```

<210> 451
<211> 116
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 451

```

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
 1           5           10           15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Leu Ser Asp Tyr
          20           25           30
Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
          35           40           45
Ser Tyr Ile Arg Arg Ser Gly Asn Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
          50           55           60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65           70           75           80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
          85           90           95
Ala Arg Gly Gly Asp Trp Ala Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val
          100          105          110
Thr Val Ser Ser
          115

```

<210> 452
 <211> 322
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 452

```

gacatccaga tgacccagtc tccatcctca ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgtc gggcgagtca gggcattagc atttatttag cctgggttca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagtcctt gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
agggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgccaacag tataatagtt acccgtacac ttttggccag 300
gggaccaagc tggagatcaa ac                                     322

```

<210> 453
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 453

```

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

```

<210> 454
 <211> 349

<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 454

```
caggtgcagc tgggtggagtc tgggggagac ttggtcaggc ctggaggggc cctgagactc 60
tcctgtacag cctctggatt caccctcagt gactactaca tgagctggat ccgtcaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtttcatac attaggagaa gtggtataac catatactac 180
gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagggaca acgccaagaa ctcactgtat 240
ctgcaaataga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gagagggggg 300
gactgggcgg acgtctgggg ccaagggacc acggtcaccg tctcctcag 349
```

<210> 455
<211> 116
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 455

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

115

<210> 456
<211> 322
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 456

```
gacatccaga tgacccagtc tccatcctca ctgtctgect ctgtgggaga cagagtcacc 60
atcacttgtc gggcgagtc gggcattagc atttatttag cctggtttca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagtccct gatctatgct gcatccagtt tgcaacgtgg ggtcccatca 180
aagttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagtag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgccaacag tataatagtt acccgtacac ttttggccag 300
gggaccaagc tggagatcaa ac 322
```

<210> 457

<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

5 <220>
<223> Sintético

<400> 457

```

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

```

10 <210> 458
<211> 352
<212> ADN
15 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

20 <400> 458

```

cagggttcagc tgggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctgggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggtta cacctttacc aactatggta tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcggtt acaatggtaa cataaactat 180
gcacagaagc tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagggagt 300
ggctacgatt ttgactactg gggccaagga accctggtca ccgtctctctc ag 352

```

25 <210> 459
<211> 117
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

30 <220>
<223> Sintético

<400> 459

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
 20 25 30
 Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Trp Ile Ser Val Tyr Asn Gly Asn Ile Asn Tyr Ala Gln Lys Leu
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Gly Ser Gly Tyr Asp Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 100 105 110
 Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 460
 <211> 322
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 460

gccatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcacttgcc gggcaagtca ggacattaga aatgcttttag gctggatatca gcagaaacca 120
 gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tacaaagtgg ggtcccatca 180
 aggttcagcg gcagtggatc tggcacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
 gaagattttg caacttatta ctgtctacaa gattacaatt acccgtacac ttttgccag 300
 gggaccaagc tggagatcaa ac 322

<210> 461
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 461

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

<210> 462
<211> 352
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

5

<220>
<223> Sintético

<400> 462

10

```
caggttcagc tgggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctgggta cacctttacc aactatggta tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcgttt acaatggtaa cataaactat 180
gcacagaagc tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagggagt 300
ggctacgatt ttgactactg gggccaagga accctgggtca ccgtctctc ag 352
```

<210> 463
<211> 117
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

15

<220>
<223> Sintético

20

<400> 463

```
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1          5          10          15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
 20          25          30
Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35          40          45
Gly Trp Ile Ser Val Tyr Asn Gly Asn Ile Asn Tyr Ala Gln Lys Leu
 50          55          60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65          70          75          80
Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85          90          95
Ala Arg Gly Ser Gly Tyr Asp Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100          105          110
Val Thr Val Ser Ser
115
```

<210> 464
<211> 322
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

30

<220>
<223> Sintético

<400> 464

```
gccatccaga tgacccagtc tccatctctc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggacattaga aatgctttag gctgggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctctc gatctatgct gcatccagtt tacaaagtgg ggtcccatca 180
```

```
aggttcagcg gcagtggatc tggcacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgtctacaa gattacaatt acccgtacac ttttggccag 300
gggaccaagc tggagatcaa ac 322
```

35

<210> 465
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

5

<220>
<223> Sintético

<400> 465

10

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

<210> 466
<211> 367
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

15

<220>
<223> Sintético

20

<400> 466

```

caggttcagc tgggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctgctta cacctttaat agatatggta tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcgctt acactggtaa cacaaactat 180
gcacagaagc tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagataag 300
tcgatttttg gagtggttag agggtttgac tactggggcc aaggaaccct ggtcaccgtc 360
tcctcag                                     367

```

25

<210> 467
<211> 122
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

30

<220>
<223> Sintético

<400> 467

Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ala
1				5				10					15		
Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Ala	Tyr	Thr	Phe	Asn	Arg	Tyr
			20					25					30		
Gly	Ile	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met
			35				40					45			

35

Gly Trp Ile Ser Ala Tyr Thr Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Asp Lys Ser Ile Phe Gly Val Val Arg Gly Phe Asp Tyr Trp
 100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 468
 <211> 322
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 468

gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
 ctctcctgca gggccagtc gagtggttag agcagcttag cctggtacca gcagaaacct 120
 ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatctacca gggccactgg tatcccagcc 180
 aggttcagtg gcagtggtgc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240
 gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataataact ggctctcac tttcggcgga 300
 gggaccaagg tggagatcaa ac 322

<210> 469
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 469

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

<210> 470
 <211> 367
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 470

```

caggttcagc tgggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctgctta cacctttaat agatatggta tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcgctt acactggtaa cacaaactat 180
gcacagaagc tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagataag 300
tcgatttttg gagtggttag agggtttgac tactggggcc aaggaaccct ggtcaccgtc 360
tcctcag

```

<210> 471
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 471

```

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1      5      10      15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Ala Tyr Thr Phe Asn Arg Tyr
20     25     30
Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35     40     45
Gly Trp Ile Ser Ala Tyr Thr Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu
50     55     60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65     70     75     80
Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85     90     95
Ala Arg Asp Lys Ser Ile Phe Gly Val Val Arg Gly Phe Asp Tyr Trp
100    105    110
Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115    120

```

<210> 472
 <211> 322
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 472

```

gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtc gagtgtagc agcagcttag cctggtacca gcagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatctacca gggccactgg tatcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataataact ggctctcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa ac

```

<210> 473
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 473

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

<210> 474
 <211> 352
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 474

```

cagggttcagc tgggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctgggggcctc agtgaagggtc 60
tcctgcaagg cttctggtta cacctttacc aactatggca tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagtgttt acaatggcaa cacaaactat 180
gcacagaagc tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggcogtgt attactgtgc gagagggagt 300
ggctacgatt ttgactactg gggccaagga accctggtca ccgtctcctc ag 352
    
```

<210> 475
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 475

Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ala
1				5					10					15	
Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Asn	Tyr
			20					25					30		
Gly	Ile	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met
		35					40					45			
Gly	Trp	Ile	Ser	Val	Tyr	Asn	Gly	Asn	Thr	Asn	Tyr	Ala	Gln	Lys	Leu
	50					55					60				
Gln	Gly	Arg	Val	Thr	Met	Thr	Thr	Asp	Thr	Ser	Thr	Ser	Thr	Ala	Tyr
65					70					75					80
Met	Glu	Leu	Arg	Ser	Leu	Arg	Ser	Asp	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
				85					90					95	
Ala	Arg	Gly	Ser	Gly	Tyr	Asp	Phe	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu
			100					105					110		
Val	Thr	Val	Ser	Ser											
			115												

<210> 476
<211> 322
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

5

<220>
<223> Sintético

<400> 476

10

```
gccatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggacattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatact gcttccagtt tacaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tggcacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgtctccaa gataatagtt acccgtacac ttttggccag 300
gggaccaagc tggagatcaa ac                                     322
```

<210> 477
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

15

<220>
<223> Sintético

<400> 477

20

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

25

<210> 478
<211> 352
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

30

<220>
<223> Sintético

<400> 478

35

```
caggttcagc tgggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcttgcaagg cttctgggta cacctttacc aactatggca tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagtgttt acaatggcaa cacaaactat 180
gcacagaagc tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagaggagtc 300
ggctacgatt ttgactactg gggccaagga accctgggtca ccgtctcctc ag                                     352
```

<210> 479
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <223> Sintético

10

<400> 479

```

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1           5           10           15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
      20           25           30
Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
      35           40           45
Gly Trp Ile Ser Val Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu
      50           55           60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
      65           70           75           80
Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
      85           90           95
Ala Arg Gly Ser Gly Tyr Asp Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
      100          105          110
Val Thr Val Ser Ser
      115
    
```

<210> 480
 <211> 322
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

15

<220>
 <223> Sintético

20

<400> 480

```

gccatccaga tgaccagtc tccttctctc ctgtctgcat ctgttggaga cagagtcgcc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggacattaga aatgatttag gctgggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagcttct gatccatact gcttccagtt tacaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tggcacagat ttcactctca ccatcagcaa cctgcagcct 240
gaagattttg ccacttatta ctgtctccaa gataatagtt acccgtagac ttttggccag 300
gggaccaagc tggagatcaa ac                                     322
    
```

25

<210> 481
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30

<220>
 <223> Sintético

<400> 481

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

<210> 482
 <211> 349
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 482

caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggctc 60
 tcttgcaagg cttctggata caccttcacc ggccagtata tgcactgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcaacccta acagtgggtg cacaaactat 180
 gcacagaagt ttcagggcag ggtcaccatg accagggaca cgtccatcag cacagcctac 240
 atggagctga gcaggctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgt gagagaaaag 300
 agagggttttg atatctgggg ccaagggaca atgggtcaccg tctcttcag 349

<210> 483
 <211> 116
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 483

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Gln
 20 25 30
 Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Val Arg Glu Lys Arg Gly Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val
 100 105 110
 Thr Val Ser Ser
 115

<210> 484
<211> 319
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

5

<220>
<223> Sintético

<400> 484

10

```
gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtc gagtgtagg agctacttag cctggtacca acagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctagagcct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag cgtagcgact ggcctacttt cggccctggg 300
accaaagtgg atatcaaac 319
```

<210> 485
<211> 106
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

15

<220>
<223> Sintético

20

<400> 485

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

25

<210> 486
<211> 349
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

30

<220>
<223> Sintético

<400> 486

```
caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcttgcaagg cttctggata caccttcacc ggccagtata ttcactgggt tgcacaggcc 120
cctggacaag gacttgagtg gatgggatgg atcaacccta acagtgggtg cacaaacttt 180
gcacagaagt ttcaggacag ggtcaccatg accagggaca cgtccatcgg cacagtatac 240
atggaaactga ggaggctgac atctgacgac acggccgtat tttattgtgt gagagaaaag 300
agagggtttt atatctgggg ccaagggaca atggtcaccg tttcttcag 349
```

35

<210> 487
<211> 116
<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintético

5

<400> 487

```

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

Val Arg Glu Lys Arg Gly Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val
 100          105          110
Thr Val Ser Ser
 115

```

10

<210> 488

<211> 319

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<223> Sintético

<400> 488

20

```

gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttagg agctactttg cctggtacca acagaaacct 120
ggccaggctc ccagggtcct catctatgat gcatccatca gggccaccgg catcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcagtctca ccattgacag cctagagcct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag cgtagcgact ggcctacttt cggccctggg 300
accaaagtgg ataacaac 319

```

<210> 489

<211> 106

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Sintético

30

<400> 489

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

<210> 490
 <211> 352
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 490

cagggttcagc tgggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
 tcctgcaagg cttctgggta cacctttacc aactatggta tcagctgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagtattt acaatggtaa cacaaactat 180
 gcacagaagc tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
 atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagaggtagt 300

ggctacaatt tcgaccactg gggccaagga accctgggtca ccgtctcctc ag 352

<210> 491
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 491

Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ala
1				5					10					15	
Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Asn	Tyr
			20					25					30		
Gly	Ile	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met
		35					40					45			
Gly	Trp	Ile	Ser	Ile	Tyr	Asn	Gly	Asn	Thr	Asn	Tyr	Ala	Gln	Lys	Leu
	50					55					60				
Gln	Gly	Arg	Val	Thr	Met	Thr	Thr	Asp	Thr	Ser	Thr	Ser	Thr	Ala	Tyr
65					70					75				80	
Met	Glu	Leu	Arg	Ser	Leu	Arg	Ser	Asp	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
				85					90					95	
Ala	Arg	Gly	Ser	Gly	Tyr	Asn	Phe	Asp	His	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu
			100					105					110		
Val	Thr	Val	Ser	Ser											
			115												

<210> 492
<211> 322
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

5

<220>
<223> Sintético

<400> 492

10

```
gccatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctgggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tacaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tggcacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgtctacaa gataacactt atccgtacac ttttggccag 300
gggaccaagc tggagatcaa ac 322
```

<210> 493
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

15

<220>
<223> Sintético

20

<400> 493

```
Ala Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1           5           10           15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp
      20           25           30
Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
      35           40           45
Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

      50           55           60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65           70           75           80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Asp Asn Thr Tyr Pro Tyr
      85           90           95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
      100           105
```

<210> 494
<211> 352
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

25

<220>
<223> Sintético

30

<400> 494

```
caggttcagc tgggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctgggta cacctttacc aactatggta tcggctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagtattt acaatggtaa cacaaattat 180
gcacagaggc tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgag cacagccttc 240
atggacctga ggagcctgaa atctgacgac acggccggtt attactgtgc gagaggtagt 300
ggctacaatt tcgaccactg gggccaggga accctgggtca ccgtctcctc ag 352
```

35

<210> 495
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <223> Sintético

<400> 495

10

```

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1           5           10           15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
          20           25           30
Gly Ile Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
          35           40           45
Gly Trp Ile Ser Ile Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Arg Leu
          50           55           60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Phe
          65           70           75           80
Met Asp Leu Arg Ser Leu Lys Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
          85           90           95
Ala Arg Gly Ser Gly Tyr Asn Phe Asp His Trp Gly Gln Gly Thr Leu
          100          105          110
Val Thr Val Ser Ser
          115

```

<210> 496
 <211> 322
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

15

<220>
 <223> Sintético

20

<400> 496

```

gccatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctggatatca gcagataccg 120
gggaaagccc ctaaactcct gatctatgct gcatccagtt tacaaagtgg ggtcccgtca 180
aggttcagcg gcagtggatc tggcacagat ttcactctca ccatcagcaa cctgcagcct 240
gaagattttg cagtttatct ctgtctacaa gataacactt atccgtacac ttttggccag 300
gggaccaagc tggagatcaa ac                                     322

```

25

<210> 497
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30

<220>
 <223> Sintético

<400> 497

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

<210> 498
 <211> 352
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 498

cagggttcagc tgggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctgggggcctc agtgaaggctc 60
 tccctgcaagg cttctgggtta cacctttacc aactatggta tcagctgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcggtt acaatggtaa aacaaactat 180
 gcacagaagc tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
 atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagggagt 300
 ggctacgatt ttgactactg gggccaagga accctgggtca ccgtctcctc ag 352

<210> 499
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 499

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
 20 25 30
 Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Trp Ile Ser Val Tyr Asn Gly Lys Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Gly Ser Gly Tyr Asp Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 100 105 110
 Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 500

<211> 322
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

5 <220>
<223> Sintético

<400> 500

```
gccatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgctttag gctggatatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct tcatccagtt tacaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tggcacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgtctacaa gattataatt acccgtacac ttttggccag 300
gggaccaagc tggagatcaa ac                                     322
```

<210> 501
<211> 107
<212> PRT
15 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 501

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

<210> 502
25 <211> 352
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
30 <223> Sintético

<400> 502

```
caggttcagc tgggtgcagtc tggacctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctgggta cacctttacc aactatggta tcagttgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcgttt acaatggtaa aacaaactat 180
gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
atggacctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtat attactgtgc gagagggagt 300
ggctacgatt ttgactactg gggccaggga accctgggtca ccgtctcctc ag                                     352
```

<210> 503
<211> 117
<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintético

5

<400> 503

```

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1           5           10           15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
          20           25           30
Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
          35           40           45
Gly Trp Ile Ser Val Tyr Asn Gly Lys Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
          50           55           60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
          65           70           75           80
Met Asp Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
          85           90           95
Ala Arg Gly Ser Gly Tyr Asp Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
          100          105          110
Val Thr Val Ser Ser
          115

```

10

<210> 504

<211> 322

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<223> Sintético

<400> 504

```

gccatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgctttag gctgggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct tcatccagtt tacaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tggcacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgtctacaa gattataatt acccgtacac ttttgccag 300
gggaccaagc tggagatcaa ac                                     322

```

20

<210> 505

<211> 107

<212> PRT

25

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintético

30

<400> 505

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

<210> 506
 <211> 352
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 506

caggttcagc tgggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggctc 60
 tcctgcaagg cttctgggta cacctttacc agctatggta tcagctgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagtgttt acaatggtaa cacaaactat 180
 gcacagaagc tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
 atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagggagt 300
 ggctacgatt ttgactactg gggccaagga accctgggtca ccgtctctc ag 352

<210> 507
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 507

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
 20 25 30
 Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Trp Ile Ser Val Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Gly Ser Gly Tyr Asp Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 100 105 110
 Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 508
 <211> 322

<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 508

```
gccatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgctttag gctgggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tacaaagtgg ggtcccatca 180
agggttcagcg gcagtggatc tggcacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgtctacaa gattacaatt acccgtacac ttttggccag 300
gggaccaagc tggagatcaa ac                                     322
```

<210> 509
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 509

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

<210> 510
<211> 352
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 510

```
cagggttcagc tgggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctgggta cacctttacc agctatggta tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagtgttt acaatggtaa cacaaactat 180
gcacagaagc tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagaggagat 300
ggctacgatt ttgactactg gggccaagga accctgggtca ccgtctcctc ag          352
```

<210> 511
<211> 117
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 511

5

```

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1           5           10           15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
      20           25           30
Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
      35           40           45
Gly Trp Ile Ser Val Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu
      50           55           60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
      65           70           75           80
Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
      85           90           95
Ala Arg Gly Ser Gly Tyr Asp Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
      100          105          110
Val Thr Val Ser Ser
      115

```

<210> 512
<211> 322
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

10

<220>
<223> Sintético

15

<400> 512

```

gccatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgcttttag gctgggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tacaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tggcacagat ttcactotca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgtctacaa gattacaatt acccgtagac ttttggccag 300
gggaccaagc tggagatcaa ac                                     322

```

20

<210> 513
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

25

<220>
<223> Sintético

<400> 513

```

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

```

<210> 514
 <211> 358
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 514

```

caggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc gtggtccagc ctgggagggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcaga agctatggca tgcactgggt ccgccagggt 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggcagtaa aacatactat 180
gcagactccg tgaaggggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cagcgtgtat 240
ctgcaaataga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgt gaaagaagga 300
agaagtggga gttggttcga cccctggggc caaggaaccc tggtcaccgt ctctcag 358

```

<210> 515
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 515

```

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1           5           10           15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Ser Tyr
          20           25           30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
          35           40           45
Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Lys Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
          50           55           60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65           70           75           80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
          85           90           95
Val Lys Glu Gly Arg Ser Gly Ser Trp Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly
          100           105           110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
          115

```

<210> 516

<211> 322
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

5 <220>
<223> Sintético

<400> 516

```

gacatccaga tgacccagtc tccatcctca ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgtc gggcgagtc ggccattaac aatttttttag cctggtttca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagtccct gatctatgct acatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgccaacag tataatagtc acccgtggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaatcaa ac                                     322

```

10

<210> 517
<211> 107
<212> PRT
15 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

20 <400> 517

```

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

```

25 <210> 518
<211> 358
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
30 <223> Sintético

<400> 518

```

caggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc gtggtccagc ctggagggtc cctgagactc 60
tctgtgtag cctctggatt caccttcaga agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaggg gactggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggcagtaa aacattctac 180
gtagattccg tgaagggtccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctttat 240
ttggaaatga acagcctgag agttgacgac acggctgtgt atttctgtgt gaaagaagga 300
agaagtggga gttggttcga cccctggggc cagggaaccc tggtcgccgt ctctcag 358

```

35

<210> 519
<211> 119
<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintético

5

<400> 519

```

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

                        85                        90                        95
Val Lys Glu Gly Arg Ser Gly Ser Trp Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly
 100      105      110
Thr Leu Val Ala Val Ser Ser
 115

```

10

<210> 520

<211> 322

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<223> Sintético

<400> 520

```

gacatccaga tgaccagtc tccatcctca ctgtctgcgt ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgct gggcgagtc gccattaac aattttttag cctggtttca gcagaaacca 120
gggaaaaccc ctaactccct gatctttgct acatccagtt tacaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg ccggtggatc tgggacagac ttactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgccaacag tataatagtc acccgtggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa ac                                     322

```

20

<210> 521

<211> 107

<212> PRT

25

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintético

30

<400> 521

```

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

```

<210> 522
 <211> 358
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 522

```

caggtgcagc tgggtggagtc tggggggagggc gtgggtccagc ctggggagggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt catcttcaga agttatggca tgcactgggt ccgccagggt 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggcagtaa aacatactat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

```

```

ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgt gaaagaagga 300
agaagtggga gttgggttcga ccctgggggc caaggaaccc tggtcaccgt ctctcag 358

```

<210> 523
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 523

```

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1           5           10           15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ile Phe Arg Ser Tyr
           20           25           30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
           35           40           45
Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Lys Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
           50           55           60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65           70           75           80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
           85           90           95
Val Lys Glu Gly Arg Ser Gly Ser Trp Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly
           100           105           110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
           115

```

<210> 524
<211> 322
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

5

<220>
<223> Sintético

<400> 524

10

```
gacatccaga tgacccagtc tccatcctca ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgtc gggcgagtc ggccattaac aatttttttag cctgggtttca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagtccct gatctatgct acatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgccaacag tataatagtc acccgtggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa ac                                     322
```

<210> 525
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

15

<220>
<223> Sintético

20

<400> 525

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

25

<210> 526
<211> 358
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

30

<220>
<223> Sintético

<400> 526

35

```
caggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtgggtccagc ctggagggtc cctgagactc 60
tcctgtactg cctctggatt catcttcaga agttatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaggg gactggagtg ggtggcagtc atatcatatg atggcagtaa aacattctac 180
gtagattccg tgaaggtccg attcaccatc tccagagaca actccaagaa cacgctttat 240
ttggagatga acagcctgag agttgacgac acggctgtat atttctgtgt gaaagaagga 300
agaagtggga gttggttcga cccctggggc cagggaaccc tggtcaccgt ctctctcag 358
```

<210> 527
<211> 119

<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 527

```

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
 1          5          10          15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ile Phe Arg Ser Tyr
      20          25          30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Val
      35          40          45
Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Lys Thr Phe Tyr Val Asp Ser Val
      50          55          60
Lys Val Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
      65          70          75          80
Leu Glu Met Asn Ser Leu Arg Val Asp Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
      85          90          95
Val Lys Glu Gly Arg Ser Gly Ser Trp Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly
      100          105          110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
      115

```

<210> 528
<211> 322
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 528

```

gacatccaga tgaccagtc tccatcctca ctgtctgcgt ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgtc gggcgagtc gccattaac aatttttttag cctgggtttca gcagaaacca 120
gggaaaaccc ctaagtcct gatctttgct acatccagtt tacaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgccaacag tataatagtc acccgtggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa ac                                     322

```

<210> 529
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 529

```

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

```

<210> 530
 <211> 358
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 530

```

caggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt catcttcaga agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggcagtaa aacatactat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaataga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgt gaaagaagga 300
agaagtggga gttggttcga ccctggggc caaggaaccc tggtcaccgt ctctcag 358

```

<210> 531
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 531

```

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1           5           10           15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ile Phe Arg Ser Tyr

          20           25           30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
          35           40           45
Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Lys Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
          50           55           60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65           70           75           80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
          85           90           95
Val Lys Glu Gly Arg Ser Gly Ser Trp Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly
          100           105           110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
          115

```

<210> 532
<211> 322
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

5

<220>
<223> Sintético

<400> 532

10

```
gacatccaga tgacccagtc tccatcctca ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgtc gggcgagtc gccattaac aatttttttag cctgggttca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagtcctt gatctatgct acatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
agggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgccaacag tataatagtc acccgtggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa ac                                     322
```

<210> 533
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

15

<220>
<223> Sintético

20

<400> 533

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

25

<210> 534
<211> 358
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

30

<220>
<223> Sintético

<400> 534

35

```
cagggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc gtggtccagc ctggagggtc cctgagactc 60
tcctgtgctg cctctggatt catcttcaga agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaggg gactggagtg ggtggcagtc atatcatatg atggcagtaa aacattctac 180
gtagattccg tgaagggtccg attcaccata tccagagaca actccaagaa cacgctttat 240
ttggaaatga acagcctgag agttgacgac acggctgtat atttctgtgt gaaagaagga 300
agaagtggga gttggttcga cccctggggc cagggaaccc tgggtcacctg ctccctcag 358
```

<210> 535
<211> 119

<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 535

```

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
 1      5      10      15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ile Phe Arg Ser Tyr
 20      25      30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Val
 35      40      45
Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Lys Thr Phe Tyr Val Asp Ser Val
 50      55      60
Lys Val Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65      70      75      80
Leu Glu Met Asn Ser Leu Arg Val Asp Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
 85      90      95
Val Lys Glu Gly Arg Ser Gly Ser Trp Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly
100      105      110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

```

<210> 536
<211> 322
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 536

```

gacatccaga tgacccagtc tccatcctca ctgtctgcgt ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgtc gggcgagtca ggccattaac aatttttttag cctgggtttca gcagaaacca 120
gggaaaaccc ctaagtcctt gatctttgct acatccagtt tacaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagac ttcaactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgccaacag tataatagtc acccgtggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa ac                                     322

```

<210> 537
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 537

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

<210> 538
 <211> 355
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético
 <400> 538

```

caggtgcagc  tgggtggagtc  tggggggagggc  gtgggtccagc  ctggggagggtc  cctgagactc  60
tcctgtgcag  cctctggatt  caccttcagt  agctatggca  tgcactgggt  ccgccagggt  120
ccaggcaagg  ggctggagtg  ggtggcagtt  atatcatatg  atggaagtat  taaatactat  180
gcagactccg  tgaagggccg  attcaccatc  tccagagaca  attccaagaa  cacgctgtat  240
ctgcaaataa  acagcctgag  agctgaggac  acggctgtgt  attactgtgc  gaaggaaggt  300
aggaagtacg  gtatggacgt  ctggggggcaa  gggaccacgg  tcaccgtctc  ctcag       355
    
```

<210> 539
 <211> 118
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético
 <400> 539

Gln	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Val	Val	Gln	Pro	Gly	Arg
1				5					10					15	
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Ser	Tyr
			20					25					30		
Gly	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
		35					40					45			
Ala	Val	Ile	Ser	Tyr	Asp	Gly	Ser	Ile	Lys	Tyr	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val
	50					55					60				
Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr
65					70					75					80
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
			85						90				95		
Ala	Lys	Glu	Gly	Arg	Lys	Tyr	Gly	Met	Asp	Val	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr
			100					105					110		
Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser										
			115												

<210> 540

<211> 322
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

5 <220>
<223> Sintético

<400> 540

```
gacatccaga tgacccagtc tccttcacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggccagtca gattattagt agcttattgg cctggatatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctataag gcgtctagtt tagaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gatgattttg caacttatta ctgccaacag tatcatagtt acatgtacac ttttggccag 300
gggaccaagc tggagatcaa ac 322
```

<210> 541
<211> 107
<212> PRT
15 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 541

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

<210> 542
25 <211> 355
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
30 <223> Sintético

<400> 542

```
cagggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc gtgggtccagc ctggggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaagtat taaatactat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gaaggaaggc 300
aggaagtacg gtatggacgt ctggggggcaa gggaccacgg tcaccgtctc ctcag 355
```

<210> 543
35 <211> 118
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 543

5

```

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1           5           10           15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
          20           25           30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
          35           40           45
Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Ile Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
          50           55           60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65           70           75           80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
          85           90           95
Ala Lys Glu Gly Arg Lys Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr
          100          105          110
Thr Val Thr Val Ser Ser
          115

```

<210> 544
<211> 322
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

10

<220>
<223> Sintético

15

<400> 544

```

gacatccaga tgaccagtc tccttcacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggccagtc gattattagt agcttattgg cctggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagtcct gatctataag gcgtctagtt tagaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gatgattttg caacttatta ctgccaacag tatcatagtt acatgtacac ttttggccag 300
gggaccaagc tggagatcaa ac                                     322

```

20

<210> 545
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

25

<220>
<223> Sintético

<400> 545

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

5 <210> 546
 <211> 358
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Sintético
 <400> 546

caggtgcagc	tggtggagtc	tgggggaggc	gtggtccagc	ctgggaggtc	cctgagactc	60
tctctgtcag	cctctggatt	caccttcagt	agctttggca	tgcactgggt	ccgccaggct	120
ccaggcaagg	ggctggagtg	ggtggcagtt	atatcatatg	atggcagtaa	aaaatactat	180
gcagactccg	tgaagggccg	attcaccatc	tccagagaca	attccaagaa	cacgctgtat	240
ctgcaaataa	acagcctgag	agctgaggac	acggctgtgt	attactgtgc	gaaagaagga	300
agaactggga	attggttcga	cccctggggc	caagggaacc	tggtcaccgt	ctcctcag	358

15

<210> 547
<211> 119
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 547

[illegible]

<210> 548

<211> 322
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

5 <220>
<223> Sintético

<400> 548

```

gacatccaga tgaccagtc tccatcctca ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgtc gggcgagtc ggccattaac aattatttag cctgggttca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagtcctt gatctatgct acatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgccaacag tataatagtc acccgtggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa ac                                     322

```

10 <210> 549
<211> 107
<212> PRT
15 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

20 <400> 549

```

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

```

25 <210> 550
<211> 358
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

30 <220>
<223> Sintético

<400> 550

```

cagggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tctctgtacag cctctggatt caccttcagt agctttggca tgcactgggt ccgcccaggct 120
ccaggcaggg gactggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggcagtaa aaaatactac 180
gcagactccg tgaaggtccg attcaccatc tccagagaca actccaagaa cacgctttat 240
ctgcaaataga acagcctgag agttgacgac acggctgtgt atttctgtgc gaaagaagga 300
agaactggga attggttcga cccctggggc cagggaaccc tggtcaccgt ctctcag 358

```

35 <210> 551
<211> 119
<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintético

5

<400> 551

```

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Val Asp Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
          85          90          95
Ala Lys Glu Gly Arg Thr Gly Asn Trp Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly
          100          105          110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
          115

```

10

<210> 552

<211> 322

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<223> Sintético

<400> 552

```

gacatccaga tgacccagtc tccatcctca ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgtc gggcgagtc gccattaac aattatttag cctggtttca gcagaaacca 120
gggaaaaccc ctaagtcctt gatctttgct acatccagtt tacaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcactggatc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgccaacag tataatagtc acccgtggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaatcaa ac                                     322

```

20

<210> 553

<211> 107

<212> PRT

25

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintético

30

<400> 553

```

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

```

<210> 554
 <211> 358
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 554

```

caggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc gtgggtccagc ctggggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcaga agttatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggcagtc aacatactat 180

```

```

gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatac acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgt gaaagaagga 300
agaagtggga gttggttcga cccctggggc caaggaaccc tggtcaccgt ctctcag 358

```

<210> 555
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 555

```

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1           5           10           15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Ser Tyr
20           25           30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35           40           45
Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Gln Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50           55           60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65           70           75           80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85           90           95
Val Lys Glu Gly Arg Ser Gly Ser Trp Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly
100           105           110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

```

<210> 556
<211> 322
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

5

<220>
<223> Sintético

<400> 556

10

```
gacatccaga tgacccagtc tccatcctca ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgtc gggcgagtc gccattaat aattatttag cctgggttca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagtccct gatctatgct acatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
agggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgccaacag tataatagtc acccgtggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa ac 322
```

<210> 557
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

15

<220>
<223> Sintético

<400> 557

20

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

25

<210> 558
<211> 358
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

30

<220>
<223> Sintético

<400> 558

35

```
cagggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtgggtccagc ctggaaggtc cctgagactc 60
tctctgttag cctctggatt caccttcaga agttatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaggg gactggagtg ggtggcagtc atatcatatg atggcagtc aacattctat 180
gtagattccg tgaagggtccg attcaccatc tccagagaca actccaacaa cacgctttat 240
ttggaaatga acagcctgag agttgacgac acggctgttt atttctgtgt gaaagaagga 300
agaagtggga gttggttcga cccctggggc cagggaaacc tggtcaccgt ctcctcag 358
```

<210> 559

<211> 119
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

5 <220>
<223> Sintético

<400> 559

```

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1           5           10           15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Ser Tyr
          20           25           30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Val
          35           40           45
Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Gln Thr Phe Tyr Val Asp Ser Val
          50           55           60
Lys Val Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Asn Asn Thr Leu Tyr
65           70           75           80
Leu Glu Met Asn Ser Leu Arg Val Asp Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
          85           90           95
Val Lys Glu Gly Arg Ser Gly Ser Trp Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly
          100          105          110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
          115

```

10

<210> 560
<211> 322
<212> ADN
15 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

20 <400> 560

```

gacatccaga tgaccagtc tccatcctca ctgtctgcgt ctggtggaga cagagtcacc 60
atcacttgtc gggcgagtc ggcattaat aattatttag cctgggttca gcagaaacca 120
gggagaaccc ctaagtcct gatctttgct acatccagtt tacaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgccaacag tataatagtc acccgtggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa ac                                     322

```

25 <210> 561
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

30 <220>
<223> Sintético

<400> 561

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

<210> 562
 <211> 355
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 562

```

cagggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc gtggtccagc ctgggaggct cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agttatgcca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaagtaa taaatactat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gaaagaaagt 300
tccttcgtacg gtttggacgt ctggggggcaa gggaccacgg tcaccgtctc ctcag 355
    
```

<210> 563
 <211> 118
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 563

Gln	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Val	Val	Gln	Pro	Gly	Arg
1				5				10					15		
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Ser	Tyr
		20						25				30			
Ala	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
		35				40					45				
Ala	Val	Ile	Ser	Tyr	Asp	Gly	Ser	Asn	Lys	Tyr	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val
	50					55				60					
Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr
65					70					75				80	
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
			85					90					95		
Ala	Lys	Glu	Ser	Ser	Tyr	Gly	Leu	Asp	Val	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	
			100				105					110			
Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser										
			115												

<210> 564
<211> 322
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

5

<220>
<223> Sintético

<400> 564

10

```
gacatccaga tgacccagtc tccttcacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggccagtc gagtattagt aactgggtgg cctgggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctataag gcgtctagtt tagaaagtgg ggtcccatca 180
agggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gatgattttg caacttatta ctgccaacag tataatagtt attcgtacac ttttggccag 300
gggaccaagc tggagatcaa ac 322
```

<210> 565
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

15

<220>
<223> Sintético

20

<400> 565

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

25

<210> 566
<211> 355
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

30

<220>
<223> Sintético

<400> 566

```
caggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agttatgcca tgtactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtg atatcatatg atggaagtaa taaatactat 180
acagactccg tgaagggccg attcaccgtc tccagagaca attccaaaaa cagcgtgttt 240
ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctctgt attactgtgc gaaagaaagt 300
tcttcgtacg gtttggacgt ctgggggtcaa gggaccacgg tcaccgtctc ctacag 355
```

35

<210> 567
<211> 118

<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 567

```

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1           5           10           15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
      20           25           30
Ala Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
      35           40           45
Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Thr Asp Ser Val
      50           55           60
Lys Gly Arg Phe Thr Val Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Phe
      65           70           75           80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
      85           90           95
Ala Lys Glu Ser Ser Ser Tyr Gly Leu Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr
      100           105           110
Thr Val Thr Val Ser Ser
      115

```

<210> 568
<211> 322
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 568

```

gacatccaga tgacccagtc tccttcaccc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcgcc 60
atcacttgcc gggccagtc gagtattagt aactggttgg cctgggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaaactcct gatctctaag gcgtctagtt taaaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gatgattttg cagcttatta ctgccaacag tataatagtt attcgtacac ttttggccag 300
gggaccaagc tggagatcaa ac                                     322

```

<210> 569
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 569

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

<210> 570
 <211> 358
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 570

cagggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtgggtccagc ctggggaggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccagggt 120
 ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt ttatcatatg atggcagtaa agaatactat 180
 gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cagcgtgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gaaagaagga 300
 agaactggga attggttcga cccctggggc caaggaaccc tggtcaccgt ctcttcag 358

<210> 571
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 571

Gln	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Val	Val	Gln	Pro	Gly	Arg
1				5					10					15	
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Ser	Tyr
			20					25					30		
Gly	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
		35					40					45			
Ala	Val	Leu	Ser	Tyr	Asp	Gly	Ser	Lys	Glu	Tyr	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val
	50					55					60				
Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr
65					70					75				80	
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
			85						90					95	
Ala	Lys	Glu	Gly	Arg	Thr	Gly	Asn	Trp	Phe	Asp	Pro	Trp	Gly	Gln	Gly
			100					105					110		
Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser									
			115												

<210> 572

<211> 322
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

5 <220>
<223> Sintético

<400> 572

```
gacatccaga tgacccagtc tccatcctca ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgtc gggcgagtc gccattaac aatttttttag cctggtttca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagtccct gatctatgct acatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgccaacag tataatagtc acccgtggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaatcaa ac                                     322
```

10

<210> 573
<211> 107
<212> PRT
15 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

20 <400> 573

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

25 <210> 574
<211> 358
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
30 <223> Sintético

<400> 574

```
cagggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc gtgggtccagc ctgggggggct cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatggca tgcaactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaggg gactggagtg ggtggcagtt ttatcatatg atggcagtaa agaattctac 180
gcagactccg tgaagggtccg attcaccgtc tccagagaca actccaagaa cacgctttat 240
ctgcaaatga gcagcctgag agttgaggac acggctatat atttctgtgc gaaagaagga 300
agaactggga attggttcga cccctggggc cagggaaccc tggtcaccgt ctccctcag 358
```

35

<210> 575
<211> 119
<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintético

5

<400> 575

```

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly
 1      5      10      15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
      20      25      30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Val
      35      40      45
Ala Val Leu Ser Tyr Asp Gly Ser Lys Glu Phe Tyr Ala Asp Ser Val
      50      55      60
Lys Val Arg Phe Thr Val Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
      65      70      75      80
Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Val Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Phe Cys
      85      90      95
Ala Lys Glu Gly Arg Thr Gly Asn Trp Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly
      100      105      110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
      115

```

10

<210> 576

<211> 322

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<223> Sintético

<400> 576

```

gacatccaga tgaccagtc tccatcctca ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgtc gggcgagtc ggccattaac aatttttttag cctgggtttca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagtccct gatctatgct acatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgccaacag tataatagtc acccgtggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa ac                                     322

```

20

<210> 577

<211> 107

<212> PRT

25

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintético

30

<400> 577

[illegible]

<210> 578
<211> 355
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 578

gaagtgcacc	tgggtggaatc	tgggggaggc	ttggtacagc	ctggcaggtc	cctgagactc	60
tcctgtgagg	cctctggatt	caoctttgat	gattatgcc	tgcactgggt	ccggcaagct	120
ccgggggaagg	gcctggaatg	ggtctcaggt	cttagtcgga	caagtgtcag	tataggctat	180
gcggactctg	tgaagggccg	attcaccatc	tccagagaca	acgccaaagaa	ctccctttat	240
ttggaaatga	acagtctgag	acctgaggac	acggccttat	attactgtgc	aaaatggggg	300
acccgggggt	attttgacta	ctggggccag	ggaaccctgg	tcaccgtctc	ctcag	355

<210> 579
<211> 118
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 579

[illegible]

<210> 580
<211> 355
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

5

<220>
<223> Sintético

<400> 580

10

```
gaagtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgagg cctctggatt cacctttgat gattatgcca tgcactgggt ccggcaagct 120
ccggggaagg gcctggaatg ggtctcaggt cttagtcgga caagtgtcag tataggctat 180
gcggaactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctttat 240
ttggaaatga acagtctgag acctgaggac acggccttat attactgtgc aaaatggggg 300
```

```
acccgggggt attttgacta ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctcag 355
```

<210> 581
<211> 118
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

15

<220>
<223> Sintético

20

<400> 581

```
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
 1           5           10           15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Glu Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
      20           25           30
Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
      35           40           45
Ser Gly Leu Ser Arg Thr Ser Val Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
      50           55           60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
      65           70           75           80
Leu Glu Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
      85           90           95
Ala Lys Trp Gly Thr Arg Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
      100           105           110
Leu Val Thr Val Ser Ser
      115
```

25

<210> 582
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

30

<220>
<223> Sintético

<220>
<221> VARIANTE

35

<222> (1)...(8)
<223> Xaa = Cualquier aminoácido

<400> 582

		Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
		1 5
5	<210> 583 <211> 8 <212> PRT <213> Secuencia artificial	
10	<220> <223> Sintético	
15	<220> <221> VARIANTE <222> (1)...(8) <223> Xaa = Cualquier aminoácido	
	<400> 583	
		Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
		1 5
20	<210> 584 <211> 21 <212> PRT <213> Secuencia artificial	
25	<220> <223> Sintético	
30	<220> <221> VARIANTE <222> (1)...(21) <223> Xaa = Cualquier aminoácido	
	<400> 584	
		Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
		1 5 10 15
35	Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa	20
40	<210> 585 <211> 6 <212> PRT <213> Secuencia artificial	
	<220> <223> Sintético	
45	<220> <221> VARIANTE <222> (1)...(6) <223> Xaa = Cualquier aminoácido	
50	<400> 585	
		Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
		1 5
55	<210> 586 <211> 3 <212> PRT <213> Secuencia artificial	

	<220> <223> Sintético	
5	<220> <221> VARIANTE <222> (1)...(3) <223> Xaa = Cualquier aminoácido	
10	<400> 586	Xaa Xaa Xaa i
15	<210> 587 <211> 9 <212> PRT <213> Secuencia artificial	
20	<220> <223> Sintético	
25	<220> <221> VARIANTE <222> (1)...(9) <223> Xaa = Cualquier aminoácido	
	<400> 587	Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa 1 5
30	<210> 588 <211> 330 <212> PRT <213> Secuencia artificial	
35	<220> <223> Sintético	
	<400> 588	

Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys
1				5				10						15	
Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr
			20					25					30		
Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser
		35					40					45			
Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser
	50					55					60				
Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr
65					70					75				80	
Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys
			85						90					95	
Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys
			100					105					110		
Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro
		115					120					125			
Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys
	130					135					140				
Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp
145					150					155				160	
Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu
			165						170					175	
Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu
			180					185				190			
His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn
		195					200					205			
Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly
	210					215					220				
Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu
225					230					235				240	
Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr
			245						250					255	
Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn
		260						265				270			
Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe
			275					280				285			
Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn
	290					295					300				
Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr
305					310					315				320	
Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys						
				325					330						

<210> 589
 <211> 327
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintético

<400> 589

Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Cys	Ser	Arg
1				5					10					15	
Ser	Thr	Ser	Glu	Ser	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr
			20					25					30		
Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser
		35					40					45			
Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser
	50					55					60				
Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Lys	Thr
65					70					75					80
Tyr	Thr	Cys	Asn	Val	Asp	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys
			85						90					95	
Arg	Val	Glu	Ser	Lys	Tyr	Gly	Pro	Pro	Cys	Pro	Ser	Cys	Pro	Ala	Pro
			100					105					110		
Glu	Phe	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys
		115					120					125			
Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val
	130					135					140				
Asp	Val	Ser	Gln	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Gln	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp
145					150					155					160
Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe
				165					170					175	
Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp
			180					185					190		
Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Gly	Leu
		195					200					205			
Pro	Ser	Ser	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg
	210					215					220				
Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Gln	Glu	Glu	Met	Thr	Lys
225					230					235					240
Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp
				245					250					255	
Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys
			260					265					270		
Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser
		275					280					285			
Arg	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Glu	Gly	Asn	Val	Phe	Ser
	290					295					300				
Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser
305					310					315					320
Leu	Ser	Leu	Ser	Leu	Gly	Lys									
				325											

<210> 590

<211> 327

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintético

10

<400> 590

REIVINDICACIONES

1. Un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo, que se une específicamente al hIL-4R (SEC ID N° 1) con una K_D de aproximadamente 200 pM o menos, cuando se mide por resonancia de plasmones superficiales, que comprende las CDR de unas secuencias HCVR y LCVR, en donde las secuencias HCVR/LCVR se seleccionan de las secuencias SEC ID N°s 579/59 y 581/59.
2. Un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de la reivindicación 1, que muestra una K_D para hIL-4R (SEC ID N° 1) de menos de 150 pM.
3. Un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de la reivindicación 1, que muestra una K_D para hIL-4R (SEC ID N° 1) de menos de 50 pM.
4. Una molécula de ácido nucleico aislada que codifica un anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes.
5. Un vector que comprende la secuencia de ácido nucleico de acuerdo con la reivindicación 4.
6. Un sistema vector-huésped para la producción de un anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno de un anticuerpo que se une específicamente al receptor IL-4, que comprende un vector de acuerdo con la reivindicación 5, en una célula huésped adecuada.
7. Un sistema huésped - vector de acuerdo con la reivindicación 6, en donde la célula huésped es una célula procariota o eucariota seleccionada entre una de *E. coli* o una célula CHO.
8. Un método de producción de un anticuerpo anti-hIL-4R o un fragmento de unión al antígeno del mismo, que comprende el cultivo de células de un sistema huésped - vector de acuerdo con la reivindicación 6 o 7 bajo condiciones que permitan la producción del anticuerpo o el fragmento del mismo y la recuperación del anticuerpo o fragmento así expresado.
9. El uso de un anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en la fabricación de un medicamento para su uso para atenuar o inhibir una enfermedad o trastorno mediado por la IL-4 en un ser humano.
10. Un anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad o trastorno en un ser humano, en donde la enfermedad o el trastorno se mejora, tiene una mejoría o se inhibe por eliminación, inhibición o reducción de la actividad de la interleucina-4 humana (hIL-4).
11. El uso de acuerdo con la reivindicación 9, en donde la enfermedad o trastorno se selecciona de entre artritis, herpetiformis, urticaria idiopática crónica, escleroderma, cicatrización hipertrófica, Enfermedad de Whipple, hiperplasia prostática benigna, trastornos pulmonares, trastornos inflamatorios, reacciones alérgicas, enfermedad de Kawasaki, enfermedad de células falciformes, síndrome de Churg-Strauss, enfermedad de Grave, pre-eclampsia, síndrome de Sjogren, síndrome linfoproliferativo autoinmune, anemia hemolítica autoinmune, esófago de Barrett, uveítis autoinmune, tuberculosis, dermatitis atópica, colitis ulcerativa, fibrosis y nefrosis.
12. El uso de acuerdo con la reivindicación 11, en donde dicho trastorno pulmonar es el asma, dicho trastorno inflamatorio es la enfermedad inflamatoria del intestino grueso, o dicha artritis es la artritis séptica.
13. Un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de acuerdo con la reivindicación 10 para su uso de acuerdo con la reivindicación 10, en donde la enfermedad o trastorno se selecciona de entre artritis, herpetiformis, urticaria idiopática crónica, escleroderma, cicatrización hipertrófica, Enfermedad de Whipple, hiperplasia prostática benigna, trastornos pulmonares, trastornos inflamatorios, reacciones alérgicas, enfermedad de Kawasaki, enfermedad de células falciformes, síndrome de Churg-Strauss, enfermedad de Grave, pre-eclampsia, síndrome de Sjogren, síndrome linfoproliferativo autoinmune, anemia hemolítica autoinmune, esófago de Barrett, uveítis autoinmune, tuberculosis, dermatitis atópica, colitis ulcerativa, fibrosis y nefrosis.
14. Un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de acuerdo con la reivindicación 13 para su uso de acuerdo con la reivindicación 13, en donde dicho trastorno pulmonar es el asma, dicho trastorno inflamatorio es la enfermedad inflamatoria de intestino grueso, o dicha artritis es la artritis séptica.
15. Una composición que comprende un anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 y un vehículo aceptable.

Fig. 1A

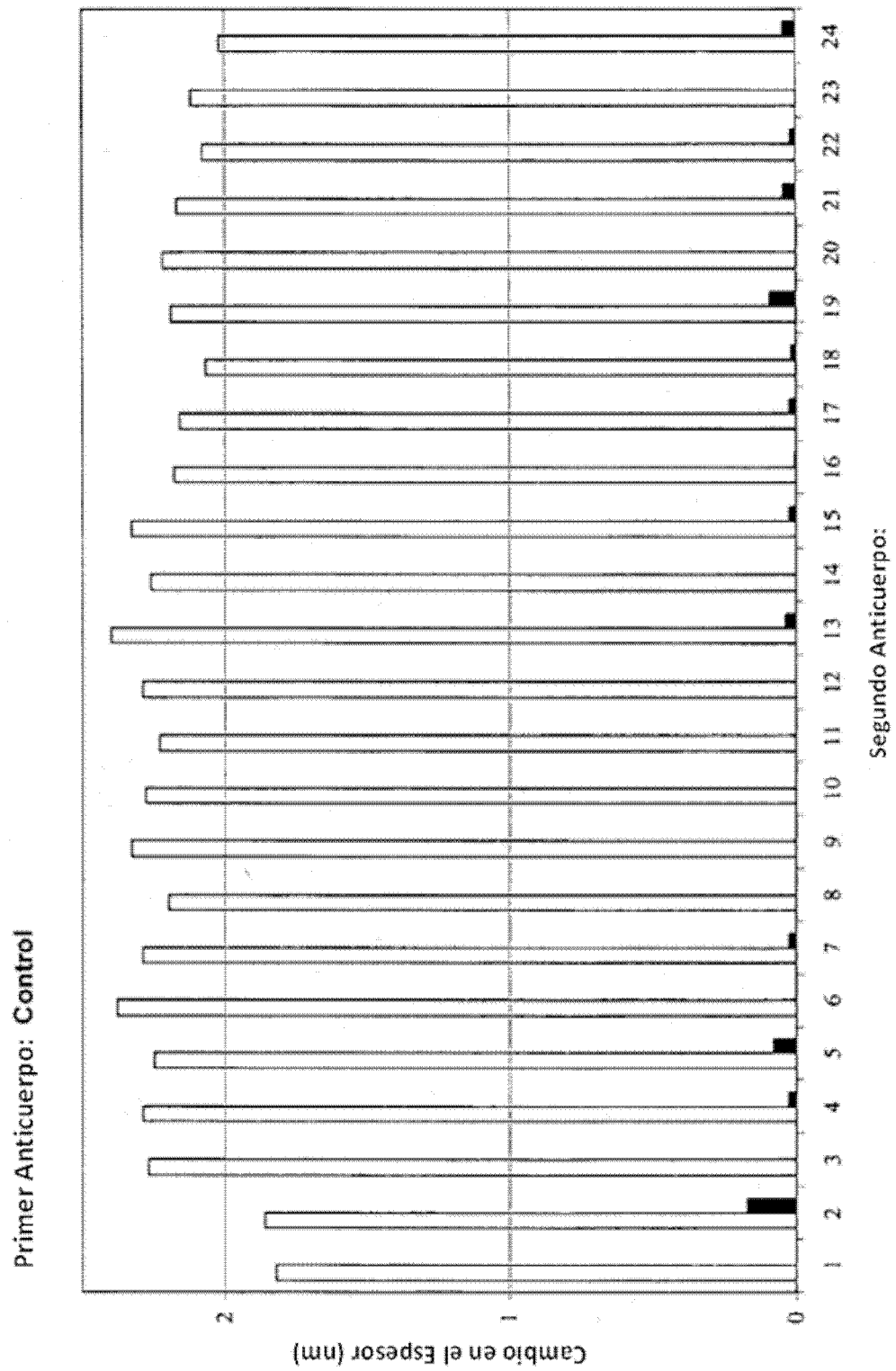


Fig. 1B

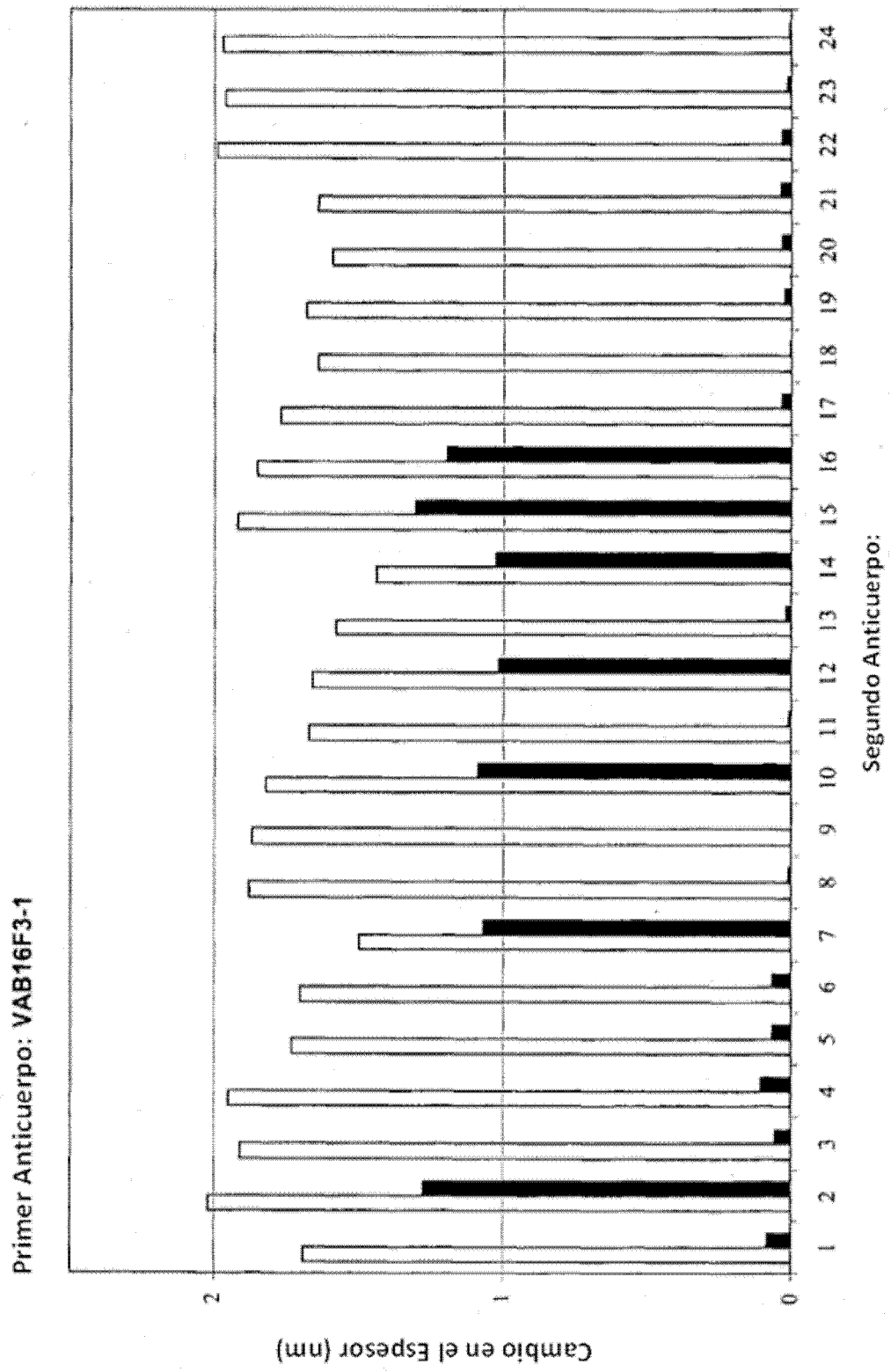


Fig. 1C

Primer Anticuerpo: VAK5H4-4

