

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 554 254**

51 Int. Cl.:

C12N 15/40 (2006.01)

C12N 7/01 (2006.01)

C07K 14/18 (2006.01)

A61K 39/12 (2006.01)

A61K 39/295 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.02.2001 E 10177474 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.08.2015 EP 2278012**

54 Título: **Quimeras del virus del dengue 2 inmunógenas**

30 Prioridad:

16.02.2000 US 182829 P

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

17.12.2015

73 Titular/es:

**THE GOVERNMENT OF THE UNITED STATES OF AMERICA, AS REPRESENTED BY THE SECRETARY, DEPARTMENT OF HEALTH & HUMAN SERVICES (50.0%)
6011 Executive Blvd., Suite 325
Rockville, MD 20852, US y
MAHIDOL UNIVERSITY (50.0%)**

72 Inventor/es:

**KINNEY, RICHARD M.;
KINNEY, CLAIRE Y. H.;
BUTRAPET, SIRITORN;
GUBLER, DUANE L. y
BHAMARAPRAVATI, NATTH**

74 Agente/Representante:

PONTI SALES, Adelaida

ES 2 554 254 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

Quimeras del virus del dengue 2 inmunógenas

5 CAMPO DE LA INVENCION

[0001] La presente invención se refiere a los campos de la inmunología y la virología y más concretamente a quimeras de flavivirus avirulentas e inmunógenas para la producción de vacunas de flavivirus atenuados, vivos e inmunógenos.

10

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

[0002] Los virus del dengue son patógenos transmitidos por mosquitos del género *Flavivirus* (familia Flaviviridae). Se han identificado cuatro serotipos del virus del dengue (abreviados a menudo como "DEN"), que incluyen dengue-1, dengue-2, dengue-3, dengue-4 (DEN-1 a DEN-4). El genoma del flavivirus es un ARN monocatenario de sentido positivo de aproximadamente 11 kb de longitud, que contiene una región 5' no codificante (5'NC); una región codificante que codifica las proteínas estructurales víricas; cinco proteínas no estructurales, designadas como NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B, NS5; y una región 3' no codificante (3'NC). Las proteínas estructurales víricas incluyen la cápsida, la premembrana/membrana y la envuelta. Las proteínas estructurales y no estructurales se traducen como una única poliproteína. La proteína se procesa a continuación mediante proteasas celulares y víricas.

[0003] Transmitidos por los mosquitos *Aedes aegypti* a los seres humanos en las regiones tropicales y subtropicales del mundo, los virus del dengue producen millones de casos de enfermedad cada año, variando desde la fiebre del dengue a la a menudo fatal fiebre hemorrágica del dengue/síndrome de choque del dengue (DHF/DSS). La infección secundaria de los seres humanos con un serotipo heterólogo del virus DEN puede inducir una respuesta inmunopatológica y se considera un posible factor de riesgo para la DHF/DSS. Por tanto, existe la necesidad del desarrollo de una vacuna que confiera protección frente a todas las cepas del virus del dengue.

[0004] Debido a que la erradicación de los mosquitos *Aedes aegypti* parece ser prácticamente imposible, el desarrollo de vacunas eficaces seguras frente a los cuatro serotipos del virus del dengue es una prioridad de la Organización Mundial de la Salud. Sin embargo, está actualmente disponible una vacuna eficaz, no aprobada, contra cualquiera de los cuatro serotipos del virus del dengue. Se ha demostrado que el paso en serie de flavivirus naturales por diversos cultivos celulares, tales como en células primarias de riñón de perro (PDK), produce variantes del virus que han perdido virulencia, retienen la inmunogenicidad y producen síntomas clínicos no adversos.

[0005] En la Mahidol University de Tailandia han desarrollado virus del dengue vivos atenuados de los cuatro serotipos haciendo pasar virus naturales por el cultivo celular. Representan en la actualidad los candidatos más prometedores a vacunas de virus atenuados vivos para inmunizar contra la infección y/o la enfermedad del virus del dengue. Estas vacunas candidatas se han designado mediante una combinación de su serotipo del dengue, la línea celular a través de la cual se pasaron y el número de veces que se pasaron. De esta manera, un virus natural del dengue del serotipo 1 pasado en células PDK 13 veces se designa como virus DEN-1 PDK-13. Las otras vacunas candidatas son DEN-2 PDK-53 (secuencia de nucleótidos, de la SEQ ID NO: 15; secuencia de aminoácidos, SEQ ID NO: 16), DEN-3 PGMK-30/FRhL-3 (treinta pases en las células primarias de riñón de mono verde, seguido por tres pases en células fetales de pulmón de macaco) y DEN-4 PDK-48. Estos cuatro virus candidatos de vacunas se derivaron mediante pases en el cultivo de tejidos de los virus DEN-1 16007, DEN-2 16681 (secuencia de nucleótidos, SEQ ID NO: 13, secuencia de aminoácidos, SEQ ID NO: 14). DEN-3 16562 y DEN-4 1036 parentales naturales, respectivamente.

[0006] Los ensayos clínicos preliminares en seres humanos con estos virus atenuados han indicado que DEN-2 PDK-53 tiene la dosis infecciosa más baja (dosis infecciosa mínima del 50% de 5 unidades de formación de placas o UFP), en seres humanos, es fuertemente inmunógeno y no produce síntomas clínicos inaceptables. Las vacunas de los virus DEN-1 PDK-13, DEN-3 PGMK-30/FRhL-3 y DEN-4 PDK-48 tienen dosis infecciosas mínimas superiores al 50%, de 10.000, 3500, y 150 UFP, respectivamente, en seres humanos. Las mayores dosis infecciosas requeridas para las últimas tres vacunas candidatas aumentan las preocupaciones con respecto a la eficacia relativa de cada componente del serotipo en una vacuna tetravalente de virus del dengue. Aunque solamente se necesitó una única inmunización con el virus DEN-2 PDK-53 o el virus DEN-4 PDK-48 monovalente para conseguir un 100% de seroconversión en sujetos humanos, se necesitó un estímulo de refuerzo para conseguir el mismo índice de seroconversión para los virus DEN-1 PDK-13 y DEN-3 PGMK-30/FRhL-3, que tienen dosis infecciosas más elevadas para los seres humanos.

[0007] El virus DEN-2 PDK-53 de la vacuna candidata, abreviado de ahora en adelante como PDK-53, tiene algunos marcadores biológicos asociados con la atenuación que se pueden medir, entre los que se incluyen la sensibilidad a la temperatura, tamaño pequeño de la placa, replicación decreciente en el cultivo de células C6/36 de mosquito, replicación decreciente en mosquitos intactos, pérdida de neurovirulencia en ratones lactantes e incidencia decreciente de viremia en monos. Los ensayos clínicos de la vacuna PDK-53 candidata han demostrado

su seguridad e inmunogenicidad en seres humanos. Además, la vacuna PDK-53 induce respuestas de memoria en los linfocitos T específicos del virus del dengue en los receptores humanos de las vacunas.

[0008] Excepto para el virus DEN-2 PDK-53, el número y la identidad de las mutaciones genéticas que se acumulan durante los múltiples pases en el cultivo celular y que se asocian con los fenotipos atenuados de las vacunas candidatas son desconocidos. Ni las contribuciones relativas de dichas mutaciones asociadas a la atenuación al mecanismo real de la atenuación, ni el potencial de las mutaciones inversas de invertir cualquiera de las vacunas candidatas al fenotipo biológico virulento del virus del dengue natural se conocen para cualquiera de estas cuatro vacunas candidatas. Resulta crítica una comprensión de los marcadores de la atenuación de una vacuna candidata para la predicción de su estabilidad y seguridad.

[009] De acuerdo con esto, existe una necesidad de virus del dengue avirulentos, aún inmunógenos a utilizar en el desarrollo de vacunas del virus del dengue, para conferir protección contra uno o más serotipos del virus del dengue. Lo que sería ideal es una vacuna que protegiera de manera simultánea a un individuo contra varias cepas virulentas de esta familia potencialmente peligrosa (Flaviviridae) de virus. Por tanto, se necesita particularmente una vacuna tetravalente que se pueda usar para inmunizar a un individuo frente a los cuatro serotipos del dengue. Se han descrito virus quiméricos para uso en vacunas. El documento WO93/06214 describe un virus quimérico para uso en una preparación de vacuna que tiene un genoma que comprende una proteína estructural de un flavivirus y secuencias de ácido nucleico que codifican una proteína no estructural de otro flavivirus. Chambers et al. (1999) J. Virol. Vol. 73, no. 4 pág. 3095-3101, describe que para una quimera de virus de fiebre amarilla/encefalitis japonesa (YF/JE), no se obtuvo un virus viable cuando la región estructural completa derivaba de JE. WO 98/37911 muestra la producción de una quimera de ácido nucleico de YF/JE (prM-E).

CARACTERÍSTICAS DE LA INVENCION

[010] La presente invención se establece en las reivindicaciones que se acompañan. Se describen quimeras de flavivirus inmunógenas, una estructura del virus del dengue 2 para preparar las quimeras de flavivirus y los procedimientos para producir las quimeras de flavivirus. Se proporcionan quimeras de flavivirus inmunógenas, solas o en combinación, en un portador farmacéuticamente aceptable en forma de composiciones inmunógenas para minimizar, inhibir, o inmunizar a individuos frente a la infección mediante uno o más flavivirus o cepas flavivíricas, particularmente, cepas del virus del dengue de los serotipos DEN-1, DEN-2, DEN-3 y DEN-4. Cuando se combinan, se pueden usar quimeras de flavivirus inmunógenas como vacunas multivalentes para conferir protección simultánea frente a la infección por más de una especie o cepa de flavivirus. Preferiblemente, las quimeras de flavivirus se combinan en una composición inmunógena útil como vacuna tetravalente contra los cuatro serotipos conocidos de virus del dengue. La secuencia de ácido nucleico para cada uno de los virus DEN-1, DEN-3 y DEN-4 se puede utilizar como sonda para detectar el virus del dengue en una muestra biológica.

[011] Las quimeras de flavivirus inmunógenas avirulentas descritas en el presente documento contienen genes de las proteínas no estructurales del virus del dengue 2 atenuado, o de uno de sus equivalentes, y uno o más de los genes de las proteínas estructurales o de sus porciones inmunógenas del flavivirus contra el cual se va a conferir inmunogenicidad. Una quimera puede contener el genoma PDK-53 del virus del dengue-2 atenuado como esqueleto viral, y los genes de las proteínas estructurales que codifican la premembrana/membrana, o la envoltura del genoma PDK-53, o combinaciones de los mismos, están sustituidos por los correspondientes genes de proteínas estructurales de un flavivirus para protegerse frente a, por ejemplo, un flavivirus diferente o un serotipo de virus del dengue diferente. La quimera viral resultante presenta las propiedades funcionales del virus del dengue-2 atenuado y, por lo tanto, no es virulento, pero expresa epítomos antigénicos de los productos génicos estructurales y, por lo tanto, es inmunogénica.

[012] Una quimera puede ser una quimera de ácido nucleico que comprende una primera secuencia de nucleótidos que codifica proteínas no estructurales y una proteína de la cápsida (C) de un virus del dengue-2 atenuado, y una segunda secuencia de nucleótidos que codifica una proteína estructural de un segundo flavivirus. El virus del dengue-2 atenuado puede ser la cepa PDK-53 de la vacuna. La proteína estructural puede ser la proteína prM o E de un flavivirus. Entre los ejemplos de los flavivirus de los que se pueden seleccionar la proteína estructural se incluyen, pero sin limitación, virus del dengue-1, virus del dengue-2, virus del dengue-3, virus del dengue-4 o virus del Nilo occidental.

[013] Durante la evaluación del virus quimérico descrito en el presente documento, se descubrió de manera inesperada que la avirulencia de la cepa atenuada del virus PDK-53 es atribuible a la presencia de mutaciones específicas con sustitución de aminoácidos en las proteínas no estructurales y una mutación con sustitución de nucleótidos en la región 5' no codificante. Esta mutación con sustitución de nucleótidos se produce se produce en el tallo de una estructura en horquilla que se conserva en los cuatro serotipos del dengue. En particular, una única mutación en NS1-53, una mutación doble en NS1-S3 y en 5'NC-57, una mutación doble en NS1-53 y en NS3-250, y una mutación triple en NS1-53, en 5'NC-57 y en NS3-250 pueden proporcionar un virus DEN-2 atenuado.

[014] Además, el genoma de cualquier virus del dengue 2 que contiene sustituciones de aminoácidos no conservativas en estos loci se puede usar como estructura de las quimeras avirulentas descritas en el presente

documento. Además, se pueden usar también otros genomas de flavivirus que contienen mutaciones análogas en el mismo loci, tras la alineación de la secuencia de aminoácidos o de la secuencia de nucleótidos y el análisis de la estructura del tallo, como la estructura del esqueleto y se define en el presente documento como equivalente a las mutaciones atenuantes del genoma de PDK-53 del virus del dengue 2.

5

[015] El esqueleto, la región de la quimera que comprende las regiones no codificantes 5' y 3' y la región que codifica las proteínas estructurales, puede contener también mutaciones adicionales que mantienen la estabilidad del fenotipo avirulento y reducen la posibilidad de que el virus avirulento o la quimera puedan revertir hacia el virus natural virulento. Por ejemplo, si se desea, una segunda mutación en el tallo de la estructura en horquilla en la región 5' no codificante proporcionará estabilidad adicional.

10

[016] Estos virus quiméricos pueden comprender sustituciones, deleciones o inserciones de nucleótidos y aminoácidos en sus proteínas estructurales y no estructurales además de las específicamente descritas en el presente documento.

15

[017] En el presente documento se describe un procedimiento para preparar los virus quiméricos usando técnicas recombinantes, mediante la inserción de las sustituciones requeridas en el genoma de la estructura apropiada.

[018] La presente invención proporciona composiciones que comprenden un portador farmacéuticamente aceptable y virus quiméricos atenuados que contienen secuencias de aminoácidos derivadas de otros serotipos del virus del dengue, otras especies de flavivirus, tal como se define en las reivindicaciones. Las secuencias de aminoácidos derivadas de otros serotipos del virus del dengue, otras especies de flavivirus u otras especies estrechamente relacionadas, tales como el virus de la hepatitis C, se pueden expresar en un hospedador, una célula hospedadora o cultivo celular. Las proteínas o polipéptidos que comprenden las secuencias de aminoácidos derivadas de otros serotipos de virus del dengue, otras especies de flavivirus u otras especies estrechamente relacionadas, pueden actuar como inmunógenos y de esta manera, usarse para inducir una respuesta inmunógena contra otros serotipos del virus del dengue, otras especies de flavivirus u otras especies estrechamente relacionadas.

20

25

[019] La presente invención proporciona también composiciones que comprenden un portador farmacéuticamente aceptable, uno o más virus quiméricos atenuados de esta invención y composiciones inmunizantes adicionales, tal como se define en las reivindicaciones. Los ejemplos de dichas composiciones inmunizantes adicionales incluyen, vacunas del virus del dengue, vacunas del virus de la fiebre amarilla, vacunas del virus de la encefalitis transmitida por garrapatas, vacunas del virus de la encefalitis japonesa, vacunas del virus del Nilo Occidental, vacunas del virus de la hepatitis C y cualquier combinación de los mismos. Dichas vacunas pueden ser vacunas de virus atenuados vivos, vacunas de virus muertos, vacunas de subunidades, vacunas de vectores de ADN recombinantes o cualquier combinación de los mismos.

30

35

[020] Una ventaja diferencial de la presente invención es que proporciona mezclas de quimeras de flavivirus atenuados en una composición a utilizar como vacunas con el fin de impartir inmunidad contra diversas especies de flavivirus de manera simultánea.

40

[021] Se describen en el presente documento quimeras de virus que contienen sustituciones de aminoácidos o de nucleótidos que retienen la inmunogenicidad del virus evitando a la vez cualquier efecto patógeno del virus.

45

[022] Se proporcionan quimeras de ácidos nucleicos que comprenden una secuencia de nucleótido de un virus de dengue-2 atenuado y una secuencia de nucleótidos de un segundo flavivirus, en las que la secuencia de nucleótidos del segundo flavivirus dirige la síntesis de antígenos de flavivirus.

50

[023] Un objetivo de la presente invención es proporcionar composiciones de vacunas que comprenden más de una especie de flavivirus, tal como se define en las reivindicaciones.

[024] Se describe un procedimiento para preparar composiciones inmunógenas o vacunas usando técnicas recombinantes mediante la inserción de las sustituciones requeridas en un genoma de flavivirus apropiado.

55

[025] Se describen composiciones y procedimientos para impartir inmunidad frente a más de un flavivirus de manera simultánea.

[026] Se describen sondas y cebadores de ácidos nucleicos para uso en cualquiera de numerosas pruebas genéticas rápidas que son diagnósticas para cada uno de los virus de vacunas de la invención actual. Esto puede comprender ensayos de reacción en cadena de la polimerasa, ensayos de hibridación y otras técnicas de detección de las secuencias de ácidos nucleicos conocidas en la materia. Por ejemplo, se describe un sistema de detección automatizado del ácido nucleico basado en la PCR.

60

65 BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

[027]

La FIGURA 1 muestra esquemáticamente la organización genómica de los virus DEN-2/DEN-1 quiméricos. Las designaciones de las quimeras se basan en las estructuras de los clones infecciosos específicos del virus DEN-2 y en las inserciones de los genes estructurales (C-prM-E) de los virus DEN-1. Se usan en las designaciones letras subrayadas de la estructura y de las inserciones de los virus. D2/1 indica la quimera DEN-2/DEN-1; la primera letra tras el guión es la estructura vírica DEN-2, parental 16681 (P), PDK53-E (E), o PDK53-V (V); la última letra indica los genes estructurales de la cepa 16007 (p) del DEN-1 parental o su vacuna derivada, la cepa PDK-13 (V). La estructura de PDK53-E contiene tres mutaciones de aminoácidos específicas del virus DEN-2 PDK-53 (NS1-53-Asp, NS2A-181-Phe, y NS4A-75-Ala, así como la mutación 5'NC-57 del virus PDK-53. La estructura de PDK53-V contiene estos mismos loci específicos del virus PDK-53 más el locus NS3-250-Val específico del virus PDK-53.

Las FIGURAS 2A y 2B muestran las características de crecimiento de los virus DEN-2/DEN-1 quiméricos en células LLC-MK₂. Las barras punteadas indican el virus DEN-1 16007 y los virus quiméricos que expresan las proteínas estructurales del virus DEN-1 16007. Las barras rayadas indican el virus DEN-1 PDK-13 y los virus quiméricos que expresan las proteínas estructurales del virus PDK-13. Las barras blancas indican los tres virus con la estructura DEN-2 derivados de los clones infecciosos del virus DEN-2 16681 (P48) y las dos variantes (PDK53-E y PDK53-V; E48 y V48, respectivamente). Figura 2A: Diámetros promedio de las placas (\pm SD). Se calcularon los valores de diez placas individuales de cada virus en el día 10 después de la infección. pp: placas de tamaño determinadas con gran precisión menores de 1 mm. Figura 2B: Sensibilidad a la temperatura (*t*_s) y picos de los títulos de los virus quiméricos en el día 8 o 10 después de la infección. Las puntuaciones de *t*_s se basaron en la reducción de los títulos de los virus a 38,7°C frente a aquellos a 37°C (-, +, 2+ y 3+ indican una reducción de los títulos menor de o igual a 60%, 61-90%, 91-99%, >99%, respectivamente, calculada a partir de al menos tres experimentos). Las alturas del gráfico de barras representan el log₁₀ de los títulos de los virus a 37°C. La multiplicidad de la infección (m.o.i.) fue aproximadamente de 0,001 UFP/célula.

La FIGURA 3 muestra las curvas de crecimiento de DEN-1 16007, DEN-1 PDK-13, DEN-2 16681-P48, DEN-2 PDK53-E48, DEN-2 PDK53-V48 y los virus DEN-2/DEN-1 quiméricos en células C6/C36 Se infectaron las células a una m.o.i. aproximada de 0,001 UFP/ml.

FIGURAS 4A-C. Figura 4A: Diámetros promedio de placas \pm SD en milímetros (n=12) de los virus DEN-216681, PDK-53 y 16681/PDK-53 recombinantes a los nueve días después de la infección en células LLC-MK₂. La replicación de los títulos de los picos a los 6-8 días después de la infección de las células LLC-MK₂ fue a una m.o.i. de aproximadamente 0,001 UFP/célula en un único experimento. Se muestran las puntuaciones de sensibilidad a la temperatura (*t*_s) para el crecimiento de los virus a 37°C o 38,7°C en células LLC-MK₂ por encima de los gráficos de barras para la replicación de los títulos de los virus. Puntuaciones de (-), (+/-) y (+) indican menos del 81%, 81-89% y 90-97% de reducción en el título vírico, respectivamente, a 38,7°C. Se determinaron las puntuaciones a los ocho días después de la infección. Figura 4C: Promedio de replicación de los títulos de los virus a los 12 días después de la infección de células C6/36 a una multiplicidad de aproximadamente 0,001 UFP/célula en dos experimentos independientes. Los títulos de los picos individuales se indican mediante líneas verticales en cada gráfico de barras. Las designaciones numéricas de los virus Px y Vx recombinantes (en el que x = loci 5'NC, NS₁, y/o NS₃) indican la genomanipulación de los loci específicos del virus 16681 parental (P en la designación de los virus) en los clones infecciosos específicos del virus PDK-53 o en vacunas de PDK-53 candidatas recíprocas (V en la designación del virus), la genomanipulación de loci específicos del virus en el clon 16681, respectivamente. Se indican los virus análogos en las tres gráficas mediante gráficos de barras de un modelo sólido idéntico o de sombreado de doble patrón. El análogo del virus P5 es el virus V13, lo que supone que el fenotipo vírico se determina predominantemente por los loci 5'NC-57, NS1-53 y NS3-250. Los virus P5 y V13 contienen los loci 5'NC-57-C (16681), NS1-53-Asp (PDK-53) y NS3-250-Val (PDK-53) dentro de los antecedentes genéticos de los virus PDK-53 y 16681, respectivamente.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

[028] La siguiente descripción incluye el mejor modo contemplado actualmente de llevar a cabo la invención. Esta descripción se hace con el objetivo de ilustrar los principios generales de las invenciones y no deberá tomarse en un sentido limitante.

[029] Se describen en el presente documento quimeras de flavivirus inmunógenos, un virus del dengue 2, o estructura equivalente del virus del dengue 2 para preparar los quimeras de flavivirus y los procedimientos para preparar los quimeras de flavivirus. Los quimeras de flavivirus inmunógenos son útiles, solos o en combinación, en un portador farmacéuticamente aceptable como composiciones inmunógenas para minimizar, inhibir o inmunizar individuos frente a una infección por uno o más flavivirus o cepas flavivíricas, particularmente cepas de los serotipos DEN-1, DEN-2, DEN-3 y DEN-4 del virus del dengue. Cuando se combinan, los quimeras de flavivirus inmunógenos se pueden usar como una vacuna multivalente para conferir protección simultánea frente a la infección. Preferiblemente, los virus quiméricos del dengue se combinan en una composición inmunógena útil como vacuna tetravalente contra los cuatro serotipos conocidos del virus del dengue.

[030] Las quimeras de flavivirus inmunógenas descritas en el presente documento son también útiles, en combinación con las cepas avirulentas del virus, en un portador farmacéuticamente aceptable, como composiciones inmunógenas para minimizar, inhibir o inmunizar individuos frente a la infección por múltiples especies patógenas.

5 Por ejemplo, uno o más de las quimeras de flavivirus inmunógenas se pueden combinar con serotipos avirulentos del virus de flavivirus seleccionados para proporcionar una vacuna tetravalente segura y eficaz contra los cuatro serotipos conocidos del virus del dengue. En una realización adicional, las quimeras de flavivirus descritas en el presente documento se pueden combinar con vacunas de virus avirulentos para proporcionar una vacuna segura y eficaz frente a la infección por múltiples especies patógenas.

10

[031] La presente descripción también se refiere a composiciones que comprenden un portador farmacéuticamente aceptable, uno o más virus quiméricos atenuados descritos en el presente documento y composiciones inmunizantes adicionales. Los ejemplos de dichas composiciones inmunizantes adicionales incluyen vacunas del virus del dengue, vacunas de la fiebre amarilla, vacunas de la encefalitis transmitida por garrapatas, 15 vacunas de la encefalitis japonesa, vacunas del virus del Nilo Occidental, vacunas del virus de la hepatitis C y cualquier combinación de las mismas. Dichas vacunas pueden ser vacunas del virus atenuado vivo, vacunas de virus muertos, vacunas de las subunidades, vacunas de vectores de ADN recombinantes o cualquier combinación de las mismas.

20 **[032]** La secuencia de ácidos nucleicos para cada uno de los virus DEN-1, DEN-3 y DEN-4 también se describe para utilizar como sondas para detectar el virus del dengue en una muestra biológica.

[033] Las quimeras descritas en el presente documento pueden comprender la estructura del virus del dengue 2 de un virus del dengue 2 atenuado y adicionalmente secuencias de nucleótidos seleccionadas entre más de un 25 serotipo de virus del dengue, otras especies de flavivirus otras especies estrechamente relacionadas, tales como el virus de la hepatitis C, o cualquiera de sus combinaciones. Se pueden usar estas quimeras para inducir una respuesta inmunógena frente a más de una especie seleccionada entre los serotipos del virus del dengue, especies de flavivirus, otras especies estrechamente relacionadas o cualquiera de sus combinaciones.

30 **[034]** Una quimera de ácidos nucleicos descrita en el presente documento puede comprender una primera secuencia de nucleótidos que codifica proteínas no estructurales de un virus del dengue 2 atenuado, y una segunda secuencia de nucleótidos que codifica una proteína estructural de un segundo flavivirus. El virus del dengue 2 atenuado puede ser una vacuna de la cepa PDK-53. La proteína estructural puede ser la proteína C de un flavivirus, la proteína prM de un flavivirus, la proteína E de un flavivirus, o cualquier combinación de las mismas. Los ejemplos 35 de flavivirus de los que se puede seleccionar la proteína estructural incluyen, pero sin limitación, virus del dengue 1, virus del dengue 2, virus del dengue 3, virus del dengue 4, virus del Nilo occidental, virus de la encefalitis japonesa, virus de la encefalitis de St. Louis, virus de fiebre amarilla, y virus de la encefalitis transmitida por garrapatas. En un aspecto adicional, la proteína estructural se puede seleccionar entre especies no flavivirus que están estrechamente relacionadas con los flavivirus, tales como el virus de la hepatitis C.

40

[035] Los términos “uno”, “unos” y “el” tal como se usa en el presente documento se definen para significar uno o más e incluyen el plural a no ser que el contexto sea inapropiado.

[036] El término “resto” se usa en el presente documento para referirse a un aminoácido (D o L) o un aminoácido 45 mimético que se incorpora en un péptido mediante un enlace amida. De esta forma, el aminoácido puede ser un aminoácido que se produce naturalmente o, a no ser que esté limitado de otra forma, puede comprender los análogos conocidos de aminoácidos naturales que funcionan de una manera similar a los aminoácidos que se producen naturalmente (*es decir*, aminoácidos miméticos). Además, un enlace amida mimético incluye modificaciones en la estructura peptídica bien conocidas por los expertos en la materia.

50

[037] Además, un experto en la técnica reconocerá que las sustituciones, deleciones o adiciones individuales en la secuencia de aminoácidos, o en la secuencia de nucleótidos que codifica los aminoácidos, que altera, añade o elimina un único aminoácido o un pequeño porcentaje de aminoácidos (normalmente menos de un 5%, más normalmente menos de un 1%) en una secuencia codificada son variaciones modificadas conservativamente, en las 55 que las alteraciones dan como resultado la sustitución de un aminoácido con un aminoácido químicamente similar. Son bien conocidas en la técnica las tablas de sustituciones conservativas que proporcionan aminoácidos funcionalmente similares. Los siguientes seis grupos contienen cada uno aminoácidos que son sustituciones conservativas entre sí.

60

- 1) Alanina (A), Serina (S), Treonina (T);
- 2) Ácido aspártico (D), ácido glutámico (E);
- 3) Asparagina (N), Glutamina (Q);
- 4) Arginina (R), Lisina (K);
- 5) Isoleucina (I), Leucina (L), Metionina (K), Valina (V); y
- 6) Fenilalanina (F), Tirosina (Y), Triptófano (W).

65

[038] Tal como se usa en el presente documento, los términos “quimera de virus”, “virus quimérico”, “quimera de flavivirus” y “flavivirus quimérico” significan una construcción infecciosa descrita en el presente documento que comprende una porción de la secuencia de nucleótidos de un virus del dengue 2 y secuencias de nucleótidos adicionales que no son el mismo virus del dengue 2. Las secuencias de nucleótidos adicionales pueden ser 5 secuencias procedentes del virus del dengue 1, virus del dengue 3, virus del dengue 4 o virus del Nilo occidental.

[039] Tal como se usa en el presente documento, “construcción infecciosa” indica un virus, una construcción vírica, una quimera vírica, un ácido nucleico derivado de un virus o cualquiera de sus porciones, que se puede usar para infectar una célula.

10 **[040]** Tal como se usa en el presente documento, “ácido nucleico quimérico” significa una construcción que comprende un ácido nucleico que comprende una porción de la secuencia de nucleótidos de un virus del dengue 2 y adicionalmente la secuencia de nucleótidos que no es del mismo origen que la secuencia de nucleótidos del virus del dengue 2. De manera correspondiente, cualquier flavivirus quimérico o quimera de flavivirus de la descripción se va a reconocer como un ejemplo de un ácido nucleico quimérico.

[041] Las secuencias de nucleótidos del genoma de ARN de los virus y quimeras descritos en el presente documento están enumeradas en las listas de secuencias en términos de ADN.

20 **[042]** A no ser que se defina de otra manera, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado que una persona normalmente experta en la materia a la que pertenece esta invención entiende comúnmente. Aunque se pueden usar otros materiales y procedimientos similares o equivalentes a los descritos en el presente documento en la práctica o ensayo de la presente invención, se describen ahora los procedimientos y materiales preferidos.

25

Quimeras de flavivirus

[043] Los tipos 1-4 de virus del dengue (DEN-1 a DEN-4) son flavivirus patógenos transmitidos por mosquitos. El genoma de los flavivirus contiene una región 5' no codificante (5'-NC), seguida por una región que codifica la proteína de la cápsida (C), seguida por una región que codifica las proteínas de la premembrana/membrana (prM), seguida por una región que codifica la proteína de la envoltura (E), seguida por la región que codifica las proteínas no estructurales (NS1-NS2A-NS2B-NS3-NS4A-NS4B-NS5) y finalmente una región 3' no codificante (3'NC). Las proteínas de la estructura vírica son C, prM y E, y las proteínas no estructurales son NS1-NS5. Las proteínas estructurales y no estructurales se traducen como una única poliproteína y se procesan mediante proteasas 35 celulares y víricas.

[044] Las quimeras de flavivirus descritas en el presente documento son construcciones formadas mediante la fusión de genes de proteínas no estructurales de un tipo, o serotipo, de virus del dengue o especie de virus de las flaviviridae, con genes de proteínas, por ejemplo, genes de proteínas estructurales, de un tipo, o serotipo, diferente del virus del dengue o especie de virus de las flaviviridae. Alternativamente, una quimera de flavivirus puede ser una construcción formada mediante la fusión de genes de proteínas no estructurales de un tipo, o serotipo, de virus del dengue o especie de virus de las flaviviridae, con secuencias de nucleótidos adicionales que dirigen la síntesis de polipéptidos o proteínas seleccionados entre otros serotipos del virus del dengue u otros virus de las flaviviridae.

45 **[045]** Las quimeras de flavivirus inmunógenas avirulentas proporcionadas en el presente documento contienen los genes de las proteínas no estructurales del virus del dengue 2 atenuado, o de uno de sus equivalentes, y uno o más genes de proteínas estructurales, o de sus porciones antigénicas, del flavivirus contra el cual se confiere la inmunogenicidad. Los flavivirus adecuados incluyen, pero no se limitan a los relacionados en la Tabla 1.

50 **[046]** Otros flavivirus adecuados para utilizar en la construcción de las quimeras de flavivirus son DEN-1 16007, DEN-2 16681 (SEQ ID NO: 13; SEQ ID NO: 14), DEN-3 16562 y DEN-4 1036 virulentos naturales y las cepas DEN-1 PDK-13, DEN-2 PDK-53 (SEQ ID NO: 15; SEQ ID NO: 16), DEN-3 PMK-30/FRhL-3 y DEN-4 PDK-48 de las vacunas atenuadas. Se describen en el presente documento flavivirus adecuados adicionales o variantes de los flavivirus indicados anteriormente. En las Tablas 2-5 se muestran las diferencias genéticas entre las parejas de virus DEN-1, 55 DEN-2, DEN-3 y DEN-4 naturales/atenuados junto con los cambios en las secuencias de aminoácidos codificadas por los genomas víricos.

[047] Las listas de secuencias para DEN-2 PDK-53 proporcionadas en el presente documento (SEQ ID NO: 15; SEQ ID NO: 16) corresponden a la variante DEN-2 PDK-53-V, en la que la posición 5270 del nucleótido del genoma está mutada de una A a una T y la posición del aminoácido 1725 de la poliproteína o posición del aminoácido 250 de la proteína NS3 contiene un resto de valina. La variante DEN-2 PDK-53 sin esta mutación en el nucleótido, DEN-2 PDK-53-E, difiere de PDK-53-V solo en esta posición. DEN-2 PDK-53-E tiene una A en la posición del nucleótido 5270 y un glutamato en el aminoácido de la posición 1725 de la poliproteína, la posición del aminoácido 250 de la proteína NS3 (Tabla 3).

65

[048] La DEN-3 16562 descrita en el presente documento corresponde a la variante en la que el nucleótido de la

posición 1521 del genoma es una T y el aminoácido de la posición 476 de la poliproteína o el aminoácido de la posición 196 de la proteína E contienen una leucina. Una segunda variante, presente en cultivos de DEN-3 16562, tiene una T en el nucleótido de la posición 1521 y un aminoácido de la posición 476 de la poliproteína o un aminoácido de la posición 196 de la proteína E contienen una serina (tabla 4).

5

[049] La DEN-4 PDK-48 descrita en el presente documento, corresponde a la variante en la que los nucleótidos de las posiciones en el genoma: 6957 es una T y el aminoácido de la posición 2286 de la poliproteína y el aminoácido de la posición 44 de la proteína NS4B son una fenilalanina, 7546 es una T y el aminoácido de la posición 2366 de la poliproteína y el aminoácido de la posición 240 de la proteína NS4B son una valina, y 7623 es una T y el aminoácido de la posición 2508 de la poliproteína y el aminoácido de la posición 21 de la proteína NS5 son una tirosina (tabla 5).

[050] A lo largo del texto, las designaciones de las quimeras se basan en las estructuras de los clones infecciosos específicos del virus DEN-2 y las inserciones de los genes estructurales (prM-E o C-prM-E) de otros flavivirus. Cada designación comienza con DEN-2 para la estructura del dengue 2, seguida por la cepa en la cual se insertan los genes estructurales. La variante de la estructura particular se refleja en la siguiente letra. La variante particular de la estructura de DEN-2 a partir de la cual se construye la quimera se indica por la letra siguiente colocada después de un guión, parental 16681 (P), PDK53-E (E), o PDK53-V (V); La última letra indica los genes estructurales C-prM-E de la cepa parental (P) o de su vacuna derivada (V) o los genes estructurales prM-E de la cepa parental (P1) o de su vacuna derivada (VI). Por ejemplo, DEN-2/1-VP (SEQ ID NO: 5; SEQ ID NO: 6) indica la quimera que comprende el esqueleto de DEN-2 PDK-53V atenuado que comprende una valina en NS3-250 y los genes de C-prM-E de DEN-1 16007 de tipo salvaje; DEN-2/1-VV (SEQ ID NO: 7; SEQ ID NO: 8) indica el esqueleto de DEN-2 PDK-53V con la cepa de vacuna del dengue 1, DEN-1 PDK-13; DEN-2/1-VP1 (SEQ ID NO: 27; SEQ ID NO: 28) indica el esqueleto de DEN-2PDK-53V y los genes de prM-E de DEN-1 16007 de tipo salvaje; DEN-2/3-VP1 (SEQ ID NO: 9; SEQ ID NO: 10) indica el esqueleto de DEN-2 PDK-53V y los genes de prM-E de DEN-3 16562 de tipo salvaje; DEN-2/4-VP1 (SEQ ID NO: 11; SEQ ID NO: 12) indica el esqueleto de DEN-2 PDK-53V y los genes de prM-E de DEN-4 1036 de tipo salvaje; y DEN-2/WN-PP1 (SEQ ID NO: 17; SEQ ID NO: 18) indica el esqueleto de DEN-2 16681 y los genes de prM-E de NY99 del Nilo occidental. Otras quimeras de la presente invención, indicadas de la misma manera, están claramente definidas en el presente documento por las secuencias dadas a conocer. Por ejemplo, DEN-2/1-PV se define en el presente documento como consistente de la estructura del dengue 2 natural, DEN-2 16681, y los genes C-prM-E de la cepa de la vacuna del dengue 1, DEN-1 PDK-13.

[051] Las quimeras descritas en el presente documento pueden contener el genoma de PDK-53 del virus del dengue 2 atenuado como el esqueleto viral, en el que los genes de proteínas estructurales que codifican las proteínas C, prM y E del genoma de PDK-53, o combinaciones de los mismos, están sustituidos por los correspondientes genes de proteínas estructurales de un flavivirus contra el que protegerse, tal como un flavivirus diferente o una cepa diferente del virus del dengue. Los flavivirus o patógenos de flavivirus recién descubiertos también se pueden incorporar en el esqueleto de DEN-2. Las recombinaciones genéticas con virus relacionados, tales como el virus de la hepatitis C (HCV), también se pueden utilizar para producir las quimeras de este documento. La quimera viral resultante tiene las propiedades funcionales del virus de dengue 2 atenuado y, por lo tanto, es avirulenta, pero expresa epítopos antigénicos de los productos génicos estructurales y, por tanto, es inmunógena.

[052] Se identifican en el presente documento (Tabla 3) nueve mutaciones de nucleótidos entre los genomas del virus DEN-2 16681 natural y dos cepas atenuadas de virus PDK-53. Tres de estas mutaciones son mutaciones silenciosas en el sentido que no dan como resultado la producción de un aminoácido que difiere del aminoácido en la misma posición en el virus natural. La primera mutación es una mutación de nucleótidos C a T (natural a PDK-53) en la posición 57 del nucleótido del genoma (nt 57) en la región 5' no codificante. La segunda mutación es una mutación A a T en la posición 524 del nucleótido del genoma, que codifica la sustitución de aminoácidos de Asp a Val en la región premembrana de la proteína estructural, prM-29.

[053] En las regiones de las proteínas no estructurales se descubrió una mutación Gly a Asp (natural a PDK-53) en la proteína no estructural NS1-53 (posición 2579 del nucleótido del genoma); se descubrió una mutación Leu a Phe (natural a PDK-53) en la proteína no estructural NS2A-181 (posición 4018 del nucleótido del genoma); se descubrió una mutación Glu a Val (natural a PDK-53) en la proteína no estructural NS3-250 (posición 5270 del nucleótido del genoma); se descubrió una mutación Gly a Ala (natural a PDK-53) en la proteína no estructural NS4A-75 (posición 6599 del nucleótido del genoma).

[054] La cepa atenuada del virus PDK-53 tiene un genotipo mixto en el nt 5270 del genoma. Una porción significativa (aproximadamente el 29%) de la población de virus codifica la NS3-250-Glu no mutada que está presente en el virus DEN-2 16681 natural más bien que en la mutación NS3-250-Val. Como ambas variantes genéticas son avirulentas, esta mutación puede no ser necesariamente una quimera avirulenta.

[055] Se descubrió de manera inesperada que la avirulencia de la cepa atenuada del virus PDK-53 se puede atribuir a la presencia de mutaciones específicas en la secuencia de nucleótidos que codifica las proteínas no estructurales en la región 5' no codificante (Ejemplo 5). En particular, una única mutación en NS1-53, una mutación

- doble en NS1-53 y en 5'NC-57, una mutación doble en NS1-53 y en NS3-250 y una mutación triple en NS1-53, en 5'NC-57 y en NS3-250, dan como resultado la atenuación del virus DEN-2. Por tanto, se puede usar el genoma de cualquier virus del dengue 2 que contiene dichas sustituciones de aminoácidos o sustituciones de nucleótidos no conservativas en estos loci como la estructura de las quimeras avirulentas descritas en el presente documento. La estructura puede contener también mutaciones adicionales que mantienen la estabilidad del fenotipo avirulento y que reducen la posibilidad de que el virus o la quimera avirulenta puedan revertir hacia el virus natural virulento. Por ejemplo, si se desea, una segunda mutación en el tallo de la estructura en horquilla en la región 5' no codificante proporcionará una estabilidad adicional al fenotipo avirulento. Las mutaciones en esta región perturban las estructuras secundarias potenciales importantes para la replicación vírica. En particular, las mutaciones en la región 5' no codificante tienen la capacidad de perturbar la función de la cadena de ARN de sentido positivo y la función de la cadena de sentido negativo durante la replicación. Una única mutación es esta estructura de tallo corto (de únicamente 6 restos nucleótidos de longitud) en los virus DEN y de la encefalitis equina de Venezuela que perturban la formación de la estructura de horquilla (Kinney y col., *Virology* 67, 1269-1277, (1993)). Mutaciones adicionales en esta estructura de tallo disminuyen la posibilidad de reversión en este locus, manteniendo a la vez la viabilidad del virus. Además, los genomas de los flavivirus que contienen una estructura de tallo análoga que consiste en secuencias cortas de nucleótidos (tallos consistentes en 6 o más pares de bases en la estructura en horquilla) localizadas en la región 5' no codificante y que tienen una o más mutaciones en la estructura del tallo pueden ser también útiles como la estructura del esqueleto de este documento.
- 20 **[056]** Se pueden conseguir dichas mutaciones mediante mutagénesis dirigida al sitio usando técnicas conocidas por los expertos en la materia. Además, como estructura de esqueleto de la quimera descrita en el presente documento se pueden usar otros genomas de flavivirus que contienen mutaciones análogas en los mismos loci tras la alineación de las secuencias de aminoácidos, y se definen en el presente documento como equivalentes a la del genoma de PDK-53 del dengue 2. Los expertos en la materia deben entender, como se describe en el presente documento, que se conocen bien en la técnica los ensayos de cribado de virulencia, y se pueden usar para distinguir entre estructuras de esqueletos virulentas y avirulentas.

Construcción de quimeras de flavivirus

- 30 **[057]** Se pueden producir las quimeras de flavivirus descritas en el presente documento cortando y empalmado uno o más de los genes de las proteínas estructurales de los flavivirus frente a los cuales se desea la inmunidad en un estructura del genoma del virus del dengue PDK-53, o de su equivalente tal como se ha descrito anteriormente, usando técnicas de genomanipulación recombinante bien conocidas por los expertos en la materia para eliminar el correspondiente gen PDK-53 y sustituirlo por el gen deseado. Alternativamente, al usar las secuencias proporcionadas en el listado de secuencias, se pueden sintetizar las moléculas de ácido nucleico que codifican las proteínas de los flavivirus usando técnicas conocidas de síntesis de ácidos nucleicos e insertarse en un vector apropiado. Se produce de este modo el virus inmunógeno avirulento usando técnicas de genomanipulación recombinante conocidas por los expertos en la materia.
- 40 **[058]** Tal como se ha mencionado anteriormente, el gen que se va a insertar en la estructura codifica una proteína estructural de flavivirus. Preferiblemente, el gen del flavivirus que se va a insertar es un gen que codifica una proteína C, una proteína PrM y/o una proteína E. La secuencia insertada en la estructura del dengue 2 puede codificar las proteínas estructurales PrM y E. La secuencia insertada en la estructura del dengue 2 puede codificar las proteínas estructurales C, prM y E. La estructura del virus del dengue es el genoma del virus del dengue 2 PDK-53 e incluye cualquiera de los genes cortados y empalmados que codifican las proteínas estructurales PrM y E del dengue 1 (DEN-2/1), los genes cortados y empalmados que codifican las proteínas estructurales PrM y E del dengue 3 (DEN-2/3), o los genes cortados y empalmados que codifican las proteínas estructurales PrM y E del dengue 4 (DEN-2/4). El gen cortado y empalmado que codifica la proteína estructural del virus del dengue 3 puede dirigir la síntesis de una proteína E que contiene una leucina en la posición del aminoácido 345.
- 50 **[059]** En una realización particular, la quimera descrita en el presente documento codifica la proteína estructural C del virus del dengue 2 y dirige la síntesis de una proteína C que contiene una serina en la posición del aminoácido 100 y comprende un gen cortado y empalmado que codifica las proteínas estructurales del dengue 4 que dirigen la síntesis de una proteína E que contiene una leucina en la posición del aminoácido 447.
- 55 **[060]** En una realización adicional, la quimera descrita en el presente documento codifica la proteína estructural C del virus del dengue 2 y dirige la síntesis de una proteína C que contiene una serina en la posición del aminoácido 100 y comprende un gen cortado y empalmado que codifica las proteínas estructurales del dengue 4 que dirigen la síntesis de una proteína E que contiene una leucina en la posición del aminoácido 447 y una valina en la posición del aminoácido 364. Las proteínas estructurales descritas en el presente documento pueden estar presentes como la única proteína estructural del flavivirus o en cualquier combinación de proteínas estructurales de flavivirus en una quimera vírica de esta invención.
- 60 **[061]** Las quimeras descritas en el presente documento se modifican genéticamente mediante recombinación de clones de ADNc del genoma de longitud completa derivados del virus de tipo salvaje DEN-2 16681 y de cualquiera de las variantes PDK-53 del virus de dengue 2 (-E o -V (SEQ ID NO: 15)). Las vacunas de PDK-53 sin clonar

- contienen una mezcla de dos variantes de genotipos, designadas en el presente documento como PDK53-E y PDK53-V. La variante PDK53-V contiene las nueve mutaciones de nucleótidos específicas de la vacuna de PDK-53, incluyendo la mutación Glu a Val en la posición del aminoácido NS3-250. La variante PDK53-E contiene ocho de las nueve mutaciones de la vacuna de PDK-53 y la NS-250-Glu del virus 16681 parental. Se construyen clones de
- 5 ADNc infecciosos para ambas variantes y los virus derivados de ambos clones están atenuados en ratones. Los marcadores fenotípicos de la atenuación del virus DEN-2 PDK-53 incluyen un tamaño pequeño de placas, sensibilidad a la temperatura (particularmente en células LLC-MK₂), replicación limitada (particularmente en células C6/36), atenuación en ratones recién nacidos (especialmente, pérdida de neurovirulencia en ratones lactantes) e incidencia decreciente de viremia en monos. Las quimeras que son útiles como vacunas candidatas se construyen
- 10 en los antecedentes genéticos de las dos variantes de DEN-2 PDK-53 que contienen mutaciones en las regiones no estructurales del genoma, incluyendo C a T de 5'NC-57 (16681 a PDK-53) en la región 5' no codificante, así como mutaciones en la secuencia de aminoácidos de las proteínas no estructurales, tales como, por ejemplo, Gly a Asp de NS1-53 y Glu a Val de NS3-250.
- 15 **[062]** Se pueden evaluar los virus quiméricos o ácidos nucleicos quiméricos adecuados que contienen las secuencias de nucleótidos que codifican las proteínas estructurales de otros flavivirus o serotipos del virus del dengue para determinar su utilidad como vacunas cribándolos para los marcadores fenotípicos anteriores de la atenuación que indican avirulencia y cribándolos para la inmunogenicidad. Se pueden evaluar la antigenicidad y la inmunogenicidad usando la reactividad *in vitro* o *in vivo* con anticuerpos de flavivirus o suero inmunoreactivo usando
- 20 procedimientos de cribado rutinarios conocidos por los expertos en la técnica.

Vacunas de flavivirus

- 25 **[063]** Los virus quiméricos y ácidos nucleicos quiméricos preferidos proporcionan virus atenuados vivos útiles como inmunógenos o vacunas. Las quimeras pueden presentar elevada inmunogenicidad y al mismo tiempo no producir efectos patógenos o letales peligrosos.
- 30 **[064]** Hasta ahora, no ha estado disponible una vacuna eficaz contra todas las cepas de virus del dengue. Se han desarrollado vacunas candidatas atenuadas vivas individuales para los cuatro serotipos mediante pases en serie de virus naturales en células primarias de riñón de perro (PDK) u otros tipos de células. Tal como se ha descrito anteriormente, el virus PDK-53 es una útil vacuna candidata del dengue. Sin embargo, una vacuna derivada de PDK-53 proporcionaría únicamente inmunidad contra el serotipo de DEN-2.
- 35 **[065]** Para evitar la posible incidencia de la DHF/DSS en pacientes vacunados contra únicamente un serotipo del virus del dengue, se necesita una vacuna tetravalente que proporcione inmunidad simultánea para los cuatro serotipos del virus. Se puede producir una vacuna tetravalente combinando el PDK-53 del dengue 2 con las quimeras del dengue 2/1, dengue 2/3 y dengue 2/4 descritas anteriormente en un vehículo farmacéutico adecuado para la administración como vacuna multivalente.
- 40 **[066]** Los virus quiméricos o ácidos nucleicos quiméricos descritos en el presente documento pueden comprender los genes estructurales de cualquier virus natural o atenuado en una estructura del virus DEN-2 virulenta o una atenuada. Por ejemplo, la quimera puede expresar los genes de las proteínas estructurales del virus DEN-1 16007 natural o de su vacuna candidata PDK-13 derivada de cualquiera de los antecedentes del DEN-2 PDK-53.
- 45 **[067]** Tal como se describe en el Ejemplo 1, todos los virus DEN-2/1 quiméricos que contienen las proteínas C, prM y E de cualquier virus DEN-1 16007 (quimeras DEN-2/1-EP y VP) o virus PDK-13 (quimeras DEN-2/1-EV y VV) en las estructuras de DEN-2 PDK-53 retienen todos los marcadores de atenuación fenotípicos del virus DEN-2 PDK-53. Los virus quiméricos DEN-2/1 EO y VP, que contienen las proteínas C, prM y E del virus DEN-1 16007 son más estables genéticamente después de pasar por el cultivo celular que en los virus DEN-2/1-EV y VV. La inmunogenicidad de los virus quiméricos que expresan las proteínas estructurales del virus DEN-1 16007 fue mayor en comparación con los títulos de anticuerpos neutralizantes estimulados por el virus de la vacuna PDK-13 y las quimeras que expresan las proteínas estructurales del virus PDK-13. De esta manera, los virus DEN-2/1-EP y VP quiméricos, que expresan los genes estructurales del virus DEN-1 16007 natural dentro del antecedente genético de
- 55 las dos variantes de DEN-2 PDK-53, son potenciales vacunas candidatas (DEN-1) que son superiores a la vacuna candidata PDK-13. Estas dos quimeras se replican bien en células LLC-MK₂ y retienen los marcadores de atenuación asociados con el virus DEN-2 PDK-53, entre los que se incluyen un tamaño pequeño de la placa, sensibilidad a la temperatura, replicación restringida en células de mosquito y la atenuación en ratones. Son al menos tan inmunógenas como el virus DEN-1 16007 natural en ratones.
- 60 **[068]** Otros ejemplos, tales como las quimeras DEN-2/3 y DEN-2/4, en los Ejemplos 2-4, mostraron también que los virus quiméricos que contienen genes de proteínas estructurales procedentes de los virus DEN-3 o DEN-4 naturales contenidas en las estructuras de DEN-2 PDK-53, son vacunas candidatas adecuadas que retienen todos los marcadores fenotípicos de los virus DEN-2 PDK-53 (Tabla 14) proporcionando a la vez inmunogenicidad frente a los virus DEN-3 o DEN-4. La estrategia descrita en el presente documento de usar un antecedente genético que
- 65 contiene los determinantes de la atenuación en regiones no estructurales del genoma que expresa los genes de las

proteínas estructurales de los virus heterólogos ha conducido al desarrollo de vacunas candidatas de flavivirus atenuados vivos que expresan los genes de las proteínas estructurales naturales de óptima inmunogenicidad. De esta manera, se pueden diseñar vacunas candidatas para las variantes inmunógenas de múltiples patógenos flavivíricos.

5
[069] Los virus usados en las quimeras descritas en el presente documento se hacen crecer de forma típica usando técnicas conocidas en la materia. A continuación se llevan a cabo titulaciones en placa de los virus y se cuentan las placas con el fin de evaluar la viabilidad y las características fenotípicas de los cultivos en crecimiento. Los virus naturales se pasan a través de líneas de células cultivadas para derivar los materiales de partida de los
 10 candidatos atenuados.

[070] Se construyeron clones infecciosos quiméricos a partir de varios clones de serotipos del dengue disponibles. Se puede llevar también a cabo, si se desea, la clonación de los fragmentos de ADNc específicos del virus. Los fragmentos de ADNc que contienen los genes de la proteína estructural o de la proteína no estructural se
 15 amplifican mediante la reacción en cadena de la polimerasa-transcriptasa inversa (RT-PCR) a partir del ARN del virus del dengue con diversos cebadores. Los fragmentos amplificados se clonan en los sitios de escisión de otros clones intermedios. Los clones quiméricos intermedios del virus del dengue se secuencian a continuación para verificar la fiabilidad del ADNc específico del virus del dengue insertado.

20 **[071]** Los plásmidos quiméricos con el genoma de longitud completa construidos mediante la inserción de la región del gen de la proteína estructural o de la proteína no estructural de los virus con serotipo del dengue en vectores son obtenibles usando técnicas recombinantes bien conocidas por los expertos en la materia.

Análisis de nucleótidos y de aminoácidos

25 **[072]** Se proporciona la secuencia de nucleótidos de DEN-2 16681 y la correspondiente PDK-53-V en la SEQ ID NO: 13 y la SEQ ID NO: 15, respectivamente. Se proporcionan las secuencias de aminoácidos de DEN-2 16681 y la correspondiente PDK-53-V en la SEQ ID NO: 14 y la SEQ ID NO: 16. Se describe adicionalmente en la Tabla 3 la variante -E de PDK-53, que varía de PDK-53-V en la posición del nucleótido 5270 y en la posición del aminoácido
 30 1725 de la poliproteína. En la Tabla 3 se muestra una comparación de las sustituciones críticas de nucleótidos y aminoácidos que se han descubierto entre la cepa parental y el virus atenuado. Las secuencias de los amplicones del ADNc de DEN-2 se amplificó a partir del ARN genómico vírico de DEN-2 mediante la reacción en cadena de la polimerasa-transcriptasa inversa (RT-PCR).

35 **[073]** A diferencia de PDK-53, que no contiene mutaciones de aminoácidos en la proteína E con respecto al virus del dengue 2 natural, los virus atenuados Mahidol DEN-1, DEN-3 y DEN-4 tienen todas mutaciones de aminoácidos en la proteína E (Tabla 2, 4 y 5). Se observó que el DEN-3 16562 de tipo salvaje descrito en el presente documento comprendía trazas de una variante que comprendía una T en el nucleótido de posición 1521 que dirige la
 40 incorporación de una leucina en la posición 476 de la poliproteína, el residuo de aminoácido en la posición 476 de la proteína E.

[074] Cada uno de los últimos tres virus posee una mutación Glu a Lys (parental a vacuna) en la proteína E, aunque la mutación se localiza en un resto de aminoácido diferente en la proteína E. Esta sustitución produce un
 45 cambio de un aminoácido cargado negativamente a otro cargado positivamente. La sustitución Glu a Lys en la proteína E del virus de la vacuna DEN-4 fue la única mutación presente en la proteína E, mientras que las proteínas E de los virus de la vacuna DEN-1 y DEN 3 tenían cinco y tres mutaciones de aminoácidos, respectivamente.

[075] La mutación NS1-53 en el virus de la vacuna DEN-2 PDK-53 es significativo para el fenotipo atenuado de este virus, debido a que la NS1-53-Gly del virus DEN-2 16681 se conserva en casi todos los flavivirus, incluyendo los
 50 virus transmitidos por garrapatas, secuenciados hasta la fecha. El virus de la vacuna Mahidol DEN-4 contiene también una mutación de aminoácidos en la proteína NS1 en la posición 253. Este locus, que tiene una mutación Gln a His en el virus de la vacuna DEN-4 PDK-48 es Gln en los cuatro serotipos naturales del virus del dengue. Este resto Gln es único en los virus del dengue dentro del género flavivirus. La proteína NS1 es una glicoproteína que se segrega a partir de células infectadas por flavivirus. Está presente sobre la superficie de la célula infectada y
 55 anticuerpos específicos de NS1 están presentes en el suero de los individuos infectados con el virus. Se ha informado de la protección de animales inmunizados con la proteína NS1 o pasivamente con el anticuerpo específico de NS1. La proteína NS1 parece participar en la replicación temprana del ARN vírico.

[076] Las mutaciones que se produjeron en las proteínas NS2A, NS2B, NS4A, y NS4B de las cepas atenuadas
 60 DEN-1, 2, 3 y 4 fueron todas de naturaleza conservativa. Las mutaciones NS4A-75 y NS4A-95 de los virus de las vacunas DEN-2 y DEN-4, respectivamente, se produjeron en sitios de conservación de aminoácidos entre los virus del dengue, pero no entre los flavivirus en general.

[077] La proteína NS3 flavivírica posee al menos dos funciones reconocidas: la proteinasa vírica y la ARN
 65 helicasa/NTPasa. La proteína NS3 de 698 aa (virus DEN 2) de longitud contiene un dominio aminoterminal de la serina proteasa (tríada catalítica NS3-51-His, 75-Asp, 135-Ser) que está seguido por los motivos de la secuencia

para las funciones de la ARN helicasa/NTPasa). Ninguna de las mutaciones en las proteínas NS3 del virus DEN-1, DEN-2, o DEN-3 se produjo con un motivo reconocido. La mutación NS3-510 Tyr a Phe en el virus DEN-1 PDK-13 fue conservativa. Debido a que los virus DEN-2, 3 y 4 naturales contienen Phe en esta posición, es improbable que la mutación Tyr a Phe juegue un papel en la atenuación del virus DEN-1. La mutación NS3-182 Glu a Lys en el virus DEN-1 PDK 13 se produjo en la posición que se conserva como Asp p Glu en la mayor parte de los flavivirus transmitidos por mosquitos y puede jugar algún papel en la atenuación. Esta mutación se localizó 15 residuos de aminoácido en dirección ascendente del motivo de helicasa GAGKT. Tal como se ha señalado en informes anteriores, la NS3-250-Glu en el virus DEN-2 16681 se conserva en todos los flavivirus transmitidos por mosquitos, excepto para el virus de la fiebre amarilla.

10

Procedimiento de administración

[078] Las quimeras víricas descritas en el presente documento se combinan individualmente o junto a un portador farmacéuticamente aceptable o vehículo de administración en forma de un inmunógeno o vacuna para seres humanos o animales. Los términos "portador farmacéuticamente aceptable" o "portador farmacéuticamente aceptable" se usan en el presente documento para indicar cualquier composición o compuesto que incluya, pero sin limitarse a, agua o solución salina, un gel, salvia, disolvente, diluyente, fluido base de pomada, liposoma, micela, micela gigante, y similares, que sea adecuado para el uso en contacto con un tejido de animal vivo o de ser humano sin producir respuestas fisiológicas adversas, y que no interactúa con los otros componentes de la composición de una manera perjudicial.

[079] Las formulaciones inmunógenas o de vacunas pueden presentarse convenientemente en forma de dosificación unitaria UFP vírica y preparada mediante el uso de técnicas farmacéuticas convencionales. Dichas técnicas incluyen la etapa de poner en asociación el ingrediente activo y el(los) vehículo(s) o excipiente(s) farmacéuticos. En general, las formulaciones se preparan poniendo en asociación de manera uniforme e íntima el ingrediente activo con vehículos líquidos. Las formulaciones adecuadas para la administración parenteral incluyen disoluciones acuosas y no acuosas para inyección estéril que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que vuelven la formulación isotónica con la sangre del receptor pretendido, y las suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes suspensores y agentes espesantes. Las formulaciones pueden presentarse en recipientes de dosis unitarias o multidosis, por ejemplo, ampollas y viales herméticos, y pueden almacenarse en estado criocongelado (liofilizado) que requiere únicamente la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo, agua para inyecciones, inmediatamente antes del uso. Se pueden preparar disoluciones y suspensiones para inyecciones extemporáneas a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles comúnmente usados por una persona normalmente experta en la técnica.

35

[080] Las formulaciones de dosificación unitaria preferidas son aquellas que contienen una dosis o unidad, o una de sus fracciones apropiadas del ingrediente administrado. Debe entenderse que además de los ingredientes particularmente mencionados anteriormente, las formulaciones pueden incluir otros agentes comúnmente usados por una persona normalmente experta en la técnica.

40

[081] La composición inmunógena o de vacuna se puede administrar mediante diferentes rutas, tales como oral o parenteral, que incluyen, pero no se limitan a, bucal y sublingual, rectal, parenteral, en aerosol, nasal, intramuscular, subcutánea, intradérmica, y tópica. La composición se puede administrar en diferentes formas, que incluyen, pero no se limitan a, disoluciones, emulsiones y suspensiones, microesferas, partículas, micropartículas, nanopartículas y liposomas. Se espera que se puedan requerir entre aproximadamente 1 y aproximadamente 5 dosis por pauta de inmunización. Las dosis inicial puede variar entre aproximadamente 100 y aproximadamente 50.000 UFP, con un intervalo de dosificación preferido de aproximadamente 500 a aproximadamente 20.000 UFP, un intervalo de dosificación más preferido de entre aproximadamente 1000 a aproximadamente 12.000 UFP y el intervalo de dosificación más preferido de aproximadamente 1000 a aproximadamente 4000 UFP. Las inyecciones de un estímulo de refuerzo pueden variar en la dosificación entre aproximadamente 100 y aproximadamente 20.000 UFP, con un intervalo de dosificación preferido de aproximadamente 500 a aproximadamente 15.000, un intervalo de dosificación más preferido de aproximadamente 500 a aproximadamente 10.000 UFP, y el intervalo de dosificación más preferido de aproximadamente 1000 a aproximadamente 5000 UFP. Por ejemplo, el volumen de administración variará dependiendo de la ruta de administración. Las inyecciones intramusculares variarán en volumen desde aproximadamente 0,1 ml a 1,0 ml.

55

[082] La composición se puede almacenar a temperaturas de entre aproximadamente -100°C a aproximadamente 4°C. La composición también puede almacenarse en un estado liofilizado a diferentes temperaturas incluyendo a temperatura ambiente. La composición se puede esterilizar mediante los medios convencionales que conoce una persona normalmente experta en la técnica. Dichos medios incluyen, pero no se limitan a, filtración. La composición puede combinarse también con agentes bacteriostáticos, tales como timerosal, para inhibir el crecimiento bacteriano.

60

Calendario de administración

65

[083] La composición inmunógena o de vacuna descrita en el presente documento se puede administrar a seres

humanos, especialmente individuos que viajan a regiones en las que está presente el virus del dengue, y también a los habitantes de aquellas regiones. El tiempo óptimo de administración de la composición es aproximadamente de uno a tres meses antes de la infección inicial. Sin embargo, se puede administrar la composición después de la infección inicial para mejorar el progreso de la enfermedad, o después de la infección inicial para tratar la enfermedad.

Adyuvantes

[084] Se puede administrar una variedad de adyuvantes conocidos por una persona normalmente experta en la técnica junto con el virus quimérico en una composición inmunógena o de vacuna. Dichos adyuvantes incluyen, pero no se limitan a, los siguientes polímeros, copolímeros tales como copolímeros de polioxietileno-polioxipropileno, incluyendo copolímeros en bloque, polímero P1005, adyuvante completo de Freund (para animales), adyuvante incompleto de Freund; monooleato de sorbitán, escualeno, adyuvante CRL-8300, alúmina, QS 21, dipéptido de muramilo, motivos de oligonucleótidos CpG y combinaciones de motivos de oligonucleótidos CpG, trehalosa, extractos bacterianos, incluyendo extractos micobacterianos, endotoxinas detoxificadas, lípidos de membrana, o sus combinaciones.

Secuencias de ácidos nucleicos

[085] Las secuencias de los ácidos nucleicos de los virus DEN-1 16007 DEN-1 PDK-13, DEN-2 16681 (SEQ ID NO: 13), DEN-2 PDK-53 (SEQ ID NO:15), DEN-316562, DEN-3 PGMK-30/FRhL-3, DEN-4 1036 y DEN-4 PDK-13 son útiles para diseñar sondas y cebadores de ácidos nucleicos para detectar el virus del dengue en una muestra o espécimen con elevada sensibilidad y especificidad. Se pueden usar sondas o cebadores correspondientes a cada subtipo vírico para detectar la presencia del virus DEN-1, del virus DEN-3 y del virus DEN-4, respectivamente, para detectar la infección del virus del dengue en general en la muestra, para diagnosticar la infección con el virus del dengue, para distinguir entre los diversos subtipos del virus del dengue, para cuantificar la cantidad de virus del dengue en la muestra, o para vigilar el progreso de las terapias usadas para tratar una infección por el virus del dengue. El ácido nucleico y las correspondientes secuencias de aminoácidos son también útiles como herramientas de investigación de laboratorio para estudiar los organismos y las enfermedades y para desarrollar terapias y tratamientos para las enfermedades.

[086] Las sondas de ácidos nucleicos se hibridan selectivamente con moléculas de ácidos nucleicos que codifican los virus DEN-1, DEN-3 y DEN-4 o sus secuencias complementarias. Por "selectiva" o "selectivamente" se entiende una secuencia que no se hibrida con otros ácidos nucleicos para evitar la adecuada detección del virus del dengue. Por tanto, en el diseño de los ácidos nucleicos hibridantes, la selectividad dependerá del resto de componentes presentes en la muestra. El ácido nucleico hibridante debería tener al menos un 70% de complementariedad con el segmento del ácido nucleico con el cual se hibrida. Tal como se usa en el presente documento para describir ácidos nucleicos, el término "hibrida selectivamente" excluye los ácidos nucleicos que se hibridan aleatoriamente de manera ocasional, y de esta manera, tiene el mismo significado que "que se hibridan específicamente". El ácido nucleico que se hibrida selectivamente puede tener al menos un 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 98%, y 99% de complementariedad con el segmento de la secuencia a la cual se hibrida, preferiblemente un 85% o más.

[087] También se describen secuencias, sondas y cebadores que se hibridan selectivamente con el ácido nucleico codificante o la cadena complementaria, u opuesta, del ácido nucleico. La hibridación específica con un ácido nucleico puede tener lugar con pequeñas modificaciones o sustituciones en el ácido nucleico, siempre que se mantenga la capacidad de hibridación funcional específica de especie. Por "sonda" se entiende secuencias de ácidos nucleicos que se pueden utilizar como sondas o cebadores para la hibridación selectiva con secuencias de ácido nucleico complementarias para su detección o amplificación, cuyas sondas pueden variar en longitud de aproximadamente 5 a 100 nucleótidos, o preferiblemente de aproximadamente 10 a 50 nucleótidos, o más preferiblemente aproximadamente 18-24 nucleótidos. Por lo tanto, los términos "sonda" o "sondas", tal como se utilizan en el presente documento, se definen para incluir "cebadores. En el presente documento se describen ácidos nucleicos aislados que se hibridan selectivamente con los ácidos nucleicos específicos de cada especie en condiciones rigurosas y debe tener al menos cinco nucleótidos complementarios a la secuencia de interés tal como se describe en Molecular Cloning: A Laboratory Manual, segunda Ed, Sambrook, Fritsch. y Maniatis, Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, Nueva York, (1989).

[088] Si se utilizan como cebadores, las composiciones incluyen preferiblemente al menos dos moléculas de ácido nucleico que se hibridan con diferentes regiones de la molécula diana con el fin de amplificar una región deseada. Dependiendo de la longitud de la sonda o cebador, la región diana puede variar entre el 70% de bases complementarias y la plena complementariedad y todavía hibridar en condiciones rigurosas. Por ejemplo, con el propósito de detectar la presencia del virus del dengue, el grado de complementariedad entre el ácido nucleico que se hibrida (sonda o cebador) y la secuencia a la que se hibrida es al menos lo suficiente como para distinguir la hibridación con un ácido nucleico de otros organismos.

[089] Las secuencias de ácidos nucleicos que codifican el virus DEN-1, DEN-3 o DEN-4 se pueden insertar en un

vector, tal como un plásmido, y expresarse de forma recombinante en un organismo vivo para producir péptidos y/o polipéptidos recombinantes del virus del dengue.

Procedimientos de detección de ácidos nucleicos

5

[090] En el presente documento se describe una prueba genética rápida que es de diagnóstico para cada uno de los virus de vacuna descritos en el presente documento. Esto mejora los análisis de virus aislados a partir del suero de seres humanos vacunados que desarrollaron una viremia, así como mejora la caracterización de viremia en primates no humanos inmunizados con los virus de vacunas candidatos Mahidol.

10

[091] Un sistema de detección automatizada de secuencias de ácidos nucleicos basado en la PCR desarrollado recientemente es el ensayo TaqMan (Applied Biosystems), que se está utilizando ampliamente en los laboratorios de diagnóstico. El ensayo TaqMan es un ensayo altamente específico y sensible que permite la visualización automatizada en tiempo real y la cuantificación de los amplicones generados por la PCR a partir de una plantilla de ácido nucleico de muestra. El TaqMan puede determinar la presencia o ausencia de una secuencia específica. En este ensayo, se diseñan un cebador directo e inverso para hibridarse en dirección 5' y en dirección 3' del sitio de mutación diana, respectivamente. Una sonda detector específica, que se diseña para tener una temperatura de fusión de aproximadamente 10°C superior más alta que cualquiera de los amplímeros y que contiene la mutación de nucleótidos específica para el virus de la vacuna o su complemento (dependiendo de la cadena de amplicón de RT/PCR que se detecta), constituye la tercera componente cebador de este ensayo.

15

[092] La sonda es un detector u oligonucleótido reportero fluorescente que contiene un colorante reportero en 5' y un colorante de desactivación en 3'. El extremo 5' del nucleótido está unido a uno de un conjunto de diferentes colorantes reporteros fluorescentes, tales como FAM (6-carboxifluoresceína) o TET (tetracloro-6-carboxifluoresceína). En el extremo 3' de la sonda, el colorante de desactivación TAMRA (6-carboxitetrametilrodamina) está unido a través de un enlazador. El colorante de desactivación suprime la fluorescencia del colorante de desactivación en la sonda intacta, donde ambos colorantes están próximos. Si la secuencia diana específica de la sonda está presente en el amplicón de RT/PCR, la sonda se hibridará entre los sitios de los cebadores directo e inverso en el amplicón. Si la sonda se hibrida con la secuencia diana, la actividad de 5'-3' nucleasa de la ADN polimerasa AmpliTaq Gold (Applied Biosystems) escinde la sonda entre el colorante reportero y el colorante de desactivación. La polimerasa no digerirá la sonda libre. Debido a que la polimerasa desplaza la sonda, la polimerización y la amplificación por PCR continúan. Una vez separado del colorante de desactivación, el colorante informador produce una fluorescencia que se mide mediante el Sistema de Detección de Secuencias ABI PRISM. Si la secuencia diana específica de la sonda está presente en el amplicón, el nivel de fluorescencia aumenta con, y se mide automáticamente en, cada ciclo de PCR de amplificación.

20

[093] Una sonda diseñada para detectar específicamente un locus mutado en uno de los genomas virales de vacunas Mahidol contendrá el nucleótido específico de vacuna en el medio de la sonda. Esta sonda dará lugar a fluorescencia detectable en el ensayo TaqMan si la plantilla de ARN viral es específica del virus de vacuna. Sin embargo, las plantillas de ARN genómico del virus DEN de tipo salvaje presentarán una eficacia disminuida de la hibridación de la sonda debido al desapareamiento de un único nucleótido (en el caso de los virus DEN de virus parentales) o posiblemente más de un desapareamiento (como puede tener lugar en otros virus DEN de tipo salvaje) y no darán lugar a una fluorescencia significativa. La ADN polimerasa es más probable que desplace a una sonda con desapareamientos de la plantilla de amplicón de RT/PCR que escinda la sonda con desapareamientos para liberar el colorante reportero (ensayo de discriminación alélica TaqMan, Applied Biosystems).

25

[094] Una estrategia desarrollada más recientemente para las pruebas genéticas de diagnóstico utiliza balizas moleculares (Tyagi y Kramer, Nature Biotechnology 14: 303-308 (1996)). La estrategia de balizas moleculares también utiliza cebadores para la amplificación por RT/PCR de los amplicones, y la detección de una secuencia específica dentro del amplicón por una sonda que contiene los colorantes reportero y de desactivación en los extremos de la sonda. En este ensayo, la sonda forma una estructura de tallo-bucle. El colorante reportero y de desactivación de los extremos 5' y 3', respectivamente, están situados en los extremos de la estructura de tallo corto, lo que lleva al colorante de desactivación a una estrecha yuxtaposición con el colorante reportero. La estructura de tallo se funde durante la etapa de desnaturalización del ensayo de RT/PCR. Si el ARN viral diana contiene la secuencia diana y se amplifica mediante los amplímeros directo e inverso, el bucle abierto de la sonda se hibrida con la secuencia diana durante la etapa de hibridación del ciclo. Cuando la sonda se hibrida con cualquiera de las cadenas de la plantilla de amplicón, los colorantes de desactivación y reportero se separan, y se detecta la fluorescencia del colorante reportero. Este es un ensayo de identificación y cuantificación en tiempo real que es muy similar al del ensayo TaqMan. El ensayo con balizas moleculares emplea colorantes de desactivación y reporteros que difieren de los que se utilizan en el ensayo TaqMan.

30

[095] La presente invención se ilustra adicionalmente por los siguientes ejemplos no limitantes, que no se construyen de ninguna manera como limitaciones impuestas al alcance de la misma. La invención se define por las reivindicaciones adjuntas. La materia sujeto del ejemplo 5 se incluye a efectos comparativos.

35

Ejemplo 1

Preparación de una vacuna quimérica del dengue 1: PDK-53/Dengue 1Cultivos de virus y células

5
 [096] Se dispuso de los virus DEN-1 16007 y DEN-2 16681 naturales procedentes de la colección almacenada en los Centers for Disease Control and Prevention (Atlanta, GA). Se recuperó el virus DEN-1 16007 del suero de un paciente con DHF/DSS en 1964 en Tailandia. Se aisló el virus siguiendo tres pases en células BS-C-1 de riñón de mono verde y un pase en células LLC-MK₂, pasado dos veces en mosquitos *Toxorhynchites amboinensis*, y a
 10 continuación se pasó en células primarias de riñón de perro (PDK) en el Center for Vaccine Development, Mahidol University, Tailandia, para derivar el virus de la vacuna candidata DEN-1 PDK-13 (Yoksan y col., "Dengue virus vaccine development: study on biological markers of uncloned dengue 1-4 viruses serially passaged in primary kidney cells," pp. 35-38, En Arbovirus research in Australia, Proceedings of the Fourth Symposium. CSIRO/QIMR, Brisbane, Australia (1986); Bhamarapavati y Sutee, *Vaccine* 18: 44-47 (2000)). Se usó un único pase en LLC-MK₂
 15 de este virus de vacuna candidata (lote de 10 de marzo de 1989), a no ser que se mencione otra cosa. Tras los pases en el mosquito anteriormente mencionados, se pasó el virus 16007 una vez en células LLC-MK₂ para el uso.

[097] Los virus se hicieron crecer en células LLC-MK₂ y C6/36 en medio esencial mínimo modificado por Dulbecco (DMEM) que contenía penicilina/estreptomicina y suero bovino fetal al 5% (FBS). Se llevaron a cabo
 20 titulaciones de la placa del virus en placas de 6 pocillos de células Vero o LLC-MK₂ confluentes tal como se ha descrito anteriormente (Miller y col., *Am. J. Trop. Med. & Hyg.* 35: 1302-1309 (1986)). Los primeros 4 ml de medio sobrenadante – contenían agarosa SeaKem LE al 1% (FMC BioProducts, Rockland, Maine) en medio nutriente (hidrolizado de lactoalbúmina al 0,165% [Difco Laboratories, Detroit, Mich.], extracto de levadura al 0,033% [Difco], solución salina equilibrada de Earl, 25 mg/l de sulfato de gentamicina [Bio Whittaker, Walkersville, Md.], 1,0 mg/l de
 25 anfotericina B [Fungizone, E. R. Squibb & Sons, Princeton, N.J.], y FBS al 2%) – se añadió después de la adsorción de 200 µl del inóculo del virus durante 1,5 h a 37°C. Tras la incubación a 37°C durante 7 días, se añadieron unos segundos 2 ml de sobrenadante conteniendo 80 µg/ml más de colorante vital de rojo neutro (GIBCO-BRL, Gaithersburg, Md.). se contaron las placas 8 a 11 días después de la infección.

30 Construcción de clones infecciosos D2/1 quiméricos*Vectores pD2-16681-P48, pD2-PDK53-E48, pD2-PDK53-V48*

[098] Se usaron tres vectores DEN-2 para la construcción de los clones D2/1 quiméricos. Estos se modificaron a
 35 partir de los clones DEN-2 infecciosos notificados por Kinney y col. (*Virology* 230: 300-308 (1997)). El clon pD2-16681-P48 se modificó a partir de pD2/IC-30P-A para contener los sitios de clonación Mlul y NgoMIV en las posiciones de los nucleótidos 451 y 2380, respectivamente. Se introdujeron los mismos sitios de clonación en ambos clones específicos del virus DEN-2 PDK-53, pD2/IC-130Vx-4 y -130Vc-K, y los clones modificados se designaron como pD2-PDK53-E48 y pD2-PDK53-V48, respectivamente. Se encontraron dos errores en la clonación en el
 40 pD2/IC-130Vx-4 y -140Vc-K originales en el nt 6665 y en el nt-8840. Estos defectos se corrigieron en pD2-PDK53-E48 y -V48. El sitio de clonación NgoMIV introducido dio como resultado dos mutaciones de nucleótidos (nt 2381 y 2382; TG a CC), que codificaron una sustitución de Val a Ala en E-482. Los cambios de nucleótidos introducidos en el sitio Mlul fueron silenciosos. El sitio Mlul introducido en la unión C/prM se usó para clonar los genes prM-E de los virus heterólogos.

45 pD2/1-PP, -EP, -VP, -PV, -EV, y -VV quiméricos

[099] Se construyeron dos clones DEN-2 intermedios, pD2I-P y pD2I-E, eliminando los fragmentos HpaI (nt-2676) a XbaI (término 3' del ADNc genómico vírico) de pD2-16681-P48 y pD2-PDK53-E48, respectivamente. Estos clones
 50 intermedios se usaron para subclonar fragmentos de ADNc específicos del virus DEN-1. Los fragmentos de ADNc que contenían los genes C-prM-E del virus DEN-1 16007 o PDK-13 se amplificaron mediante la reacción en cadena de la polimerasa – transcriptasa inversa (RT-PCR) a partir de ARN vírico de DEN-1 con los cebadores DEN-Bg1.5NC (5'-TAGAGAGCAGATCTCTG-3' (SEQ ID NO: 31); secuencia conservada en el 5'NCR de los genomas víricos del dengue, secuencia subrayada en un sitio BgIII) y cD1-2394.Ngo:(5'-
 55 TGTGACCATGCCGGCTGCGATGCACTCACCGA-3' (SEQ ID NO: 32); sitio NgoMIV subrayado seguido por la secuencia complementaria próxima al extremo 3' del gen E del virus DEN-1). Los fragmentos amplificados se clonaron en los sitios BgIII-NgoMIV de los clones pD2I-P y pD2I-E intermedios. Los clones pD2/1 quiméricos intermedios se secuenciaron para verificar la fiabilidad del ADNc específico del virus DEN-1 insertado. Los fragmentos escindidos desde los clones pD2/1 intermedios con SstI (que precede al promotor T7) y NgoMIV se
 60 clonaron en los vectores DEN-2 con genoma de longitud completa, pD2-16681-P48, pD2-PDK53-E48, y pD2-PDK53-V48. Se construyeron seis plásmidos pD2/1 quiméricos con genoma de longitud completa insertando la región del gen C-prM-E del virus DEN-1 16007 o PDK-13 en estos tres vectores (FIG. 1). Los plásmidos se designaron pD2/1-XY y sus virus derivados se designaron DEN2/1-XY, en el que X = los antecedentes del clon DEN-2 infeccioso (P = clon 16881 parental, E variante PDKS3-E, V = variante PDK53-V) e Y = inserción C-prM-E
 65 específica del virus DEN-1 (P = cepa 16007 parental, V = Vacuna PDK-13 candidata). La estructura de PDK53-E contiene tres mutaciones de aminoácidos específicas del virus DEN-2 PDK-53 (NS1-53-Asp, NS2A-181-Phe y

NS4A-75-Ala) así como la mutación 5'NC-57 del virus PDK-53. La estructura de PDK53-V contiene estos mismos loci específicos del virus PDK-53 más el locus NS3-250-Cal específico de virus PDK-53 adicional.

Recuperación de virus recombinantes

5 [0100] Todos los plásmidos recombinantes se hicieron crecer en células *Escherichia coli* XL1-Blue. Se transcribió el ARN vírico recombinante y se bloqueó con el m⁷GpppA bloqueado análogo procedente de 200-400 ng de ADNc linealizado con XbaI, y se transfectó en 3-4 x 10⁶ células LLC-MK₂ o BHK-21 mediante electroporación. Las células transfectadas se transfirieron a matraces de 75 cm² en medio DMEM que contenía FBS al 10%. Las proteínas
10 víricas expresadas en las células transfectadas se analizaron mediante el ensayo de inmunofluorescencia indirecta (IFA). Las células infectadas con virus se fijaron en acetona fría con hielo durante 30 min. Se usaron en el ensayo anticuerpos monoclonales 1F1 y 3H5, respectivamente, específicos de los virus DEN-1 y DEN-2, y se detectó la unión con anticuerpo de cabra dirigido contra IgG de ratón marcado con fluoresceína. Se cosecharon los virus después de 8 a 10 días, y a continuación se pasaron en células LLC-MK₂ una vez (DEN-2-16681-P48, DEN-2
15 PDK53-E48 y -V48, DEN-2/1-PP, -EP, y -VP) o dos veces (DEN-2/1-PV, -EV, y -VV) para obtener las siembras de trabajo. Los virus D2/1-EV y -VV se pasaron una tercera vez en células LLC-MK₂ para obtener títulos víricos mayores requeridos para el estímulo o la inmunización de los ratones.

Caracterización de los fenotipos de replicación de virus quiméricos en cultivos celulares

20 [0101] Se midieron los tamaños de las placas 10 días después de la infección en células LLC-MK₂. Se calcularon los diámetros promedio de placa a partir de 10 placas de cada virus. Se llevaron a cabo las curvas de crecimiento vírico en matraces de 75 cm² de células LLC-MK₂ o C6/36 a aproximadamente una multiplicidad de infección (m.o.i.) de 0,001. Tras la adsorción durante 2 h, se añadieron 30 ml de medio DMEM (para células LLC-MK₂) o de medio
25 nutriente sobrenadante (para células C6/36) que contenía FBS al 5% y penicilina/estreptomicina, y se incubaron los cultivos en CO₂ al 5% a 37°C o 29°C, respectivamente. Se cosecharon alícuotas de medio de cultivo a intervalos de 48 h durante 12 días, se ajustaron en FBS al 12,5%, y se almacenaron a -89°C antes de la titulación.

30 [0102] Se ensayó la sensibilidad a la temperatura en células LLC-MK₂. Las células que crecieron en dos conjuntos de matraces de 75 cm² se infectaron e incubaron tal como se ha descrito para el estudio de crecimiento. Un conjunto de cultivos se incubó durante 8 días a 37°C, el otro a 38,7°C. Se calculó la relación del título del virus a 38,7°C frente al título a 37°C. Se designó el virus como sensible a la temperatura si el título del virus a 38,7°C se redujo un 60% o más, con respecto a su título a 37°C.

Secuenciación del ADNc vírico

35 [0103] Se extrajo el ARN vírico de la siembra de virus o usando el kit QIAmp Viral RNA (Qiagen, Valencia, Calif.). Los cebadores específicos del virus DEN-1 se basaron en los datos publicados de la cepa Singapore S275/90 (Fu y col., Virology 88: 953-958 (1992)). Cinco de los 7 fragmentos de ADNc vírico solapante se amplificaron mediante la
40 RT-PCR con el Sistema Titan One-Tube RT-PCR (Roche Molecular Biochemicals, Indianapolis, Ind.). Ambas cadenas de los amplicones de ADNc se secuenciaron directamente. Para la secuenciación del genoma vírico de DEN-1 PDK-13, se extrajo el ARN genómico del molde directamente de un vial de una vacuna DEN-1 PDK-13 candidata (lote de 10 de marzo de 1989). Se determinaron las secuencias 5' y 3' terminales de los genomas víricos de DEN-1 16007 y DEN-1 PDK-13 con el kit 5' RACE (GIBCO BRL) y encolando el ARN genómico con poli(A). Se
45 llevó a cabo la secuenciación automatizada tal como se recomendaba en un secuenciador PRISM 377 (Perkin-Elmer/Applied Biosystems, Foster City, Calif.).

Estudios con ratones

50 [0104] Camadas de crías de ratones ICR blancos exogámicos de un día de edad se inocularon intracranalmente con 5.000 UFP de virus en un volumen de 30 ml. Se observaron diariamente para la parálisis y la muerte, y los ratones supervivientes se pesaron individualmente una vez cada semana durante 5 semanas.

[0105] Se ensayaron respuestas de anticuerpos neutralizantes en ratones ICR de 3 semanas de edad. Se
55 inocularon por vía intraperitoneal con 10⁴ UFP de virus, y se realizó un estímulo de refuerzo con la misma cantidad de virus 3 semanas o 6 semanas después. Los ratones se sangraron 2 días antes del estímulo inicial y 3 semanas después del estímulo inicial.

[0106] El linaje ICR de ratones engendrados de manera endogámica usados anteriormente no es normalmente
60 susceptible de manera fatal al estímulo con el virus DEN-1 natural. Por tanto, para ensayar completamente la capacidad de la quimera vírica DEN-2/1 de inducir una respuesta inmune eficaz, fue necesario utilizar ratones AG-129 endogámicos, que carecen de receptores para el interferón alfa/beta y el interferón gamma (Muller y col., Science 264: 1918-1921 (1994)), ya que se ha encontrado que estos ratones son susceptibles al estímulo intraperitoneal con altas dosis de virus DEN-1 natural, cepa Mochizuki. Por tanto, se inmunizaron ratones AG-129
65 endogámicos de 3,5-4,5 semanas de edad por vía intraperitoneal con 10⁴ UFP de DEN-1 16007 natural, vacuna candidata Mahidol DEN-1 PDK-13, virus DEN-2/1-EP quimérico o virus DEN-2/1-VP quimérico. Estos ratones

inmunizados se estimularon por vía intraperitoneal con una dosis letal de virus DEN-1 Mochizuki.

Ensayos de neutralización

5 **[0107]** Se ensayaron muestras de suero de ratón para los anticuerpos neutralizantes mediante el ensayo de neutralización con reducción de placa dilución de suero (PRNT). Se incubaron sesenta UFP de virus DEN-1 16007 con diluciones en serie 2 veces, de especímenes de suero de ratón inactivados térmicamente (56°C durante 30 min) durante la noche a 4°C. se identificó el título del anticuerpo neutralizante como la dilución en serie más elevada que redujo el número de placas de virus en el ensayo en un 50% o más.

10

Resultados

[0108] Para evaluar el potencial de los clones de ADNc infecciosos derivados de las dos variantes del virus DEN-2 16681 PDK-53 (PDK-53-E y PDK-53-V) para servir como vectores para el desarrollo de la vacuna, los inventores genomanipularon clones de ADNc de DEN-2/DEN-1 quiméricos (D2/1-EP, D2/1-VP, D2/1-EV, y D2/1-VV) que contenían los genes estructurales (C-prM-E) del virus DEN-1 16007 natural o de su vacuna derivada, la cepa PDK-13, dentro de la estructura de estos dos vectores (FIG. 1). Se construyeron también otros dos clones quiméricos, D2/1-PP y D2/1-PV, que contenían los genes estructurales (C-prM-E) del virus DEN-1 16007 o PDK-13 en la estructura del virus DEN-2 16681 natural, para comparación (FIG. 1). Los inventores secuenciaron el ADNc genómico de longitud completa en todos los clones infecciosos. Se incorporó un artefacto de ADNc silencioso en los clones quiméricos en el nt 297 (T a C), Se genomanipuló una mutación silenciosa en el nt 1575 (T a C) en todos los clones quiméricos para eliminar el sitio XbaI natural en el gen E del virus DEN-1.

[0109] Los títulos tras la transfección de las células LLC-MK₂ o BHK-21 fueron de 10⁴ - 10⁶ UFP/ml para los virus quiméricos D2/1-PP, -EP, y -VP que contenían los C-prM-E del virus DEN-1 16007. Estos títulos aumentaron a 10^{6.5}-10^{7.5} después de un único pase en células LLC-MK₂, comparable a los títulos obtenidos para sus virus parentales. Títulos inferiores de 10²-10⁴ UFP/ml se obtuvieron en células transfectadas para los virus DEN-2/1-PV, -EV, y -VV quiméricos que contenían los C-prM-E del virus DEN-1 PDK-13. El virus D2/1-PV alcanzó 10⁶ UFP tras 2 pases en células LLC-MK₂. Mientras que los virus D2/1-EV y -VV alcanzaron los títulos de 10^{3.3} - 10^{5.3} UFP/ml tras dos a tres pases. Las células infectadas con cualquiera de los virus DEN-2/1 quiméricos fueron positivas mediante IFA con el anticuerpo monoclonal 1F1 (específico de la proteína DEN-1E) y negativos con el anticuerpo monoclonal 3H5 (específico de la proteína DEN-2E), indicando que las proteínas DEN-1E apropiadas se expresaron mediante las quimeras. Los genomas víricos DEN-2/1-PP, DEN-2/1-EP, y DEN-2/1-VP se secuenciaron completamente analizando directamente el solapamiento de los fragmentos amplificados mediante la RT-PCR del ARN vírico genómico extraído de las siembras maestras. Los tres genomas tuvieron la secuencia esperada.

Crecimiento de los virus quiméricos en cultivos de células LLC-MK₂ y C6/36

[0110] Todos los virus DEN-2/1 quiméricos produjeron placas más pequeñas, con respecto a la placa de 6,8 ± 0,4 mm del virus DEN-1 16007 natural en células LLC-MK₂ (FIG. 2A). Ambas placas víricas de DEN-2/1-EP (3,1 ± 0,3 mm) y -VP (2,8 ± 0,3 mm) fueron similares en tamaño a las de los virus DEN-1 PDK-13 (2,9 ± 0,3 mm). Los virus DEN-2/1-PV, DEN-2/1-EV, y DEN-2/1-VV que contenían el C-prM-E del virus DEN-1 PDK-13 formaron placas diminutas (1,3 ± 0,3 mm) o como puntitos (<1 mm). El virus DEN-2 16681-P48 produjo 3,5 ± 0,3 mm de placas que fueron similares a las placas del virus DEN-2 16681 natural. Los virus DEN-2 PDK53-V48 formaron placas que fueron más pequeñas y difusas que las del virus DEN-2 PDK53-E48. Las placas de 5,1 ± 0,3-mm del virus DEN-2/1-PP fueron más grandes que las de otros virus quiméricos, pero más pequeñas que las de los virus DEN-1 16007.

[0111] Se ensayaron los virus para la sensibilidad a la temperatura en células LLC-MK₂. Se determinó la sensibilidad a la temperatura en el día 8 o 10 después de la infección tal como se indica en la FIG. 2B. La sensibilidad a la temperatura se basaba en la reducción de los títulos de los virus a 38,7°C de los de a 37°C. La sensibilidad a la temperatura se calculó a partir de las medidas tomadas en al menos 3 experimentos.

[0112] La variante DEN-2 PDK53-V (D2-PDK53-V48) fue más sensible a la temperatura que el virus DEN-2 PDK53-E (D2-PDK53-E48) y el virus DEN-2 16681 (DEN-2-16681-P48) fue algo sensible a la temperatura (70-87% de reducción en el título a 38,7%). Múltiples pruebas de sensibilidad a la temperatura para el virus DEN-2-PDK53-E48 dieron como resultado una reducción en el crecimiento de 83%-97%. El título del virus DEN-1 16007 se redujo es un 40% o menos a 38,7°C convirtiendo al virus en el menos sensible a la temperatura en este estudio. Todos los virus quiméricos fueron sensibles a la temperatura con respecto al virus DEN-1 16007, y fueron al menos tan sensibles a la temperatura como PDK-13.

60

[0113] Todos los virus DEN-1, DEN-2, y D2/1 quiméricos alcanzaron los picos de los títulos entre 8 y 10 días después de la infección en células LLC-MK₂ (FIG. 2B). Los virus derivados de clones DEN-2-16681-P48, DEN-2-PDK53-E48, y DEN-2-PDK53-V48 se replicaron a 10^{7.0} UFP o más, como hicieron los virus DEN-2 16681 y PDK-53. Aunque alcanzando un título del pico similar, el virus DEN-2-PDK53-V48 se replicó más lentamente que el virus DEN-2-PDK53-E48 durante los primeros 4 días después de la infección. Los virus DEN-2/1-PP, DEN-2/1-EP, DEN-

65

2/1-VP, y DEN-2/1-PV quiméricos alcanzaron los títulos de los picos sobre las $10^{6.7}$ UFP/ml, lo que fue comparable de los títulos de los picos de sus virus DEN-1 y DEN-2 parentales. Los virus DEN-2/1-EV y -VV quiméricos, que tuvieron títulos de los picos de $10^{5.6}$ - $10^{5.9}$ UFP o menores en varios experimentos separados, se replicaron menos eficazmente que los otros virus.

5

[0114] Las quimeras específicas del virus PDK-13 dieron como resultado menores títulos de los virus recuperados a partir de las células transfectadas, con respecto a las quimeras específicas del virus 16007. Experiencias previas con las quimeras DEN-2/DEN-1 y DEN-2/DEN-4 indican que los virus quiméricos que presentan la replicación paralizada durante la transfección y desarrollan posteriormente elevados títulos de virus tras el pase en un cultivo celular acumulan a menudo mutaciones inesperadas. Pueden surgir virus de creciente capacidad replicativa a través de la selección de subpoblaciones de variantes de virus, dando como resultado errores de incorporación durante la transcripción *in vitro* del ADNc. Los virus quiméricos que se replicaron bien en células transfectadas fueron genéticamente más estables tras el pase en células LLC-MK₂. Una replicación eficaz con un pase mínimo en cultivos de células de mamíferos puede ser un criterio importante de estabilidad y adecuabilidad genética para un virus de vacuna derivado de un clon infeccioso.

[0115] Se vigilaron las curvas de crecimiento vírico en células C6/36 tras la infección de células C6/36 a una multiplicidad aproximada de 0,001 UFP/ml (FIG. 3), los tres virus con estructura DEN-2, DEN-2-16681-P48, DEN-2-PDK53-E48 y DEN-2-PDK53-V48, se replicaron de igual manera que el virus DEN-2 16681 original y las dos variantes de PDK-53, respectivamente. Ambos virus DEN-2-PDK53-E48 y DEN-2-PDK53-V48 se replicaron aproximadamente 4000 veces menos eficazmente que los virus DEN-2-16681-P48, DEN-1 16007 y PDK-13 en células C6/36. Los virus DEN-1 16007 y PDK-13 se replicaron con títulos elevados a $10^{8.7}$ y $10^{8.4}$, UFP/ml, respectivamente. El virus DEN-2/1-PP quimérico se replicó a $10^{5.2}$ UFP/ml, lo que fue equivalente a los títulos de los picos de las dos variantes DEN-2-PDK53. La replicación de los virus DEN-2/1-EP y DEN-2/1-VP quiméricos fue muy ineficiente en células C6/36. Estos virus alcanzaron títulos de los picos menores de 10^2 UFP/ml.

Neurovirulencia en ratones lactantes

[0116] Grupos de ratones ICR recién nacidos con 1 día de edad (n=16) se inocularon intracranealmente con 5000 UFO de virus. El virus DEN-2 16681 natural fue fatal en un 100% con un tiempo de supervivencia promedio a $14,1 \pm 1,6$ días, mientras que los virus DEN-2-PDK53-E48 y DEN-2-PDK53-V48 derivados de ambos clones fracasaron en matar cualquier ratón ICR. A diferencia del virus DEN-2 16681, que mata normalmente al 50% o más de los ratones estimulados, el virus DEN-1 16007 natural produjo solo una única fatalidad (21 días después del estímulo) en los ratones ICR. El virus DEN-1 PDK-13 no mata ninguno de los ratones ICR. Los ratones ICR infectados con el virus DEN-1 16007 tuvieron pesos corporales promedio significativamente menores ($p < 0,00003$, test de la t de Student), con respecto al grupo control inoculado con diluyente, entre 21-35 días después del estímulo. Todos los grupos de ratones ICR estimulados con cinco virus DEN-2/1 quiméricos (no se ensayó el virus DEN-2/1-VV) tuvieron menores pesos promedio ($p < 0,02$) en comparación con el grupo control, pero sus pesos promedio fueron significativamente mayores ($p < 0,004$) que los del grupo DEN-1 16007 28 días después de la infección. Los pesos corporales promedio de los grupos de ratones ICR estimulados con 10^4 UFP del virus DEN-1 16007 o PDK-13 fueron casi idénticos a aquellos de los ratones ICR estimulados con 5000 UFP del virus DEN-1 16007 entre 7-35 días después del estímulo.

Inmunogenicidad de los virus DEN-2/1 quiméricos en ratones

[0117] Ratones ICR exogámicos: Para ensayar la inmunogenicidad de los virus quiméricos, grupos de ratones ICR de 3 semanas de edad (n=8) se inmunizaron por vía intraperitoneal con 10^4 UFP de virus en el Experimento 1 y el Experimento 2 (Tabla 7). En el Experimento 1, se extrajo sangre de los ratones 20 días después de la inmunización primaria y a continuación se realizó un estímulo de refuerzo 2 días después. La Tabla 7 muestra la inversa de los títulos de PRNT cuyo criterio de valoración es la reducción en el 50% de la placa de las muestras de suero combinadas de cada grupo inmunizado. Se muestra también el intervalo de títulos individuales para los ocho ratones en muchos de los grupos. En ambos experimentos, la inversa del título del suero combinado de los ratones inmunizados con el virus 16007 fue de 80 antes del refuerzo y de 2560 después del refuerzo. En ambos experimentos, los ratones inmunizados con virus DEN-2/1-PP, -EP, o DEN-2/1-VP quiméricos tuvieron un título del suero combinado que fue al menos tan elevado como los de los grupos inmunizados con el virus 16007 antes (inversa de los títulos de 40-160) y después (inversa de los títulos de 2560-5210) del refuerzo. Las respuestas inmunes de los ratones en estos grupos de virus fueron casi equivalentes en el Experimento 1 y el Experimento 2.

[0118] El virus PDK-13 y las tres quimeras que contenían los genes estructurales de PDK-13 indujeron inversas de títulos de PRNT mínimos o bajos de 10-20 frente al virus DEN-1 16007 en los 20 días después de la primera inmunización en el Experimento 1. Se estimuló una inversa de título de PRNT algo mayor de 40 por cada uno de estos virus 41 días después de la inmunización en el Experimento 2. El desarrollo de anticuerpos neutralizantes fue inferior y de menor magnitud tras la inmunización con el virus PDK-13, DEN-2/1-PV, -EV, o -VV que con el virus 16007, DEN-2/1-PP, -EP, o -VP en estos ratones. Un ratón en el grupo DEN-2/1-PV en el Experimento 1 y un ratón en cada uno de los grupos DEN-2/1-EV en ambos experimentos fracasaron en producir un título de PRNT detectable antes del estímulo de refuerzo. Los títulos reforzados fueron también mayores para los grupos PDK-13, DEN-2/1-PV, -EV, y -VV inmunizados en el Experimento 2 (inversa de los títulos combinados de 160-2560) que en el Experimento

1 (inversa de los títulos combinados de 80). Excepto en el grupo DEN-2/1-PV en el Experimento 2, estos títulos reforzados fueron inferiores a los de los títulos de PRNT reforzados inducidos por el virus 16007 natural y los virus DEN-2/1-PP, -EP, y -VP quiméricos que contienen los genes estructurales del virus DEN-1 16007 natural (Tabla 7). El título de PRNT elevado obtenido para el suero combinado de los ratones reforzados con el virus DEN-2/1-PV dio
 5 como resultado que el suero de dos ratones tuviera inversa de los títulos de 2560 y 10.240. Los restantes 6 ratones en este grupo tuvieron una inversa de los títulos de 20 a 640, que fueron similares a las de los títulos individuales de los ratones en los grupos PDK-13, DEN-2/1-EV, y -VV. Los virus PDK-13, DEN-2/1-PV, DEN-2/1-EV, y DEN-2/1-VV parecieron ser menos inmunógenos que los virus 16007, DEN-2/1-PP, -EP, y -VP en estos ratones exogámicos. Las muestras de suero combinadas de los ratones inmunizados con virus DEN-2-16681-P48, DEN-2-PDK-53-E48, o
 10 DEN-2-PDK-53-V48 no contienen anticuerpos neutralizantes cruzados contra el virus DEN-1 16007.

[0119] Ratones AG-129 endogámicos: Para ensayar la inmunogenicidad de los virus quiméricos, grupos de ratones AG-129 endogámicos de 3,5-4,5 semanas de edad se inmunizaron por vía intraperitoneal con 10^4 UFP del virus DEN-1 16007 natural, vacuna candidata de Mahidol DEN-1 PDK-13, DEN-2/1-EP quimérico, o DEN-2/1-VP
 15 quimérico A los 26 días después de la primera inmunización, los sueros combinados de los ratones inmunizados con virus DEN-2/1-EP o DEN-2/1-VP quiméricos tuvieron una inversa de los títulos de anticuerpos neutralizantes con reducción de placa dilución del suero de un 70% (PRNT₇₀) de 80-160. Estos títulos fueron equivalentes (en 2 veces) a la respuesta del anticuerpo neutralizante estimulada por la vacuna candidata DEN-1 PDK-13, pero inferiores del título de 640 estimulado por el virus DEN-1 16007 natural. Los ratones del control inyectados por vía intraperitoneal
 20 con solución salina tamponada con fosfato tuvieron títulos de menos de 10. Todos los ratones se estimularon por vía intraperitoneal con 10^7 UFP de virus DEN-1 virulento natural, cepa Mochizuki, a los 28 días después de la primera inmunización. Todos los once ratones no inmunizados del control murieron en los 21 días (tiempo de supervivencia promedio de $11,5 \pm 4,2$ días [promedio \pm desviación estándar]) tras el estímulo, mientras que todos los ratones inmunizados con el virus DEN-1 (16007, PDK-13, DEN-2/1-EP, DEN-2/1-VP) sobrevivieron al estímulo con el virus
 25 DEN-1 Mochizuki. A los 34 días después del estímulo con DEN-1 Mochizuki, todos los ratones inmunizados con el virus tuvieron los títulos de PRNT₇₀ recíprocos de 1280-2560. Los virus DEN-2/1 y DEN-2/1-VP fueron muy inmunógenos y protectores para los ratones AG-129.

Análisis de las secuencias de nucleótidos de los genomas víricos de DEN-1 16007 y PDK-13

30 **[0120]** Los inventores secuenciaron los genomas del virus DEN-1 16007 natural (número de acceso del GenBank AF180817) y su vacuna derivada de PDK-13 (número de acceso AF180818). Hubo diferencias en 14 nucleótidos y 8 aminoácidos codificados entre los virus 16007 y PDK-13 (Tabla 2). Se produjeron mutaciones silenciosas en las posiciones 1567, 2695, 2782, 7330, y 9445 de nucleótidos del genoma, en los genes E, NS1, NS4B, y NS5. A
 35 diferencia del virus de la vacuna candidata DEN-2 PDK-53 que no tuvo mutaciones de aminoácidos en la proteína E, el virus DEN-1 PDK-13 tuvo cinco mutaciones de aminoácidos en E, que incluían E-130 Val a Ala, E-203 Glu a Lys, E-204 Arg a Lys, E-225 Ser a Leu, y E-447 Met a Val. Las mutaciones de aminoácidos en los genes no estructurales incluyeron NS3-182 Glu a Lys, NS3-510 Tyr a Phe, y NS4A-144 Met a Val. El virus PDK-13, específico de E-447-Val se incorporó en todas las construcciones quiméricas.

Inmunización de monos con virus DEN-2/1 quiméricos

[0121] Se ensayó la inmunogenicidad de los virus DEN-2/1-EP y DEN-2/1-VP en macacos comedores de cangrejos (*Macaca fascicularis*). La inmunización de los monos se llevó a cabo por medio de una inyección subcutánea con 10^6
 45 UFP de virus DEN-2/1-EP o DEN-2/1-VP quimérico. Los sueros obtenidos a partir de los monos inmunizados se analizaron para determinar la presencia de viremia mediante ensayo directo de la placa de alícuotas de suero en monocapas de células LLC-MK₂ mantenidas en placas de 6 pocillos en un sobrenadante de agarosa, y mediante inoculación de alícuotas de suero en cultivos de células LLC-MK₂ mantenidas en medio líquido. No se identificaron virus infecciosos en ninguno de los sueros de mono mediante cualquiera de estos dos procedimientos de ensayo
 50 clásicos. Mediante estos dos ensayos de virus, no hubo viremia detectable tras la inmunización con cualquier virus DEN-2/1-EP o DEN-2/1-VP quimérico. Los sueros de los monos se ensayaron para los anticuerpos neutralizantes específicos del virus DEN-1. A los 30 días después de la inmunización primaria, los sueros de tres monos individuales inmunizados con virus DEN-2/1-EP quimérico tuvieron títulos de anticuerpos neutralizantes con reducción de la placa y dilución en suero del 50% (PRNT₅₀) de 80, 160 y 1280. Los sueros de tres monos
 55 individuales inmunizados con DEN-2/1-VP quimérico tuvieron títulos de PRNT₅₀ de 160, 160 y 640. Los monos inyectados con diluyente como control para el experimento tuvieron títulos de PRNT₅₀ recíprocos de menos de 10, tal como hicieron todos los monos justo antes de la inmunización. Los virus DEN-2/1-EP y -VP estimularon los anticuerpos neutralizantes específicos del virus DEN-1 en primates no humanos.

Ejemplo 2

Construcción de clones infecciosos de DN-2/3 quiméricos

[0122] Se usó una estrategia de ligadura *in vitro* para los clones infecciosos DEN-2/3 con genoma de longitud
 65 completa.

(i) Clones intermedios DEN-2/3 del extremo 5': pD2I/D3-P1-Asc y pD2I/D3-E1-Asc

[0123] Se usaron los clones intermedios DEN-2, pD2I-P y pD2I-E para subclonar el fragmento de ADNc específico del virus DEN-3 16562. El fragmento de ADNc que contenía los genes prM-E del virus DEN-3 16562 natural se amplió mediante reacción en cadena de la polimerasa – transcripción inversa (RT-PCR) a partir del ARN vírico de DEN-3 con cebadores D3-435.Mlu:(5'-TGCTGGCCACTTAACCTACGCGTGATGGAGAGCCGCGCA-3' (SEQ ID NO: 33); sitio Mlu subrayado seguido por la secuencia del virus DEN-3 próxima al extremo 5' del gen prM) y cD3-2394.Ngo: (5'-TGTAATGATGCCGCGCGATGCATGAAAATGA-3' (SEQ ID NO: 34); sitio NgoMIV subrayado seguido por la secuencia complementaria próxima al extremo 3' del gen E del virus DEN-3. El sitio Mlu contenía una mutación silenciosa para el virus DEN-2 en el aminoácido prM-5-Thr. Esta posición es Ser en el virus DEN-3), pero Thr en el virus DEN-2/3 quimérico. El sitio NgoMIV dio como resultado una sustitución Val a Ala en E-482 del virus DEN-2, y una sustitución Ile a Ala en E-480 del virus DEN-3. Se clonó el fragmento amplificado en los sitios Mlu-NgoMTV de los clones pD2I-P y pD2I-E intermedios. Se introdujo un sitio de restricción Ascl en la dirección 3' del sitio NgoMIV mediante mutagénesis dirigida al sitio para facilitar la ligadura *in vitro*. Este único sitio Ascl estaba solo 16 nts en la dirección 3' desde el sitio NgoMIV y se escindió antes de la ligadura *in vitro* de los clones DEN-2/3 de longitud completa. Se introdujo una mutación adicional en nt 1970 (A a T) que cambió el aminoácido E-345 desde His a Leu, para permitir la desviación de los virus quiméricos viables en células LLC-MR₂, tal como se explica a continuación. Estos clones DEN-2/3 quiméricos intermedios, pD2I/D3-P-Asc y pD2I/D3-E-Asc, se secuenciaron para verificar la fiabilidad del ADNc específico del virus DEN-3 insertado. Se incorporó una mutación silenciosa en nt 552 (C a T) en ambos clones quiméricos intermedios.

(ii) Clones intermedios DEN-2 del extremo 3': pD2-Pm^Δb-Asc, pD2-Em^Δb-Asc, y pD2-Vm^Δb-Asc

[0124] Se obtuvieron los clones DEN-2 intermedios que contenían la secuencia de ADNc específica del virus DEN-2 truncado procedente de nt 2203-10723 (extremo 3') del virus DEN-2 16681, PDK53-E, o PDK-53-V mediante delección del extremo 5' (que incluye la secuencia del promotor T7 y los nt 1-2202 de DEN-2) del ADNc específico del virus en los clones de longitud completa, pD2-16681-P48, pD2-PDK53-E48, y pD2-PDK53-V48, respectivamente. Se introdujo también un sitio Ascl en el nt 2358 (22 nts en la dirección 5' del sitio NgoMIV) para facilitar la ligadura *in vitro*. Este sitio Ascl se escindió antes de llevar a cabo la ligadura *in vitro* del genoma de longitud completa, de los clones infecciosos DEN-2/3 quiméricos.

(iii) ADNc de DEN-2/3 quimérico de longitud completa: DEN-2/3-PP1, DEN-2/3-EP1, y DEN-2/3-VP1

[0125] Se digirieron mediante Ascl de tres a diez mg de los clones pD2I/D3 del extremo 5' y D2 del extremo 3' intermedios, se trataron con fosfatasa de intestino de ternero (CIP), y a continuación se digirieron con NgoMIV. Los fragmentos pequeños Ascl-NgoMIV escindidos se eliminaron haciendo pasar el ADN digerido a través de columnas giratorias de purificación mediante la PCR Qiagen. Los extremos 5' y 3' grandes, se linealizaron, y a continuación se ligaron los clones intermedios juntos (5' : 3' = relación molar 1:3) para obtener el genoma de longitud completa el DEN-2/3-PP1 (pD2I/D3-P1-Asc ligado con pD2- Pm^Δb-Asc), DEN-2/3-EP1 (pD2I/D3-E1-Asc ligado con pD2-Em^Δb-Asc), y DEN-2/3-VP1 (pD2I/D3- E1-Asc ligado con pD2-Vm^Δb-Asc). Estos ADN ligados se cortaron a continuación con XbaI para producir el extremo 3' linealizado del ADNc vírico requerido para la transcripción del ARN vírico recombinante.

Recuperación de los virus DEN-2/3 quiméricos

[0126] Se transcribió el ARN vírico recombinante a partir de ADNc linealizado con XbaI y se bloqueó con el m⁷GpppA análogo bloqueado. Se transfectaron células LLC-MK₂ o BHK-21 (3- 5x10⁶ células) mediante electroporación tal como se describe por Kinney y col. (J. Virol 230: 300-308 (1997)). Las células transfectadas se transfirieron a matraces de 75 cm² en medio DMEM que contenía FBS al 10%. Las proteínas expresadas en las células transfectadas se analizaron mediante ensayo de inmunofluorescencia indirecta (IFA). Las células infectadas con virus se fijaron en acetona fría en hielo durante 30 min. Se usaron los anticuerpos monoclonales 8A1 y 3H5 específicos del virus DEN-3 y DEN-2, respectivamente, en el ensayo, y se detectó la unión con anticuerpo de cabra dirigido contra IgG de ratón marcado con fluoresceína. Se cosecharon los virus después de 5 a 11 días, y a continuación se pasaron en células LLC-MK₂ una vez para obtener siembras de trabajo. Los genomas víricos extraídos de estas siembras se secuenciaron para confirmar los genotipos de los virus de la progenie. Una estrategia temprana usando clones intermedios D2I/D3 del extremo 5' que contenían los genes prM-E de DEN-3 16562 auténtico dieron como resultado mutaciones en diversas posiciones diferentes en los genomas de los virus recuperados de las células LLC-MK₂ o BHK-21 transfectadas y pasados una vez en células LLC-MK₂. Una mutación en el nt 1970 de A a T, que cambió el aminoácido E-345 de His a Leu, se encontró en siete de los nueve virus recombinantes recuperados de manera independiente. Fue evidente que los virus quiméricos DEN-2/3 originales eran inestables en células LLC-MK₂ y/o BHK-21. La mutación individual en E-345 fue la única mutación que se produjo en los genomas de los tres virus recuperados, indicando que esta mutación puede ayudar a estabilizar los virus en el cultivo. Los inventores introdujeron esta mutación en todos los clones DEN-2/3 infecciosos y los virus recombinantes recuperados de dichos clones mutagenizados probaron ser estables en cultivo celular.

Ejemplo 3

Construcción de clones infecciosos DEN-2/4 quiméricosVectores pD2-16681-P48, pD2-PDK53-E48, pD2-PDK53-V48

5
 [0127] Los tres vectores de la estructura de DEN-2 usados para la construcción de los clones DEN-2/4 quiméricos se modificaron tal como se ha descrito anteriormente. Se ha informado anteriormente de los clones infecciosos DEN-2 en Kinney y col., 1997. Se modificó el clon pD2-16681-P48 a partir de pD2/IC-30P-A para contener los sitios de clonación Mlul y NgoMIV en las posiciones 451 y 2380 de los nucleótidos, respectivamente. Se introdujeron los mismos sitios de clonación en los clones específicos del virus DEN-2 PDK-53, pD2/IC-130Vx-4 y -130Vc-K, y los clones modificados se designaron como pD2-PDK53-E48 y pD2-PDK53-V48, respectivamente. Se encontraron dos errores en la clonación en los nucleótidos nt 6665 y nt 8840 de los pD2/IC-130Vx-4 y -130Vc-K originales. Estos defectos se corrigieron en pD2-PDK53-E48 y -V48. El sitio de clonación NgoMIV introducido dio como resultado dos mutaciones de nucleótidos (nt 2381 y 2382); TG a CC) que codificaban una sustitución Val a Ala en E-482 del virus DEN-2. Los cambios de nucleótidos introducidos en el sitio Mlul fueron silenciosos para el virus DEN-2 y los virus DEN-2/4 quiméricos. Se usaron el sitio Mlul (próximo a la unión C/prM) y el sitio NgoMIV (cercano a la unión E/NS1) para clonar los genes prM-E de los virus heterólogos.

pDEN-2/4-PP1, -EP1, y -VP1 quiméricos

20
 [0128] Se construyeron dos clones DEN-2 intermedios, pD2I-P y pD2I-E, eliminando los fragmentos HpaI (nt 2676) y XbaI (término 3' del ADNc genómico vírico) de pD2-16681-P48 y pD2-PDK53-E48, respectivamente. Estos clones intermedios se usaron para subclonar los fragmentos de ADNc específicos del virus DEN-4 1036. El fragmento de ADNc que contenía los genes prM-E del virus DEN-4 1036 se amplificaron mediante reacción en cadena de la polimerasa – transcriptasa inversa (RT-PCR) a partir del ARN vírico de DEN-4 con los cebadores D4-453Mlu: (5'-GGCGTTTCACTTGTC AACGCGTGATGGCGAACCCTCA-3' (SEQ ID NO: 35); sitio Mlul subrayado seguido por la secuencia próxima al extremo 5' del genoma vírico de DEN-4 1036 y cD4-2394.Ngo: (5'-AGTGATTCCGCCGCGCAGCTATGCACGTCATAGCCAT-3' (SEQ ID NO: 36); sitio NgoMIV subrayado seguido por la secuencia complementaria próxima al extremo 3' del gen E del virus DEN-4). Se clonaron los fragmentos 30 amplificados en los sitios Mlul-NgoMIV de los clones pD2I-P y pD2I-E intermedios. Se secuenciaron los clones DEN-2/4 quiméricos intermedios para verificar la fiabilidad del ADNc específico del virus DEN-4 insertado. Se incorporó una mutación silenciosa en el nt 1401 (A a G) en ambos clones intermedios. Los fragmentos escindidos de los clones DEN-2/IC-P48, -VE48, y -VV48 con NgoMIV y ScalI (en la dirección 3' de la secuencia del ADNc de DEN-2 en estos plásmidos) se clonaron en los clones intermedios D2/4 quiméricos en NgoMIV/Scalcut para obtener los clones 35 D2/4-PP, -EP, y -VP quiméricos de longitud completa. Sin embargo, el ARN transcrito de estos clones quiméricos solo produjo virus quiméricos DEN-2/4 viables en células c6/36 transfectadas, pero no en células LLC-MK₂ transfectadas. Tras pasar los virus quiméricos en células C6/36 una vez más para obtener títulos mayores, se pasaron estos virus en células LLC-MK₂ cinco veces para obtener virus DEN-2/4 quiméricos estables que se replicaron eficazmente en células LLC-MK₂. Los títulos de estas siembras de virus aumentaron desde 200 IFP/ml en el primer pase de células LLC-MK₂ a más de 10⁶ UFP/ml en el quinto pase de células LLC-MK₂.

[0129] Se secuenciaron los genomas de los virus del primer, segundo, tercer y quinto pases de células LLC-MK₂ de los virus DEN-2/4-PP, se identificaron cuatro mutaciones, C-100 (Arg a Ser), específica del virus DEN-2, E-364 (mezcla de Ala a Ala/Val), específica del virus DEN-4, E447 (Met a Leu), específica del virus DEN-4 y NS4B-239 (Ile a Leu) específica del virus DEN-2 (posiciones de aminoácidos basadas en las secuencias del virus DEN-2/4 quiméricas). Se introdujeron las tres mutaciones localizadas en los genes estructurales (C y E) en los clones de ADNc infecciosos de DEN-2/4-PP, -EP, y -VP para obtener los clones DEN-2/4-PP1, -EP1, y -VP1, respectivamente. Los tres clones DEN-2/4 quiméricos produjeron virus quiméricos viables, de elevada titulación en células LLC-MK₂ inmediatamente después de la transfección indicando que estas tres mutaciones ayudaron a los virus a replicarse en células LLC-MK₂. Los clones DEN-2/4 quiméricos se mutagenizaron también para contener diferentes combinaciones de las cuatro mutaciones para determinar qué mutaciones son necesarias para la eficacia de la replicación de los virus DEN-2/4 quiméricos en células LLC-MK₂. La mutación de DEN-4 E-447 (Met a Leu) sola o junto con la mutación DEN-4 E-364, en combinación con la mutación de DEN-2 C-100 (Arg a Ser) fue adecuada para permitir la derivación del virus DEN-2/4 en células LLC-MK₂.

Recuperación de los virus recombinantes

[0130] Se hicieron crecer los plásmidos recombinantes pD2/4-PP1, -EP1, y -VP1 en células *Escherichia coli* XL1-Blue. Se transcribió el ARN vírico recombinante y se bloqueó con el m⁷GpppA análogo bloqueado procedente de 200-400 ng de ADNc linealizado con XbaI, y se transfectó en 3-5.10⁶ células LLC-MK₂. Las células transfectadas se transfirieron a matraces de 75 cm² con medio DMEM que contenía FBS al 10%. Se analizaron las proteínas víricas expresadas en las células transfectadas mediante el ensayo de inmunofluorescencia indirecta (IFA). Las células infectadas con virus se fijaron en acetona fría en hielo durante 30 min. Se usaron anticuerpos monoclonales 1H10 y 3H5 específicos del virus DEN-2, respectivamente, en el ensayo, y se detectó la unión con anticuerpo de cabra dirigido contra IgG de ratón marcado con fluoresceína. Se cosecharon los virus después de 8 a 10 días, y a continuación se pasaron en células LLC-MK₂ una vez para obtener las siembras de trabajo. Se secuenciaron

completamente los genomas de estas tres siembras de trabajo, y todos los genomas víricos DEN-2/4 quiméricos contenían las secuencias esperadas. Se proporcionan en el presente documento, en la SEQ ID NO: 11 y la SEQ ID NO: 12, respectivamente los nucleótidos y las secuencias de aminoácidos de la quimera DEN 2/4.

5 Ejemplo 4

Caracterización de los virus quiméricos DEN-2/3 y DEN-2/4

[0131] Los virus DEN-2/3 y DEN-2/4 quiméricos infecciosos, viables, que expresan la región del gen prM/E del virus DEN-3 16562 natural o de DEN-4 1036 natural, respectivamente, expresaron de manera apropiada los epítomos de la proteína de la envoltura (E) específicos del virus DEN-3 o DEN-4, tal como se analizó mediante inmunofluorescencia indirecta de las células LLC-MK₂ infectadas con el virus con anticuerpos monoclonales dirigidos contra E específicos del virus. Estos virus quiméricos, así como los virus DEN-2/1 quiméricos, expresaron también los epítomos de neutralización apropiados específicos del serotipo DEN cuando se ensayaron frente a fluidos ascíticos polivalentes de ratón normalizados o anticuerpos monoclonales en ensayos de neutralización con reducción de placa dilución en suero (Tabla 8). Los virus DEN-2/1-EP, DEN-2/3-EP1, y DEN-2/4-EP1 quiméricos se neutralizaron mediante estos anticuerpos normalizados específicos del virus DEN a títulos de PRNT₅₀ recíprocos que fueron al menos tan elevados como los que se produjeron para los virus DEN-1, DEN-3, y DEN-4 naturales, respectivamente (Tabla 8). Estos datos de neutralización indicaron que los virus DEN-2/1, DEN-2/3, y DEN-2/4 expresaron epítomos de neutralización apropiados específicos del serotipo DEN de los virus DEN-1, DEN-3, y DEN-4, respectivamente.

Replicación en células LLC-MK₂

[0132] Se controló la replicación y la sensibilidad a la temperatura de las quimeras DEN-2/3 en células LLC-MK₂ como la replicación y la sensibilidad a la temperatura de las quimeras de DEN-2/1 se examinaron en el Ejemplo 1. Los virus DEN-2/3-PP1, -EP1, y -VP1 y los virus DEN-2/4-PP1, -EP1, y -VP1 quiméricos, que expresaban la región del gen prM/E del virus DEN-3 16562 o del virus DEN-41036 en el antecedente genético de DEN-2 16681 (-PP1), variante DEN-2 PDK-53-E (-EP1), o la variante DEN-2 PDK-53-V (-VP1), respectivamente, se replicaron para dar títulos elevados de los picos de al menos 10^{6.3} UFP/ml en células LLC-MK₂. Tal como se define en términos de la reducción de títulos de virus a 38,7°C frente a los 37°C (-, +, 2+, 3+ indica la reducción del título de menos de o igual a 60%, 61-90%, 91-99%, >99%, respectivamente, calculada a partir de al menos 3 experimentos). Los virus DEN-2/3-PP1 y DEN-2/4-PP1 quiméricos presentaron tanto sensibilidad a temperaturas límite (DEN-2/3-PP1) como sin sensibilidad a la temperatura (DEN-2/4-PP1). Los virus DEN-2/3-EP1 y -VP1 quiméricos, así como los virus DEN-2/4-EP1 y -VP1 quiméricos, todos los cuales se construyeron en el antecedente genético de la variante DEN-2 PD-53-E o -V, retuvieron los fenotipos sensibles a la temperatura que presentaron los virus de las dos variantes (virus DEN-2-PDK53-E48 y -V48, respectivamente). Las quimeras construidas en el antecedente de la variante PDK-53-V presentaron un mayor grado de sensibilidad a la temperatura que las construidas en el antecedente de la variante PDK-53-E.

40

Tamaños de placa en células LLC-MK₂

[0133] El tamaño de placa resultante de la inoculación de células LLC-MK₂ colocadas en un sobrenadante de agarosa, se usaron como marcador biológico para determinar la atenuación tal como se describe en el Ejemplo 1, se examinaron para los virus DEN-2/3 y DEN-2/4 quiméricos. El tamaño de placa promedio en mm sigue a cada virus o quimera entre paréntesis: DEN-3-16562 (6,6), DEN-2/3-PP1 (5,4), DEN-2/3-EP1 (4,5), DEN-2/3-VP1 (2,3), DEN-4-1036 (8,6), DEN-2/4-PP1 (3), DEN-2/4-EP1 (1,5), DEN-2/4-VP1 (1,2), DEN-2-16681-P48 (4,2), DEN-2-PDK53-E48 (2,5) y DEN-2-PDK-53-V48 (1,8).

[0134] Los tamaños de las placas de los virus DEN-2/3-PP1 y DEN-2/4-PP1 presentaron diámetros de placa promedios que fueron más grandes que los de los virus DEN-2 16681 o PDK-53 (tal como se describe en el Ejemplo 1), pero más pequeños que los de los virus DEN-3 16562 y DEN-4 1036 naturales, respectivamente. Esto indica que los genes estructurales procedentes de los virus DEN-3 y DEN-4 donantes y de la cápsida y/o las regiones de los genes no estructurales en el antecedente genético del virus DEN-2 16681 receptor, afectaron ambos el tamaño de la placa. Los virus DEN-2/3-EP1 y -VP1 y DEN-2/4-EP1 y -VP1 quiméricos presentaron reducciones significativas en el tamaño de la placa, con respecto a los virus DEN-3 16562 y DEN-4 1036 naturales, respectivamente. El efecto específico del antecedente de DEN-2 PDK-53 sobre el tamaño de la placa puede ser el resultado de la interacción sinérgica de las mutaciones en los loci NS1-53 y NS3-250 del virus DEN-2 PDK-53. Consiguientemente, las quimeras -VP1 presentaron mayores reducciones en el tamaño de la placa de los que lo hicieron las quimeras -EP1. Los virus DEN-2/1, DEN-2/3, y DEN-2/4 quiméricos construidos en el antecedente genético del virus de la vacuna candidata DEN-2 PDK-53, retuvieron el fenotipo del tamaño de placa decreciente que presentó el virus DEN-2 PDK-53

Replicación en células C6/36

65

[0135] Se usó la capacidad de los virus para replicarse en un cultivo de células C6/36 de mosquito como marcador

biológico para determinar la atenuación tal como se ha descrito en el Ejemplo 1, se examinó también la de los virus DEN-2/3 y DEN-2/4 quiméricos. Los títulos de los picos promedio en unidades de Log₁₀ de UFP/ml siguen a cada virus o quimera entre paréntesis; D3-16562 (7,3), DEN-2/3-PP1 (7,6), DEN-2/3-EP1 (5,2), DEN-2/3-VP1 (5,7), D4-1036 (8,7), DEN-2/4-PP1 (7,8), DEN-2/4-EP1 (4,5), DEN-2/4-VP1 (4,4), DEN-2-16681-P48 (8,3), DEN-2-PDK53-E48 (5,4) y DEN-2-PDK-53-V48 (5).

[0136] Ambas variantes del candidato Mahidol DEN-2 PDK 53 presentan una eficacia de replicación decreciente con respecto al virus DEN-2 16681 natural en un cultivo de célula C6/36 de mosquito (virus DEN-2-PDK-53-E48 y -V48 frente a DEN-2-16681-P48). Se ha atribuido la capacidad de replicación decreciente en células C6/36 a las mutaciones en los dos loci 5'-NC-57 y NS1-53 en el virus DEN-2 PDK-53; consistente con esta visión, se replicaron ambas variantes para reducir de manera equivalente los títulos de los picos en estas células. Se retuvo el fenotipo de la replicación paralizada en células C6/36 en los virus DEN-2/3-EP1 y -VP1 y DEN-2/4-EP1 y -VP1, todos los cuales se replicaron a títulos de pico inferiores que los de los virus DEN-3 16562 o DEN-4 1036 naturales, respectivamente. Los virus DEN-2/3-PP1 y DEN-2/4-PP1 quiméricos, construidos en el antecedente genético del virus DEN-2 16681 natural, se replicaron en esencialmente la misma extensión (DEN-2/3-PP1) o algo inferior (DEN-2/4-PP1) que los virus DEN-3 16562 y DEN-4 1036 naturales, respectivamente. Estos resultados indican que el efecto de paralización de la replicación de los loci 5'-NC-57 y NS1-53 en el antecedente específico del virus DEN-2 PDK-53 se preservó en aquellos virus quiméricos que se construyeron dentro del antecedente genético de DEN-2 PDK-53.

20 Neurovirulencia en crías de ratón

[0137] Se estimularon crías de ratones ICR blancos, exogámicos (n=16 para cada grupo) por vía intracraneal con 10⁴ UFP de virus DEN-3 y DEN-4 naturales. Los virus de la vacuna candidata Mahidol DEN-3 y DEN-4, los virus DEN-2/3-PP1, -E1, VP1, quiméricos, y los virus DEN-2/4-PP1, -EP1, y -VP1 quiméricos (Tabla 9). Los virus DEN-3 16562 y DEN-4 1036 naturales, que produjeron de manera precisa un 100% de fatalidad en las crías de ratones. Constituyeron un modelo más sensible para la atenuación de la neurovirulencia vírica que el del modelo del estímulo de DEN-2 16681, que da como resultado un 50-100% de fatalidad en crías de ratones estimuladas con este virus. De manera interesante, el virus de la vacuna candidata Mahidol DEN-4 PDK-48 dio también como resultado un 100% de fatalidad en ratones estimulados, aunque el tiempo de supervivencia promedio de estos ratones fue aproximadamente dos días más que el de los ratones estimulados intracranealmente con el virus DEN-4 1036 natural (Tabla 9). Igualmente, el virus de la vacuna DEN-2 PDK-53 y sus ambas poblaciones variantes, los virus DEN-2/3-EP1 y -VP1 quiméricos y los virus DEN-2/4-EP1 y -VP1 quiméricos estaban atenuados (sin fatalidades) en las crías de ratones. Esta atenuación puede ser atribuible, al menos en parte, al antecedente genético de DEN-2 PDK-53 atenuado de estos virus quiméricos, debido a que el virus DEN-2/4-PP1 quimérico presentó una significativa neurovirulencia (62,5% de mortalidad) en estos ratones. Esta última quimera se construyó en el antecedente genético del virus DEN-2 16681 natural.

40 Inmunización de ratones AG-129 con virus DEN-2/3 y DEN-2/4 quiméricos

[0138] Se inmunizaron por vía intraperitoneal ratones AG-129 endogámicos con 10⁵ UFP del virus de la vacuna candidata Mahidol DEN-3 o DEN-4 p con 10⁵ UFP de virus DEN-2/3-EP1 o DEN-2/4-EP1 quimérico (Tabla 10) El virus DEN-2/3-EP1 quimérico estimuló títulos de PRNT₇₀ recíprocos de 80-320 a las 4-6 semanas después de la inmunización primaria. Estos títulos fueron esencialmente equivalentes a los estimulados para el virus de la vacuna Mahidol DEN-3 (cepa PGMK-30/FRhL-3). Sin embargo, el virus DEN-2/4-EP1 quimérico estimuló un título de anticuerpos neutralizantes de 20-40, que fue inferior al título de 80-320 estimulado por el virus de la vacuna candidata Mahidol DEN-4 PDK-48. Sin embargo, ambos virus DEN-2/3 y DEN-2/4 quiméricos, estimularon las respuestas de anticuerpos neutralizantes en ratones AG-129.

50 **Ejemplo 5**

Atenuación del virus de la vacuna del dengue-2: cepa 16681 (PDK-53)

Cultivos de virus y células

[0139] Se investigaron el virus DEN-2 16681 parenteral, algunos pases intermedios de PDK (PDK-5, -10, -14, -35, y -45) del virus 16681, los virus 16681/PDK-53 recombinantes, y el pase de células LLC-MK₂-1 genéticamente caracterizado del virus de la vacuna candidata PDK-53.

[0140] Se hicieron crecer cultivos de células BHK-21 (clon 15), LLC-MK₂, Vero, y C6/36 en medio esencial mínimo modificado por Dulbecco (DMEM) suplementado con suero bovino fetal inactivado térmicamente (56°C durante 30 min) al 10% (FBS; HyClone Laboratories, Inc., Logan, Utah), 3,7 g/l de bicarbonato de sodio (GIBCO-BRL, Life Technologies, Gaithersburg, Md.), 100 unidades/ml de penicilina G, y 100 mg/ml de sulfato de estreptomina (GIBCO-BRL).

[0141] Se llevaron a cabo las titulaciones de las placas en monocapas confluentes de células Vero en placas de

plástico de 6 pocillos tal como se ha descrito anteriormente (Miller y col., Am. J. Trop. Med. & Hyg. 35: 1302-1309 (1986)). Un inóculo de 200 µl de virus se adsorbió durante 1,5 h a 37°C, seguido por la adición de 4 ml de medio sobrenadante en agarosa que contenía agarosa Seakem Le al 1% (FMC BioProducts, Rockland, Md.) en medio nutriente (hidrolizado de lactoalbúmina al 0,165% [Difco Laboratories, Detroit, Mich.], extracto de levadura al 0,033% [Difco], solución salina equilibrada de Earl, 25 mg/l de sulfato de gentamicina [Bio Whittaker, Walkersville, Md.], 1,0 mg/l de anfotericina B [Fungizone®, E. R. Squibb & Sons, Princeton, N.J.], y FBS al 2%) tras la incubación a 37°C durante 7 días, se añadió un segundo sobrenadante de 2 ml en agarosa que contenía 80 µg/ml de colorante vital rojo neutro (GIBCO-BRL)

10 Construcción de virus DEN-2 16681/PDK-53 recombinantes

[0142] Durante la validación genética de los virus DEN-2 derivados de clon en el presente estudio, se descubrieron dos errores de clonación del ADNc nt-6665 A a G (NS4A-97 Tyr a Cys) y nt-8840 A a G (NS5-424 Glu a Gly), en el clon pD2/IC-130Vc-K (variante NS3-250-Val) específico del virus PDK-53 anteriormente informado (Kinney y col., 15 *Virology* 230: 300-308 (1997)). Estos defectos se corrigieron en un clon específico del virus PDK-53 (variante NS3-250-Val) recientemente derivado, pD2/ICVV45R.

[0143] En los estudios preliminares, los virus 16681/PDK-53 recombinantes que contenían regiones del gen específico del virus PDK-53 dentro del antecedente genético del virus 16681 se usaron para investigar los loci 20 genéticos implicados en los marcadores de atenuación del virus PDK-53. El análisis de estos virus indicó que la mutación PDK-53 en el nt 57 en la región 5'NC y las mutaciones de aminoácidos en NS1-53 (analizadas de manera vinculada a la mutación NS2A-181) y NS3-250 fueron los determinantes del fenotipo específico del virus PDK-53. La mutación prM-29 tiene un pequeño efecto sobre la virulencia. Basándose en el análisis y en la comparación de la secuencia, las mutaciones 5'NC, NS1 y NS3 se sometieron a un análisis mutacional adicional. La mutación 5'NC se 25 produjo en una posible estructura de tallo. Las mutaciones NS1 y NS3 se produjeron ambas en loci conservados en algún flavivirus. Se construyeron 14 plásmidos pD2/IC- 16681/PDK-53 recombinantes intercambiando fragmentos de ADNc entre pD2/IC-30P-A (clon 16681) y pD2/IC-VV45R (clon PDK-53) en los sitios SstI de la enzima de restricción (que precede al promotor T7), Sall (nt 165), SphI (nt 1380), SpeI (nt 2370 y nt 3579), KpnI (nt 4493), XhoI (nt 5426), y XbaI (extremo 3' del clon). Se hicieron crecer todos los plásmidos recombinantes en *Escherichia coli*, cepa XLI-blue, y se linealizaron en el único sitio XbaI genomanipulado en el término 3' del ADNc. Las células BHK-21 se 30 transfectaron con el ARN vírico transcrito mediante el procedimiento de Liljestrom y col. (*J. Virology* 63: 4107-4113 (1991)).

[0144] Los genotipos de los loci 5'NC-57, NS1-53, y/o NS3-250 específicos del virus D2/IC-PX 16681 (en el que x = 35 5, 1, y/o 3 para indicar la incorporación del parental [P en la designación de los virus] en los virus pD2/IC-VV45R (estructura de [PDK-53]) y D2/IC-Vx (en el que x indica la incorporación recíproca de los loci específicos de los tres virus de las vacunas candidatas de PDK-53 [V en la designación de virus] dentro de la estructura de pD2/IC-30P-A [16681] que se muestran en la Tabla 11. Si los loci 5'NC, NS1, y NS3 son los determinantes primarios del fenotipo específico del virus PDK-53, entonces los virus D2/IC-P5 y D2/IC-V13 deberían ser equivalentes (análogos) debido a 40 que ambos virus contienen 5'NC-57-C, NS1-53-Asp, y NS3-250-Val. En la Tabla 11 se indican las parejas de virus análogos derivados de la mutagénesis recíproca de los clones específicos del virus 16681 y PDK-53. Para investigar adicionalmente el locus prM-29, los inventores movieron el locus prM-29-Asp del virus DEN-2 16681 en pD2/IC-VV45R y pD2/IC-P5 para derivar los virus D2/IC-Pp y -P5p, respectivamente. Las recombinaciones recíprocas dieron como resultado los virus D2/IC-Vp y -V5p.

[0145] Cada uno de los virus derivados de clones (siembra de BHK-21 transfectada) se propagó una vez en células LLC-MK₂. Los genotipos de todos los virus 16681/PDK-53 recombinantes, pasados en células LLC-MK₂-1, se confirmaron mediante los análisis completos de las secuencias de nucleótidos. Debido a que todos los virus tuvieron las secuencias de nucleótidos esperadas, los inventores infirieron que sus clones de ADNc son también correctos. 50 Todos los virus derivados de clones contenían el locus c en el nt 8571 específico del virus 16681, que es el sitio de una mutación silenciosa en el virus PDK-53. Se usó la secuenciación directa de los amplicones de ADNc solapantes generados a partir del ARN genómico vírico de DEN-2 usando la reacción en cadena de la polimerasa – transcriptasa inversa (RT-PCR) para determinar la secuencia de todos los términos del ADNc. Se determinaron las secuencias de los 30 nucleótidos 5' y 3' terminales del genoma mediante secuenciación directa del ADNc del clon 55 infeccioso en el plásmido oBRUC-139. El prefijo D2/IC se elimina en las designaciones del virus en la Tabla 11 y en el texto siguiente.

Caracterización de los fenotipos de replicación de los virus 16681/PDK-53 recombinantes

[0146] Se analizaron los virus para el tamaño de la placa, la sensibilidad a la temperatura, y la replicación en células LLC-MK₂ y C6/36. Se evaluaron los tamaños de las placas después de 9 días de incubación en agarosa en monocapas de células LLC-MK₂ que crecían en placas de 6 pocillos. Se llevaron a cabo las curvas de crecimiento vírico en matraces de 75 cm² de células LLC-NM₂ o células C6/36 inoculadas a una multiplicidad de infección (m.o.i.) de aproximadamente 0,001 UPF/célula. Tras la adsorción a 37°C durante 2 h, se añadieron 30 ml de medio DMEM 65 (células LLC-MK₂) o el medio nutriente sobrenadante (células C6/36) que contenía penicilina/estreptomina y FBS al 5%, y se incubaron los cultivos en CO₂ al 5% a 37°C o 29°C, respectivamente. Se eliminaron alícuotas del medio de

cultivo a intervalos de 48 h, se ajustaron a FBS al 12,5%, y se almacenaron a -80°C antes de la titulación del virus.

- [0147]** Se llevaron a cabo ensayos de sensibilidad a la temperatura en células LLC-MK₂ que crecían en matraces de 75 cm². Se inocularon las células a una m.o.i. de aproximadamente 0,001 UFP/célula. Tras la adsorción durante 2 h a 37°C, se añadieron 30 ml de medio DMEM que contenía FBS al 5%. Se incubó un conjunto de cultivos durante 8 días a 37°C, el otro a 38,7°C. Se calculó la relación del título del virus a 38,7°C frente al título a 37°C.

Ensayo de neurovirulencia en ratón

- 10 **[0148]** Se inocularon camadas de crías de ratones ICR blancos exogámicos por vía intracraneal con 10⁴ UFP de virus en un volumen de 30 ml. Se pesaron individualmente los ratones una vez a la semana y se observaron para la parálisis o la muerte durante 35 días.

Fenotipos de placas de virus 16681/PDK-53 recombinantes

- 15 **[0149]** Se midieron los diámetros promedio de las placas de los virus (n=12) a los 9 días después de la infección en un sobrenadante de agarosa en células LLC-MK₂ (FIG. 4). Las placas más grandes (diámetro promedio 3,2-3,4) se produjeron por el virus 16681 natural, su virus 30P-A derivado de clon, y el virus P513 recombinante, que contenía los loci 5'NC, NS1, y NS3 específicos del virus 16681 en el antecedente genético del virus VV45R (PDK-53) (Tabla 11). Estos tres loci específicos de 16681 en el antecedente genético de PDK-53 fueron suficientes para reconstituir el genotipo de placa grande del virus 16681.

- 25 **[0150]** Cada una de las mutaciones individuales 5'NC-57-T, NS1-53-Asp, y NS3-250-Val específicas del virus PDK-53 incorporadas en el genotipo 16681 dieron como resultado tamaños de placas significativamente decrecientes ($p < 0,00003$) de 2,1-2,3 mm en los virus V5, V1, y V3, respectivamente, frente a los del virus 16681. Los fenotipos de las placas de los virus P13 y P51 fueron similares a los de sus virus análogos V5 y V3 (indicados por gráficos de barras con un modelo sólido o rayado idénticos en la FIG. 4). El tamaño de la placa de 2,8 mm del virus P53 difirió del de las placas víricas de 16681 en un grado menor ($p < 0,03$) que el de las placas de 2,1 mm de su virus V1 análogo. Las placas de 1,1 – 1,6 mm de las parejas de virus análogos V13 (P5) que contenía los loci NS1 y NS3 específicos del virus PDK-53, V53 (P1) (loci 5'NC y NS3 específicos del virus PDK-53) y del virus V51 (P3) (loci 5'NC y NS1 específicos del virus PDK-53) fueron esencialmente equivalentes en las placas de 1,3 mm del virus PDK-53. Estos resultados indican que todas las combinaciones emparejadas de estos tres loci específicos de estos tres virus P1DK-53 en la estructura de 16681 generaron un virus de placa pequeña similar al del virus PDK-53. Aunque el virus V51 produjo un fenotipo de la placa que fue similar al del virus PDK-53, los tres loci 5'NC-C, NS1-53-Gly, y NS3-250-Glu específicos del virus 16681 se requirieron en el antecedente PDK-53 del virus P513 para reconstituir el fenotipo de la placa de 16681. La presencia de los tres loci de PDK-53 en la estructura 16681 generó el virus V513, que tuvo un fenotipo de placa más pequeño ($p < 0,001$, test de la t de Student) que los de cualquiera de los virus PDK-53 o VV45R. La diferencia entre el tamaño de la placa del virus PDK-53 y el del virus VV45R no fue significativa.

- 40 **[0151]** El virus Vp recombinante, que contenía el locus prM-29-Val específico del virus PDK-53 en el antecedente 16681, tuvo un tamaño de la placa significativamente reducido ($p < 0,002$) de 2,6 mm. Sin embargo, el fenotipo de placa de 1,0 mm del virus Pp (locus prM-29-Asp de 16681 en el antecedente de PDK-53) fue esencialmente idéntico a las placas de 1,1 mm y 1,3 mm de los virus VV45R y PDK-53 (FIG. 4A), respectivamente. El locus prM-29 no afecta los fenotipos de la placa de los virus P5p (1,0 ± 0,0 mm) y V5p (2,0 ± 0,4 mm), que produjeron placas 45 similares a las de P5 (1,1 ± 0,3 mm) y V5 (2,3 ± 0,4 mm), respectivamente.

Replicación de los virus 16681/PDK-53 recombinantes en células LLC-MK₂ y C6/36

- 50 **[0152]** Todos los virus se replicaron bien en células LLC-MK₂, alcanzando títulos de los picos de 10^{7,3} – 10^{7,9} UFP/ml a los 6-8 días después de la infección. PDK-53 y su virus VV45R derivado de clon se replicaron a una velocidad reducida durante los primeros cuatro días después de la infección, con respecto a los otros virus. Para determinar las sensibilidades a la temperatura, células LLC-MK₂ infectadas con el virus se incubaron a 37°C o 38,7°C en 2-5 experimentos (FIG. 4B). Se determinaron las puntuaciones de sensibilidad a la temperatura a los 8 días después de la infección. Todos los virus presentaron algún grado de sensibilidad a la temperatura en estas condiciones. En 55 experimentos individuales el virus 16681 natural mostró un 75-80% de reducción del título a 38,7°C. El virus V1 y los virus análogos P3 (V51), que mostraron un 84-86% de reducciones promedio en el título, fueron ligeramente más sensibles a la temperatura que el virus 16681. Sin embargo, solo PDK-53, VV45R, V513, P5p, Pp, y los virus recombinantes análogos V13 y P5, todos los cuales contenían ambos loci NS1-53-Asp and NS3-250-Val específicos del virus PDK-53, mostraron de manera reproducible una reducción promedio en el título de 90-97% a 38,7°C.

- 60 **[0153]** El virus 16681 y su virus 30P-A derivado de clon se replicaron a unos títulos pico promedio de 10^{8,6}-10^{8,8} UFP/ml a los 12 días después de la infección en dos experimentos independientes de curvas de crecimiento en células C6/C36 (FIG. 4C) La replicación del virus PDK-53 (título del pico de 10^{4,5} UFP/ml) y de su virus VV45R derivado de clon (título del pico de 10^{4,6} UFP/ml) fue aproximadamente 15.000 veces menos eficaz en células C6/36. 65 Los loci 5'NC y NS1 específicos del virus 16681 en el antecedente PDK-53 del virus p51 reconstituyeron completamente la eficacia de la replicación con la del virus 16681 natural. De manera inversa, los loci 5'NC y NS1

específicos del virus PDK-53 en el antecedente 16681 del virus V51 fueron suficientes para establecer el fenotipo de replicación paralizada del virus PDK-53. Las parejas de virus análogos recombinantes V5 (P13) y V1 (P53) que contenían la región 5'NC o el locus NS1 específicos del virus PDK-53, respectivamente, se replicaron a unos títulos pico promedio de $10^{5,9} - 10^{6,7}$ UFP/ml. Aunque el título promedio del pico del virus V53 fue aproximadamente 40 veces mayor que el del virus V5 en células C6/36, los títulos de los picos de los virus P513, P13, P53, V3, V13, V513, y P3 fueron muy similares a los de los virus P51, P1, P5, 30P-A, V1, V51, y VV45R, respectivamente. Estos datos indican que el locus NS3-250 tuvo poco o ningún efecto observable sobre la replicación en células C6/36 (FIG. 4C). Los virus Vp y 16681 tuvieron casi igual títulos de picos promedio en células C6/36, como los de los virus P5 y P5p. Los virus Pp y V5p produjeron títulos de picos promedio que fueron ligeramente mayores (8 y 40 veces, respectivamente) que los de los virus PDK-53 y V5, respectivamente. El locus prM-39 pareció tener poco o ningún efecto sobre la replicación vírica en células C6/36.

Neurovirulencia de los virus 16681/PDK-53 recombinantes en crías de ratones

[0154] Para investigar la neurovirulencia de los virus recombinantes, se infectaron por vía intracraneal dos camadas de crías de ratones ICR blancos, ocho ratones por camada, con 10^4 UFP de virus. El virus DEN-2 16681 y su virus 30P-A derivado de clon producen un 50%-100% de mortalidad en estos ratones. Los tiempos de supervivencia promedio (AST) de los ratones que sucumben al estímulo con el virus 16681 o 30P-A variaron de 15,2 a 16,8 días en diversos experimentos. Los ratones se pesaron individualmente cada 7 días después de la infección. Un solo ratón murió en el día 1 después de la infección, presumiblemente como resultado del trauma de la inoculación, en cada uno de los grupos P53 y Vp (Tabla 12). Estos dos ratones se excluyeron de los análisis. No hubo fatalidades y no hubo pérdida de peso en el grupo de control, inoculado con diluyente.

[0155] Se observaron tres fenotipos de neurovirulencia en los ratones (Tabla 12). El primer fenotipo consistió en los virus DEN-2 16681, 30P-A, P513, P51, V3, y Vp, virulentos en ratones, que produjeron al menos un 50% de mortalidad con un AST de 13,2-17,0 días (Tabla 12). En otros dos experimentos independientes, el virus Vp produjo un 46,67% de mortalidad con un AST de $17,4 \pm 1,4$ días ($n=16$) y 56,25% de mortalidad con un AST de $18,3 \pm 1,3$ días ($n=16$). En un experimento independiente, el virus p51 produjo solo un 25% de mortalidad con un AST de $15,9 \pm 5,5$ días ($n=16$). Un segundo fenotipo consistió en los virus PDK-53, W45R, V513, Pp, y el análogo de V51 (P3) atenuados en ratón, que no produjeron mortalidad, y los virus V1, análogo de V13 (P5), P5p, y V5p casi atenuados, que mataron únicamente 1 de 16 ratones (Tabla 12). La presencia de los dos loci 5'NC-57-T y NS 1-53-Asp específicos del virus PDK-53 en el antecedente genético de 16681 fue suficiente para dar como resultado en o mantener la atenuación en los virus V51 (P3) análogos. Excepto para el virus P53, todos los virus que contenían el locus NS1-53-Asp específico del virus PDK-53 estaban atenuados o casi atenuados.

[0156] El tercer fenotipo, el de virulencia intermedia, caracterizado por las parejas de virus análogos V5 (P13) y V53 (P1), y el virus P53, que produjo un 18,75%-37,5% de la mortalidad en ratones y una significativa pérdida de peso ($p < 0,001$, test de la t de Student, a las 3 semanas de la infección, con respecto a los ratones del control inoculados con diluyente) en ratones que sobrevivieron al estímulo del virus. Los virus V5 (P13) y V53 (P1) contenían el locus 5'NC-57-T, pero no el NS1-53-Asp, del virus PDK-53. El virus V1 (6,25% de mortalidad) fue más atenuado que el virus V5, que produjo un 18,75% de mortalidad y una significativa pérdida de peso en los supervivientes. De manera inversa, el locus 5'-NC-57-C específico del virus 16681 produjo una pequeña reversión de la virulencia en el virus P5 (6,25% mortalidad) mientras que el resto NS1-53-Gly en el virus P1 dio como resultado un nivel intermedio (37,5%) de mortalidad y una significativa pérdida de peso en los supervivientes. A diferencia del virus V análogo casi atenuado, el virus P53 tuvo un fenotipo de virulencia intermedia. El locus NS1-53 tuvo un efecto más significativo sobre la virulencia del fenotipo que el del locus 5'-NC-57.

[0157] El locus prM-29 no mostró efecto en los virus P5p, Pp, y Vp, con respecto a los virus P5, PDK-53, y 16681, respectivamente. El virus V5p, que contenía los loci 5NC-57-T y prM-29-Val específicos del virus PDK-53, estuvo casi atenuado (Tabla 2). El locus NS3-250 no parece contribuir significativamente al fenotipo de neurovirulencia en ratones en los virus V3, P13, V53, V13, y P3, que presentaron fenotipos que fueron equivalentes a los virus 16681, P1, V5, V1, y PDK-53, respectivamente. La diferencia en el nivel de mortalidad producida por los virus P53 y P5 sugirió que el locus NS3-250-Glu específico del virus 16681 puede contribuir algo a la virulencia del fenotipo en algunos contextos genéticos.

Evolución de mutaciones en el virus de la vacuna DEN-2 PDK-53

[0158] Se analizaron los pases intermedios PDK-5, -10, -14, -35, y -45 del virus 16681 para determinar la acumulación de las nueve mutaciones de nucleótidos en la cepa de la vacuna PDK-53. Se amplificaron los amplicones directamente del ARNm genómico extraído de la siembra vírica mediante la RT/PCR. Se llevó a cabo la secuenciación automatizada de pequeñas regiones genómicas, que contenían los nuevos loci relevantes, usando los cebadores apropiados. En la Tabla 13 se muestran los restos de nucleótidos identificados en cada uno de los nueve loci para estos virus. La mutación Leu a Phe en NS2A-181 y las mutaciones silenciosas en E-37, NS3-342, y NS5-334 aparecen en el pase de PDK-5y fueron los restos predominantes en el pase PDK-10 (NS2A-181), PDK-14 (E-373, NS3-342), o PDK-35 (NS5-334). Las mutaciones de C a T en 5'-NC-57, de Asp a Val en prM-29, de Gly a Asp en NS1-53, y de Gly a Ala en NS4A-75 se produjeron mediante el pase de PDK-35. El 5'-NC-57-T fue predominante

en el pase PDK-35. Mientras que otras mutaciones relacionadas llegaron a ser predominantes en el pase de PDK-45. La mutación de Glu a Val en NS3-250 apareció en el pase de PDK-45 y no mutó completamente en la Val específica del virus en la vacuna candidata de PDK-53 actual (Tabla 13). Aproximadamente el 29% de la población vírica en la vacuna PDK-53 contiene NS--250-Glu. El virus PDK-45 era genéticamente equivalente al virus de la vacuna PDK-53. En el presente estudio, no se llevó a cabo ningún intento para determinar las proporciones relativas de los dos nucleótidos en el loci genético mixto que se muestra en la Tabla 13.

Ejemplo 6

10 Construcción de clones y virus de DEN-2/Nilo Occidental quiméricos

[0159] Se construyeron clones de ADNc infeccioso de DEN-2/WN quimérico de longitud del genoma que contienen genes estructurales del virus WN en la base genética del virus DEN-2 utilizando la estrategia de ligadura *in vitro* para derivar los virus DEN-2/3 quiméricos descritos anteriormente.

15

[0160] En un primer ejemplo, el ADNc que codifica prM-E del subclón del extremo 5' que se utilizó para derivar un clon del virus DEN-2/3-PP1 quimérico (véase el Ejemplo 2) se sustituyó por la región del gen de prM-E del virus WN, la cepa NY 99 (Nueva York 1999). El fragmento de ADNc que contiene la región del gen de prM-E del virus WN se amplificó mediante reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) a partir de ARN genómico específico del virus WN con cebador directo WN-M (5'-GGAGCAGTTACCCTCTCTACGCGTCAAGGGAAGGTGATG-3' (SEQ ID NO: 37); sitio M1u1 subrayado seguido de la secuencia del virus WN cerca del extremo 5' del gen de prM) y el cebador inverso cWN-E (5'-GAAGAGCAGAACTCCGCCGGCTGCGAGAAACGTGAGAGCTATGG-3' (SEQ ID NO: 38); sitio NgoMIV subrayado seguido por la secuencia que era complementaria a la secuencia genómica de WN cerca del extremo 3' del gen E del virus WN). El fragmento de ADNc de prM-E amplificado se clonó en los sitios M1u1-NgoMIV de los clones de pD21/D3-P1-Ascl intermedios, exactamente como se hizo durante la derivación del virus DEN-2/3 quimérico (véase el Ejemplo 2, la construcción de clones infecciosos de DEN-2/3 quimérico), para sustituir la región prM/E del virus DEN-3 16562. En este ADNc de DEN-2/WN quimérico, el sitio de empalme de prM codificaba la secuencia de aminoácidos (mostrada como abreviaturas de aminoácidos de una sola letra, y escrita en el orden de amino a carboxilo) SAGMIIMLIPTVMA-FHLT-TRQGVMMTV (SEQ ID NO: 39). El guión en esta secuencia indica el sitio de escisión de la poliproteína situado entre los genes de la cápside y prM; la secuencia amino terminal es específica de virus DEN-2; la secuencia carboxilo terminal en negrita, subrayada, en cursiva indica la secuencia específica del virus WN (QGVMMTV) (SEQ ID NO: 40) cerca del extremo amino terminal de la proteína prM codificada por esta construcción quimérica. Este clon de DEN-2/WN intermedio se ligó *in vitro* con el subclón de DEN-2 intermedio del extremo 3', pD2-Pm^b-Asc, mediante el mismo protocolo descrito en el ejemplo 2 (construcción de clones infecciosos de DEN-2/3 quiméricos) para producir el ADNc viral de DEN-2/WN quimérico de longitud completa del genoma que se utilizó para transcribir el ARN genómico específico del virus DEN-2/WN quimérico. Usando el mismo protocolo descrito en el ejemplo 2, se transfectaron células LLC-MK₂ de mamífero o células C6/36 de mosquito con el ARN de DEN-2/WN quimérico transcrito. Esta estrategia, que implicó el uso del mismo sitio de empalme de la enzima de restricción M1u1 que se utilizó para derivar los virus DEN-2/3 y DEN-2/4 quiméricos, no pudo producir un virus quimérico viable después de la transfección del ARN de DEN-2/WN quimérico transcrito en células LLC-MK₂, y dio como resultado solamente títulos muy bajos (<100 PFU/ml) en células C6/36. Este fracaso se debe probablemente a la significativa variación de la secuencia de genes entre los extremos carboxi terminal de las proteínas de la cápside viral y entre los extremos amino terminal de la proteína prM de los virus DEN-2 y WN. La región carboxi terminal de la proteína de la cápside de flavivirus sirve como una secuencia de péptido señal para la inserción de prM en membranas intracelulares (retículo endoplasmático) durante la maduración y la escisión de la proteína prM. Esta construcción DEN-2/WN, que contenía la secuencia señal del extremo carboxi terminal de la cápside, así como los residuos amino terminal de la proteína prM del esqueleto de DEN-2, aparentemente no permitió la maduración apropiada del virus quimérico.

50

[0161] En un segundo ejemplo, el clon de ADNc de DEN-2/WN quimérico se modificó para codificar la región carboxi terminal de la proteína de la cápside, así como toda la proteína prM y la mayor parte de la proteína E, del virus WN. Se introdujo un sitio de restricción SstII único mediante mutagénesis dirigida al sitio cerca del extremo 3' del gen de la cápside específica de virus DEN-2 para servir como nuevo sitio de empalme 5' para la región del gen prM/E/ extremo carboxilo de la cápside de WN. Este sitio SstII introdujo dos mutaciones silenciosas en la secuencia específica del virus DEN-2 que codifica la triada de aminoácidos SAG (abreviaturas de una sola letra). La región del gen adecuada se amplificó a partir del ARN viral de WN usando el cebador directo WN-452.SAG (5'-AATTCAACGCGTACATCCGCCGGCACCAGGAATTGCAGTCATGATTGGCCTGATGGC-3' (SEQ ID NO: 41); sitio SstII subrayado seguido por la secuencia específica del virus WN) y el mismo cebador cWN-E inverso que se utilizó en la construcción anterior (como se describió anteriormente). Este ADNc amplificado se clonó para fabricar el subclón intermedio pDEN-2/WN-P-SA que contenía ADNc que codifica la región no codificante 5' y la mayor parte del gen de la cápside del virus DEN-2 16681 y el gen de la cápside carboxi terminal, toda prM, y la mayor parte de E del virus WN, así como un sitio Ascl único en dirección 3' del sitio NgoMIV. En este ADNc de DEN-2/WN quimérico, el sitio de empalme de prM codificaba la secuencia de aminoácidos (mostrada como abreviaturas de aminoácidos de una sola letra, y escrita en el orden de amino a carboxilo) SAGTGIAYMIGLIASVGA-VLTSNFOGKVM^bMTV (SEQ ID NO: 42). El guión en esta secuencia indica el sitio de escisión de la poliproteína situado entre los genes de la

65

cápside y prM; la secuencia amino terminal es específica del virus DEN-2; la secuencia carboxi terminal en negrita, subrayada, cursiva indica la secuencia específica del virus WN (TGI~~A~~VMI~~G~~LIA~~S~~VGA-VT~~L~~S~~N~~FQ~~G~~K~~V~~MM~~T~~V) (SEQ ID NO: 43) codificada por esta construcción quimérica. Siguiendo el protocolo de ligación in vitro de los clones DEN-2/3 quiméricos descritos para el virus DEN-2/3 quimérico en el ejemplo 2, se ligó el subclón intermedio en el extremo 5' pDEN-2/WN-P-SA al subclón pD2-Pm^hb-Asc en el extremo 3' para producir el ADNc del genoma completo del virus DEN-2/WN-PP1 quimérico para la transcripción del ARN quimérico. La construcción DEN-2/WN-PP1 quimérica codificaba la región del gen estructural de WN indicada en la base genética del virus DEN-2 16681 de tipo salvaje. Se transfectaron tanto las células LLC-MK₂ como C6/36 con ARN transcrito a partir de este clon de DEN-2/WN-PP1 quimérico ligado in vitro. El virus DEN-2/WN-PP1 quimérico viable, a títulos de virus de 10³-10⁶ PFU/ml de medio de cultivo, se recuperó con éxito de ambos cultivos de células transfectadas. El análisis de la secuencia de nucleótidos del genoma completo del virus DEN-2/WN quimérico derivado de clones demostró la secuencia genómica esperada. Estos resultados demuestran que los clones infecciosos de DEN-2 descritos en el presente documento pueden ser usados para construir virus quiméricos que expresan genes estructurales de flavivirus heterólogos distintos de los virus DEN-1, DEN-3 y DEN-4.

15

Tabla 1
Virus candidatos para Quimeras de flavivirus +

<i>Principales especies transmitidas por mosquitos</i>	<i>Otras transmisiones por mosquitos: Especies</i>	
Dengue-1 **	Alfuy	Jugra
Dengue-3 **	Bagaza	Kokobera
Dengue-4 **	Banzi **	Ntaya
Fiebre amarilla **	Bouboui	Rocio **
Encefalitis japonesa **	Bussuquara **	Sepik **
Encefalitis del Valle Murray **	Edge Hill **	Spondweni **
Encefalitis de San Luís **	Ilheus	Stratford
Nilo occidental **	Naranjal	Tembusu
Kunjin *	Meningitis turcoisraelí	Uganda S
		Usutu **
		Wesselsbron **
		Zika**
<i>Transmitidas por garrapatas</i>	<i>Sin vector artrópodo demostrado</i>	
Absettarov **	Apoi *	
Gadgets Gully	Aroa	
Hanzalova **	Cacipacore	
Hypr **	Isla Carey	
Kadam	Cowbone Ridge	
Karshi	Dakarbat **	
Kumlinge **	Entebbe bat	
Enfermedad del bosque Kyasanur **	Jutiapa	
Langat	Koutango *	
Louping ill **	Modoc *	
Meaban	Leucoencefalitis del Myotis de Montana	
Fiebre hemorrágica de Omsk **	Negishi **	
Powassan **	Phnom-Penh bat	
Royal Farm	Rio Bravo **	
Primavera rusa	Saboya	
Encefalitis de verano **	Sal Vieja	
Saumarez Reef	San Perlita	
Tyuleniy	Sokuluk	

* = Infección notificada por laboratorio

** = Infección natural y notificada por laboratorio

+ = La lista incluye los miembros clasificados actualmente entre los miembros del género *Flavivirus* en el International Catalogue of Arboviruses, Including Certain Other Viruses of Vertebrates, Nick Karabatsos, ed. The American Society of Tropical Medicine and Hygiene. 1985.

Tabla 2
Resumen de las diferencias en nucleótidos y aminoácidos entre los genomas del virus DEN-1 16007 y su derivado para vacuna, la cepa PDK-13

Posición del nucleótido en el genoma	Nucleótido		Aminoácido		Posición en la proteína	Posición en la poliproteína
	16007	PDK-13	16007	PDK-13		
1323	T	C	Val	Ala	E-130	410
1541)	G	A	Glu	Lys	E-203	483
1543)	A	G				
1545	G	A	Arg	Lys	E-204	484
1567	A	G	Gln	Gln	E-211	491
1608	C	T	Ser	Leu	E-225	505
2363	A	G	Met	Val	E-477	757
2695	T	C	Asp	Asp	NS1-92	867
2782	C	T	Ala	Ala	NS1-121	896
5063	G	A	Glu	Lys	NS3-182	1657
6048	A	T	Tyr	Phe	NS3-510	1985
6806	A	G	Met	Val	NS4A-144	2238
7330	A	G	Gln	Gln	NS4B-168	2412
9445	C	T	Ser	Ser	NS5-624	3117

5

Tabla 3
Resumen de las diferencias en nucleótidos y aminoácidos entre los genomas del virus DEN-2 16681 y su derivado para vacuna, la cepa PDK-53

Posición del nucleótido en el genoma	Nucleótido		Aminoácido		Posición en la proteína	Posición en la poliproteína
	16681	PDK-53	16681	PDK-53		
57	C	T ^a	-	-		
524	A	T	Asp	Val	prM-29	
2055	C	T	Phe	Phe	E-373	653
2579	G	A	Gly	Asp	NS1-53	828
4018	C	T	Leu	Phe	NS2A-181	1308
5270	A T/A		Glu	Glu/Val ^b	NS3-250	1725
5547	T	C	Arg	Arg	NS3-342	1817
6599	G	C	Gly	Ala	NS4A-75	2168
8571	C	T	Val	Val	NS5-334	2825

^[a] región no codificante

^[b] La vacuna PDK-53 contiene dos variantes genéticas en el nt-5270

10

Tabla 4
Resumen de las diferencias en nucleótidos y aminoácidos entre los genomas del virus DEN-3 16562 y su derivado para vacuna, la cepa PGMK-30/Frhl-3

Posición del nucleótido en el genoma	Nucleótido		Aminoácido		Posición en la proteína	Posición en la poliproteína
	16562	PGMK-30FRhL-3	16562	PGMK-30FRhL-3		
550	C	T	Ala	Ala	prM-38	152
1521	C/T	C	Ser/Leu ^a	Ser	E-196	476
1813	G	A	Lys	Lys	E-293	573
1838	A	G	Ser	Gly	E-302	582
1913	G	A	Glu	Lys	E-327	617
2140	C	T	Ala	Ala	E-402	682
3725	T	C	Phe	Leu	NS2A-86	1211
4781	C	A	Gln	Lys	NS3-90	1563

^aSe han localizado dos variantes genéticas significativas en el nt-1521

5

Tabla 5
Resumen de las diferencias en nucleótidos y aminoácidos entre los genomas del virus DEN-4 1036 y su derivado para vacuna, la cepa PDK-48

Posición del nucleótido en el genoma	Nucleótido		Aminoácido		Posición en la proteína	Posición en la poliproteína
	1036	PDK-48	1036	PDK-48		
1211	T	C	Ile	Ile	E-91	370
1971	G	A	Glu	Lys	E-345	624
3182	G	C	Gln	His	NS1-253	1027
6660	C	T	Leu	Phe	NS4A-95	2187
6957	A	A/T	Ile	Ile/Phe	NS4B-44	2286
7162	T	C	Leu	Ser	NS4B-112	2354
7546	C	C/T	Ala	Ala/Val	NS4B-240	2366
7623	G	T/G	Asp	Tyr/Asp	NS5-21	2508

10

Tabla 6
Resumen de mutaciones no silenciosas entre los genomas de las cepas de vacuna parentales de los virus DEN-1, DEN-2, DEN-3, y DEN-4

Posición del nucleótido en el genoma	DEN-1	DEN-2	DEN-3	DEN-4
57		5'NC-57 c-t		
524		prM-29 D-V		
1323	E-130 V-A			
1521			E-196 S/L-S	
1541)	E-203 E-K			
1543)				
1545	E-204 R-K			
1608	E-225 S-L			
1838			E-302 S-G	
1913			E-327 E-K	
1971				E-345 E-K
2363	E-477 M-V			
2579		NS1-53 G-D		
3182				NS1-253 Q-H
3725			NS2A-86 F-L	
4018		NS2A-181 L-F		
4781			NS3-90 Q-K	
5063	NS3-182 E-K			
5270		NS3-250 E-V/E		
6048	NS3-510 Y-F			
6599		NS4A-75 G-A		
6660				NS4A-95 L-F
6806	NS4A-144 M-V			
6957				NS4B-44 I-I/F
7162				NS4B-112 L-S
7546				NS4B-240 A-A/V
7623				NS5-21 D-D/Y

Tabla 7
Inmunogenicidad de los virus en ratones
Títulos” de reducción-neutralización en placa frente al virus DEN-1 16007

	Experimento 1^b primario	Refuerzo	Experimento 2^b primario	Refuerzo
	Sueros combinados de virus inmunizante (gama)	Sueros combinados (gama)	Sueros combinados (gama)	Sueros combinados (gama)
DEN-1 16007	80 (20 - 80)	2560 (80 - 20480)	80 (20 - 160)	2560 (160 - 5120)
D2/1-PP	80 ^c	5120 ^c	40 (10 - 160)	5120 (160 -10240)
D2/1-EP	80 (20 - 320)	10240 (640 - 20480)	160 (20 - 320)	5120 (2560 -
D2/1-VP	40 (10 - 160)	2560 (160 - 5120)	80 (10 - 320)	≥10240)
				5120 (40 - ≥ 10240)
DEN-1 PDK-13	10 (10 - 40)	80 ^c	40 (20 - 80)	320 (20 - 640)
D2/1-PV	10 (<10 ⁴ -20)	80 ^c	40(10-80)	2560 (20 - ≥10240)
D2/1-EV	20 (<10 ^d - 20)	80 ^c	40 (<10 ⁴ -40)	160 (10 - 320)
D2/1-VV	10(10-40)	80 ^c	40(10-160)	160 (20-640)

^a Los títulos son la inversa de la dilución que produce una reducción en placa de al menos el 50%.

^b Ratones ICR exogámicos de 3 semanas se inmunizaron intraperitonealmente con 10⁴ UFP de virus, y se reforzaron con la misma dosis de virus 3 semanas después en el experimento 1, o 6 semanas después en el experimento 2. Primario = suero extraído 20 días (experimento 1) o 41 días (experimento 2) tras la inmunización primaria. Refuerzo = suero extraído 21 días tras el refuerzo en ambos experimentos.

^c No se han determinado los títulos individuales

^d Solo el título de suero de un ratón fue inferior a 10 en estos grupos

^e Los títulos en negrita indican que los títulos del suero combinado son 4 veces mayores a los títulos calculados con una reducción en placa del 70%. El resto de títulos combinados, bien no fueron diferentes o fueron dos veces mayores que los títulos para una reducción en placa del 70%.

5

Tabla 8
Neutralización de virus quiméricos DEN mediante anticuerpos normalizados
Anticuerpo

Virus	D1-AF ^a	D2-AF ^a	D2-H5 ^b	D3-AF ^a	D3-8A1 ^b	D4-AF ^a
DEN-1 16007 ^c	1280d	40	20	40	≤ 20	20
DEN-2/1-EP ^e	2560	;	;	;	;	;
DEN-216681 ^c	80	2560>	40960	40	< 20	40
DEN-316562 ^c	80	160	40	1280	5120	40
DEN-2/3-EP1 ^c	;	;	;	2560	20480	;
DEN-4 1036 ^c	20	40	< 20	80	< 20	1280
DEN-2/4-EP1 ^c	;	;	;	;	;	2560

^a Fluidos ascíticos (antisuero polivalente) de los virus específicos de ratón AF = DEN-1 (D1), DEN-2 (D2), DEN-3 (D3), y DEN-4 (D4).

^b Anticuerpos monoclonales D2-H5 y D3-8A1, específicos de la proteína de la cubierta (E-específicos) específicos de los virus DEN-2 y DEN-3, respectivamente.

^c Virus DEN de tipo natural.

^d Se muestra la Inversa de los títulos de neutralización en suero mediante dilución en placa (criterio de valoración 50%);

;

^e Virus quiméricos DEN-2/1-EP, DEN-2/3-EP1, o DEN-2/4-EP1 que expresan genes estructurales de los virus DEN-1 16007, DEN-3 16562, o DEN-4 1036 respectivamente

10

Tabla 9
Neurovirulencia de los virus quiméricos DEN-2/3 y DEN-2/4 en ratones ICR recién nacidos

Estímulo del virus ^a	Porcentaje de mortalidad ^b	AST (SD) (días)
DEN-316562 ^d	100,0	14,1 (2,1)
DEN-3 P30/FRhl-3 ^e	15,0	16,2 (3,2)
DEN-2/3-PP1 ^f	32,5	19,0 (2,1)
DEN-2/3-EP1 ^f	0,0	-
DEN-2/3-VP1 ^f	0,0	-
DEN-4 1036 ^d	100,0	8,6 (0,6)
DEN-4 PDK-48 ^e	100,0	10,7 (1,5)
DEN-2/4-PP1 ^f	62,5	17,8 (2,8)
DEN-2/4-EP1 ^f	0,0	-
DEN-2/4-VP1 ^f	0,0	-
DEN-2 16681 ^d	87,5	15,2 (2,6)
DEN-2 PDK53-E48 ^c	0,0	-
DEN-2 PDK53-V48 ^c	0,0	-
Diluyente	0,0	-

^a Ratones recién nacidos estimulados intracranealmente con 10⁴ UFP de virus.

^b {Número de muertes / número total (n=16) de ratones estimulados} x 100.

^c Tiempo de supervivencia promedio (AST) y desviación estándar (SD); - = no aplicable, porque no hubo muertes en este grupo

^d Virus natural con serotipo DEN

^e Virus de la vacuna candidata Mahidol DEN: DEN-3 = PGMK-30/FRhL-3 (P30/FRhL-3); DEN-4 = PDK-48; DEN-2 = variante PDK-53-E (locus NS3-250-Glu) y variante PDK-53-V (NS3-250-Val locus). Ambas variantes de virus PDK-53-E y -V se han derivado de ADN de clones infecciosos de los variantes

^f Virus quiméricos DEN-2/3 o DEN-2/4. La región génica prM/E del virus DEN-3 16562 o del virus DEN-4 1036 se expresó en el fondo genético del virus DEN-2 16681 natural (virus PP1), vacuna candidata Mahidol de la variante PDK-53-E de DEN-2 (virus EP1), o vacuna candidata Mahidol de la variante PDK-53-V de DEN-2 (virus VP1)

Tabla 10**Eficacia protectora de los virus quiméricos DEN-2/1 en ratones AG-129^a**

Inversa de los títulos de anticuerpo neutralizante frente al virus homólogo apropiado DEN-3 o DEN-4 a las 4 o 6 semanas de la inmunización

5

Virus inmunizante	4 semanas	6 semanas
DEN-3 16562 ^b	320 ^c	640
DEN-3 P30/FRhL-3 ^d	160	320
DEN-2/3-EP1 ^c	80	320
DEN-4 1036 ^b	160	1280
DEN-4 PDK-48 ^d	80	320
DEN-2/4-EP1 ^c	20	40

^a Los ratones AG-129 son una cepa endogámica que carece de receptores para el interferón alfa/beta e interferón gamma. Los ratones de 3,5 -4,5 semanas de edad se inmunizaron intraperitonealmente con 10⁵ UFP de virus.

^b Virus DEN natural.

^c Inversa de la dilución de sueros combinados que neutralizaron un 70% o más de los virus DEN-3 16562 naturales iniciales que se utilizaron para probar los sueros procedentes de ratones con virus DEN-3 o quimeras DEN-2/3-EP1, o el virus DEN-45 1036 natural inicial que se utilizaron para probar el suero procedente de los ratones inmunizados con el virus DEN-4 o la quimera DEN-2/4-EP1.

^d Virus de las vacunas candidatas Mahidol DEN-3 PGMK-30/FRhL-3 (P30/FRhL-3), DEN-4 PD-48.

^e Quimeras DEN-2/3-EP1 o DEN-2/4-EP1 que expresan la región génica prM/E de los virus DEN-3 16562 o DEN-4 1036, respectivamente.

Tabla 11
Genotipos de los virus recombinantes 16681/PDK-53 de DEN-2

Virus derivado de clon (análogo) ^b	Determinantes de los virus Dengue-2 16681 en el antecedente PDK-53 ^a					
	5'NC-57	prM-29	NS1-53	NS2A-181	NS3-250	NS4A-75
DEN-2 PDK-53	t	V	D	F	V	A
VV45R (V513)
P5 (V13)	c
P1 (V53)	.	.	G	.	.	.
P3 (V51)	E	.
P51 (V3)	c	.	G	.	.	.
P53 (V1)	c	.	.	.	E	.
P13 (V5)	.	.	G	.	E	.
P513 (30P-A)	c	.	G	.	E	.

	Determinantes PDK-53 de Dengue-2 en el antecedente 16681 ^c					
	5'NC-57	prM-29	NS1-53	NS2A-181	NS3-250	NS4A-75
DEN-2 16681	c	D	G	L	E	G
30P-A (P513)
V5 (P13)	t
V1 (P53)	.	.	D	.	.	.
V3 (P51)	V
V51 (P3)	.	t	.	D	.	.
V53 (P1)	.	t	.	.	.	V
V 13 (P5)	.	.	.	D	.	V.
V513 (VV45R)	t	.	D	.	V	.

^a El genoma del virus de vacuna candidato dengue-2 PDK-53 difiere del resto de sus parientes 16681 en nueve loci de nucleótidos, incluyendo tres mutaciones silenciosas (no mostradas) una mutación en las posición del nucleótido 57 en el genoma de la región no codificante 5' (5'NC-57; letras minúsculas), y cinco nucleótidos que codifican mutaciones en aminoácidos (abreviaturas con una sola letra mayúscula) en las posiciones del polipéptido premembrana (prM)-29, la proteína no estructural 1 (NS1)-53, NS2A-181, NS3-250, y NS4A-75 (32). Los loci genéticos procedentes del virus pariente 16681 se introdujeron mediante ingeniería genética en el ADNc antecedente del clon infeccioso específico del virus PDK-53, pD2/IC-VV45R. Los puntos indican identidad de secuencia con el virus PDK-53 (variante NS3-250-Val). La vacuna PDK-53 candidata también contiene una variante genética que tiene Glu en NS3-250 (32).

^b Se muestran los genotipos del virus DEN-2 16681 natural, su derivado atenuado de vacuna, el virus DEN-2 PDK-53, el VV45R infeccioso derivado de clon (genéticamente equivalente al PDK-53 variante NS3-250- Val) y 30P-A (genéticamente equivalente al 16681 natural), y los virus recombinantes 16681/PDK-53. Las designaciones numéricas para los virus recombinantes Px y Vx (donde x = loci 5'NC, NS1, y/o NS3) indican un loci parental (P en la designación del virus) específico del virus 16681 introducido mediante ingeniería genética en el ADNc del clon infeccioso específico del virus PDK-53 (serie superior) o el loci específico del virus del candidato de vacuna PDK-53 recíproco (V en la designación del virus) introducido mediante ingeniería genética en el clon 16681 (serie inferior), respectivamente. P5 y V13 sin virus análogos, asumiendo que el fenotipo específico del virus PDK-53 se determina predominantemente mediante los 5'NC-57, NS 1-53, y NS3-250. Ambos virus P5 y V13 contienen los loci 5'NC-57-c, NS1-53-Asp, y NS3-250- Val en sus antecedentes genéticos.

^c Los loci genéticos procedentes del virus PDK-53 se genomanipularon en el ADNc antecedente del clon infeccioso específico del virus 16681, pD2/IC-30P-A. Los puntos indican la identidad de la secuencia con el virus 16681.

Tabla 12
Neurovirulencia de los virus DEN-2 16681, PDK-53, y virus recombinante 16681/PDK-53 en ratones ICR blancos recién nacidos

Virus (análogo) ^c	Estímulo del ratón ^a			Genotipo vírico ^b				
	Mortalidad (%)	AST(SD) (días)	5'-NC57	prM29	NS153	NS2A181	NS3250	NS4A75
DEN-2 16681	68,75	15,2(1,2)	c	D	G	L	E	G
30P-A (P513)	81,25	14,6(2,3)
P513(16681)	100,0	13,2(1,6)	.	V	.	F	.	A
P51 (V3)	50,0 ^d	15,9(5,5)	.	V	.	F	V	A
P1 (V53)	37,5 ^d	19,0(4,2)	t	V	.	F	V	A
P13 (V5)	37,5 ^d	13,5(2,1)	t	V	.	F	.	A
P53 (V1)	20,0 ^d	17,0(7,8)	.	V	D	F	.	A
P5p (V13)	6,25	15,0	.	.	D	F	V	A
P5 (V13)	6,25	27,0	.	V	D	F	V	A
Pp (PDK-53)	0	- ^e	t	.	D	F	V	A
P3 (V51)	0	-	t	V	D	F	.	A
V3 (P51)	75,0 ^d	16,4(3,2)	V	.
Vp (16681)	87,5	17,0(0,9)	.	V
V53 (P1)	18,75 ^d	21,3(6,1)	t	.	.	.	V	.
V5 (P13)	18,75 ^d	21,7(4,2)	t
V5p (P13)	6,25	20,0	t	V
V13 (P5)	6,25	17,0	.	.	D	.	V	.
V1 (P53)	6,25	22,0	.	.	D	.	.	.
V51 (P3)	0	-	T	.	D	.	.	.
V513 (PDK-53)	0	-	t	.	D	.	V	.
VV45R (V513)	0	-	t	V	D	F	V	A
DEN-2	0	-	t	V	D	F	V	A

^a Porcentaje de mortalidad y tiempo de supervivencia promedio (AST) ± desviación estándar (SD) de ratones ICR blancos endogámicos recién nacidos estimulados intracranealmente con 10⁴ UFP de virus. Dieciséis ratones por grupo, excepto los grupos P53 y Vp en los que murió un solo ratón en el día 1 tras la inyección, supuestamente como resultado del traumatismo de inoculación. Estos dos ratones fueron excluidos del estudio.

^b Consultar el texto para una explicación de los tipos de virus. Los puntos indican identidad de secuencia con el virus 16681.

^c Consultar el texto para una explicación de las designaciones de los virus y de los virus análogos.

^d El peso corporal promedio de los ratones supervivientes fue significativamente inferior ($p < 0,001$, prueba de la t de Student) que en los ratones de control inoculados con diluyente (no mostrado) 3 semanas después de la infección.

^e El tiempo promedio de supervivencia no es de aplicación porque no se produjo mortalidad en este grupo de ratones.

Tabla 13
Evolución del virus DEN-2, cepa de vacuna PDK-53, durante el paso de la cepa relacionada 16681 por células primarias (PDK) de riñón de perro

5

Virus	Posición del nucleótido en el genoma ^a / Posición en el polipéptido traducido ^b / Aminoácidos codificados ^c								
	57 ^a	524 prM-29b	2055 E-373	2579 NS1-53	4018 NS2 A- 181	5270 NS3- 250	5547 NS3- 342	6599 NS4A -75	8571 NS5- 334
	D - V ^c	F - F	G - D	L - F	E - V	R - R	G - A	V - V	
16681	C ^d	A	C	G	C	A	T	G	C
PDK-5	C	A	C/T ^e	G	T/ C	A	T/C	G	C / T
PDK-10	C	A	T/C	G	T	A	C/T	G	T / C
PDK-14	C	A	T	G	T	A	C	G	T / C
PDK-35	T	T/A	T	A/G	T	A	C	C / G	T
PDK-45	T	T	T	A	T	A/ T	C	C	T
PDK-53	T	T	T	A	T	A/ T	C	C	T

^a Posiciones en el genoma del nucleótido de las nueve diferencias en la secuencia de nucleótidos entre los virus 16681 y PDK-53. La posición del nucleótido 57 se encuentra entre la región no codificante 5' del genoma vírico.

^b Las designaciones de proteína son de la siguiente forma: prM = proteína premembrana; E = glicoproteína de la envoltura; NS = proteína no estructural.

^c Los restos de aminoácidos específicos del virus (16681 - PDK-53) se muestran para cada posición de aminoácido

^d Se indican los nucleótidos A, C, G, y T (ADNc de sentido directo).

^e Se identificaron dos poblaciones genéticas para este locus del virus. El orden de los dos nucleótidos refleja las alturas relativas de pico de las señales del nucleótido en los cromatogramas de la secuencia.

Tabla 14
Conservación de los marcadores de atenuación fenotípicos en DEN-2 PDK-53 en virus quiméricos DEN.

Fenotipo de atenuación	Virus DEN			
	DEN-2 ^a	DEN-2/1	DEN-2/3	DEN-2/4
Atenuación en ratones	+	+	+	+
Disminución de la replicación en células C6/36	+	+	+	+
Placas pequeñas en células LLC-MK ₂	+	+	+	+
Sensibilidad a la temperatura en células LLC-MK ₂	+	+	+	+

a Virus de vacuna candidata Mahidol DEN-2 PDK-53 en el virus quimérico DEN-2/1, y los virus DEN-2/3, y DEN-2/4 se introdujeron en el antecedente genético DEN-2 PDK-53, NS3-250-Val o variante -Glu. Los fenotipos mostrados de los virus quiméricos son representativos de los virus quiméricos construidos en el antecedente de cualquiera de los variantes del virus DEN-2 PDK-53.

LISTADO DE SECUENCIAS

[0162]

- 10 <110> El Gobierno de los Estados Unidos de América, representado por la Secretaría, Departamento de Salud y Servicios Humanos; Universidad de Mahidol
- <120> QUIMERAS DE FLAVIVIRUS, AVIRULENTAS E INMUNÓGENAS
- 15 <130> SMW/FP6720908
- <140> EP
- <141> 2001-02-16
- 20 <150> EP 01910882.8
- <151> 2001-02-16
- <150> PCT/US01/05142
- 25 <151> 2001-02-16
- <150> 60/182, 829
- <151> 2000-02-16
- 30 <160> 148
- <170> FastSEQ para Windows Versión 4.0
- <210> SEQ ID NO: 5
- 35 <211> LONGITUD: 10723
- <212> TIPO: ADN
- <213> ORGANISMO: Secuencia artificial
- <220> CARACTERÍSTICA:
- 40 <223> OTRA INFORMACIÓN: Descripción de la secuencia artificial:/Nota = construcción sintética
- <220> CARACTERÍSTICA:
- <221> NOMBRE/CLAVE: CDS
- <222> LOCALIZACIÓN: (97)... (10272)
- 45 <400> SECUENCIA 5
- | | |
|--|-------------------------|
| agttgtagt ctacgtggac cgacaaagac agattctttg agggagctaa gctcaatgta | 60 |
| gttctaacag tttttaatt agagagcaga tctctg atg atc aac caa cga aaa | 114 |
| | Met Ile Asn Gln Arg Lys |
| | 1 5 |
- 50 aag acg ggt cga ccg tct ttc aat atg ctg aaa cgc gcg aga aac cgc 162

ES 2 554 254 T3

	Lys	Thr	Gly	Arg	Pro	Ser	Phe	Asn	Met	Leu	Lys	Arg	Ala	Arg	Asn	Arg	
				10					15					20			
5	gtg	tca	act	gtt	tca	cag	ttg	gcg	aag	aga	ttc	tca	aaa	gga	ttg	ctc	210
	Val	Ser	Thr	Val	Ser	Gln	Leu	Ala	Lys	Arg	Phe	Ser	Lys	Gly	Leu	Leu	
			25					30					35				
10	tca	ggc	caa	gga	ccc	atg	aaa	ttg	gtg	atg	gct	ttc	ata	gca	ttc	tta	258
	Ser	Gly	Gln	Gly	Pro	Met	Lys	Leu	Val	Met	Ala	Phe	Ile	Ala	Phe	Leu	
		40					45					50					
15	aga	ttt	cta	gcc	ata	ccc	cca	aca	gca	gga	att	ttg	gcc	aga	tgg	ggc	306
	Arg	Phe	Leu	Ala	Ile	Pro	Pro	Thr	Ala	Gly	Ile	Leu	Ala	Arg	Trp	Gly	
	55				60						65					70	
20	tca	ttc	aag	aag	aat	gga	gcg	att	aaa	gtg	tta	cgg	ggt	ttc	aag	aga	354
	Ser	Phe	Lys	Lys	Asn	Gly	Ala	Ile	Lys	Val	Leu	Arg	Gly	Phe	Lys	Arg	
					75					80					85		
25	gaa	atc	tca	aac	atg	cta	aac	ata	atg	aac	agg	agg	aaa	aga	tcc	gtg	402
	Glu	Ile	Ser	Asn	Met	Leu	Asn	Ile	Met	Asn	Arg	Arg	Lys	Arg	Ser	Val	
				90					95					100			
30	acc	atg	ctc	ctt	atg	ctg	ctg	ccc	aca	gcc	ctg	gcg	ttc	cat	ctg	acg	450
	Thr	Met	Leu	Leu	Met	Leu	Leu	Pro	Thr	Ala	Leu	Ala	Phe	His	Leu	Thr	
			105					110					115				
35	aca	cga	ggg	gga	gag	ccg	cat	atg	ata	ggt	agc	aag	cag	gaa	aga	gga	498
	Thr	Arg	Gly	Gly	Glu	Pro	His	Met	Ile	Val	Ser	Lys	Gln	Glu	Arg	Gly	
		120					125					130					
40	aag	tca	ctt	ttg	ttc	aag	acc	tct	gca	ggt	gtc	aac	atg	tgc	acc	ctc	546
	Lys	Ser	Leu	Leu	Phe	Lys	Thr	Ser	Ala	Gly	Val	Asn	Met	Cys	Thr	Leu	
						140					145					150	
45	att	gcg	atg	gat	ttg	gga	gag	ttg	tgt	gag	gac	acg	atg	acc	tac	aaa	594
	Ile	Ala	Met	Asp	Leu	Gly	Glu	Leu	Cys	Glu	Asp	Thr	Met	Thr	Tyr	Lys	
					155					160					165		
50	tgc	ccc	cgg	atc	act	gag	gcg	gaa	cca	gat	gac	ggt	gac	tgt	tgg	tgc	642
	Cys	Pro	Arg	Ile	Thr	Glu	Ala	Glu	Pro	Asp	Asp	Val	Asp	Cys	Trp	Cys	
				170				175						180			
55	aat	gcc	acg	gac	aca	tgg	gtg	acc	tat	gga	acg	tgc	tct	caa	act	ggc	690
	Asn	Ala	Thr	Asp	Thr	Trp	Val	Thr	Tyr	Gly	Thr	Cys	Ser	Gln	Thr	Gly	
			185					190					195				
60	gaa	cac	cga	cga	gac	aaa	cgt	tcc	gtc	gca	ttg	gcc	cca	cac	gtg	ggg	738
	Glu	His	Arg	Arg	Asp	Lys	Arg	Ser	Val	Ala	Leu	Ala	Pro	His	Val	Gly	
		200					205					210					
65	ctt	ggc	cta	gaa	aca	aga	gcc	gaa	acg	tgg	atg	tcc	tct	gaa	ggt	gct	786
	Leu	Gly	Leu	Glu	Thr	Arg	Ala	Glu	Thr	Trp	Met	Ser	Ser	Glu	Gly	Ala	
						220					225					230	
70	tgg	aaa	cag	ata	caa	aaa	gta	gag	act	tgg	gct	ctg	aga	cat	cca	gga	834
	Trp	Lys	Gln	Ile	Gln	Lys	Val	Glu	Thr	Trp	Ala	Leu	Arg	His	Pro	Gly	
					235					240					245		
75	ttc	acg	gtg	ata	gcc	ctt	ttt	cta	gca	cat	gcc	ata	gga	aca	tcc	atc	882
	Phe	Thr	Val	Ile	Ala	Leu	Phe	Leu	Ala	His	Ala	Ile	Gly	Thr	Ser	Ile	
				250					255					260			
80	acc	cag	aaa	ggg	atc	att	ttc	att	ttg	ctg	atg	ctg	gta	aca	cca	tct	930
	Thr	Gln	Lys	Gly	Ile	Ile	Phe	Ile	Leu	Leu	Met	Leu	Val	Thr	Pro	Ser	
			265					270					275				
85	atg	gcc	atg	cga	tgc	gtg	gga	ata	ggc	aac	aga	gac	ttc	gtg	gaa	gga	978
	Met	Ala	Met	Arg	Cys	Val	Gly	Ile	Gly	Asn	Arg	Asp	Phe	Val	Glu	Gly	
			280				285					290					
90	ctg	tca	gga	gca	aca	tgg	gtg	gat	gtg	gta	ctg	gag	cat	gga	agt	tgc	1026
	Leu	Ser	Gly	Ala	Thr	Trp	Val	Asp	Val	Val	Leu	Glu	His	Gly	Ser	Cys	
						300					305					310	
95	gtc	acc	acc	atg	gca	aaa	aac	aaa	cca	aca	ctg	gac	att	gaa	ctc	ttg	1074

ES 2 554 254 T3

	Val	Thr	Thr	Met	Ala 315	Lys	Asn	Lys	Pro	Thr 320	Leu	Asp	Ile	Glu	Leu 325	Leu		
5	aag Lys	acg Thr	gag Glu	gtc Val 330	aca Thr	aac Asn	cct Pro	gca Ala	gtt Val 335	ctg Leu	cg Arg	aaa Lys	ttg Leu	tgc Cys 340	att Ile	gaa Glu		1122
10	gct Ala	aaa Lys	ata Ile 345	tca Ser	aac Asn	acc Thr	acc Thr 350	gat Asp	tcg Ser	aga Arg	tgt Cys 355	cca Pro	aca Thr	caa Gln	gga Gly		1170	
15	gaa Glu	gcc Ala 360	aca Thr	ctg Leu	gtg Val	gaa Glu 365	gaa Glu	caa Gln	gac Asp	gcg Ala	aac Asn 370	ttt Phe	gtg Val	tgc Cys	cga Arg	cga Arg		1218
	acg Thr 375	ttc Phe	gtg Val	gac Asp	aga Arg	ggc Gly 380	tgg Trp	ggc Gly	aat Asn	ggc Gly 385	tgt Cys	ggg Gly	cta Leu	ttc Phe	gga Gly	aaa Lys 390		1266
20	ggt Gly	agt Ser	cta Leu	ata Ile	acg Thr 395	tgt Cys	gcc Ala	aag Lys	ttt Phe	aag Lys 400	tgt Cys	gtg Val	aca Thr	aaa Lys	cta Leu 405	gaa Glu		1314
25	gga Gly	aag Lys	ata Ile 410	gtt Val	caa Gln	tat Tyr	gaa Glu	aac Asn 415	cta Leu	aaa Lys	tat Tyr	tca Ser	gtg Val	ata Ile 420	gtc Val	acc Thr		1362
30	gtc Val	cac His	act Thr 425	gga Gly	gat Asp	cag Gln	cac His	cag Gln 430	gtg Val	gga Gly	aat Asn	gag Glu	act Thr 435	aca Thr	gaa Glu	cat His		1410
35	gga Gly	aca Thr 440	act Thr	gca Ala	acc Thr	ata Ile	aca Thr 445	cct Pro	caa Gln	gct Ala	cct Pro 450	acg Thr	tcg Ser	gaa Glu	ata Ile	cag Gln		1458
	ctg Leu 455	acc Thr	gac Asp	tac Tyr	gga Gly 460	acc Thr	ctt Leu	aca Thr	tta Leu	gat Asp	tgt Cys 465	tca Ser	cct Pro	agg Arg	aca Thr	ggg Gly 470		1506
40	cta Leu	gat Asp	ttt Phe	aac Asn	gag Glu 475	atg Met	gtg Val	ttg Leu	ctg Leu	aca Thr 480	atg Met	aaa Lys	gaa Glu	aga Arg	tca Ser 485	tgg Trp		1554
45	ctt Leu	gtc Val	cac His	aaa Lys 490	caa Gln	tgg Trp	ttc Phe	cta Leu	gac Asp 495	tta Leu	cca Pro	ctg Leu	cct Pro	tgg Trp 500	acc Thr	tct Ser		1602
50	ggg Gly	gct Ala	tca Ser 505	aca Thr	tcc Ser	caa Gln	gag Glu 510	act Thr	tgg Trp	aac Asn	aga Arg	caa Gln 515	gat Asp	tta Leu	ctg Leu	gtc Val		1650
55	aca Thr	ttt Phe 520	aag Lys	aca Thr	gct Ala	cat His	gca Ala 525	aag Lys	aag Lys	cag Gln	gaa Glu	gta Val 530	gtc Val	gta Val	cta Leu	gga Gly		1698
	tca Ser 535	caa Gln	gaa Glu	gga Gly	gca Ala	atg Met 540	cac His	act Thr	gcg Ala	ctg Leu	act Thr 545	gga Gly	gcg Ala	aca Thr	gaa Glu	atc Ile 550		1746
60	caa Gln	acg Thr	tca Ser	gga Gly	acg Thr 555	aca Thr	aca Thr	att Ile	ttc Phe	gca Ala 560	gga Gly	cac His	cta Leu	aaa Lys	tgc Cys 565	aga Arg		1794
65	cta Leu	aaa Lys	atg Met	gac Asp 570	aaa Lys	cta Leu	act Thr	tta Leu	aaa Lys 575	ggg Gly	atg Met	tca Ser	tat Tyr	gtg Val 580	atg Met	tgc Cys		1842
70	aca Thr	ggc Gly	tca Ser 585	ttc Phe	aag Lys	tta Leu	gag Glu	aaa Lys 590	gaa Glu	gtg Val	gct Ala	gag Glu	acc Thr 595	cag Gln	cat His	gga Gly		1890
75	act Thr	gtt Val 600	ctg Leu	gtg Val	cag Gln	gtt Val	aaa Lys 605	tat Tyr	gaa Glu	gga Gly	aca Thr	gac Asp 610	gca Ala	cca Pro	tgc Cys	aag Lys		1938

ES 2 554 254 T3

	att	ccc	ttt	tcg	acc	caa	gat	gag	aaa	gga	gca	acc	cag	aat	ggg	aga	1986
	Ile	Pro	Phe	Ser	Thr	Gln	Asp	Glu	Lys	Gly	Ala	Thr	Gln	Asn	Gly	Arg	
5						620					625				630		
	tta	ata	aca	gcc	aac	ccc	ata	gtc	act	gac	aaa	gaa	aaa	cca	gtc	aat	2034
	Leu	Ile	Thr	Ala	Asn	Pro	Ile	Val	Thr	Asp	Lys	Glu	Lys	Pro	Val	Asn	
					635					640					645		
10	att	gag	gca	gaa	cca	ccc	ttt	ggt	gag	agc	tac	atc	gtg	gta	gga	gca	2082
	Ile	Glu	Ala	Glu	Pro	Pro	Phe	Gly	Glu	Ser	Tyr	Ile	Val	Val	Gly	Ala	
				650					655					660			
15	ggt	gaa	aaa	gct	ttg	aaa	cta	agc	tgg	ttc	aag	aaa	gga	agc	agc	ata	2130
	Gly	Glu	Lys	Ala	Leu	Lys	Leu	Ser	Trp	Phe	Lys	Lys	Gly	Ser	Ser	Ile	
			665					670					675				
20	ggg	aaa	atg	ttt	gaa	gca	act	gcc	cga	gga	gca	cga	agg	atg	gcc	att	2178
	Gly	Lys	Met	Phe	Glu	Ala	Thr	Ala	Arg	Gly	Ala	Arg	Arg	Met	Ala	Ile	
			680				685					690					
25	ctg	gga	gac	acc	gca	tgg	gac	ttc	ggt	tct	ata	gga	gga	gtg	ttc	acg	2226
	Leu	Gly	Asp	Thr	Ala	Trp	Asp	Phe	Gly	Ser	Ile	Gly	Gly	Val	Phe	Thr	
						700					705					710	
30	tct	atg	gga	aaa	ctg	gta	cac	cag	gtt	ttt	gga	act	gca	tat	gga	gtt	2274
	Ser	Met	Gly	Lys	Leu	Val	His	Gln	Val	Phe	Gly	Thr	Ala	Tyr	Gly	Val	
					715					720					725		
35	ttg	ttt	agc	gga	ggt	tct	tgg	acc	atg	aaa	ata	gga	ata	ggg	att	ctg	2322
	Leu	Phe	Ser	Gly	Val	Ser	Trp	Thr	Met	Lys	Ile	Gly	Ile	Gly	Ile	Leu	
				730				735						740			
40	ctg	aca	tgg	cta	gga	tta	aat	tca	agg	aac	acg	tcc	ctt	tcg	gtg	atg	2370
	Leu	Thr	Trp	Leu	Gly	Leu	Asn	Ser	Arg	Asn	Thr	Ser	Leu	Ser	Val	Met	
			745					750					755				
45	tgc	atc	gca	gcc	ggc	att	gtg	aca	ctg	tat	ttg	gga	gtc	atg	gtg	cag	2418
	Cys	Ile	Ala	Ala	Gly	Ile	Val	Thr	Leu	Tyr	Leu	Gly	Val	Met	Val	Gln	
			760				765					770					
50	gcc	gat	agt	ggt	tgc	gtt	gtg	agc	tgg	aaa	aac	aaa	gaa	ctg	aaa	tgt	2466
	Ala	Asp	Ser	Gly	Cys	Val	Val	Ser	Trp	Lys	Asn	Lys	Glu	Leu	Lys	Cys	
						780					785					790	
55	ggc	agt	ggg	att	ttc	atc	aca	gac	aac	gtg	cac	aca	tgg	aca	gaa	caa	2514
	Gly	Ser	Gly	Ile	Phe	Ile	Thr	Asp	Asn	Val	His	Thr	Trp	Thr	Glu	Gln	
					795					800					805		
60	tac	aag	ttc	caa	cca	gaa	tcc	cct	tca	aaa	cta	gct	tca	gct	atc	cag	2562
	Tyr	Lys	Phe	Gln	Pro	Glu	Ser	Pro	Ser	Lys	Leu	Ala	Ser	Ala	Ile	Gln	
				810					815					820			
65	aaa	gcc	cat	gaa	gag	gac	att	tgt	gga	atc	cgc	tca	gta	aca	aga	ctg	2610
	Lys	Ala	His	Glu	Glu	Asp	Ile	Cys	Gly	Ile	Arg	Ser	Val	Thr	Arg	Leu	
			825					830					835				
70	gag	aat	ctg	atg	tgg	aaa	caa	ata	aca	cca	gaa	ttg	aat	cac	att	cta	2658
	Glu	Asn	Leu	Met	Trp	Lys	Gln	Ile	Thr	Pro	Glu	Leu	Asn	His	Ile	Leu	
			840				845					850					
75	tca	gaa	aat	gag	gtg	aag	tta	act	att	atg	aca	gga	gac	atc	aaa	gga	2706
	Ser	Glu	Asn	Glu	Val	Lys	Leu	Thr	Ile	Met	Thr	Gly	Asp	Ile	Lys	Gly	
						860					865					870	
80	atc	atg	cag	gca	gga	aaa	cga	tct	ctg	cgg	cct	cag	ccc	act	gag	ctg	2754
	Ile	Met	Gln	Ala	Gly	Lys	Arg	Ser	Leu	Arg	Pro	Gln	Pro	Thr	Glu	Leu	
					875					880					885		
85	aag	tat	tca	tgg	aaa	aca	tgg	ggc	aaa	gca	aaa	atg	ctc	tct	aca	gag	2802
	Lys	Tyr	Ser	Trp	Lys	Thr	Trp	Gly	Lys	Ala	Lys	Met	Leu	Ser	Thr	Glu	
				890					895					900			
90	tct	cat	aac	cag	acc	ttt	ctc	att	gat	ggc	ccc	gaa	aca	gca	gaa	tgc	2850
	Ser	His	Asn	Gln	Thr	Phe	Leu	Ile	Asp	Gly	Pro	Glu	Thr	Ala	Glu	Cys	
			905					910						915			

ES 2 554 254 T3

	ccc	aac	aca	aat	aga	gct	tgg	aat	tcg	ttg	gaa	gtt	gaa	gac	tat	ggc	2898
	Pro	Asn	Thr	Asn	Arg	Ala	Trp	Asn	Ser	Leu	Glu	Val	Glu	Asp	Tyr	Gly	
		920					925					930					
5	ttt	gga	gta	ttc	acc	acc	aat	ata	tgg	cta	aaa	ttg	aaa	gaa	aaa	cag	2946
	Phe	Gly	Val	Phe	Thr	Thr	Asn	Ile	Trp	Leu	Lys	Leu	Lys	Glu	Lys	Gln	
	935					940					945					950	
10	gat	gta	ttc	tgc	gac	tca	aaa	ctc	atg	tca	gcg	gcc	ata	aaa	gac	aac	2994
	Asp	Val	Phe	Cys	Asp	Ser	Lys	Leu	Met	Ser	Ala	Ala	Ile	Lys	Asp	Asn	
					955					960					965		
15	aga	gcc	gtc	cat	gcc	gat	atg	ggg	tat	tgg	ata	gaa	agt	gca	ctc	aat	3042
	Arg	Ala	Val	His	Ala	Asp	Met	Gly	Tyr	Trp	Ile	Glu	Ser	Ala	Leu	Asn	
				970					975					980			
20	gac	aca	tgg	aag	ata	gag	aaa	gcc	tct	ttc	att	gaa	ggt	aaa	aac	tgc	3090
	Asp	Thr	Trp	Lys	Ile	Glu	Lys	Ala	Ser	Phe	Ile	Glu	Val	Lys	Asn	Cys	
			985					990					995				
25	cac	tgg	cca	aaa	tca	cac	acc	ctc	tgg	agc	aat	gga	gtg	cta	gaa	agt	3138
	His	Trp	Pro	Lys	Ser	His	Thr	Leu	Trp	Ser	Asn	Gly	Val	Leu	Glu	Ser	
		1000					1005					1010					
30	gag	atg	ata	att	cca	aag	aat	ctc	gct	gga	cca	gtg	tct	caa	cac	aac	3186
	Glu	Met	Ile	Ile	Pro	Lys	Asn	Leu	Ala	Gly	Pro	Val	Ser	Gln	His	Asn	
	1015					1020				1025						1030	
35	tat	aga	cca	ggc	tac	cat	aca	caa	ata	aca	gga	cca	tgg	cat	cta	ggg	3234
	Tyr	Arg	Pro	Gly	Tyr	His	Thr	Gln	Ile	Thr	Gly	Pro	Trp	His	Leu	Gly	
					1035					1040					1045		
40	aag	ctt	gag	atg	gac	ttt	gat	ttc	tgt	gat	gga	aca	aca	gtg	gta	gtg	3282
	Lys	Leu	Glu	Met	Asp	Phe	Asp	Phe	Cys	Asp	Gly	Thr	Thr	Val	Val	Val	
				1050					1055					1060			
45	act	gag	gac	tgc	gga	aat	aga	gga	ccc	tct	ttg	aga	aca	acc	act	gcc	3330
	Thr	Glu	Asp	Cys	Gly	Asn	Arg	Gly	Pro	Ser	Leu	Arg	Thr	Thr	Thr	Ala	
			1065					1070					1075				
50	tct	gga	aaa	ctc	ata	aca	gaa	tgg	tgc	tgc	cga	tct	tgc	aca	tta	cca	3378
	Ser	Gly	Lys	Leu	Ile	Thr	Glu	Trp	Cys	Cys	Arg	Ser	Cys	Thr	Leu	Pro	
		1080					1085					1090					
55	ccg	cta	aga	tac	aga	ggg	gag	gat	ggg	tgc	tgg	tac	ggg	atg	gaa	atc	3426
	Pro	Leu	Arg	Tyr	Arg	Gly	Glu	Asp	Gly	Cys	Trp	Tyr	Gly	Met	Glu	Ile	
	1095					1100					1105					1110	
60	aga	cca	ttg	aag	gag	aaa	gaa	gag	aat	ttg	gtc	aac	tcc	ttg	gtc	aca	3474
	Arg	Pro	Leu	Lys	Glu	Lys	Glu	Glu	Asn	Leu	Val	Asn	Ser	Leu	Val	Thr	
					1115					1120					1125		
65	gct	gga	cat	ggg	cag	gtc	gac	aac	ttt	tca	cta	gga	gtc	ttg	gga	atg	3522
	Ala	Gly	His	Gly	Gln	Val	Asp	Asn	Phe	Ser	Leu	Gly	Val	Leu	Gly	Met	
				1130					1135					1140			
70	gca	ttg	ttc	ctg	gag	gaa	atg	ctt	agg	acc	cga	gta	gga	acg	aaa	cat	3570
	Ala	Leu	Phe	Leu	Glu	Glu	Met	Leu	Arg	Thr	Arg	Val	Gly	Thr	Lys	His	
			1145					1150					1155				
75	gca	ata	cta	cta	ggt	gca	ggt	tct	ttt	gtg	aca	ttg	atc	aca	ggg	aac	3618
	Ala	Ile	Leu	Leu	Val	Ala	Val	Ser	Phe	Val	Thr	Leu	Ile	Thr	Gly	Asn	
		1160				1165						1170					
80	atg	tcc	ttt	aga	gac	ctg	gga	aga	gtg	atg	ggt	atg	gta	ggc	gcc	act	3666
	Met	Ser	Phe	Arg	Asp	Leu	Gly	Arg	Val	Met	Val	Met	Val	Gly	Ala	Thr	
	1175					1180					1185					1190	
85	atg	acg	gat	gac	ata	ggg	atg	ggc	gtg	act	tat	ctt	gcc	cta	cta	gca	3714
	Met	Thr	Asp	Asp	Ile	Gly	Met	Gly	Val	Thr	Tyr	Leu	Ala	Leu	Leu	Ala	
					1195					1200				1205			
90	gcc	ttc	aaa	gtc	aga	cca	act	ttt	gca	gct	gga	cta	ctc	ttg	aga	aag	3762

ES 2 554 254 T3

	Ala	Phe	Lys	Val	Arg	Pro	Thr	Phe	Ala	Ala	Gly	Leu	Leu	Leu	Arg	Lys	
				1210				1215						1220			
5	ctg	acc	tcc	aag	gaa	ttg	atg	atg	act	act	ata	gga	att	gta	ctc	ctc	3810
	Leu	Thr	Ser	Lys	Glu	Leu	Met	Met	Thr	Thr	Ile	Gly	Ile	Val	Leu	Leu	
			1225				1230					1235					
10	tcc	cag	agc	acc	ata	cca	gag	acc	att	ctt	gag	ttg	act	gat	gcg	tta	3858
	Ser	Gln	Ser	Thr	Ile	Pro	Glu	Thr	Ile	Leu	Glu	Leu	Thr	Asp	Ala	Leu	
		1240					1245				1250						
15	gcc	tta	ggc	atg	atg	gtc	ctc	aaa	atg	gtg	aga	aat	atg	gaa	aag	tat	3906
	Ala	Leu	Gly	Met	Met	Val	Leu	Lys	Met	Val	Arg	Asn	Met	Glu	Lys	Tyr	
	1255				1260						1265					1270	
20	caa	ttg	gca	gtg	act	atc	atg	gct	atc	ttg	tgc	gtc	cca	aac	gca	gtg	3954
	Gln	Leu	Ala	Val	Thr	Ile	Met	Ala	Ile	Leu	Cys	Val	Pro	Asn	Ala	Val	
				1275				1280							1285		
25	ata	tta	caa	aac	gca	tgg	aaa	gtg	agt	tgc	aca	ata	ttg	gca	gtg	gtg	4002
	Ile	Leu	Gln	Asn	Ala	Trp	Lys	Val	Ser	Cys	Thr	Ile	Leu	Ala	Val	Val	
			1290					1295					1300				
30	tcc	gtt	tcc	cca	ctg	ttc	tta	aca	tcc	tca	cag	caa	aaa	aca	gat	tgg	4050
	Ser	Val	Ser	Pro	Leu	Phe	Leu	Thr	Ser	Ser	Gln	Gln	Lys	Thr	Asp	Trp	
			1305					1310					1315				
35	ata	cca	tta	gca	ttg	acg	atc	aaa	ggt	ctc	aat	cca	aca	gct	att	ttt	4098
	Ile	Pro	Leu	Ala	Leu	Thr	Ile	Lys	Gly	Leu	Asn	Pro	Thr	Ala	Ile	Phe	
		1320					1325					1330					
40	cta	aca	acc	ctc	tca	aga	acc	agc	aag	aaa	agg	agc	tgg	cca	tta	aat	4146
	Leu	Thr	Thr	Leu	Ser	Arg	Thr	Ser	Lys	Lys	Arg	Ser	Trp	Pro	Leu	Asn	
	1335					1340					1345					1350	
45	gag	gct	atc	atg	gca	gtc	ggg	atg	gtg	agc	att	tta	gcc	agt	tct	ctc	4194
	Glu	Ala	Ile	Met	Ala	Val	Gly	Met	Val	Ser	Ile	Leu	Ala	Ser	Ser	Leu	
				1355				1360							1365		
50	cta	aaa	aat	gat	att	ccc	atg	aca	gga	cca	tta	gtg	gct	gga	ggg	ctc	4242
	Leu	Lys	Asn	Asp	Ile	Pro	Met	Thr	Gly	Pro	Leu	Val	Ala	Gly	Gly	Leu	
			1370					1375					1380				
55	ctc	act	gtg	tgc	tac	gtg	ctc	act	gga	cga	tcg	gcc	gat	ttg	gaa	ctg	4290
	Leu	Thr	Val	Cys	Tyr	Val	Leu	Thr	Gly	Arg	Ser	Ala	Asp	Leu	Glu	Leu	
			1385					1390					1395				
60	gag	aga	gca	gcc	gat	gtc	aaa	tgg	gaa	gac	cag	gca	gag	ata	tca	gga	4338
	Glu	Arg	Ala	Ala	Asp	Val	Lys	Trp	Glu	Asp	Gln	Ala	Glu	Ile	Ser	Gly	
		1400					1405					1410					
65	agc	agt	cca	atc	ctg	tca	ata	aca	ata	tca	gaa	gat	ggt	agc	atg	tcg	4386
	Ser	Ser	Pro	Ile	Leu	Ser	Ile	Thr	Ile	Ser	Glu	Asp	Gly	Ser	Met	Ser	
	1415					1420					1425					1430	
70	ata	aaa	aat	gaa	gag	gaa	gaa	caa	aca	ctg	acc	ata	ctc	att	aga	aca	4434
	Ile	Lys	Asn	Glu	Glu	Glu	Glu	Gln	Thr	Leu	Thr	Ile	Leu	Ile	Arg	Thr	
				1435				1440							1445		
75	gga	ttg	ctg	gtg	atc	tca	gga	ctt	ttt	cct	gta	tca	ata	cca	atc	acg	4482
	Gly	Leu	Leu	Val	Ile	Ser	Gly	Leu	Phe	Pro	Val	Ser	Ile	Pro	Ile	Thr	
			1450					1455					1460				
80	gca	gca	gca	tgg	tac	ctg	tgg	gaa	gtg	aag	aaa	caa	cgg	gcc	gga	gta	4530
	Ala	Ala	Ala	Trp	Tyr	Leu	Trp	Glu	Val	Lys	Lys	Gln	Arg	Ala	Gly	Val	
			1465					1470					1475				
85	ttg	tgg	gat	gtt	cct	tca	ccc	cca	ccc	atg	gga	aag	gct	gaa	ctg	gaa	4578
	Leu	Trp	Asp	Val	Pro	Ser	Pro	Pro	Pro	Met	Gly	Lys	Ala	Glu	Leu	Glu	
		1480					1485					1490					
90	gat	gga	gcc	tat	aga	att	aag	caa	aaa	ggg	att	ctt	gga	tat	tcc	cag	4626
	Asp	Gly	Ala	Tyr	Arg	Ile	Lys	Gln	Lys	Gly	Ile	Leu	Gly	Tyr	Ser	Gln	
	1495					1500				1505						1510	

ES 2 554 254 T3

	atc	gga	gcc	gga	ggt	tac	aaa	gaa	gga	aca	ttc	cat	aca	atg	tgg	cat	4674
	Ile	Gly	Ala	Gly	Val	Tyr	Lys	Glu	Gly	Thr	Phe	His	Thr	Met	Trp	His	
					1515					1520					1525		
5	gtc	aca	cgt	ggc	gct	ggt	cta	atg	cat	aaa	gga	aag	agg	att	gaa	cca	4722
	Val	Thr	Arg	Gly	Ala	Val	Leu	Met	His	Lys	Gly	Lys	Arg	Ile	Glu	Pro	
				1530					1535					1540			
10	tca	tgg	gcg	gac	gtc	aag	aaa	gac	cta	ata	tca	tat	gga	gga	ggc	tgg	4770
	Ser	Trp	Ala	Asp	Val	Lys	Lys	Asp	Leu	Ile	Ser	Tyr	Gly	Gly	Gly	Trp	
			1545					1550					1555				
15	aag	tta	gaa	gga	gaa	tgg	aag	gaa	gga	gaa	gaa	gtc	cag	gta	ttg	gca	4818
	Lys	Leu	Glu	Gly	Glu	Trp	Lys	Glu	Gly	Glu	Glu	Val	Gln	Val	Leu	Ala	
		1560					1565					1570					
20	ctg	gag	cct	gga	aaa	aat	cca	aga	gcc	gtc	caa	acg	aaa	cct	ggt	ctt	4866
	Leu	Glu	Pro	Gly	Lys	Asn	Pro	Arg	Ala	Val	Gln	Thr	Lys	Pro	Gly	Leu	
		1575				1580					1585					1590	
25	ttc	aaa	acc	aac	gcc	gga	aca	ata	ggt	gct	gta	tct	ctg	gac	ttt	tct	4914
	Phe	Lys	Thr	Asn	Ala	Gly	Thr	Ile	Gly	Ala	Val	Ser	Leu	Asp	Phe	Ser	
					1595				1600						1605		
30	cct	gga	acg	tca	gga	tct	cca	att	atc	gac	aaa	aaa	gga	aaa	gtt	gtg	4962
	Pro	Gly	Thr	Ser	Gly	Ser	Pro	Ile	Ile	Asp	Lys	Lys	Gly	Lys	Val	Val	
				1610					1615					1620			
35	gct	ata	gcc	cag	act	gaa	aaa	agc	att	gaa	gac	aac	cca	gag	atc	gaa	5058
	Ala	Ile	Ala	Gln	Thr	Glu	Lys	Ser	Ile	Glu	Asp	Asn	Pro	Glu	Ile	Glu	
		1640					1645					1650					
40	gat	gac	att	ttc	cga	aag	aga	aga	ctg	acc	atc	atg	gac	ctc	cac	cca	5106
	Asp	Asp	Ile	Phe	Arg	Lys	Arg	Arg	Leu	Thr	Ile	Met	Asp	Leu	His	Pro	
		1655				1660					1665					1670	
45	gga	gcg	gga	aag	acg	aag	aga	tac	ctt	ccg	gcc	ata	gtc	aga	gaa	gct	5154
	Gly	Ala	Gly	Lys	Thr	Lys	Arg	Tyr	Leu	Pro	Ala	Ile	Val	Arg	Glu	Ala	
					1675					1680					1685		
50	ata	aaa	cgg	ggt	ttg	aga	aca	tta	atc	ttg	gcc	ccc	act	aga	gtt	gtg	5202
	Ile	Lys	Arg	Gly	Leu	Arg	Thr	Leu	Ile	Leu	Ala	Pro	Thr	Arg	Val	Val	
				1690					1695					1700			
55	gca	gct	gaa	atg	gag	gaa	gcc	ctt	aga	gga	ctt	cca	ata	aga	tac	cag	5250
	Ala	Ala	Glu	Met	Glu	Glu	Ala	Leu	Arg	Gly	Leu	Pro	Ile	Arg	Tyr	Gln	
			1705					1710					1715				
60	acc	cca	gcc	atc	aga	gct	gtg	cac	acc	ggg	cgg	gag	att	gtg	gac	cta	5298
	Thr	Pro	Ala	Ile	Arg	Ala	Val	His	Thr	Gly	Arg	Glu	Ile	Val	Asp	Leu	
			1720				1725					1730					
65	atg	tgt	cat	gcc	aca	ttt	acc	atg	agg	ctg	cta	tca	cca	gtt	aga	gtg	5346
	Met	Cys	His	Ala	Thr	Phe	Thr	Met	Arg	Leu	Leu	Ser	Pro	Val	Arg	Val	
						1740					1745					1750	
70	cca	aac	tac	aac	ctg	att	atc	atg	gac	gaa	gcc	cat	ttc	aca	gac	cca	5394
	Pro	Asn	Tyr	Asn	Leu	Ile	Ile	Met	Asp	Glu	Ala	His	Phe	Thr	Asp	Pro	
					1755					1760					1765		
75	gca	agt	ata	gca	gct	aga	gga	tac	atc	tca	act	cga	gtg	gag	atg	ggt	5442
	Ala	Ser	Ile	Ala	Ala	Arg	Gly	Tyr	Ile	Ser	Thr	Arg	Val	Glu	Met	Gly	
				1770					1775					1780			
80	gag	gca	gct	ggg	att	ttt	atg	aca	gcc	act	ccc	ccg	gga	agc	aga	gac	5490
	Glu	Ala	Ala	Gly	Ile	Phe	Met	Thr	Ala	Thr	Pro	Pro	Gly	Ser	Arg	Asp	
			1785				1790						1795				
85	cca	ttt	cct	cag	agc	aat	gca	cca	atc	ata	gat	gaa	gaa	aga	gaa	atc	5538
	Pro	Phe	Pro	Gln	Ser	Asn	Ala	Pro	Ile	Ile	Asp	Glu	Glu	Arg	Glu	Ile	
			1800				1805					1810					

ES 2 554 254 T3

5 cct gaa cgc tcg tgg aat tcc gga cat gaa tgg gtc acg gat ttt aaa 5586
 Pro Glu Arg Ser Trp Asn Ser Gly His Glu Trp Val Thr Asp Phe Lys
 1815 1820 1825 1830
 5 ggg aag act gtt tgg ttc gtt cca agt ata aaa gca gga aat gat ata 5634
 Gly Lys Thr Val Trp Phe Val Pro Ser Ile Lys Ala Gly Asn Asp Ile
 1835 1840 1845
 10 gca gct tgc ctg agg aaa aat gga aag aaa gtg ata caa ctc agt agg 5682
 Ala Ala Cys Leu Arg Lys Asn Gly Lys Lys Val Ile Gln Leu Ser Arg
 1850 1855 1860
 15 aag acc ttt gat tct gag tat gtc aag act aga acc aat gat tgg gac 5730
 Lys Thr Phe Asp Ser Glu Tyr Val Lys Thr Arg Thr Asn Asp Trp Asp
 1865 1870 1875
 20 ttc gtg gtt aca act gac att tca gaa atg ggt gcc aat ttc aag gct 5778
 Phe Val Val Thr Thr Asp Ile Ser Glu Met Gly Ala Asn Phe Lys Ala
 1880 1885 1890
 25 gag agg gtt ata gac ccc aga cgc tgc atg aaa cca gtc ata cta aca 5826
 Glu Arg Val Ile Asp Pro Arg Arg Cys Met Lys Pro Val Ile Leu Thr
 1895 1900 1905 1910
 30 gat ggt gaa gag cgg gtg att ctg gca gga cct atg cca gtg acc cac 5874
 Asp Gly Glu Glu Arg Val Ile Leu Ala Gly Pro Met Pro Val Thr His
 1915 1920 1925
 35 tct agt gca gca caa aga aga ggg aga ata gga aga aat cca aaa aat 5922
 Ser Ser Ala Ala Gln Arg Arg Gly Arg Ile Gly Arg Asn Pro Lys Asn
 1930 1935 1940
 40 gag aat gac cag tac ata tac atg ggg gaa cct ctg gaa aat gat gaa 5970
 Glu Asn Asp Gln Tyr Ile Tyr Met Gly Glu Pro Leu Glu Asn Asp Glu
 1945 1950 1955
 45 gac tgt gca cac tgg aaa gaa gct aaa atg ctc cta gat aac atc aac 6018
 Asp Cys Ala His Trp Lys Glu Ala Lys Met Leu Leu Asp Asn Ile Asn
 1960 1965 1970
 50 acg cca gaa gga atc att cct agc atg ttc gaa cca gag cgt gaa aag 6066
 Thr Pro Glu Gly Ile Ile Pro Ser Met Phe Glu Pro Glu Arg Glu Lys
 1975 1980 1985 1990
 55 gtg gat gcc att gat ggc gaa tac cgc ttg aga gga gaa gca agg aaa 6114
 Val Asp Ala Ile Asp Gly Glu Tyr Arg Leu Arg Gly Glu Ala Arg Lys
 1995 2000 2005
 60 acc ttt gta gac tta atg aga aga gga gac cta cca gtc tgg ttg gcc 6162
 Thr Phe Val Asp Leu Met Arg Arg Gly Asp Leu Pro Val Trp Leu Ala
 2010 2015 2020
 65 tac aga gtg gca gct gaa ggc atc aac tac gca gac aga agg tgg tgt 6210
 Tyr Arg Val Ala Ala Glu Gly Ile Asn Tyr Ala Asp Arg Arg Trp Cys
 2025 2030 2035
 70 ttt gat gga gtc aag aac aac caa atc cta gaa gaa aac gtg gaa gtt 6258
 Phe Asp Gly Val Lys Asn Asn Gln Ile Leu Glu Glu Asn Val Glu Val
 2040 2045 2050
 75 gaa atc tgg aca aaa gaa ggg gaa agg aag aaa ttg aaa ccc aga tgg 6306
 Glu Ile Trp Thr Lys Glu Gly Glu Arg Lys Lys Leu Lys Pro Arg Trp
 2055 2060 2065 2070
 80 ttg gat gct agg atc tat tct gac cca ctg gcg cta aaa gaa ttt aag 6354
 Leu Asp Ala Arg Ile Tyr Ser Asp Pro Leu Ala Leu Lys Glu Phe Lys
 2075 2080 2085
 85 gaa ttt gca gcc gga aga aag tct ctg acc ctg aac cta atc aca gaa 6402
 Glu Phe Ala Ala Gly Arg Lys Ser Leu Thr Leu Asn Leu Ile Thr Glu
 2090 2095 2100
 90 atg ggt agg ctc cca acc ttc atg act cag aag gca aga gac gca ctg 6450

ES 2 554 254 T3

	Met	Gly	Arg	Leu	Pro	Thr	Phe	Met	Thr	Gln	Lys	Ala	Arg	Asp	Ala	Leu	
			2105					2110					2115				
5	gac	aac	tta	gca	gtg	ctg	cac	acg	gct	gag	gca	ggt	gga	agg	gcg	tac	6498
	Asp	Asn	Leu	Ala	Val	Leu	His	Thr	Ala	Glu	Ala	Gly	Gly	Arg	Ala	Tyr	
		2120					2125					2130					
10	aac	cat	gct	ctc	agt	gaa	ctg	ccg	gag	acc	ctg	gag	aca	ttg	ctt	tta	6546
	Asn	His	Ala	Leu	Ser	Glu	Leu	Pro	Glu	Thr	Leu	Glu	Thr	Leu	Leu	Leu	
	2135					2140					2145					2150	
15	ctg	aca	ctt	ctg	gct	aca	gtc	acg	gga	ggg	atc	ttt	tta	ttc	ttg	atg	6594
	Leu	Thr	Leu	Leu	Ala	Thr	Val	Thr	Gly	Gly	Ile	Phe	Leu	Phe	Leu	Met	
					2155					2160					2165		
20	agc	gca	agg	ggc	ata	ggg	aag	atg	acc	ctg	gga	atg	tgc	tgc	ata	atc	6642
	Ser	Ala	Arg	Gly	Ile	Gly	Lys	Met	Thr	Leu	Gly	Met	Cys	Cys	Ile	Ile	
				2170					2175					2180			
25	acg	gct	agc	atc	ctc	cta	tgg	tac	gca	caa	ata	cag	cca	cac	tgg	ata	6690
	Thr	Ala	Ser	Ile	Leu	Leu	Trp	Tyr	Ala	Gln	Ile	Gln	Pro	His	Trp	Ile	
			2185					2190					2195				
30	gca	gct	tca	ata	ata	ctg	gag	ttt	ttt	ctc	ata	gtt	ttg	ctt	att	cca	6738
	Ala	Ala	Ser	Ile	Ile	Leu	Glu	Phe	Phe	Leu	Ile	Val	Leu	Leu	Ile	Pro	
		2200					2205					2210					
35	gaa	cct	gaa	aaa	cag	aga	aca	ccc	caa	gac	aac	caa	ctg	acc	tac	gtt	6786
	Glu	Pro	Glu	Lys	Gln	Arg	Thr	Pro	Gln	Asp	Asn	Gln	Leu	Thr	Tyr	Val	
	2215				2220						2225					2230	
40	gtc	ata	gcc	atc	ctc	aca	gtg	gtg	gcc	gca	acc	atg	gca	aac	gag	atg	6834
	Val	Ile	Ala	Ile	Leu	Thr	Val	Val	Ala	Ala	Thr	Met	Ala	Asn	Glu	Met	
					2235					2240					2245		
45	ggt	ttc	cta	gaa	aaa	acg	aag	aaa	gat	ctc	gga	ttg	gga	agc	att	gca	6882
	Gly	Phe	Leu	Glu	Lys	Thr	Lys	Lys	Asp	Leu	Gly	Leu	Gly	Ser	Ile	Ala	
				2250					2255					2260			
50	acc	cag	caa	ccc	gag	agc	aac	atc	ctg	gac	ata	gat	cta	cg	cct	gca	6930
	Thr	Gln	Gln	Pro	Glu	Ser	Asn	Ile	Leu	Asp	Ile	Asp	Leu	Arg	Pro	Ala	
			2265					2270					2275				
55	tca	gca	tgg	acg	ctg	tat	gcc	gtg	gcc	aca	aca	ttt	ggt	aca	cca	atg	6978
	Ser	Ala	Trp	Thr	Leu	Tyr	Ala	Val	Ala	Thr	Thr	Phe	Val	Thr	Pro	Met	
		2280					2285					2290					
60	ttg	aga	cat	agc	att	gaa	aat	tcc	tca	gtg	aat	gtg	tcc	cta	aca	gct	7026
	Leu	Arg	His	Ser	Ile	Glu	Asn	Ser	Ser	Val	Asn	Val	Ser	Leu	Thr	Ala	
	2295					2300					2305					2310	
65	ata	gcc	aac	caa	gcc	aca	gtg	tta	atg	ggt	ctc	ggg	aaa	gga	tgg	cca	7074
	Ile	Ala	Asn	Gln	Ala	Thr	Val	Leu	Met	Gly	Leu	Gly	Lys	Gly	Trp	Pro	
					2315					2320				2325			
70	ttg	tca	aag	atg	gac	atc	gga	ggt	ccc	ctt	ctc	gcc	att	gga	tgc	tac	7122
	Leu	Ser	Lys	Met	Asp	Ile	Gly	Val	Pro	Leu	Leu	Ala	Ile	Gly	Cys	Tyr	
				2330					2335					2340			
75	tca	caa	gtc	aac	ccc	ata	act	ctc	aca	gca	gct	ctt	ttc	tta	ttg	gta	7170
	Ser	Gln	Val	Asn	Pro	Ile	Thr	Leu	Thr	Ala	Ala	Leu	Phe	Leu	Leu	Val	
			2345					2350					2355				
80	gca	cat	tat	gcc	atc	ata	ggg	cca	gga	ctc	caa	gca	aaa	gca	acc	aga	7218
	Ala	His	Tyr	Ala	Ile	Ile	Gly	Pro	Gly	Leu	Gln	Ala	Lys	Ala	Thr	Arg	
		2360					2365					2370					
85	gaa	gct	cag	aaa	aga	gca	gcg	gcg	ggc	atc	atg	aaa	aac	cca	act	gtc	7266
	Glu	Ala	Gln	Lys	Arg	Ala	Ala	Ala	Gly	Ile	Met	Lys	Asn	Pro	Thr	Val	
	2375					2380					2385					2390	
90	gat	gga	ata	aca	gtg	att	gac	cta	gat	cca	ata	cct	tat	gat	cca	aag	7314
	Asp	Gly	Ile	Thr	Val	Ile	Asp	Leu	Asp	Pro	Ile	Pro	Tyr	Asp	Pro	Lys	
					2395					2400						2405	

ES 2 554 254 T3

	ttt	gaa	aag	cag	ttg	gga	caa	gta	atg	ctc	cta	gtc	ctc	tgc	gtg	act	7362
	Phe	Glu	Lys	Gln	Leu	Gly	Gln	Val	Met	Leu	Leu	Val	Leu	Cys	Val	Thr	
				2410					2415					2420			
5	caa	gta	ttg	atg	atg	agg	act	aca	tgg	gct	ctg	tgt	gag	gct	tta	acc	7410
	Gln	Val	Leu	Met	Met	Arg	Thr	Thr	Trp	Ala	Leu	Cys	Glu	Ala	Leu	Thr	
			2425					2430					2435				
10	tta	gct	acc	ggg	ccc	atc	tcc	aca	ttg	tgg	gaa	gga	aat	cca	ggg	agg	7458
	Leu	Ala	Thr	Gly	Pro	Ile	Ser	Thr	Leu	Trp	Glu	Gly	Asn	Pro	Gly	Arg	
		2440				2445						2450					
15	ttt	tgg	aac	act	acc	att	gcg	gtg	tca	atg	gct	aac	att	ttt	aga	ggg	7506
	Phe	Trp	Asn	Thr	Thr	Ile	Ala	Val	Ser	Met	Ala	Asn	Ile	Phe	Arg	Gly	
	2455					2460					2465					2470	
20	agt	tac	ttg	gcc	gga	gct	gga	ctt	ctc	ttt	tct	att	atg	aag	aac	aca	7554
	Ser	Tyr	Leu	Ala	Gly	Ala	Gly	Leu	Leu	Phe	Ser	Ile	Met	Lys	Asn	Thr	
					2475					2480					2485		
25	acc	aac	aca	aga	agg	gga	act	ggc	aac	ata	gga	gag	acg	ctt	gga	gag	7602
	Thr	Asn	Thr	Arg	Arg	Gly	Thr	Gly	Asn	Ile	Gly	Glu	Thr	Leu	Gly	Glu	
				2490					2495					2500			
30	aaa	tgg	aaa	agc	cga	ttg	aac	gca	ttg	gga	aaa	agt	gaa	ttc	cag	atc	7650
	Lys	Trp	Lys	Ser	Arg	Leu	Asn	Ala	Leu	Gly	Lys	Ser	Glu	Phe	Gln	Ile	
			2505					2510					2515				
35	ggc	att	aaa	aga	gga	gaa	acg	gac	cat	cac	gct	gtg	tcg	cga	ggc	tca	7746
	Gly	Ile	Lys	Arg	Gly	Glu	Thr	Asp	His	His	Ala	Val	Ser	Arg	Gly	Ser	
	2535					2540					2545					2550	
40	gca	aaa	ctg	aga	tgg	ttc	gtt	gag	aga	aac	atg	gtc	aca	cca	gaa	ggg	7794
	Ala	Lys	Leu	Arg	Trp	Phe	Val	Glu	Arg	Asn	Met	Val	Thr	Pro	Glu	Gly	
					2555					2560					2565		
45	aaa	gta	gtg	gac	ctc	ggt	tgt	ggc	aga	gga	ggc	tgg	tca	tac	tat	tgt	7842
	Lys	Val	Val	Asp	Leu	Gly	Cys	Gly	Arg	Gly	Gly	Trp	Ser	Tyr	Tyr	Cys	
				2570				2575						2580			
50	gga	gga	cta	aag	aat	gta	aga	gaa	gtc	aaa	ggc	cta	aca	aaa	gga	gga	7890
	Gly	Gly	Leu	Lys	Asn	Val	Arg	Glu	Val	Lys	Gly	Leu	Thr	Lys	Gly	Gly	
			2585					2590					2595				
55	cca	gga	cac	gaa	gaa	ccc	atc	ccc	atg	tca	aca	tat	ggg	tgg	aat	cta	7938
	Pro	Gly	His	Glu	Glu	Pro	Ile	Pro	Met	Ser	Thr	Tyr	Gly	Trp	Asn	Leu	
		2600					2605					2610					
60	gtg	cgt	ctt	caa	agt	gga	ggt	gac	ggt	ttc	ttc	atc	ccg	cca	gaa	aag	7986
	Val	Arg	Leu	Gln	Ser	Gly	Val	Asp	Val	Phe	Phe	Ile	Pro	Pro	Glu	Lys	
	2615					2620					2625					2630	
65	tgt	gac	aca	tta	ttg	tgt	gac	ata	ggg	gag	tca	tca	cca	aat	ccc	aca	8034
	Cys	Asp	Thr	Leu	Leu	Cys	Asp	Ile	Gly	Glu	Ser	Ser	Pro	Asn	Pro	Thr	
					2635					2640					2645		
70	gtg	gaa	gca	gga	cga	aca	ctc	aga	gtc	ctt	aac	tta	gta	gaa	aat	tgg	8082
	Val	Glu	Ala	Gly	Arg	Thr	Leu	Arg	Val	Leu	Asn	Leu	Val	Glu	Asn	Trp	
				2650					2655					2660			
75	ttg	aac	aac	aac	act	caa	ttt	tgc	ata	aag	ggt	ctc	aac	cca	tat	atg	8130
	Leu	Asn	Asn	Asn	Thr	Gln	Phe	Cys	Ile	Lys	Val	Leu	Asn	Pro	Tyr	Met	
			2665					2670					2675				
80	ccc	tca	gtc	ata	gaa	aaa	atg	gaa	gca	cta	caa	agg	aaa	tat	gga	gga	8178
	Pro	Ser	Val	Ile	Glu	Lys	Met	Glu	Ala	Leu	Gln	Arg	Lys	Tyr	Gly	Gly	
		2680					2685					2690					
85	gcc	tta	gtg	agg	aat	cca	ctc	tca	cga	aac	tcc	aca	cat	gag	atg	tac	8226
	Ala	Leu	Val	Arg	Asn	Pro	Leu	Ser	Arg	Asn	Ser	Thr	His	Glu	Met	Tyr	
						2700					2705					2710	

ES 2 554 254 T3

tgg gta tcc aat gct tcc ggg aac ata gtg tca tca gtg aac atg att 8274
 Trp Val Ser Asn Ala Ser Gly Asn Ile Val Ser Ser Val Asn Met Ile 2715 2720 2725
 5
 tca agg atg ttg atc aac aga ttt aca atg aga tac aag aaa gcc act 8322
 Ser Arg Met Leu Ile Asn Arg Phe Thr Met Arg Tyr Lys Lys Ala Thr 2730 2735 2740
 10
 tac gag ccg gat gtt gac ctc gga agc gga acc cgt aac atc ggg att 8370
 Tyr Glu Pro Asp Val Asp Leu Gly Ser Gly Thr Arg Asn Ile Gly Ile 2745 2750 2755
 15
 gaa agt gag ata cca aac cta gat ata att ggg aaa aga ata gaa aaa 8418
 Glu Ser Glu Ile Pro Asn Leu Asp Ile Ile Gly Lys Arg Ile Glu Lys 2760 2765 2770
 20
 ata aag caa gag cat gaa aca tca tgg cac tat gac caa gac cac cca 8466
 Ile Lys Gln Glu His Glu Thr Ser Trp His Tyr Asp Gln Asp His Pro 2775 2780 2785 2790
 25
 tac aaa acg tgg gca tac cat ggt agc tat gaa aca aaa cag act gga 8514
 Tyr Lys Thr Trp Ala Tyr His Gly Ser Tyr Glu Thr Lys Gln Thr Gly 2795 2800 2805
 30
 tca gca tca tcc atg gtc aac gga gtg gtc agg ctg ctg aca aaa cct 8562
 Ser Ala Ser Ser Met Val Asn Gly Val Val Arg Leu Leu Thr Lys Pro 2810 2815 2820
 35
 tgg gac gtc gtc ccc atg gtg aca cag atg gca atg aca gac acg act 8610
 Trp Asp Val Val Pro Met Val Thr Gln Met Ala Met Thr Asp Thr Thr 2825 2830 2835
 40
 cca ttt gga caa cag cgc gtt ttt aaa gag aaa gtg gac acg aga acc 8658
 Pro Phe Gly Gln Gln Arg Val Phe Lys Glu Lys Val Asp Thr Arg Thr 2840 2845 2850
 45
 caa gaa ccg aaa gaa ggc acg aag aaa cta atg aaa ata aca gca gag 8706
 Gln Glu Pro Lys Glu Gly Thr Lys Lys Leu Met Lys Ile Thr Ala Glu 2855 2860 2865 2870
 50
 tgg ctt tgg aaa gaa tta ggg aag aaa aag aca ccc agg atg tgc acc 8754
 Trp Leu Trp Lys Glu Leu Gly Lys Lys Lys Thr Pro Arg Met Cys Thr 2875 2880 2885
 55
 aga gaa gaa ttc aca aga aag gtg aga agc aat gca gcc ttg ggg gcc 8802
 Arg Glu Glu Phe Thr Arg Lys Val Arg Ser Asn Ala Ala Leu Gly Ala 2890 2895 2900
 60
 ata ttc act gat gag aac aag tgg aag tcg gca cgt gag gct gtt gaa 8850
 Ile Phe Thr Asp Glu Asn Lys Trp Lys Ser Ala Arg Glu Ala Val Glu 2905 2910 2915
 65
 gat agt agg ttt tgg gag ctg gtt gac aag gaa agg aat ctc cat ctt 8898
 Asp Ser Arg Phe Trp Glu Leu Val Asp Lys Glu Arg Asn Leu His Leu 2920 2925 2930
 70
 gaa gga aag tgt gaa aca tgt gtg tac aac atg atg gga aaa aga gag 8946
 Glu Gly Lys Cys Glu Thr Cys Val Tyr Asn Met Met Gly Lys Arg Glu 2935 2940 2945 2950
 75
 aag aag cta ggg gaa ttc ggc aag gca aaa ggc agc aga gcc ata tgg 8994
 Lys Lys Leu Gly Glu Phe Gly Lys Ala Lys Gly Ser Arg Ala Ile Trp 2955 2960 2965
 80
 tac atg tgg ctt gga gca cgc ttc tta gag ttt gaa gcc cta gga ttc 9042
 Tyr Met Trp Leu Gly Ala Arg Phe Leu Glu Phe Glu Ala Leu Gly Phe 2970 2975 2980
 85
 tta aat gaa gat cac tgg ttc tcc aga gag aac tcc ctg agt gga gtg 9090
 Leu Asn Glu Asp His Trp Phe Ser Arg Glu Asn Ser Leu Ser Gly Val 2985 2990 2995
 90
 gaa gga gaa ggg ctg cac aag cta ggt tac att cta aga gac gtg agc 9138

ES 2 554 254 T3

	Glu	Gly	Glu	Gly	Leu	His	Lys	Leu	Gly	Tyr	Ile	Leu	Arg	Asp	Val	Ser	
		3000					3005					3010					
5	aag	aaa	gag	gga	gga	gca	atg	tat	gcc	gat	gac	acc	gca	gga	tgg	gat	9186
	Lys	Lys	Glu	Gly	Gly	Ala	Met	Tyr	Ala	Asp	Asp	Thr	Ala	Gly	Trp	Asp	3030
		3015				3020					3025						
10	aca	aga	atc	aca	cta	gaa	gac	cta	aaa	aat	gaa	gaa	atg	gta	aca	aac	9234
	Thr	Arg	Ile	Thr	Leu	Glu	Asp	Leu	Lys	Asn	Glu	Glu	Met	Val	Thr	Asn	3045
					3035					3040							
15	cac	atg	gaa	gga	gaa	cac	aag	aaa	cta	gcc	gag	gcc	att	ttc	aaa	cta	9282
	His	Met	Glu	Gly	Glu	His	Lys	Lys	Leu	Ala	Glu	Ala	Ile	Phe	Lys	Leu	3060
				3050					3055					3060			
20	acg	tac	caa	aac	aag	gtg	gtg	cgt	gtg	caa	aga	cca	aca	cca	aga	ggc	9330
	Thr	Tyr	Gln	Asn	Lys	Val	Val	Arg	Val	Gln	Arg	Pro	Thr	Pro	Arg	Gly	3075
			3065					3070					3075				
25	aca	gta	atg	gac	atc	ata	tcg	aga	aga	gac	caa	aga	ggt	agt	gga	caa	9378
	Thr	Val	Met	Asp	Ile	Ile	Ser	Arg	Arg	Asp	Gln	Arg	Gly	Ser	Gly	Gln	3080
		3080					3085					3090					
30	gtt	ggc	acc	tat	gga	ctc	aat	act	ttc	acc	aat	atg	gaa	gcc	caa	cta	9426
	Val	Gly	Thr	Tyr	Gly	Leu	Asn	Thr	Phe	Thr	Asn	Met	Glu	Ala	Gln	Leu	3110
		3095				3100					3105						
35	atc	aga	cag	atg	gag	gga	gaa	gga	gtc	ttt	aaa	agc	att	cag	cac	cta	9474
	Ile	Arg	Gln	Met	Glu	Gly	Glu	Gly	Val	Phe	Lys	Ser	Ile	Gln	His	Leu	3125
					3115					3120							
40	aca	atc	aca	gaa	gaa	atc	gct	gtg	caa	aac	tgg	tta	gca	aga	gtg	ggg	9522
	Thr	Ile	Thr	Glu	Glu	Ile	Ala	Val	Gln	Asn	Trp	Leu	Ala	Arg	Val	Gly	3130
				3130					3135					3140			
45	cgc	gaa	agg	tta	tca	aga	atg	gcc	atc	agt	gga	gat	gat	tgt	gtt	gtg	9570
	Arg	Glu	Arg	Leu	Ser	Arg	Met	Ala	Ile	Ser	Gly	Asp	Asp	Cys	Val	Val	3145
			3145					3150					3155				
50	aaa	cct	tta	gat	gac	agg	ttc	gca	agc	gct	tta	aca	gct	cta	aat	gac	9618
	Lys	Pro	Leu	Asp	Asp	Arg	Phe	Ala	Ser	Ala	Leu	Thr	Ala	Leu	Asn	Asp	3160
		3160					3165					3170					
55	atg	gga	aag	att	agg	aaa	gac	ata	caa	caa	tgg	gaa	cct	tca	aga	gga	9666
	Met	Gly	Lys	Ile	Arg	Lys	Asp	Ile	Gln	Gln	Trp	Glu	Pro	Ser	Arg	Gly	3175
		3175				3180					3185						
60	tgg	aat	gat	tgg	aca	caa	gtg	ccc	ttc	tgt	tca	cac	cat	ttc	cat	gag	9714
	Trp	Asn	Asp	Trp	Thr	Gln	Val	Pro	Phe	Cys	Ser	His	His	Phe	His	Glu	3195
					3195					3200						3205	
65	tta	atc	atg	aaa	gac	ggt	cgc	gta	ctc	gtt	gtt	cca	tgt	aga	aac	caa	9762
	Leu	Ile	Met	Lys	Asp	Gly	Arg	Val	Leu	Val	Val	Pro	Cys	Arg	Asn	Gln	3210
				3210					3215					3220			
70	gat	gaa	ctg	att	ggc	aga	gcc	cga	atc	tcc	caa	gga	gca	ggg	tgg	tct	9810
	Asp	Glu	Leu	Ile	Gly	Arg	Ala	Arg	Ile	Ser	Gln	Gly	Ala	Gly	Trp	Ser	3225
			3225					3230					3235				
75	ttg	cgg	gag	acg	gcc	tgt	ttg	ggg	aag	tct	tac	gcc	caa	atg	tgg	agc	9858
	Leu	Arg	Glu	Thr	Ala	Cys	Leu	Gly	Lys	Ser	Tyr	Ala	Gln	Met	Trp	Ser	3240
		3240					3245					3250					
80	ttg	atg	tac	ttc	cac	aga	cgc	gac	ctc	agg	ctg	gcg	gca	aat	gct	att	9906
	Leu	Met	Tyr	Phe	His	Arg	Arg	Asp	Leu	Arg	Leu	Ala	Ala	Asn	Ala	Ile	3255
					3260						3265					3270	
85	tgc	tcg	gca	gta	cca	tca	cat	tgg	ggt	cca	aca	agt	cga	aca	acc	tgg	9954
	Cys	Ser	Ala	Val	Pro	Ser	His	Trp	Val	Pro	Thr	Ser	Arg	Thr	Thr	Trp	3275
					3275					3280					3285		
90	tcc	ata	cat	gct	aaa	cat	gaa	tgg	atg	aca	acg	gaa	gac	atg	ctg	aca	10002
	Ser	Ile	His	Ala	Lys	His	Glu	Trp	Met	Thr	Thr	Glu	Asp	Met	Leu	Thr	3290
				3290					3295					3300			

ES 2 554 254 T3

gtc tgg aac agg gtg tgg att caa gaa aac cca tgg atg gaa gac aaa 10050
 Val Trp Asn Arg Val Trp Ile Gln Glu Asn Pro Trp Met Glu Asp Lys
 3305 3310 3315
 5 act cca gtg gaa tca tgg gag gaa atc cca tac ttg ggg aaa aga gaa 10098
 Thr Pro Val Glu Ser Trp Glu Glu Ile Pro Tyr Leu Gly Lys Arg Glu
 3320 3325 3330
 10 gac caa tgg tgc ggc tca ttg att ggg tta aca agc agg gcc acc tgg 10146
 Asp Gln Trp Cys Gly Ser Leu Ile Gly Leu Thr Ser Arg Ala Thr Trp
 3335 3340 3345
 15 gca aag aac atc caa gca gca ata aat caa gtt aga tcc ctt ata ggc 10194
 Ala Lys Asn Ile Gln Ala Ala Ile Asn Gln Val Arg Ser Leu Ile Gly
 3355 3360 3365
 20 aat gaa gaa tac aca gat tac atg cca tcc atg aaa aga ttc aga aga 10242
 Asn Glu Glu Tyr Thr Asp Tyr Met Pro Ser Met Lys Arg Phe Arg Arg
 3370 3375 3380
 gaa gag gaa gaa gca gga gtt ctg tgg tag aaagcaaac taacatgaaa 10292
 Glu Glu Glu Glu Ala Gly Val Leu Trp
 3385 3390
 25 caaggctaga agtcaggctg gattaagcca tagtacggaa aaaactatgc tacctgtgag 10352
 ccccgctcaa ggacgttaaa agaagtcagg ccatcataaa tgccatagct tgagtaaact 10412
 atgcagcctg tagctccacc tgagaagggtg taaaaaatcc gggaggccac aaaccatgga 10472
 agctgtacgc atggcgtagt ggactagcgg ttagaggaga cccctccctt acaaatcgca 10532
 30 gcaacaatgg gggcccaagg cgagatgaag ctgtagtctc gctggaagga ctagaggtta 10592
 gaggagacc ccccgaaaca aaaaacagca tattgacgct gggaaagacc agagatcctg 10652
 ctgtctctc agcatcattc caggcacaga acgccagaaa atggaatggt gctgttgaat 10712
 caacaggttc t 10723
 35 <210> SEQ ID NO: 6
 <211> LONGITUD: 3391
 <212> TIPO: PRT
 <213> ORGANISMO: Secuencia artificial
 40 <220> CARACTERÍSTICA:
 <223> OTRA INFORMACIÓN: Descripción de la secuencia artificial:/Nota = construcción sintética
 <400> SECUENCIA 6
 45 Met Ile Asn Gln Arg Lys Lys Thr Gly Arg Pro Ser Phe Asn Met Leu
 1 5 10 15
 50 Lys Arg Ala Arg Asn Arg Val Ser Thr Val Ser Gln Leu Ala Lys Arg
 20 25 30
 Phe Ser Lys Gly Leu Leu Ser Gly Gln Gly Pro Met Lys Leu Val Met
 35 40 45
 Ala Phe Ile Ala Phe Leu Arg Phe Leu Ala Ile Pro Pro Thr Ala Gly
 50 55 60
 55 Ile Leu Ala Arg Trp Gly Ser Phe Lys Lys Asn Gly Ala Ile Lys Val
 65 70 75 80
 Leu Arg Gly Phe Lys Arg Glu Ile Ser Asn Met Leu Asn Ile Met Asn
 85 90 95
 60 Arg Arg Lys Arg Ser Val Thr Met Leu Leu Met Leu Leu Pro Thr Ala
 100 105 110
 Leu Ala Phe His Leu Thr Thr Arg Gly Gly Glu Pro His Met Ile Val
 115 120 125
 Ser Lys Gln Glu Arg Gly Lys Ser Leu Leu Phe Lys Thr Ser Ala Gly
 130 135 140
 65 Val Asn Met Cys Thr Leu Ile Ala Met Asp Leu Gly Glu Leu Cys Glu
 145 150 155 160
 Asp Thr Met Thr Tyr Lys Cys Pro Arg Ile Thr Glu Ala Glu Pro Asp
 165 170 175
 70 Asp Val Asp Cys Trp Cys Asn Ala Thr Asp Thr Trp Val Thr Tyr Gly
 180 185 190
 Thr Cys Ser Gln Thr Gly Glu His Arg Arg Asp Lys Arg Ser Val Ala
 195 200 205
 Leu Ala Pro His Val Gly Leu Gly Leu Glu Thr Arg Ala Glu Thr Trp
 210 215 220

ES 2 554 254 T3

	Met	Ser	Ser	Glu	Gly	Ala	Trp	Lys	Gln	Ile	Gln	Lys	Val	Glu	Thr	Trp
	225					230					235					240
	Ala	Leu	Arg	His	Pro	Gly	Phe	Thr	Val	Ile	Ala	Leu	Phe	Leu	Ala	His
					245					250						255
5	Ala	Ile	Gly	Thr	Ser	Ile	Thr	Gln	Lys	Gly	Ile	Ile	Phe	Ile	Leu	Leu
				260					265					270		
	Met	Leu	Val	Thr	Pro	Ser	Met	Ala	Met	Arg	Cys	Val	Gly	Ile	Gly	Asn
			275					280					285			
10	Arg	Asp	Phe	Val	Glu	Gly	Leu	Ser	Gly	Ala	Thr	Trp	Val	Asp	Val	Val
		290					295					300				
	Leu	Glu	His	Gly	Ser	Cys	Val	Thr	Thr	Met	Ala	Lys	Asn	Lys	Pro	Thr
		305				310					315					320
	Leu	Asp	Ile	Glu	Leu	Leu	Lys	Thr	Glu	Val	Thr	Asn	Pro	Ala	Val	Leu
				325						330					335	
15	Arg	Lys	Leu	Cys	Ile	Glu	Ala	Lys	Ile	Ser	Asn	Thr	Thr	Thr	Asp	Ser
				340					345						350	
	Arg	Cys	Pro	Thr	Gln	Gly	Glu	Ala	Thr	Leu	Val	Glu	Glu	Gln	Asp	Ala
			355					360					365			
20	Asn	Phe	Val	Cys	Arg	Arg	Thr	Phe	Val	Asp	Arg	Gly	Trp	Gly	Asn	Gly
		370					375					380				
	Cys	Gly	Leu	Phe	Gly	Lys	Gly	Ser	Leu	Ile	Thr	Cys	Ala	Lys	Phe	Lys
		385				390					395					400
	Cys	Val	Thr	Lys	Leu	Glu	Gly	Lys	Ile	Val	Gln	Tyr	Glu	Asn	Leu	Lys
				405						410					415	
25	Tyr	Ser	Val	Ile	Val	Thr	Val	His	Thr	Gly	Asp	Gln	His	Gln	Val	Gly
				420					425					430		
	Asn	Glu	Thr	Thr	Glu	His	Gly	Thr	Thr	Ala	Thr	Ile	Thr	Pro	Gln	Ala
			435					440					445			
30	Pro	Thr	Ser	Glu	Ile	Gln	Leu	Thr	Asp	Tyr	Gly	Thr	Leu	Thr	Leu	Asp
		450					455					460				
	Cys	Ser	Pro	Arg	Thr	Gly	Leu	Asp	Phe	Asn	Glu	Met	Val	Leu	Leu	Thr
		465				470					475					480
	Met	Lys	Glu	Arg	Ser	Trp	Leu	Val	His	Lys	Gln	Trp	Phe	Leu	Asp	Leu
				485						490					495	
35	Pro	Leu	Pro	Trp	Thr	Ser	Gly	Ala	Ser	Thr	Ser	Gln	Glu	Thr	Trp	Asn
				500					505					510		
	Arg	Gln	Asp	Leu	Leu	Val	Thr	Phe	Lys	Thr	Ala	His	Ala	Lys	Lys	Gln
			515					520					525			
40	Glu	Val	Val	Val	Leu	Gly	Ser	Gln	Glu	Gly	Ala	Met	His	Thr	Ala	Leu
		530					535					540				
	Thr	Gly	Ala	Thr	Glu	Ile	Gln	Thr	Ser	Gly	Thr	Thr	Thr	Ile	Phe	Ala
		545				550					555					560
	Gly	His	Leu	Lys	Cys	Arg	Leu	Lys	Met	Asp	Lys	Leu	Thr	Leu	Lys	Gly
				565						570					575	
45	Met	Ser	Tyr	Val	Met	Cys	Thr	Gly	Ser	Phe	Lys	Leu	Glu	Lys	Glu	Val
				580					585					590		
	Ala	Glu	Thr	Gln	His	Gly	Thr	Val	Leu	Val	Gln	Val	Lys	Tyr	Glu	Gly
			595					600					605			
50	Thr	Asp	Ala	Pro	Cys	Lys	Ile	Pro	Phe	Ser	Thr	Gln	Asp	Glu	Lys	Gly
		610					615					620				
	Ala	Thr	Gln	Asn	Gly	Arg	Leu	Ile	Thr	Ala	Asn	Pro	Ile	Val	Thr	Asp
		625				630					635					640
	Lys	Glu	Lys	Pro	Val	Asn	Ile	Glu	Ala	Glu	Pro	Pro	Phe	Gly	Glu	Ser
				645						650					655	
55	Tyr	Ile	Val	Val	Gly	Ala	Gly	Glu	Lys	Ala	Leu	Lys	Leu	Ser	Trp	Phe
				660					665					670		
	Lys	Lys	Gly	Ser	Ser	Ile	Gly	Lys	Met	Phe	Glu	Ala	Thr	Ala	Arg	Gly
			675					680					685			
60	Ala	Arg	Arg	Met	Ala	Ile	Leu	Gly	Asp	Thr	Ala	Trp	Asp	Phe	Gly	Ser
		690					695					700				
	Ile	Gly	Gly	Val	Phe	Thr	Ser	Met	Gly	Lys	Leu	Val	His	Gln	Val	Phe
		705				710					715					720
	Gly	Thr	Ala	Tyr	Gly	Val	Leu	Phe	Ser	Gly	Val	Ser	Trp	Thr	Met	Lys
				725						730					735	
65	Ile	Gly	Ile	Gly	Ile	Leu	Leu	Thr	Trp	Leu	Gly	Leu	Asn	Ser	Arg	Asn
				740					745					750		
	Thr	Ser	Leu	Ser	Val	Met	Cys	Ile	Ala	Ala	Gly	Ile	Val	Thr	Leu	Tyr
			755					760					765			
70	Leu	Gly	Val	Met	Val	Gln	Ala	Asp	Ser	Gly	Cys	Val	Val	Ser	Trp	Lys
		770					775					780				
	Asn	Lys	Glu	Leu	Lys	Cys	Gly	Ser	Gly	Ile	Phe	Ile	Thr	Asp	Asn	Val
		785				790					795					800
	His	Thr	Trp	Thr	Glu	Gln	Tyr	Lys	Phe	Gln	Pro	Glu	Ser	Pro	Ser	Lys
				805						810					815	
75	Leu	Ala	Ser	Ala	Ile	Gln	Lys	Ala	His	Glu	Glu	Asp	Ile	Cys	Gly	Ile
				820					825					830		

ES 2 554 254 T3

Arg Ser Val Thr Arg Leu Glu Asn Leu Met Trp Lys Gln Ile Thr Pro
 835 840 845
 Glu Leu Asn His Ile Leu Ser Glu Asn Glu Val Lys Leu Thr Ile Met
 850 855 860
 5 Thr Gly Asp Ile Lys Gly Ile Met Gln Ala Gly Lys Arg Ser Leu Arg
 865 870 875
 Pro Gln Pro Thr Glu Leu Lys Tyr Ser Trp Lys Thr Trp Gly Lys Ala
 885 890
 10 Lys Met Leu Ser Thr Glu Ser His Asn Gln Thr Phe Leu Ile Asp Gly
 900 905
 Pro Glu Thr Ala Glu Cys Pro Asn Thr Asn Arg Ala Trp Asn Ser Leu
 915 920
 Glu Val Glu Asp Tyr Gly Phe Gly Val Phe Thr Thr Asn Ile Trp Leu
 930 935 940
 15 Lys Leu Lys Glu Lys Gln Asp Val Phe Cys Asp Ser Lys Leu Met Ser
 945 950 955
 Ala Ala Ile Lys Asp Asn Arg Ala Val His Ala Asp Met Gly Tyr Trp
 965 970 975
 20 Ile Glu Ser Ala Leu Asn Asp Thr Trp Lys Ile Glu Lys Ala Ser Phe
 980 985
 Ile Glu Val Lys Asn Cys His Trp Pro Lys Ser His Thr Leu Trp Ser
 995 1000 1005
 Asn Gly Val Leu Glu Ser Glu Met Ile Ile Pro Lys Asn Leu Ala Gly
 1010 1015 1020
 25 Pro Val Ser Gln His Asn Tyr Arg Pro Gly Tyr His Thr Gln Ile Thr
 1025 1030 1035 1040
 Gly Pro Trp His Leu Gly Lys Leu Glu Met Asp Phe Asp Phe Cys Asp
 1045 1050 1055
 30 Gly Thr Thr Val Val Val Thr Glu Asp Cys Gly Asn Arg Gly Pro Ser
 1060 1065 1070
 Leu Arg Thr Thr Thr Ala Ser Gly Lys Leu Ile Thr Glu Trp Cys Cys
 1075 1080 1085
 Arg Ser Cys Thr Leu Pro Pro Leu Arg Tyr Arg Gly Glu Asp Gly Cys
 1090 1095 1100
 35 Trp Tyr Gly Met Glu Ile Arg Pro Leu Lys Glu Lys Glu Glu Asn Leu
 1105 1110 1115 1120
 Val Asn Ser Leu Val Thr Ala Gly His Gly Gln Val Asp Asn Phe Ser
 1125 1130 1135
 40 Leu Gly Val Leu Gly Met Ala Leu Phe Leu Glu Glu Met Leu Arg Thr
 1140 1145 1150
 Arg Val Gly Thr Lys His Ala Ile Leu Leu Val Ala Val Ser Phe Val
 1155 1160 1165
 Thr Leu Ile Thr Gly Asn Met Ser Phe Arg Asp Leu Gly Arg Val Met
 1170 1175 1180
 45 Val Met Val Gly Ala Thr Met Thr Asp Asp Ile Gly Met Gly Val Thr
 1185 1190 1195 1200
 Tyr Leu Ala Leu Leu Ala Ala Phe Lys Val Arg Pro Thr Phe Ala Ala
 1205 1210 1215
 50 Gly Leu Leu Leu Arg Lys Leu Thr Ser Lys Glu Leu Met Met Thr Thr
 1220 1225 1230
 Ile Gly Ile Val Leu Leu Ser Gln Ser Thr Ile Pro Glu Thr Ile Leu
 1235 1240 1245
 Glu Leu Thr Asp Ala Leu Ala Leu Gly Met Met Val Leu Lys Met Val
 1250 1255 1260
 55 Arg Asn Met Glu Lys Tyr Gln Leu Ala Val Thr Ile Met Ala Ile Leu
 1265 1270 1275 1280
 Cys Val Pro Asn Ala Val Ile Leu Gln Asn Ala Trp Lys Val Ser Cys
 1285 1290 1295
 60 Thr Ile Leu Ala Val Val Ser Val Ser Pro Leu Phe Leu Thr Ser Ser
 1300 1305 1310
 Gln Gln Lys Thr Asp Trp Ile Pro Leu Ala Leu Thr Ile Lys Gly Leu
 1315 1320 1325
 Asn Pro Thr Ala Ile Phe Leu Thr Thr Leu Ser Arg Thr Ser Lys Lys
 1330 1335 1340
 65 Arg Ser Trp Pro Leu Asn Glu Ala Ile Met Ala Val Gly Met Val Ser
 1345 1350 1355 1360
 Ile Leu Ala Ser Ser Leu Leu Lys Asn Asp Ile Pro Met Thr Gly Pro
 1365 1370 1375
 70 Leu Val Ala Gly Gly Leu Leu Thr Val Cys Tyr Val Leu Thr Gly Arg
 1380 1385 1390
 Ser Ala Asp Leu Glu Leu Glu Arg Ala Ala Asp Val Lys Trp Glu Asp
 1395 1400 1405
 Gln Ala Glu Ile Ser Gly Ser Ser Pro Ile Leu Ser Ile Thr Ile Ser
 1410 1415 1420
 75 Glu Asp Gly Ser Met Ser Ile Lys Asn Glu Glu Glu Gln Thr Leu
 1425 1430 1435 1440

ES 2 554 254 T3

Thr Ile Leu Ile Arg Thr Gly Leu Leu Val Ile Ser Gly Leu Phe Pro
 Val Ser Ile Pro 1445 Thr Ala Ala Ala Trp Tyr Leu Trp Glu Val Lys
 5 Lys Gln Arg Ala Gly Val Leu Trp Asp Val Pro Ser Pro Pro Met
 Gly Lys Ala Glu Leu Glu Asp Gly Ala Tyr Arg Ile Lys Gln Lys Gly
 10 Ile Leu Gly Tyr Ser Gln Ile Gly Ala Gly Val Tyr Lys Glu Gly Thr
 Phe His Thr Met Trp His Val Thr Arg Gly Ala Val Leu Met His Lys
 Gly Lys Arg Ile Glu Pro Ser Trp Ala Asp Val Lys Lys Asp Leu Ile
 15 Ser Tyr Gly Gly Trp Lys Leu Glu Gly Glu Trp Lys Glu Gly Glu
 Glu Val Gln Val Leu Ala Leu Glu Pro Gly Lys Asn Pro Arg Ala Val
 20 Gln Thr Lys Pro Gly Leu Phe Lys Thr Asn Ala Gly Thr Ile Gly Ala
 Val Ser Leu Asp Phe Ser Pro Gly Thr Ser Gly Ser Pro Ile Ile Asp
 Lys Lys Gly Lys Val Val Gly Leu Tyr Gly Asn Gly Val Val Thr Arg
 25 Ser Gly Ala Tyr Val Ser Ala Ile Ala Gln Thr Glu Lys Ser Ile Glu
 Asp Asn Pro Glu Ile Glu Asp Asp Ile Phe Arg Lys Arg Arg Leu Thr
 30 Ile Met Asp Leu His Pro Gly Ala Gly Lys Thr Lys Arg Tyr Leu Pro
 Ala Ile Val Arg Glu Ala Ile Lys Arg Gly Leu Arg Thr Leu Ile Leu
 Ala Pro Thr Arg Val Val Ala Ala Glu Met Glu Glu Ala Leu Arg Gly
 35 Leu Pro Ile Arg Tyr Gln Thr Pro Ala Ile Arg Ala Val His Thr Gly
 Arg Glu Ile Val Asp Leu Met Cys His Ala Thr Phe Thr Met Arg Leu
 40 Leu Ser Pro Val Arg Val Pro Asn Tyr Asn Leu Ile Ile Met Asp Glu
 Ala His Phe Thr Asp Pro Ala Ser Ile Ala Ala Arg Gly Tyr Ile Ser
 Thr Arg Val Glu Met Gly Glu Ala Ala Gly Ile Phe Met Thr Ala Thr
 45 Pro Pro Gly Ser Arg Asp Pro Phe Pro Gln Ser Asn Ala Pro Ile Ile
 Asp Glu Arg Glu Ile Pro Glu Arg Ser Trp Asn Ser Gly His Glu
 50 Trp Val Thr Asp Phe Lys Gly Lys Thr Val Trp Phe Val Pro Ser Ile
 Lys Ala Gly Asn Asp Ile Ala Ala Cys Leu Arg Lys Asn Gly Lys Lys
 Val Ile Gln Leu Ser Arg Lys Thr Phe Asp Ser Glu Tyr Val Lys Thr
 55 Arg Thr Asn Asp Trp Asp Phe Val Val Thr Thr Asp Ile Ser Glu Met
 Gly Ala Asn Phe Lys Ala Glu Arg Val Ile Asp Pro Arg Arg Cys Met
 Lys Pro Val Ile Leu Thr Asp Gly Glu Glu Arg Val Ile Leu Ala Gly
 60 Pro Met Pro Val Thr His Ser Ser Ala Ala Gln Arg Arg Gly Arg Ile
 Gly Arg Asn Pro Lys Asn Glu Asn Asp Gln Tyr Ile Tyr Met Gly Glu
 65 Pro Leu Glu Asn Asp Glu Asp Cys Ala His Trp Lys Glu Ala Lys Met
 Leu Leu Asp Asn Ile Asn Thr Pro Glu Gly Ile Ile Pro Ser Met Phe
 70 Glu Pro Glu Arg Glu Lys Val Asp Ala Ile Asp Gly Glu Tyr Arg Leu
 Arg Gly Glu Ala Arg Lys Thr Phe Val Asp Leu Met Arg Arg Gly Asp
 Leu Pro Val Trp Leu Ala Tyr Arg Val Ala Ala Glu Gly Ile Asn Tyr
 75 Ala Asp Arg Arg Trp Cys Phe Asp Gly Val Lys Asn Asn Gln Ile Leu
 2035 2040 2045

ES 2 554 254 T3

Glu Glu Asn Val Glu Val Glu Ile Trp Thr Lys Glu Gly Glu Arg Lys
 2050 2055 2060
 Lys Leu Lys Pro Arg Trp Leu Asp Ala Arg Ile Tyr Ser Asp Pro Leu
 2065 2070 2075 2080
 5 Ala Leu Lys Glu Phe Lys Glu Phe Ala Ala Gly Arg Lys Ser Leu Thr
 2085 2090 2095
 Leu Asn Leu Ile Thr Glu Met Gly Arg Leu Pro Thr Phe Met Thr Gln
 2100 2105 2110
 Lys Ala Arg Asp Ala Leu Asp Asn Leu Ala Val Leu His Thr Ala Glu
 2115 2120 2125
 10 Ala Gly Gly Arg Ala Tyr Asn His Ala Leu Ser Glu Leu Pro Glu Thr
 2130 2135 2140
 Leu Glu Thr Leu Leu Leu Leu Thr Leu Leu Ala Thr Val Thr Gly Gly
 2145 2150 2155 2160
 15 Ile Phe Leu Phe Leu Met Ser Ala Arg Gly Ile Gly Lys Met Thr Leu
 2165 2170 2175
 Gly Met Cys Cys Ile Ile Thr Ala Ser Ile Leu Leu Trp Tyr Ala Gln
 2180 2185 2190
 Ile Gln Pro His Trp Ile Ala Ala Ser Ile Ile Leu Glu Phe Phe Leu
 2195 2200 2205
 20 Ile Val Leu Leu Ile Pro Glu Pro Glu Lys Gln Arg Thr Pro Gln Asp
 2210 2215 2220
 Asn Gln Leu Thr Tyr Val Val Ile Ala Ile Leu Thr Val Val Ala Ala
 2225 2230 2235 2240
 25 Thr Met Ala Asn Glu Met Gly Phe Leu Glu Lys Thr Lys Lys Asp Leu
 2245 2250 2255
 Gly Leu Gly Ser Ile Ala Thr Gln Gln Pro Glu Ser Asn Ile Leu Asp
 2260 2265 2270
 Ile Asp Leu Arg Pro Ala Ser Ala Trp Thr Leu Tyr Ala Val Ala Thr
 2275 2280 2285
 30 Thr Phe Val Thr Pro Met Leu Arg His Ser Ile Glu Asn Ser Ser Val
 2290 2295 2300
 Asn Val Ser Leu Thr Ala Ile Ala Asn Gln Ala Thr Val Leu Met Gly
 2305 2310 2315 2320
 35 Leu Gly Lys Gly Trp Pro Leu Ser Lys Met Asp Ile Gly Val Pro Leu
 2325 2330 2335
 Leu Ala Ile Gly Cys Tyr Ser Gln Val Asn Pro Ile Thr Leu Thr Ala
 2340 2345 2350
 40 Ala Leu Phe Leu Leu Val Ala His Tyr Ala Ile Ile Gly Pro Gly Leu
 2355 2360 2365
 Gln Ala Lys Ala Thr Arg Glu Ala Gln Lys Arg Ala Ala Ala Gly Ile
 2370 2375 2380
 Met Lys Asn Pro Thr Val Asp Gly Ile Thr Val Ile Asp Leu Asp Pro
 2385 2390 2395 2400
 45 Ile Pro Tyr Asp Pro Lys Phe Glu Lys Gln Leu Gly Gln Val Met Leu
 2405 2410 2415
 Leu Val Leu Cys Val Thr Gln Val Leu Met Met Arg Thr Thr Trp Ala
 2420 2425 2430
 50 Leu Cys Glu Ala Leu Thr Leu Ala Thr Gly Pro Ile Ser Thr Leu Trp
 2435 2440 2445
 Glu Gly Asn Pro Gly Arg Phe Trp Asn Thr Thr Ile Ala Val Ser Met
 2450 2455 2460
 Ala Asn Ile Phe Arg Gly Ser Tyr Leu Ala Gly Ala Gly Leu Leu Phe
 2465 2470 2475 2480
 55 Ser Ile Met Lys Asn Thr Thr Asn Thr Arg Arg Gly Thr Gly Asn Ile
 2485 2490 2495
 Gly Glu Thr Leu Gly Glu Lys Trp Lys Ser Arg Leu Asn Ala Leu Gly
 2500 2505 2510
 Lys Ser Glu Phe Gln Ile Tyr Lys Lys Ser Gly Ile Gln Glu Val Asp
 2515 2520 2525
 60 Arg Thr Leu Ala Lys Glu Gly Ile Lys Arg Gly Glu Thr Asp His His
 2530 2535 2540
 Ala Val Ser Arg Gly Ser Ala Lys Leu Arg Trp Phe Val Glu Arg Asn
 2545 2550 2555 2560
 65 Met Val Thr Pro Glu Gly Lys Val Val Asp Leu Gly Cys Gly Arg Gly
 2565 2570 2575
 Gly Trp Ser Tyr Cys Gly Gly Leu Lys Asn Val Arg Glu Val Lys
 2580 2585 2590
 70 Gly Leu Thr Lys Gly Gly Pro Gly His Glu Glu Pro Ile Pro Met Ser
 2595 2600 2605
 Thr Tyr Gly Trp Asn Leu Val Arg Leu Gln Ser Gly Val Asp Val Phe
 2610 2615 2620
 Phe Ile Pro Pro Glu Lys Cys Asp Thr Leu Leu Cys Asp Ile Gly Glu
 2625 2630 2635 2640
 75 Ser Ser Pro Asn Pro Thr Val Glu Ala Gly Arg Thr Leu Arg Val Leu
 2645 2650 2655

ES 2 554 254 T3

Asn Leu Val Glu Asn Trp Leu Asn Asn Asn Thr Gln Phe Cys Ile Lys
 Val Leu Asn Pro Tyr Met Pro Ser Val Ile Glu Lys Met Glu Ala Leu
 5 Gln Arg Lys Tyr Gly Gly Ala Leu Val Arg Asn Pro Leu Ser Arg Asn
 Ser Thr His Glu Met Tyr Trp Val Ser Asn Ala Ser Gly Asn Ile Val
 10 Ser Ser Val Asn Met Ile Ser Arg Met Leu Ile Asn Arg Phe Thr Met
 Arg Tyr Lys Lys Ala Thr Tyr Glu Pro Asp Val Asp Leu Gly Ser Gly
 Thr Arg Asn Ile Gly Ile Glu Ser Glu Ile Pro Asn Leu Asp Ile Ile
 15 Gly Lys Arg Ile Glu Lys Ile Lys Gln Glu His Glu Thr Ser Trp His
 Tyr Asp Gln Asp His Pro Tyr Lys Thr Trp Ala Tyr His Gly Ser Tyr
 20 Glu Thr Lys Gln Thr Gly Ser Ala Ser Ser Met Val Asn Gly Val Val
 Arg Leu Leu Thr Lys Pro Trp Asp Val Val Pro Met Val Thr Gln Met
 Ala Met Thr Asp Thr Thr Pro Phe Gly Gln Gln Arg Val Phe Lys Glu
 25 Lys Val Asp Thr Arg Thr Gln Glu Pro Lys Glu Gly Thr Lys Lys Leu
 Met Lys Ile Thr Ala Glu Trp Leu Trp Lys Glu Leu Gly Lys Lys Lys
 30 Thr Pro Arg Met Cys Thr Arg Glu Glu Phe Thr Arg Lys Val Arg Ser
 Asn Ala Ala Leu Gly Ala Ile Phe Thr Asp Glu Asn Lys Trp Lys Ser
 Ala Arg Glu Ala Val Glu Asp Ser Arg Phe Trp Glu Leu Val Asp Lys
 35 Glu Arg Asn Leu His Leu Glu Gly Lys Cys Glu Thr Cys Val Tyr Asn
 Met Met Gly Lys Arg Glu Lys Lys Leu Gly Glu Phe Gly Lys Ala Lys
 40 Gly Ser Arg Ala Ile Trp Tyr Met Trp Leu Gly Ala Arg Phe Leu Glu
 Phe Glu Ala Leu Gly Phe Leu Asn Glu Asp His Trp Phe Ser Arg Glu
 Asn Ser Leu Ser Gly Val Glu Gly Glu Gly Leu His Lys Leu Gly Tyr
 45 Ile Leu Arg Asp Val Ser Lys Lys Glu Gly Gly Ala Met Tyr Ala Asp
 Asp Thr Ala Gly Trp Asp Thr Arg Ile Thr Leu Glu Asp Leu Lys Asn
 50 Glu Glu Met Val Thr Asn His Met Glu Gly Glu His Lys Lys Leu Ala
 Glu Ala Ile Phe Lys Leu Thr Tyr Gln Asn Lys Val Val Arg Val Gln
 Arg Pro Thr Pro Arg Gly Thr Val Met Asp Ile Ile Ser Arg Arg Asp
 55 Gln Arg Gly Ser Gly Gln Val Gly Thr Tyr Gly Leu Asn Thr Phe Thr
 Asn Met Glu Ala Gln Leu Ile Arg Gln Met Glu Gly Glu Gly Val Phe
 60 Lys Ser Ile Gln His Leu Thr Ile Thr Glu Glu Ile Ala Val Gln Asn
 Trp Leu Ala Arg Val Gly Arg Glu Arg Leu Ser Arg Met Ala Ile Ser
 Gly Asp Asp Cys Val Val Lys Pro Leu Asp Asp Arg Phe Ala Ser Ala
 65 Leu Thr Ala Leu Asn Asp Met Gly Lys Ile Arg Lys Asp Ile Gln Gln
 Trp Glu Pro Ser Arg Gly Trp Asn Asp Trp Thr Gln Val Pro Phe Cys
 70 Ser His His Phe His Glu Leu Ile Met Lys Asp Gly Arg Val Leu Val
 Val Pro Cys Arg Asn Gln Asp Glu Leu Ile Gly Arg Ala Arg Ile Ser
 Gln Gly Ala Gly Trp Ser Leu Arg Glu Thr Ala Cys Leu Gly Lys Ser
 75 Tyr Ala Gln Met Trp Ser Leu Met Tyr Phe His Arg Arg Asp Leu Arg
 3250 3255 3260

ES 2 554 254 T3

Leu Ala Ala Asn Ala Ile Cys Ser Ala Val Pro Ser His Trp Val Pro
 3265 3270 3275 3280
 Thr Ser Arg Thr Thr Trp Ser Ile His Ala Lys His Glu Trp Met Thr
 3285 3290 3295
 5 Thr Glu Asp Met Leu Thr Val Trp Asn Arg Val Trp Ile Gln Glu Asn
 3300 3305 3310
 Pro Trp Met Glu Asp Lys Thr Pro Val Glu Ser Trp Glu Glu Ile Pro
 3315 3320 3325
 10 Tyr Leu Gly Lys Arg Glu Asp Gln Trp Cys Gly Ser Leu Ile Gly Leu
 3330 3335 3340
 Thr Ser Arg Ala Thr Trp Ala Lys Asn Ile Gln Ala Ala Ile Asn Gln
 3345 3350 3355 3360
 Val Arg Ser Leu Ile Gly Asn Glu Glu Tyr Thr Asp Tyr Met Pro Ser
 3365 3370 3375
 15 Met Lys Arg Phe Arg Arg Glu Glu Glu Glu Ala Gly Val Leu Trp
 3380 3385 3390

<210> SEQ ID NO: 7

<211> LONGITUD: 10723

20 <212> TIPO: ADN

<213> ORGANISMO: Secuencia artificial

<220> CARACTERÍSTICA:

<223> OTRA INFORMACIÓN: Descripción de la secuencia artificial:/Nota = construcción sintética

25

<220> CARACTERÍSTICA:

<221> NOMBRE/CLAVE: CDS

<222> LOCALIZACIÓN: (97)... (10272)

30 <400> SECUENCIA 7

agttgttagt ctacgtggac cgacaaagac agattctttg agggagctaa gctcaatgta 60
 gttctaacag tttttaatt agagagcaga tctctg atg atc aac caa cga aaa 114
 Met Ile Asn Gln Arg Lys
 1 5
 35 aag acg ggt cga ccg tct ttc aat atg ctg aaa cgc gcg aga aac cgc 162
 Lys Thr Gly Arg Pro Ser Phe Asn Met Leu Lys Arg Ala Arg Asn Arg
 10 15 20
 40 gtg tca act gtt tca cag ttg gcg aag aga ttc tca aaa gga ttg ctc 210
 Val Ser Thr Val Ser Gln Leu Ala Lys Arg Phe Ser Lys Gly Leu Leu
 25 30 35
 45 tca ggc caa gga ccc atg aaa ttg gtg atg gct ttc ata gca ttc tta 258
 Ser Gly Gln Gly Pro Met Lys Leu Val Met Ala Phe Ile Ala Phe Leu
 40 45 50
 50 aga ttt cta gcc ata ccc cca aca gca gga att ttg gct aga tgg ggc 306
 Arg Phe Leu Ala Ile Pro Pro Thr Ala Gly Ile Leu Ala Arg Trp Gly
 55 60 70
 55 tca ttc aag aag aat gga gcg att aaa gtg tta cgg ggt ttc aag aga 354
 Ser Phe Lys Lys Asn Gly Ala Ile Lys Val Leu Arg Gly Phe Lys Arg
 75 80 85
 60 gaa atc tca aac atg cta aac ata atg aac agg agg aaa aga tcc gtg 402
 Glu Ile Ser Asn Met Leu Asn Ile Met Asn Arg Arg Lys Arg Ser Val
 90 95 100
 60 acc atg ctc ctt atg ctg ctg ccc aca gcc ctg gcg ttc cat ctg acg 450
 Thr Met Leu Leu Met Leu Leu Thr Ala Leu Ala Phe His Leu Thr
 105 110 115
 65 aca cga ggg gga gag ccg cat atg ata gtt agc aag cag gaa aga gga 498
 Thr Arg Gly Gly Glu Pro His Met Ile Val Ser Lys Gln Glu Arg Gly
 120 125 130
 70 aag tca ctt ttg ttc aag acc tct gca ggt gtc aac atg tgc acc ctc 546
 Lys Ser Leu Leu Phe Lys Thr Ser Ala Gly Val Asn Met Cys Thr Leu
 135 140 145 150

ES 2 554 254 T3

	att	gcg	atg	gat	ttg	gga	gag	ttg	tgt	gag	gac	acg	atg	acc	tac	aaa	594
	Ile	Ala	Met	Asp	Leu	Gly	Glu	Leu	Cys	Glu	Asp	Thr	Met	Thr	Tyr	Lys	
					155					160					165		
5	tgc	ccc	cgg	atc	act	gag	gcg	gaa	cca	gat	gac	ggt	gac	tgt	tgg	tgc	642
	Cys	Pro	Arg	Ile	Thr	Glu	Ala	Glu	Pro	Asp	Asp	Val	Asp	Cys	Trp	Cys	
				170					175					180			
10	aat	gcc	acg	gac	aca	tgg	gtg	acc	tat	gga	acg	tgc	tct	caa	act	ggc	690
	Asn	Ala	Thr	Asp	Thr	Trp	Val	Thr	Tyr	Gly	Thr	Cys	Ser	Gln	Thr	Gly	
			185					190					195				
15	gaa	cac	cga	cga	gac	aaa	cgt	tcc	gtc	gca	ttg	gcc	cca	cac	gtg	ggg	738
	Glu	His	Arg	Arg	Asp	Lys	Arg	Ser	Val	Ala	Leu	Ala	Pro	His	Val	Gly	
		200					205					210					
20	ctt	ggc	cta	gaa	aca	aga	gcc	gaa	acg	tgg	atg	tcc	tct	gaa	ggt	gct	786
	Leu	Gly	Leu	Glu	Thr	Arg	Ala	Glu	Thr	Trp	Met	Ser	Ser	Glu	Gly	Ala	
		215				220					225					230	
25	tgg	aaa	cag	ata	caa	aaa	gta	gag	act	tgg	gct	ctg	aga	cat	cca	gga	834
	Trp	Lys	Gln	Ile	Gln	Lys	Val	Glu	Thr	Trp	Ala	Leu	Arg	His	Pro	Gly	
				235						240					245		
30	ttc	acg	gtg	ata	gcc	ctt	ttt	cta	gca	cat	gcc	ata	gga	aca	tcc	atc	882
	Phe	Thr	Val	Ile	Ala	Leu	Phe	Leu	Ala	His	Ala	Ile	Gly	Thr	Ser	Ile	
				250					255					260			
35	acc	cag	aaa	ggg	atc	att	ttc	att	ttg	ctg	atg	ctg	gta	aca	cca	tct	930
	Thr	Gln	Lys	Gly	Ile	Ile	Phe	Ile	Leu	Leu	Met	Leu	Val	Thr	Pro	Ser	
			265					270					275				
40	atg	gcc	atg	cga	tgc	gtg	gga	ata	ggc	aac	aga	gac	ttc	gtg	gaa	gga	978
	Met	Ala	Met	Arg	Cys	Val	Gly	Ile	Gly	Asn	Arg	Asp	Phe	Val	Glu	Gly	
		280					285					290					
45	ctg	tca	gga	gca	aca	tgg	gtg	gat	gtg	gta	ctg	gag	cat	gga	agt	tgc	1026
	Leu	Ser	Gly	Ala	Thr	Trp	Val	Asp	Val	Val	Leu	Glu	His	Gly	Ser	Cys	
			295			300					305					310	
50	gtc	acc	acc	atg	gca	aaa	aac	aaa	cca	aca	ctg	gac	att	gaa	ctc	ttg	1074
	Val	Thr	Thr	Met	Ala	Lys	Asn	Lys	Pro	Thr	Leu	Asp	Ile	Glu	Leu	Leu	
				315						320					325		
55	aag	acg	gag	gtc	aca	aac	cct	gca	ggt	ctg	cgt	aaa	ttg	tgc	att	gaa	1122
	Lys	Thr	Glu	Val	Thr	Asn	Pro	Ala	Val	Leu	Arg	Lys	Leu	Cys	Ile	Glu	
				330					335					340			
60	gct	aaa	ata	tca	aac	acc	acc	acc	gat	tcg	aga	tgt	cca	aca	caa	gga	1170
	Ala	Lys	Ile	Ser	Asn	Thr	Thr	Thr	Asp	Ser	Arg	Cys	Pro	Thr	Gln	Gly	
			345					350					355				
65	gaa	gcc	aca	ctg	gtg	gaa	gaa	caa	gac	gcg	aac	ttt	gtg	tgc	cga	cga	1218
	Glu	Ala	Thr	Leu	Val	Glu	Glu	Gln	Asp	Ala	Asn	Phe	Val	Cys	Arg	Arg	
		360					365					370					
70	acg	ttc	gtg	gac	aga	ggc	tgg	ggc	aat	ggc	tgt	ggg	cta	ttc	gga	aaa	1266
	Thr	Phe	Val	Asp	Arg	Gly	Trp	Gly	Asn	Gly	Cys	Gly	Leu	Phe	Gly	Lys	
				375		380					385					390	
75	ggt	agt	cta	ata	acg	tgt	gcc	aag	ttt	aag	tgt	gtg	aca	aaa	cta	gaa	1314
	Gly	Ser	Leu	Ile	Thr	Cys	Ala	Lys	Phe	Lys	Cys	Val	Thr	Lys	Leu	Glu	
				395						400					405		
80	gga	aag	ata	gct	caa	tat	gaa	aac	cta	aaa	tat	tca	gtg	ata	gtc	acc	1362
	Gly	Lys	Ile	Ala	Gln	Tyr	Glu	Asn	Leu	Lys	Tyr	Ser	Val	Ile	Val	Thr	
				410					415					420			
85	gtc	cac	act	gga	gat	cag	cac	cag	gtg	gga	aat	gag	act	aca	gaa	cat	1410
	Val	His	Thr	Gly	Asp	Gln	His	Gln	Val	Gly	Asn	Glu	Thr	Thr	Glu	His	
			425					430					435				
90	gga	aca	act	gca	acc	ata	aca	cct	caa	gct	cct	acg	tcg	gaa	ata	cag	1458
	Gly	Thr	Thr	Ala	Thr	Ile	Thr	Pro	Gln	Ala	Pro	Thr	Ser	Glu	Ile	Gln	
			440				445					450					

ES 2 554 254 T3

ctg acc gac tac gga acc ctt aca tta gat tgt tca cct agg aca ggg 1506
 Leu Thr Asp Tyr Gly Thr Leu Thr Leu Asp Cys Ser Pro Arg Thr Gly
 455 460 465 470

5 cta gat ttt aac gag atg gtg ttg ctg aca atg aaa aag aaa tca tgg 1554
 Leu Asp Phe Asn Glu Met Val Leu Leu Thr Met Lys Lys Lys Ser Trp
 475 480 485

10 ctt gtc cac aaa cag tgg ttc cta gac tta cca ctg cct tgg acc tct 1602
 Leu Val His Lys Gln Trp Phe Leu Asp Leu Pro Leu Pro Trp Thr Ser
 490 495 500

15 ggg gct tta aca tcc caa gag act tgg aac aga caa gat tta ctg gtc 1650
 Gly Ala Leu Thr Ser Gln Glu Thr Trp Asn Arg Gln Asp Leu Leu Val
 505 510 515

20 aca ttt aag aca gct cat gca aag aag cag gaa gta gtc gta cta gga 1698
 Thr Phe Lys Thr Ala His Ala Lys Lys Gln Glu Val Val Val Leu Gly
 520 525 530

tca caa gaa gga gca atg cac act gcg ctg act gga gcg aca gaa atc 1746
 Ser Gln Glu Gly Ala Met His Thr Ala Leu Thr Gly Ala Thr Glu Ile
 535 540 545 550

25

30 caa acg tca gga acg aca aca att ttc gca gga cac cta aaa tgc aga 1794
 Gln Thr Ser Gly Thr Thr Thr Ile Phe Ala Gly His Leu Lys Cys Arg
 555 560 565

cta aaa atg gac aaa cta act tta aaa ggg atg tca tat gtg atg tgc 1842
 Leu Lys Met Asp Lys Leu Thr Leu Lys Gly Met Ser Tyr Val Met Cys
 570 575 580

35 aca ggc tca ttc aag tta gag aaa gaa gtg gct gag acc cag cat gga 1890
 Thr Gly Ser Phe Lys Leu Glu Lys Glu Val Ala Glu Thr Gln His Gly
 585 590 595

40 act gtt ctg gtg cag gtt aaa tat gaa gga aca gac gca cca tgc aag 1938
 Thr Val Leu Val Gln Val Lys Tyr Glu Gly Thr Asp Ala Pro Cys Lys
 600 605 610

45 att ccc ttt tcg acc caa gat gag aaa gga gca acc cag aat ggg aga 1986
 Ile Pro Phe Ser Thr Gln Asp Glu Lys Gly Ala Thr Gln Asn Gly Arg
 615 620 625 630

50 tta ata aca gcc aac ccc ata gtc act gac aaa gaa aaa cca gtc aat 2034
 Leu Ile Thr Ala Asn Pro Ile Val Thr Asp Lys Glu Lys Pro Val Asn
 635 640 645

att gag gca gaa cca ccc ttt ggt gag agc tac atc gtg gta gga gca 2082
 Ile Glu Ala Glu Pro Pro Phe Gly Glu Ser Tyr Ile Val Val Gly Ala
 650 655 660

55 ggt gaa aaa gct ttg aaa cta agc tgg ttc aag aaa gga agc agc ata 2130
 Gly Glu Lys Ala Leu Lys Leu Ser Trp Phe Lys Lys Gly Ser Ser Ile
 665 670 675

60 ggg aaa atg ttt gaa gca act gcc cga gga gca cga agg atg gcc att 2178
 Gly Lys Met Phe Glu Ala Thr Ala Arg Gly Ala Arg Arg Met Ala Ile
 680 685 690

65 ctg gga gac acc gca tgg gac ttc ggt tct ata gga gga gtg ttc acg 2226
 Leu Gly Asp Thr Ala Trp Asp Phe Gly Ser Ile Gly Gly Val Phe Thr
 695 700 705 710

70 tct atg gga aaa ctg gta cac cag gtt ttt gga act gca tat gga gtt 2274
 Ser Met Gly Lys Leu Val His Gln Val Phe Gly Thr Ala Tyr Gly Val
 715 720 725

ttg ttt agc gga gtt tct tgg acc atg aaa ata gga ata ggg att ctg 2322
 Leu Phe Ser Gly Val Ser Trp Thr Met Lys Ile Gly Ile Gly Ile Leu
 730 735 740

75 ctg aca tgg cta gga tta aat tca agg aac acg tcc ctt tcg gtg atg 2370
 Leu Thr Trp Leu Gly Leu Asn Ser Arg Asn Thr Ser Leu Ser Val Met

ES 2 554 254 T3

	745					750					755						
5	tgc Cys	atc Ile	gca Ala	gcc Ala	ggc Gly	att Ile	gtg Val	aca Thr	ctg Leu	tat Tyr	ttg Leu	gga Gly	gtc Val	atg Met	gtg Val	cag Gln	2418
			760				765				770						
10	gcc Ala	gat Asp	agt Ser	ggt Gly	tgc Cys	gtt Val	gtg Val	agc Ser	tgg Trp	aaa Lys	aac Asn	aaa Lys	gaa Glu	ctg Leu	aaa Lys	tgt Cys	2466
			775			780					785					790	
	ggc Gly	agt Ser	ggg Gly	att Ile	ttc Phe	atc Ile	aca Thr	gac Asp	aac Asn	gtg Val	cac His	aca Thr	tgg Trp	aca Thr	gaa Glu	caa Gln	2514
					795					800					805		
15	tac Tyr	aag Lys	ttc Phe	caa Gln	cca Pro	gaa Glu	tcc Ser	cct Pro	tca Ser	aaa Lys	cta Leu	gct Ala	tca Ser	gct Ala	atc Ile	cag Gln	2562
				810					815					820			
20	aaa Lys	gcc Ala	cat His	gaa Glu	gag Glu	gac Asp	att Ile	tgt Cys	gga Gly	atc Ile	cgc Arg	tca Ser	gta Val	aca Thr	aga Arg	ctg Leu	2610
			825					830					835				
25	gag Glu	aat Asn	ctg Leu	atg Met	tgg Trp	aaa Lys	caa Gln	ata Ile	aca Thr	cca Pro	gaa Glu	ttg Leu	aat Asn	cac His	att Ile	cta Leu	2658
			840				845					850					
30	tca Ser	gaa Glu	aat Asn	gag Glu	gtg Val	aag Lys	tta Leu	act Thr	att Ile	atg Met	aca Thr	gga Gly	gac Asp	atc Ile	aaa Lys	gga Gly	2706
					860						865					870	
	atc Ile	atg Met	cag Gln	gca Ala	gga Gly	aaa Lys	cga Arg	tct Ser	ctg Leu	cgg Arg	cct Pro	cag Gln	ccc Pro	act Thr	gag Glu	ctg Leu	2754
					875					880					885		
35	aag Lys	tat Tyr	tca Ser	tgg Trp	aaa Lys	aca Thr	tgg Trp	ggc Gly	aaa Lys	gca Ala	aaa Lys	atg Met	ctc Leu	tct Ser	aca Thr	gag Glu	2802
				890					895				900				
40	tct Ser	cat His	aac Asn	cag Gln	acc Thr	ttt Phe	ctc Leu	att Ile	gat Asp	ggc Gly	ccc Pro	gaa Glu	aca Thr	gca Ala	gaa Glu	tgc Cys	2850
			905					910					915				
45	ccc Pro	aac Asn	aca Thr	aat Asn	aga Arg	gct Ala	tgg Trp	aat Asn	tcg Ser	ttg Leu	gaa Glu	gtt Val	gaa Glu	gac Asp	tat Tyr	ggc Gly	2898
			920				925					930					
50	ttt Phe	gga Gly	gta Val	ttc Phe	acc Thr	acc Thr	aat Asn	ata Ile	tgg Trp	cta Leu	aaa Lys	ttg Leu	aaa Lys	gaa Glu	aaa Lys	cag Gln	2946
					940						945					950	
	gat Asp	gta Val	ttc Phe	tgc Cys	gac Asp	tca Ser	aaa Lys	ctc Leu	atg Met	tca Ser	gcg Ala	gcc Ala	ata Ile	aaa Lys	gac Asp	aac Asn	2994
					955					960					965		
55	aga Arg	gcc Ala	gtc Val	cat His	gcc Ala	gat Asp	atg Met	ggg Gly	tat Tyr	tgg Trp	ata Ile	gaa Glu	agt Ser	gca Ala	ctc Leu	aat Asn	3042
				970					975					980			
60	gac Asp	aca Thr	tgg Trp	aag Lys	ata Ile	gag Glu	aaa Lys	gcc Ala	tct Ser	ttc Phe	att Ile	gaa Glu	gtt Val	aaa Lys	aac Asn	tgc Cys	3090
				985				990					995				
65	cac His	tgg Trp	cca Pro	aaa Lys	tca Ser	cac His	acc Thr	ctc Leu	tgg Trp	agc Ser	aat Asn	gga Gly	gtg Val	cta Leu	gaa Glu	agt Ser	3138
			1000				1005					1010					
70	gag Glu	atg Met	ata Ile	att Ile	cca Pro	aag Lys	aat Asn	ctc Leu	gct Ala	gga Gly	cca Pro	gtg Val	tct Ser	caa Gln	cac His	aac Asn	3186
					1015		1020				1025					1030	
75	tat Tyr	aga Arg	cca Pro	ggc Gly	tac Tyr	cat His	aca Thr	caa Gln	ata Ile	aca Thr	gga Gly	cca Pro	tgg Trp	cat His	cta Leu	ggg Gly	3234
					1035					1040					1045		

ES 2 554 254 T3

aag ctt gag atg gac ttt gat ttc tgt gat gga aca aca gtg gta gtg 3282
 Lys Leu Glu Met Asp Phe Asp Phe Cys Asp Gly Thr Thr Val Val Val
 1050 1055 1060

5 act gag gac tgc gga aat aga gga ccc tct ttg aga aca acc act gcc 3330
 Thr Glu Asp Cys Gly Asn Arg Gly Pro Ser Leu Arg Thr Thr Thr Ala
 1065 1070 1075

tct gga aaa ctc ata aca gaa tgg tgc tgc cga tct tgc aca tta cca 3378
 10 Ser Gly Lys Leu Ile Thr Glu Trp Cys Cys Arg Ser Cys Thr Leu Pro
 1080 1085 1090

ccg cta aga tac aga ggt gag gat ggg tgc tgg tac ggg atg gaa atc 3426
 15 Pro Leu Arg Tyr Arg Gly Glu Asp Gly Cys Trp Tyr Gly Met Glu Ile
 1095 1100 1105 1110

aga cca ttg aag gag aaa gaa gag aat ttg gtc aac tcc ttg gtc aca 3474
 Arg Pro Leu Lys Gly Lys Glu Glu Asn Leu Val Asn Ser Leu Val Thr
 1115 1120 1125

20 gct gga cat ggg cag gtc gac aac ttt tca cta gga gtc ttg gga atg 3522
 Ala Gly His Gly Gln Val Asp Asn Phe Ser Leu Gly Val Leu Gly Met
 1130 1135 1140

25 gca ttg ttc ctg gag gaa atg ctt agg acc cga gta gga acg aaa cat 3570
 Ala Leu Phe Leu Glu Glu Met Leu Arg Thr Arg Val Gly Thr Lys His
 1145 1150 1155

30 gca ata cta cta gtt gca gtt tct ttt gtg aca ttg atc aca ggg aac 3618
 Ala Ile Leu Leu Val Ala Val Ser Phe Val Thr Leu Ile Thr Gly Asn
 1160 1165 1170

atg tcc ttt aga gac ctg gga aga gtg atg gtt atg gta ggc gcc act 3666
 35 Met Ser Phe Arg Asp Leu Gly Arg Val Met Val Met Val Gly Ala Thr
 1175 1180 1185 1190

atg acg gat gac ata ggt atg ggc gtg act tat ctt gcc cta cta gca 3714
 Met Thr Asp Asp Ile Gly Met Gly Val Thr Tyr Leu Ala Leu Leu Ala
 1195 1200 1205 1205

40 gcc ttc aaa gtc aga cca act ttt gca gct gga cta ctc ttg aga aag 3762
 Ala Phe Lys Val Arg Pro Thr Phe Ala Ala Gly Leu Leu Leu Arg Lys
 1210 1215 1220

45 ctg acc tcc aag gaa ttg atg atg act act ata gga att gta ctc ctc 3810
 Leu Thr Ser Lys Glu Leu Met Met Thr Thr Ile Gly Ile Val Leu Leu
 1225 1230 1235

tcc cag agc acc ata cca gag acc att ctt gag ttg act gat gcg tta 3858
 50 Ser Gln Ser Thr Ile Pro Glu Thr Ile Leu Glu Leu Thr Asp Ala Leu
 1240 1245 1250

gcc tta ggc atg atg gtc ctc aaa atg gtg aga aat atg gaa aag tat 3906
 55 Ala Leu Gly Met Met Val Leu Lys Met Val Arg Asn Met Glu Lys Tyr
 1255 1260 1265 1270

caa ttg gca gtg act atc atg gct atc ttg tgc gtc cca aac gca gtg 3954
 Gln Leu Ala Val Thr Ile Met Ala Ile Leu Cys Val Pro Asn Ala Val
 1275 1280 1285

60 ata tta caa aac gca tgg aaa gtg agt tgc aca ata ttg gca gtg gtg 4002
 Ile Leu Gln Asn Ala Trp Lys Val Ser Cys Thr Ile Leu Ala Val Val
 1290 1295 1300

65 tcc gtt tcc cca ctg ttc tta aca tcc tca cag caa aaa aca gat tgg 4050
 Ser Val Ser Pro Leu Phe Leu Thr Ser Ser Gln Gln Lys Thr Asp Trp
 1305 1310 1315

ata cca tta gca ttg acg atc aaa ggt ctc aat cca aca gct att ttt 4098
 70 Ile Pro Leu Ala Leu Thr Ile Lys Gly Leu Asn Pro Thr Ala Ile Phe
 1320 1325 1330

cta aca acc ctc tca aga acc agc aag aaa agg agc tgg cca tta aat 4146
 75 Leu Thr Thr Leu Ser Arg Thr Ser Lys Lys Arg Ser Trp Pro Leu Asn
 1335 1340 1345 1350

ES 2 554 254 T3

gag gct atc atg gca gtc ggg atg gtg agc att tta gcc agt tct ctc 4194
 Glu Ala Ile Met Ala Val Gly Met Val Ser Ile Leu Ala Ser Ser Leu
 1355 1360 1365

5 cta aaa aat gat att ccc atg aca gga cca tta gtg gct gga ggg ctc 4242
 Leu Lys Asn Asp Ile Pro Met Thr Gly Pro Leu Val Ala Gly Gly Leu
 1370 1375 1380

10 ctc act gtg tgc tac gtg ctc act gga cga tcg gcc gat ttg gaa ctg 4290
 Leu Thr Val Cys Tyr Val Leu Thr Gly Arg Ser Ala Asp Leu Glu Leu
 1385 1390 1395

15 gag aga gca gcc gat gtc aaa tgg gaa gac cag gca gag ata tca gga 4338
 Glu Arg Ala Ala Asp Val Lys Trp Glu Asp Gln Ala Glu Ile Ser Gly
 1400 1405 1410

20 agc agt cca atc ctg tca ata aca ata tca gaa gat ggt agc atg tcg 4386
 Ser Ser Pro Ile Leu Ser Ile Thr Ile Ser Glu Asp Gly Ser Met Ser
 1415 1420 1425 1430

25 ata aaa aat gaa gag gaa gaa caa aca ctg acc ata ctc att aga aca 4434
 Ile Lys Asn Glu Glu Glu Gln Thr Leu Thr Ile Leu Ile Arg Thr
 1435 1440 1445

30 gga ttg ctg gtg atc tca gga ctt ttt cct gta tca ata cca atc acg 4482
 Gly Leu Leu Val Ile Ser Gly Leu Phe Pro Val Ser Ile Pro Ile Thr
 1450 1455 1460

35 gca gca gca tgg tac ctg tgg gaa gtg aag aaa caa cgg gcc gga gta 4530
 Ala Ala Ala Trp Tyr Leu Trp Glu Val Lys Lys Gln Arg Ala Gly Val
 1465 1470 1475

40 ttg tgg gat gtt cct tca ccc cca ccc atg gga aag gct gaa ctg gaa 4578
 Leu Trp Asp Val Pro Ser Pro Pro Met Gly Lys Ala Glu Leu Glu
 1480 1485 1490

45 gat gga gcc tat aga att aag caa aaa ggg att ctt gga tat tcc cag 4626
 Asp Gly Ala Tyr Arg Ile Lys Gln Lys Gly Ile Leu Gly Tyr Ser Gln
 1495 1500 1505 1510

50 atc gga gcc gga gtt tac aaa gaa gga aca ttc cat aca atg tgg cat 4674
 Ile Gly Ala Gly Val Tyr Lys Glu Gly Thr Phe His Thr Met Trp His
 1515 1520 1525

55 gtc aca cgt ggc gct gtt cta atg cat aaa gga aag agg att gaa cca 4722
 Val Thr Arg Gly Ala Val Leu Met His Lys Gly Lys Arg Ile Glu Pro
 1530 1535 1540

60 tca tgg gcg gac gtc aag aaa gac cta ata tca tat gga gga ggc tgg 4770
 Ser Trp Ala Asp Val Lys Lys Asp Leu Ile Ser Tyr Gly Gly Gly Trp
 1545 1550 1555

65 aag tta gaa gga gaa tgg aag gaa gga gaa gaa gtc cag gta ttg gca 4818
 Lys Leu Glu Gly Glu Trp Lys Glu Gly Glu Glu Val Gln Val Leu Ala
 1560 1565 1570

70 ctg gag cct gga aaa aat cca aga gcc gtc caa acg aaa cct ggt ctt 4866
 Leu Glu Pro Gly Lys Asn Pro Arg Ala Val Gln Thr Lys Pro Gly Leu
 1575 1580 1585 1590

75 ttc aaa acc aac gcc gga aca ata ggt gct gta tct ctg gac ttt tct 4914
 Phe Lys Thr Asn Ala Gly Thr Ile Gly Ala Val Ser Leu Asp Phe Ser
 1595 1600 1605

80 cct gga acg tca gga tct cca att atc gac aaa aaa gga aaa gtt gtg 4962
 Pro Gly Thr Ser Gly Ser Pro Ile Ile Asp Lys Lys Gly Lys Val Val
 1610 1615 1620

85 ggt ctt tat ggt aat ggt gtt gtt aca agg agt gga gca tat gtg agt 5010
 Gly Leu Tyr Gly Asn Gly Val Val Thr Arg Ser Gly Ala Tyr Val Ser
 1625 1630 1635

90 gct ata gcc cag act gaa aaa agc att gaa gac aac cca gag atc gaa 5058
 Ala Ile Ala Gln Thr Glu Lys Ser Ile Glu Asp Asn Pro Glu Ile Glu

ES 2 554 254 T3

	1640	1645	1650	
5	gat gac att ttc cga aag aga aga ctg acc atc atg gac ctc cac cca Asp Asp Ile Phe Arg Lys Arg Arg Leu Thr Ile Met Asp Leu His Pro 1655 1660 1665 1670			5106
10	gga gcg gga aag acg aag aga tac ctt ccg gcc ata gtc aga gaa gct Gly Ala Gly Lys Thr Lys Arg Tyr Leu Pro Ala Ile Val Arg Glu Ala 1675 1680 1685			5154
15	ata aaa cgg ggt ttg aga aca tta atc ttg gcc ccc act aga gtt gtg Ile Lys Arg Gly Leu Arg Thr Leu Ile Leu Ala Pro Thr Arg Val Val 1690 1695 1700			5202
20	gca gct gaa atg gag gaa gcc ctt aga gga ctt cca ata aga tac cag Ala Ala Glu Met Thr Glu Glu Ala Leu Arg Gly Leu Pro Ile Arg Tyr Gln 1705 1710 1715			5250
25	acc cca gcc atc aga gct gtg cac acc ggg cgg gag att gtg gac cta Thr Pro Ala Ile Arg Ala Val His Thr Gly Arg Glu Ile Val Asp Leu 1720 1725 1730			5298
30	atg tgt cat gcc aca ttt acc atg agg ctg cta tca cca gtt aga gtg Met Cys His Ala Thr Phe Thr Met Arg Leu Leu Ser Pro Val Arg Val 1735 1740 1745 1750			5346
35	cca aac tac aac ctg att atc atg gac gaa gcc cat ttc aca gac cca Pro Asn Tyr Asn Leu Ile Ile Met Asp Glu Ala His Phe Thr Asp Pro 1755 1760 1765			5394
40	gca agt ata gca gct aga gga tac atc tca act cga gtg gag atg ggt Ala Ser Ile Ala Ala Arg Gly Tyr Ile Ser Thr Arg Val Glu Met Gly 1770 1775 1780			5442
45	gag gca gct ggg att ttt atg aca gcc act ccc ccg gga agc aga gac Glu Ala Ala Gly Ile Phe Met Thr Ala Thr Pro Pro Gly Ser Arg Asp 1785 1790 1795			5490
50	cca ttt cct cag agc aat gca cca atc ata gat gaa gaa aga gaa atc Pro Phe Pro Gln Ser Asn Ala Pro Ile Ile Asp Glu Glu Arg Glu Ile 1800 1805 1810			5538
55	cct gaa cgc tcg tgg aat tcc gga cat gaa tgg gtc acg gat ttt aaa Pro Glu Arg Ser Trp Asn Ser Gly His Glu Trp Val Thr Asp Phe Lys 1815 1820 1825 1830			5586
60	ggg aag act gtt tgg ttc gtt cca agt ata aaa gca gga aat gat ata Gly Lys Thr Val Trp Phe Val Pro Ser Ile Lys Ala Gly Asn Asp Ile 1835 1840 1845			5634
65	gca gct tgc ctg agg aaa aat gga aag aaa gtg ata caa ctc agt agg Ala Ala Cys Leu Arg Lys Asn Gly Lys Lys Val Ile Gln Leu Ser Arg 1850 1855 1860			5682
70	aag acc ttt gat tct gag tat gtc aag act aga acc aat gat tgg gac Lys Thr Phe Asp Ser Glu Tyr Val Lys Thr Arg Thr Asn Asp Trp Asp 1865 1870 1875			5730
75	ttc gtg gtt aca act gac att tca gaa atg ggt gcc aat ttc aag gct Phe Val Val Thr Thr Asp Ile Ser Glu Met Gly Ala Asn Phe Lys Ala 1880 1885 1890			5778
80	gag agg gtt ata gac ccc aga cgc tgc atg aaa cca gtc ata cta aca Glu Arg Val Ile Asp Pro Arg Arg Cys Met Lys Pro Val Ile Leu Thr 1895 1900 1905 1910			5826
85	gat ggt gaa gag cgg gtg att ctg gca gga cct atg cca gtg acc cac Asp Gly Glu Glu Arg Val Ile Leu Ala Gly Pro Met Pro Val Thr His 1915 1920 1925			5874
90	tct agt gca gca caa aga aga ggg aga ata gga aga aat cca aaa aat Ser Ser Ala Ala Gln Arg Arg Gly Arg Ile Gly Arg Asn Pro Lys Asn 1930 1935 1940			5922

ES 2 554 254 T3

gag aat gac cag tac ata tac atg ggg gaa cct ctg gaa aat gat gaa 5970
 Glu Asn Asp Gln Tyr Ile Tyr Met Gly Glu Pro Leu Glu Asn Asp Glu
 1945 1950 1955

5 gac tgt gca cac tgg aaa gaa gct aaa atg ctc cta gat aac atc aac 6018
 Asp Cys Ala His Trp Lys Glu Ala Lys Met Leu Leu Asp Asn Ile Asn
 1960 1965 1970

10 acg cca gaa gga atc att cct agc atg ttc gaa cca gag cgt gaa aag 6066
 Thr Pro Glu Gly Ile Ile Pro Ser Met Phe Glu Pro Glu Arg Glu Lys
 1975 1980 1985 1990

15 gtg gat gcc att gat ggc gaa tac cgc ttg aga gga gaa gca agg aaa 6114
 Val Asp Ala Ile Asp Gly Glu Tyr Arg Leu Arg Gly Glu Ala Arg Lys
 1995 2000 2005

20 acc ttt gta gac tta atg aga aga gga gac cta cca gtc tgg ttg gcc 6162
 Thr Phe Val Asp Leu Met Arg Arg Gly Asp Leu Pro Val Trp Leu Ala
 2010 2015 2020

25 ttt gat gga gtc aag aac aac caa atc cta gaa gaa aac gtg gaa gtt 6258
 Phe Asp Gly Val Lys Asn Asn Gln Ile Leu Glu Glu Asn Val Glu Val
 2040 2045 2050

30 gaa atc tgg aca aaa gaa ggg gaa agg aag aaa ttg aaa ccc aga tgg 6306
 Glu Ile Trp Thr Lys Glu Gly Glu Arg Lys Lys Leu Lys Pro Arg Trp
 2055 2060 2065 2070

35 ttg gat gct agg atc tat tct gac cca ctg gcg cta aaa gaa ttt aag 6354
 Leu Asp Ala Arg Ile Tyr Ser Asp Pro Leu Ala Leu Lys Glu Phe Lys
 2075 2080 2085

40 gaa ttt gca gcc gga aga aag tct ctg acc ctg aac cta atc aca gaa 6402
 Glu Phe Ala Ala Gly Arg Lys Ser Leu Thr Leu Asn Leu Ile Thr Glu
 2090 2095 2100

45 atg ggt agg ctc cca acc ttc atg act cag aag gca aga gac gca ctg 6450
 Met Gly Arg Leu Pro Thr Phe Met Thr Gln Lys Ala Arg Asp Ala Leu
 2105 2110 2115

50 gac aac tta gca gtg ctg cac acg gct gag gca ggt gga agg gcg tac 6498
 Asp Asn Leu Ala Val Leu His Thr Ala Glu Ala Gly Gly Arg Ala Tyr
 2120 2125 2130

55 aac cat gct ctc agt gaa ctg ccg gag acc ctg gag aca ttg ctt tta 6546
 Asn His Ala Leu Ser Glu Leu Pro Glu Thr Leu Glu Thr Leu Leu Leu
 2135 2140 2145 2150

60 ctg aca ctt ctg gct aca gtc acg gga ggg atc ttt tta ttc ttg atg 6594
 Leu Thr Leu Leu Ala Thr Val Thr Gly Gly Ile Phe Leu Phe Leu Met
 2155 2160 2165

65 agc gca agg ggc ata ggg aag atg acc ctg gga atg tgc tgc ata atc 6642
 Ser Ala Arg Gly Ile Gly Lys Met Thr Leu Gly Met Cys Cys Ile Ile
 2170 2175 2180

70 acg gct agc atc ctc cta tgg tac gca caa ata cag cca cac tgg ata 6690
 Thr Ala Ser Ile Leu Leu Trp Tyr Ala Gln Ile Gln Pro His Trp Ile
 2185 2190 2195

75 gca gct tca ata ata ctg gag ttt ttt ctc ata gtt ttg ctt att cca 6738
 Ala Ala Ser Ile Ile Leu Glu Phe Phe Leu Ile Val Leu Leu Ile Pro
 2200 2205 2210

70 gaa cct gaa aaa cag aga aca ccc caa gac aac caa ctg acc tac gtt 6786
 Glu Pro Glu Lys Gln Arg Thr Pro Gln Asp Asn Gln Leu Thr Tyr Val
 2215 2220 2225 2230

75 gtc ata gcc atc ctc aca gtg gtg gcc gca acc atg gca aac gag atg 6834
 Val Ile Ala Ile Leu Thr Val Val Ala Thr Ala Thr Met Ala Asn Glu Met
 2235 2240 2245

ES 2 554 254 T3

ggt ttc cta gaa aaa acg aag aaa gat ctc gga ttg gga agc att gca 6882
 Gly Phe Leu Glu Lys Thr Lys Lys Asp Leu Gly Leu Gly Ser Ile Ala
 2250 2255 2260
 5 acc cag caa ccc gag agc aac atc ctg gac ata gat cta cgt cct gca 6930
 Thr Gln Gln Pro Glu Ser Asn Ile Leu Asp Ile Asp Leu Arg Pro Ala
 2265 2270 2275
 10 tca gca tgg acg ctg tat gcc gtg gcc aca aca ttt gtt aca cca atg 6978
 Ser Ala Trp Thr Leu Tyr Ala Val Ala Thr Thr Phe Val Thr Pro Met
 2280 2285 2290
 15 ttg aga cat agc att gaa aat tcc tca gtg aat gtg tcc cta aca gct 7026
 Leu Arg His Ser Ile Glu Asn Ser Ser Val Asn Val Ser Leu Thr Ala
 2295 2300 2305 2310
 20 ata gcc aac caa gcc aca gtg tta atg ggt ctc ggg aaa gga tgg cca 7074
 Ile Ala Asn Gln Ala Thr Val Leu Met Gly Leu Gly Lys Gly Trp Pro
 2315 2320 2325
 25 ttg tca aag atg gac atc gga gtt ccc ctt ctc gcc att gga tgc tac 7122
 Leu Ser Lys Met Asp Ile Gly Val Pro Leu Leu Ala Ile Gly Cys Tyr
 2330 2335 2340
 30 tca caa gtc aac ccc ata act ctc aca gca gct ctt ttc tta ttg gta 7170
 Ser Gln Val Asn Pro Ile Thr Leu Thr Ala Ala Leu Phe Leu Leu Val
 2345 2350 2355
 35 gca cat tat gcc atc ata ggg cca gga ctc caa gca aaa gca acc aga 7218
 Ala His Tyr Ala Ile Ile Gly Pro Gly Leu Gln Ala Lys Ala Thr Arg
 2360 2365 2370
 40 gat gga ata aca gtg att gac cta gat cca ata cct tat gat cca aag 7314
 Asp Gly Ile Thr Val Ile Asp Leu Asp Pro Ile Pro Tyr Asp Pro Lys
 2395 2400 2405
 45 ttt gaa aag cag ttg gga caa gta atg ctc cta gtc ctc tgc gtg act 7362
 Phe Glu Lys Gln Leu Gly Gln Val Met Leu Leu Val Leu Cys Val Thr
 2410 2415 2420
 50 caa gta ttg atg atg agg act aca tgg gct ctg tgt gag gct tta acc 7410
 Gln Val Leu Met Met Arg Thr Thr Trp Ala Leu Cys Glu Ala Leu Thr
 2425 2430 2435
 55 tta gct acc ggg ccc atc tcc aca ttg tgg gaa gga aat cca ggg agg 7458
 Leu Ala Thr Gly Pro Ile Ser Thr Leu Trp Glu Gly Asn Pro Gly Arg
 2440 2445 2450
 60 ttt tgg aac act acc att gcg gtg tca atg gct aac att ttt aga ggg 7506
 Phe Trp Asn Thr Thr Ile Ala Val Ser Met Ala Asn Ile Phe Arg Gly
 2455 2460 2465 2470
 65 agt tac ttg gcc gga gct gga ctt ctc ttt tct att atg aag aac aca 7554
 Ser Tyr Leu Ala Gly Ala Gly Leu Leu Phe Ser Ile Met Lys Asn Thr
 2475 2480 2485
 70 acc aac aca aga agg gga act ggc aac ata gga gag acg ctt gga gag 7602
 Thr Asn Thr Arg Arg Gly Thr Gly Asn Ile Gly Glu Thr Leu Gly Glu
 2490 2495 2500
 75 aaa tgg aaa agc cga ttg aac gca ttg gga aaa agt gaa ttc cag atc 7650
 Lys Trp Lys Ser Arg Leu Asn Ala Leu Gly Lys Ser Glu Phe Gln Ile
 2505 2510 2515
 70 tac aag aaa agt gga atc cag gaa gtg gat aga acc tta gca aaa gaa 7698
 Tyr Lys Lys Ser Gly Ile Gln Glu Val Asp Arg Thr Leu Ala Lys Glu
 2520 2525 2530
 75 ggc att aaa aga gga gaa acg gac cat cac gct gtg tcg cga ggc tca 7746
 Gly Ile Lys Arg Gly Glu Thr Asp His His Ala Val Ser Arg Gly Ser

ES 2 554 254 T3

	2535		2540				2545				2550						
	gca	aaa	ctg	aga	tgg	ttc	gtt	gag	aga	aac	atg	gtc	aca	cca	gaa	ggg	7794
5	Ala	Lys	Leu	Arg	Trp	Phe	Val	Glu	Arg	Asn	Met	Val	Thr	Pro	Glu	Gly	
					2555					2560					2565		
	aaa	gta	gtg	gac	ctc	ggg	tgt	ggc	aga	gga	ggc	tgg	tca	tac	tat	tgt	7842
	Lys	Val	Val	Asp	Leu	Gly	Cys	Gly	Arg	Gly	Gly	Trp	Ser	Tyr	Tyr	Cys	
				2570					2575					2580			
10	gga	gga	cta	aag	aat	gta	aga	gaa	gtc	aaa	ggc	cta	aca	aaa	gga	gga	7890
	Gly	Gly	Leu	Lys	Asn	Val	Arg	Glu	Val	Lys	Gly	Leu	Thr	Lys	Gly	Gly	
			2585					2590					2595				
15	cca	gga	cac	gaa	gaa	ccc	atc	ccc	atg	tca	aca	tat	ggg	tgg	aat	cta	7938
	Pro	Gly	His	Glu	Glu	Pro	Ile	Pro	Met	Ser	Thr	Tyr	Gly	Trp	Asn	Leu	
		2600					2605					2610					
20	gtg	cgf	ctt	caa	agt	gga	ggt	gac	ggt	ttc	ttc	atc	ccg	cca	gaa	aag	7986
	Val	Arg	Leu	Gln	Ser	Gly	Val	Asp	Val	Phe	Phe	Ile	Pro	Pro	Glu	Lys	
		2615				2620					2625					2630	
25	tgt	gac	aca	tta	ttg	tgt	gac	ata	ggg	gag	tca	tca	cca	aat	ccc	aca	8034
	Cys	Asp	Thr	Leu	Leu	Cys	Asp	Ile	Gly	Glu	Ser	Ser	Pro	Asn	Pro	Thr	
					2635					2640					2645		
30	gtg	gaa	gca	gga	cga	aca	ctc	aga	gtc	ctt	aac	tta	gta	gaa	aat	tgg	8082
	Val	Glu	Ala	Gly	Arg	Thr	Leu	Arg	Val	Leu	Asn	Leu	Val	Glu	Asn	Trp	
				2650					2655					2660			
	ttg	aac	aac	aac	act	caa	ttt	tgc	ata	aag	ggt	ctc	aac	cca	tat	atg	8130
	Leu	Asn	Asn	Asn	Thr	Gln	Phe	Cys	Ile	Lys	Val	Leu	Asn	Pro	Tyr	Met	
				2665				2670					2675				
35	ccc	tca	gtc	ata	gaa	aaa	atg	gaa	gca	cta	caa	agg	aaa	tat	gga	gga	8178
	Pro	Ser	Val	Ile	Glu	Lys	Met	Glu	Ala	Leu	Gln	Arg	Lys	Tyr	Gly	Gly	
		2680					2685					2690					
40	gcc	tta	gtg	agg	aat	cca	ctc	tca	cga	aac	tcc	aca	cat	gag	atg	tac	8226
	Ala	Leu	Val	Arg	Asn	Pro	Leu	Ser	Arg	Asn	Ser	Thr	His	Glu	Met	Tyr	
		2695				2700					2705					2710	
45	tgg	gta	tcc	aat	gct	tcc	ggg	aac	ata	gtg	tca	tca	gtg	aac	atg	att	8274
	Trp	Val	Ser	Asn	Ala	Ser	Gly	Asn	Ile	Val	Ser	Ser	Val	Asn	Met	Ile	
					2715					2720					2725		
50	tca	agg	atg	ttg	atc	aac	aga	ttt	aca	atg	aga	tac	aag	aaa	gcc	act	8322
	Ser	Arg	Met	Leu	Ile	Asn	Arg	Phe	Thr	Met	Arg	Tyr	Lys	Lys	Ala	Thr	
				2730				2735						2740			
55	tac	gag	ccg	gat	ggt	gac	ctc	gga	agc	gga	acc	cgf	aac	atc	ggg	att	8370
	Tyr	Glu	Pro	Asp	Val	Asp	Leu	Gly	Ser	Gly	Thr	Arg	Asn	Ile	Gly	Ile	
			2745					2750					2755				
60	gaa	agt	gag	ata	cca	aac	cta	gat	ata	att	ggg	aaa	aga	ata	gaa	aaa	8418
	Glu	Ser	Glu	Ile	Pro	Asn	Leu	Asp	Ile	Ile	Gly	Lys	Arg	Ile	Glu	Lys	
			2760				2765					2770					
	ata	aag	caa	gag	cat	gaa	aca	tca	tgg	cac	tat	gac	caa	gac	cac	cca	8466
	Ile	Lys	Gln	Glu	His	Glu	Thr	Ser	Trp	His	Tyr	Asp	Gln	Asp	His	Pro	
						2780					2785					2790	
65	tac	aaa	acg	tgg	gca	tac	cat	ggt	agc	tat	gaa	aca	aaa	cag	act	gga	8514
	Tyr	Lys	Thr	Trp	Ala	Tyr	His	Gly	Ser	Tyr	Glu	Thr	Lys	Gln	Thr	Gly	
					2795					2800					2805		
70	tca	gca	tca	tcc	atg	gtc	aac	gga	gtg	gtc	agg	ctg	ctg	aca	aaa	cct	8562
	Ser	Ala	Ser	Ser	Met	Val	Asn	Gly	Val	Val	Arg	Leu	Leu	Thr	Lys	Pro	
				2810					2815					2820			
75	tgg	gac	gtc	gtc	ccc	atg	gtg	aca	cag	atg	gca	atg	aca	gac	acg	act	8610
	Trp	Asp	Val	Val	Pro	Met	Val	Thr	Gln	Met	Ala	Met	Thr	Asp	Thr	Thr	
			2825					2830					2835				

ES 2 554 254 T3

	cca	ttt	gga	caa	cag	cgc	gtt	ttt	aaa	gag	aaa	gtg	gac	acg	aga	acc	8658
	Pro	Phe	Gly	Gln	Gln	Arg	Val	Phe	Lys	Glu	Lys	Val	Asp	Thr	Arg	Thr	
		2840					2845					2850					
5	caa	gaa	ccg	aaa	gaa	ggc	acg	aag	aaa	cta	atg	aaa	ata	aca	gca	gag	8706
	Gln	Glu	Pro	Lys	Glu	Gly	Thr	Lys	Lys	Leu	Met	Lys	Ile	Thr	Ala	Glu	
		2855				2860					2865					2870	
10	tgg	ctt	tgg	aaa	gaa	tta	ggg	aag	aaa	aag	aca	ccc	agg	atg	tgc	acc	8754
	Trp	Leu	Trp	Lys	Glu	Leu	Gly	Lys	Lys	Lys	Thr	Pro	Arg	Met	Cys	Thr	
					2875					2880					2885		
15	aga	gaa	gaa	ttc	aca	aga	aag	gtg	aga	agc	aat	gca	gcc	ttg	ggg	gcc	8802
	Arg	Glu	Glu	Phe	Thr	Arg	Lys	Val	Arg	Ser	Asn	Ala	Ala	Leu	Gly	Ala	
				2890					2895					2900			
20	ata	ttc	act	gat	gag	aac	aag	tgg	aag	tcg	gca	cgt	gag	gct	gtt	gaa	8850
	Ile	Phe	Thr	Asp	Glu	Asn	Lys	Trp	Lys	Ser	Ala	Arg	Glu	Ala	Val	Glu	
			2905					2910					2915				
25	gat	agt	agg	ttt	tgg	gag	ctg	gtt	gac	aag	gaa	agg	aat	ctc	cat	ctt	8898
	Asp	Ser	Arg	Phe	Trp	Glu	Leu	Val	Asp	Lys	Glu	Arg	Asn	Leu	His	Leu	
		2920					2925					2930					
30	gaa	gga	aag	tgt	gaa	aca	tgt	gtg	tac	aac	atg	atg	gga	aaa	aga	gag	8946
	Glu	Gly	Lys	Cys	Glu	Thr	Cys	Val	Tyr	Asn	Met	Met	Gly	Lys	Arg	Glu	
		2935				2940					2945					2950	
35	aag	aag	cta	ggg	gaa	ttc	ggc	aag	gca	aaa	ggc	agc	aga	gcc	ata	tgg	8994
	Lys	Lys	Leu	Gly	Glu	Phe	Gly	Lys	Ala	Lys	Gly	Ser	Arg	Ala	Ile	Trp	
				2955						2960					2965		
40	tac	atg	tgg	ctt	gga	gca	cgc	ttc	tta	gag	ttt	gaa	gcc	cta	gga	ttc	9042
	Tyr	Met	Trp	Leu	Gly	Ala	Arg	Phe	Leu	Glu	Phe	Glu	Ala	Leu	Gly	Phe	
				2970				2975						2980			
45	tta	aat	gaa	gat	cac	tgg	ttc	tcc	aga	gag	aac	tcc	ctg	agt	gga	gtg	9090
	Leu	Asn	Glu	Asp	His	Trp	Phe	Ser	Arg	Glu	Asn	Ser	Leu	Ser	Gly	Val	
			2985					2990					2995				
50	gaa	gga	gaa	ggg	ctg	cac	aag	cta	ggt	tac	att	cta	aga	gac	gtg	agc	9138
	Glu	Gly	Glu	Gly	Leu	His	Lys	Leu	Gly	Tyr	Ile	Leu	Arg	Asp	Val	Ser	
		3000					3005					3010					
55	aag	aaa	gag	gga	gga	gca	atg	tat	gcc	gat	gac	acc	gca	gga	tgg	gat	9186
	Lys	Lys	Glu	Gly	Gly	Ala	Met	Tyr	Ala	Asp	Asp	Thr	Ala	Gly	Trp	Asp	
		3015				3020					3025					3030	
60	aca	aga	atc	aca	cta	gaa	gac	cta	aaa	aat	gaa	gaa	atg	gta	aca	aac	9234
	Thr	Arg	Ile	Thr	Leu	Glu	Asp	Leu	Lys	Asn	Glu	Glu	Met	Val	Thr	Asn	
					3035					3040					3045		
65	cac	atg	gaa	gga	gaa	cac	aag	aaa	cta	gcc	gag	gcc	att	ttc	aaa	cta	9282
	His	Met	Glu	Gly	Glu	His	Lys	Lys	Leu	Ala	Glu	Ala	Ile	Phe	Lys	Leu	
				3050					3055					3060			
70	acg	tac	caa	aac	aag	gtg	gtg	cgt	gtg	caa	aga	cca	aca	cca	aga	ggc	9330
	Thr	Tyr	Gln	Asn	Lys	Val	Val	Arg	Val	Gln	Arg	Pro	Thr	Pro	Arg	Gly	
			3065					3070					3075				
75	aca	gta	atg	gac	atc	ata	tcg	aga	aga	gac	caa	aga	ggt	agt	gga	caa	9378
	Thr	Val	Met	Asp	Ile	Ile	Ser	Arg	Arg	Asp	Gln	Arg	Gly	Ser	Gly	Gln	
		3080					3085					3090					
80	gaa	gga	acc	tat	gga	ctc	aat	act	ttc	acc	aat	atg	gaa	gcc	caa	cta	9426
	Val	Gly	Thr	Tyr	Gly	Leu	Asn	Thr	Phe	Thr	Asn	Met	Glu	Ala	Gln	Leu	
		3095				3100					3105					3110	
85	atc	aga	cag	atg	gag	gga	gaa	gga	gtc	ttt	aaa	agc	att	cag	cac	cta	9474
	Ile	Arg	Gln	Met	Glu	Gly	Glu	Gly	Val	Phe	Lys	Ser	Ile	Gln	His	Leu	
					3115					3120					3125		
90	aca	atc	aca	gaa	gaa	atc	gct	gtg	caa	aac	tgg	tta	gca	aga	gtg	ggg	9522
	Thr	Ile	Thr	Glu	Glu	Ile	Ala	Val	Gln	Asn	Trp	Leu	Ala	Arg	Val	Gly	
				3130					3135					3140			

ES 2 554 254 T3

5 cgc gaa agg tta tca aga atg gcc atc agt gga gat gat tgt gtt gtg 9570
 Arg Glu Arg Leu Ser Arg Met Ala Ile Ser Gly Asp Asp Cys Val Val
 3145 3150 3155
 10 aaa cct tta gat gac agg ttc gca agc gct tta aca gct cta aat gac 9618
 Lys Pro Leu Asp Asp Arg Phe Ala Ser Ala Leu Thr Ala Leu Asn Asp
 3160 3165 3170
 15 atg gga aag att agg aaa gac ata caa caa tgg gaa cct tca aga gga 9666
 Met Gly Lys Ile Arg Lys Asp Ile Gln Gln Trp Glu Pro Ser Arg Gly
 3175 3180 3185 3190
 20 tta atc atg aaa gac ggt cgc gta ctc gtt gtt cca tgt aga aac caa 9762
 Leu Ile Met Lys Asp Gly Arg Val Leu Val Val Pro Cys Arg Asn Gln
 3210 3215 3220
 25 gat gaa ctg att ggc aga gcc cga atc tcc caa gga gca ggg tgg tct 9810
 Asp Glu Leu Ile Gly Arg Ala Arg Ile Ser Gln Gly Ala Gly Trp Ser
 3225 3230 3235
 30 ttg cgg gag acg gcc tgt ttg ggg aag tct tac gcc caa atg tgg agc 9858
 Leu Arg Glu Thr Ala Cys Leu Gly Lys Ser Tyr Ala Gln Met Trp Ser
 3240 3245 3250
 35 ttg atg tac ttc cac aga cgc gac ctc agg ctg gcg gca aat gct att 9906
 Leu Met Tyr Phe His Arg Arg Asp Leu Arg Leu Ala Ala Asn Ala Ile
 3255 3260 3265 3270
 40 tgc tcg gca gta cca tca cat tgg gtt cca aca agt cga aca acc tgg 9954
 Cys Ser Ala Val Pro Ser His Trp Val Pro Thr Ser Arg Thr Thr Trp
 3275 3280 3285
 45 tcc ata cat gct aaa cat gaa tgg atg aca acg gaa gac atg ctg aca 10002
 Ser Ile His Ala Lys His Glu Trp Met Thr Thr Glu Asp Met Leu Thr
 3290 3295 3300
 50 gtc tgg aac agg gtg tgg att caa gaa aac cca tgg atg gaa gac aaa 10050
 Val Trp Asn Arg Val Trp Ile Gln Glu Asn Pro Trp Met Glu Asp Lys
 3305 3310 3315
 55 act cca gtg gaa tca tgg gag gaa atc cca tac ttg ggg aaa aga gaa 10098
 Thr Pro Val Glu Ser Trp Glu Glu Ile Pro Tyr Leu Gly Lys Arg Glu
 3320 3325 3330
 60 gac caa tgg tgc ggc tca ttg att ggg tta aca agc agg gcc acc tgg 10146
 Asp Gln Trp Cys Gly Ser Leu Ile Gly Leu Thr Ser Arg Ala Thr Trp
 3335 3340 3345 3350
 65 gca aag aac atc caa gca gca ata aat caa gtt aga tcc ctt ata ggc 10194
 Ala Lys Asn Ile Gln Ala Ala Ile Asn Gln Val Arg Ser Leu Ile Gly
 3355 3360 3365
 70 aat gaa gaa tac aca gat tac atg cca tcc atg aaa aga ttc aga aga 10242
 Asn Glu Glu Tyr Thr Asp Tyr Met Pro Ser Met Lys Arg Phe Arg Arg
 3370 3375 3380
 75 gaa gag gaa gaa gca gga gtt ctg tgg tag aaagcaaac taacatgaaa 10292
 Glu Glu Glu Glu Ala Gly Val Leu Trp *
 3385 3390
 caaggctaga agtcaggctg gattaagcca tagtacgga aaaactatgc tacctgtgag 10352
 cccggtccaa ggacgttaaa agaagtcagg ccatcataaa tgccatagct tgagtaaact 10412
 atgcagcctg tagctccacc tgagaagggtg taaaaaatcc gggaggccac aaaccatgga 10472
 agctgtacgc atggcgtagt ggactagcgg ttagaggaga cccctccctt acaaatcgca 10532
 gcaacaatgg gggccaagg cgagatgaag ctgtagtctc gctggaagga ctagaggtta 10592
 gagagagacc ccccgaaca aaaaacagca tattgacgct gggaaagacc agagatcctg 10652
 ctgtctcctc agcatcattc caggcacaga acgccagaaa atggaatggt gctgttgaat 10712
 caacaggttc t 10723

ES 2 554 254 T3

<210> SEQ ID NO: 8
 <211> LONGITUD: 3391
 <212> TIPO: PRT
 <213> ORGANISMO: Secuencia artificial

5

<220> CARACTERÍSTICA:
 <223> OTRA INFORMACIÓN: Descripción de la secuencia artificial:/Nota = construcción sintética

<400> SECUENCIA 8

```

10 Met Ile Asn Gln Arg Lys Lys Thr Gly Arg Pro Ser Phe Asn Met Leu
    1      5      10      15      20      25      30      35      40      45      50      55      60      65
    Lys Arg Ala Arg Asn Arg Val Ser Thr Val Ser Gln Leu Ala Lys Arg
    Phe Ser Lys Gly Leu Leu Ser Gly Gln Gly Pro Met Lys Leu Val Met
15 Ala Phe Ile Ala Phe Leu Arg Phe Leu Ala Ile Pro Thr Ala Gly
    50      55      60      65      70      75      80      85      90      95
    Ile Leu Ala Arg Trp Gly Ser Phe Lys Lys Asn Gly Ala Ile Lys Val
20 Leu Arg Gly Phe Lys Arg Glu Ile Ser Asn Met Leu Asn Ile Met Asn
    100     105     110     115     120     125     130     135     140     145
    Arg Arg Lys Arg Ser Val Thr Met Leu Leu Met Leu Leu Pro Thr Ala
    Leu Ala Phe His Leu Thr Thr Arg Gly Gly Glu Pro His Met Ile Val
25 Ser Lys Gln Glu Arg Gly Lys Ser Leu Leu Phe Lys Thr Ser Ala Gly
    150     155     160     165     170     175     180     185     190     195
    Val Asn Met Cys Thr Leu Ile Ala Met Asp Leu Gly Glu Leu Cys Glu
30 Asp Thr Met Thr Tyr Lys Cys Pro Arg Ile Thr Glu Ala Glu Pro Asp
    200     205     210     215     220     225     230     235     240     245
    Asp Val Asp Cys Trp Cys Asn Ala Thr Asp Thr Trp Val Thr Tyr Gly
    Thr Cys Ser Gln Thr Gly Glu His Arg Arg Asp Lys Arg Ser Val Ala
35 Leu Ala Pro His Val Gly Leu Gly Leu Glu Thr Arg Ala Glu Thr Trp
    250     255     260     265     270     275     280     285     290     295
    Met Ser Ser Glu Gly Ala Trp Lys Gln Ile Gln Lys Val Glu Thr Trp
40 Ala Leu Arg His Pro Gly Phe Thr Val Ile Ala Leu Phe Leu Ala His
    300     305     310     315     320     325     330     335     340     345
    Ala Ile Gly Thr Ser Ile Thr Gln Lys Gly Ile Ile Phe Ile Leu Leu
    Met Leu Val Thr Pro Ser Met Ala Met Arg Cys Val Gly Ile Gly Asn
45 Arg Asp Phe Val Glu Gly Leu Ser Gly Ala Thr Trp Val Asp Val Val
    350     355     360     365     370     375     380     385     390     395
    Leu Glu His Gly Ser Cys Val Thr Thr Met Ala Lys Asn Lys Pro Thr
50 Leu Asp Ile Glu Leu Leu Lys Thr Glu Val Thr Asn Pro Ala Val Leu
    400     405     410     415     420     425     430     435     440     445
    Arg Lys Leu Cys Ile Glu Ala Lys Ile Ser Asn Thr Thr Thr Asp Ser
    Arg Cys Pro Thr Gln Gly Glu Ala Thr Leu Val Glu Glu Gln Asp Ala
55 Asn Phe Val Cys Arg Arg Thr Phe Val Asp Arg Gly Trp Gly Asn Gly
    450     455     460     465     470     475     480     485     490     495
    Cys Gly Leu Phe Gly Lys Gly Ser Leu Ile Thr Cys Ala Lys Phe Lys
60 Cys Val Thr Lys Leu Glu Gly Lys Ile Ala Gln Tyr Glu Asn Leu Lys
    500     505     510     515     520     525     530     535     540     545
    Tyr Ser Val Ile Val Thr Val His Thr Gly Asp Gln His Gln Val Gly
    Asn Glu Thr Thr Glu His Gly Thr Thr Ala Thr Ile Thr Pro Gln Ala
65 Pro Thr Ser Glu Ile Gln Leu Thr Asp Tyr Gly Thr Leu Thr Leu Asp
    550     555     560     565     570     575     580     585     590     595
    Cys Ser Pro Arg Thr Gly Leu Asp Phe Asn Glu Met Val Leu Leu Thr
70 Met Lys Lys Lys Ser Trp Leu Val His Lys Gln Trp Phe Leu Asp Leu
    600     605     610     615     620     625     630     635     640     645
    Pro Leu Pro Trp Thr Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gln Glu Thr Trp Asn
    Arg Gln Asp Leu Leu Val Thr Phe Lys Thr Ala His Ala Lys Lys Gln
    
```

ES 2 554 254 T3

515 520 525
 Glu Val Val Val Leu Gly Ser Gln Glu Gly Ala Met His Thr Ala Leu
 530 535 540
 Thr Gly Ala Thr Glu Ile Gln Thr Ser Gly Thr Thr Thr Ile Phe Ala
 545 550 555
 Gly His Leu Lys Cys Arg Leu Lys Met Asp Lys Leu Thr Leu Lys Gly
 565 570 575
 Met Ser Tyr Val Met Cys Thr Gly Ser Phe Lys Leu Glu Lys Glu Val
 580 585
 10 Ala Glu Thr Gln His Gly Thr Val Leu Val Gln Val Lys Tyr Glu Gly
 595 600 605
 Thr Asp Ala Pro Cys Lys Ile Pro Phe Ser Thr Gln Asp Glu Lys Gly
 610 615
 15 Ala Thr Gln Asn Gly Arg Leu Ile Thr Ala Asn Pro Ile Val Thr Asp
 625 630 635
 Lys Glu Lys Pro Val Asn Ile Glu Ala Glu Pro Pro Phe Gly Glu Ser
 645 650 655
 Tyr Ile Val Val Gly Ala Gly Glu Lys Ala Leu Lys Leu Ser Trp Phe
 660 665
 20 Lys Lys Gly Ser Ser Ile Gly Lys Met Phe Glu Ala Thr Ala Arg Gly
 675 680 685
 Ala Arg Arg Met Ala Ile Leu Gly Asp Thr Ala Trp Asp Phe Gly Ser
 690 695
 25 Ile Gly Gly Val Phe Thr Ser Met Gly Lys Leu Val His Gln Val Phe
 705 710 715
 Gly Thr Ala Tyr Gly Val Leu Phe Ser Gly Val Ser Trp Thr Met Lys
 725 730 735
 Ile Gly Ile Gly Ile Leu Leu Thr Trp Leu Gly Leu Asn Ser Arg Asn
 740 745 750
 30 Thr Ser Leu Ser Val Met Cys Ile Ala Ala Gly Ile Val Thr Leu Tyr
 755 760 765
 Leu Gly Val Met Val Gln Ala Asp Ser Gly Cys Val Ser Trp Lys
 770 775 780
 35 Asn Lys Glu Leu Lys Cys Gly Ser Gly Ile Phe Ile Thr Asp Asn Val
 785 790 795
 His Thr Trp Thr Glu Gln Tyr Lys Phe Gln Pro Glu Ser Pro Ser Lys
 805 810 815
 Leu Ala Ser Ala Ile Gln Lys Ala His Glu Glu Asp Ile Cys Gly Ile
 820 825 830
 40 Arg Ser Val Thr Arg Leu Glu Asn Leu Met Trp Lys Gln Ile Thr Pro
 835 840 845
 Glu Leu Asn His Ile Leu Ser Glu Asn Glu Val Lys Leu Thr Ile Met
 850 855 860
 45 Thr Gly Asp Ile Lys Gly Ile Met Gln Ala Gly Lys Arg Ser Leu Arg
 865 870 875
 Pro Gln Pro Thr Glu Leu Lys Tyr Ser Trp Lys Thr Trp Gly Lys Ala
 885 890 895
 Lys Met Leu Ser Thr Glu Ser His Asn Gln Thr Phe Leu Ile Asp Gly
 900 905 910
 50 Pro Glu Thr Ala Glu Cys Pro Asn Thr Asn Arg Ala Trp Asn Ser Leu
 915 920 925
 Glu Val Glu Asp Tyr Gly Phe Gly Val Phe Thr Thr Asn Ile Trp Leu
 930 935 940
 55 Lys Leu Lys Glu Lys Gln Asp Val Phe Cys Asp Ser Lys Leu Met Ser
 945 950 955
 Ala Ala Ile Lys Asp Asn Arg Ala Val His Ala Asp Met Gly Tyr Trp
 965 970 975
 Ile Glu Ser Ala Leu Asn Asp Thr Trp Lys Ile Glu Lys Ala Ser Phe
 980 985 990
 60 Ile Glu Val Lys Asn Cys His Trp Pro Lys Ser His Thr Leu Trp Ser
 995 1000 1005
 Asn Gly Val Leu Glu Ser Glu Met Ile Ile Pro Lys Asn Leu Ala Gly
 1010 1015 1020
 65 Pro Val Ser Gln His Asn Tyr Arg Pro Gly Tyr His Thr Gln Ile Thr
 1025 1030 1035
 Gly Pro Trp His Leu Gly Lys Leu Glu Met Asp Phe Asp Phe Cys Asp
 1045 1050 1055
 Gly Thr Thr Val Val Val Thr Glu Asp Cys Gly Asn Arg Gly Pro Ser
 1060 1065 1070
 70 Leu Arg Thr Thr Thr Ala Ser Gly Lys Leu Ile Thr Glu Trp Cys Cys
 1075 1080 1085
 Arg Ser Cys Thr Leu Pro Pro Leu Arg Tyr Arg Gly Glu Asp Gly Cys
 1090 1095 1100
 75 Trp Tyr Gly Met Glu Ile Arg Pro Leu Lys Glu Lys Glu Glu Asn Leu
 1105 1110 1115
 Val Asn Ser Leu Val Thr Ala Gly His Gly Gln Val Asp Asn Phe Ser

ES 2 554 254 T3

1125 1130 1135
 Leu Gly Val Leu Gly Met Ala Leu Phe Leu Glu Glu Met Leu Arg Thr
 1140 1145 1150
 5 Arg Val Gly Thr Lys His Ala Ile Leu Leu Val Ala Val Ser Phe Val
 1155 1160 1165
 Thr Leu Ile Thr Gly Asn Met Ser Phe Arg Asp Leu Gly Arg Val Met
 1170 1175 1180
 Val Met Val Gly Ala Thr Met Thr Asp Asp Ile Gly Met Gly Val Thr
 1185 1190 1195 1200
 10 Tyr Leu Ala Leu Leu Ala Ala Phe Lys Val Arg Pro Thr Phe Ala Ala
 1205 1210 1215
 Gly Leu Leu Leu Arg Lys Leu Thr Ser Lys Glu Leu Met Met Thr Thr
 1220 1225 1230
 15 Ile Gly Ile Val Leu Leu Ser Gln Ser Thr Ile Pro Glu Thr Ile Leu
 1235 1240 1245
 Glu Leu Thr Asp Ala Leu Ala Leu Gly Met Met Val Leu Lys Met Val
 1250 1255 1260
 Arg Asn Met Glu Lys Tyr Gln Leu Ala Val Thr Ile Met Ala Ile Leu
 1265 1270 1275 1280
 20 Cys Val Pro Asn Ala Val Ile Leu Gln Asn Ala Trp Lys Val Ser Cys
 1285 1290 1295
 Thr Ile Leu Ala Val Val Ser Val Ser Pro Leu Phe Leu Thr Ser Ser
 1300 1305 1310
 25 Gln Gln Lys Thr Asp Trp Ile Pro Leu Ala Leu Thr Ile Lys Gly Leu
 1315 1320 1325
 Asn Pro Thr Ala Ile Phe Leu Thr Thr Leu Ser Arg Thr Ser Lys Lys
 1330 1335 1340
 Arg Ser Trp Pro Leu Asn Glu Ala Ile Met Ala Val Gly Met Val Ser
 1345 1350 1355 1360
 30 Ile Leu Ala Ser Ser Leu Leu Lys Asn Asp Ile Pro Met Thr Gly Pro
 1365 1370 1375
 Leu Val Ala Gly Gly Leu Leu Thr Val Cys Tyr Val Leu Thr Gly Arg
 1380 1385 1390
 35 Ser Ala Asp Leu Glu Leu Glu Arg Ala Ala Asp Val Lys Trp Glu Asp
 1395 1400 1405
 Gln Ala Glu Ile Ser Gly Ser Pro Ile Leu Ser Ile Thr Ile Ser
 1410 1415 1420
 Glu Asp Gly Ser Met Ser Ile Lys Asn Glu Glu Glu Gln Thr Leu
 1425 1430 1435 1440
 40 Thr Ile Leu Ile Arg Thr Gly Leu Leu Val Ile Ser Gly Leu Phe Pro
 1445 1450 1455
 Val Ser Ile Pro Ile Thr Ala Ala Ala Trp Tyr Leu Trp Glu Val Lys
 1460 1465 1470
 45 Lys Gln Arg Ala Gly Val Leu Trp Asp Val Pro Ser Pro Pro Met
 1475 1480 1485
 Gly Lys Ala Glu Leu Glu Asp Gly Ala Tyr Arg Ile Lys Gln Lys Gly
 1490 1495 1500
 Ile Leu Gly Tyr Ser Gln Ile Gly Ala Gly Val Tyr Lys Glu Gly Thr
 1505 1510 1515 1520
 50 Phe His Thr Met Trp His Val Thr Arg Gly Ala Val Leu Met His Lys
 1525 1530 1535
 Gly Lys Arg Ile Glu Pro Ser Trp Ala Asp Val Lys Lys Asp Leu Ile
 1540 1545 1550
 Ser Tyr Gly Gly Gly Trp Lys Leu Glu Gly Glu Trp Lys Glu Gly Glu
 1555 1560 1565
 55 Glu Val Gln Val Leu Ala Leu Glu Pro Gly Lys Asn Pro Arg Ala Val
 1570 1575 1580
 Gln Thr Lys Pro Gly Leu Phe Lys Thr Asn Ala Gly Thr Ile Gly Ala
 1585 1590 1595 1600
 60 Val Ser Leu Asp Phe Ser Pro Gly Thr Ser Gly Ser Pro Ile Ile Asp
 1605 1610 1615
 Lys Lys Gly Lys Val Val Gly Leu Tyr Gly Asn Gly Val Val Thr Arg
 1620 1625 1630
 Ser Gly Ala Tyr Val Ser Ala Ile Ala Gln Thr Glu Lys Ser Ile Glu
 1635 1640 1645
 65 Asp Asn Pro Glu Ile Glu Asp Asp Ile Phe Arg Lys Arg Arg Leu Thr
 1650 1655 1660
 Ile Met Asp Leu His Pro Gly Ala Gly Lys Thr Lys Arg Tyr Leu Pro
 1665 1670 1675 1680
 70 Ala Ile Val Arg Glu Ala Ile Lys Arg Gly Leu Arg Thr Leu Ile Leu
 1685 1690 1695
 Ala Pro Thr Arg Val Val Ala Ala Glu Met Glu Glu Ala Leu Arg Gly
 1700 1705 1710
 Leu Pro Ile Arg Tyr Gln Thr Pro Ala Ile Arg Ala Val His Thr Gly
 1715 1720 1725
 75 Arg Glu Ile Val Asp Leu Met Cys His Ala Thr Phe Thr Met Arg Leu

ES 2 554 254 T3

1730 1735 1740
 Leu Ser Pro Val Arg Val Pro Asn Tyr Asn Leu Ile Ile Met Asp Glu
 1745 1750 1755 1760
 Ala His Phe Thr Asp Pro Ala Ser Ile Ala Ala Arg Gly Tyr Ile Ser
 5 Thr Arg Val Glu Met Gly Glu Ala Ala Gly Ile Phe Met Thr Ala Thr
 1765 1770 1775
 Pro Pro Gly Ser Arg Asp Pro Phe Pro Gln Ser Asn Ala Pro Ile Ile
 1780 1785 1800 1805
 10 Asp Glu Glu Arg Glu Ile Pro Glu Arg Ser Trp Asn Ser Gly His Glu
 1810 1815 1820
 Trp Val Thr Asp Phe Lys Gly Lys Thr Val Trp Phe Val Pro Ser Ile
 1825 1830 1835 1840
 Lys Ala Gly Asn Asp Ile Ala Ala Cys Leu Arg Lys Asn Gly Lys Lys
 15 Val Ile Gln Leu Ser Arg Lys Thr Phe Asp Ser Glu Tyr Val Lys Thr
 1845 1850 1855
 Arg Thr Asn Asp Trp Asp Phe Val Val Thr Thr Asp Ile Ser Glu Met
 1860 1865 1870 1875 1885
 20 Gly Ala Asn Phe Lys Ala Glu Arg Val Ile Asp Pro Arg Arg Cys Met
 1890 1895 1900
 Lys Pro Val Ile Leu Thr Asp Gly Glu Glu Arg Val Ile Leu Ala Gly
 1905 1910 1915 1920
 Pro Met Pro Val Thr His Ser Ser Ala Ala Gln Arg Arg Gly Arg Ile
 25 Gly Arg Asn Pro Lys Asn Glu Asn Asp Gln Tyr Ile Tyr Met Gly Glu
 1925 1930 1935
 Pro Leu Glu Asn Asp Glu Asp Cys Ala His Trp Lys Glu Ala Lys Met
 1940 1945 1950 1955 1965
 30 Leu Leu Asp Asn Ile Asn Thr Pro Glu Gly Ile Ile Pro Ser Met Phe
 1970 1975 1980
 Glu Pro Glu Arg Glu Lys Val Asp Ala Ile Asp Gly Glu Tyr Arg Leu
 1985 1990 1995 2000
 Arg Gly Glu Ala Arg Lys Thr Phe Val Asp Leu Met Arg Arg Gly Asp
 35 Leu Pro Val Trp Leu Ala Tyr Arg Val Ala Ala Glu Gly Ile Asn Tyr
 2005 2010 2015
 Ala Asp Arg Arg Trp Cys Phe Asp Gly Val Lys Asn Asn Gln Ile Leu
 2020 2025 2030 2035 2045
 40 Glu Glu Asn Val Glu Val Glu Ile Trp Thr Lys Glu Gly Glu Arg Lys
 2050 2055 2060
 Lys Leu Lys Pro Arg Trp Leu Asp Ala Arg Ile Tyr Ser Asp Pro Leu
 2065 2070 2075 2080
 Ala Leu Lys Glu Phe Lys Glu Phe Ala Ala Gly Arg Lys Ser Leu Thr
 45 Leu Asn Leu Ile Thr Glu Met Gly Arg Leu Pro Thr Phe Met Thr Gln
 2085 2090 2095
 Lys Ala Arg Asp Ala Leu Asp Asn Leu Ala Val Leu His Thr Ala Glu
 2100 2105 2110 2115 2125
 50 Ala Gly Gly Arg Ala Tyr Asn His Ala Leu Ser Glu Leu Pro Glu Thr
 2130 2135 2140
 Leu Glu Thr Leu Leu Leu Thr Leu Leu Ala Thr Val Thr Gly Gly
 2145 2150 2155 2160
 Ile Phe Leu Phe Leu Met Ser Ala Arg Gly Ile Gly Lys Met Thr Leu
 55 Gly Met Cys Cys Ile Ile Thr Ala Ser Ile Leu Leu Trp Tyr Ala Gln
 2165 2170 2175
 Ile Gln Pro His Trp Ile Ala Ala Ser Ile Ile Leu Glu Phe Phe Leu
 2180 2185 2190 2195 2205
 60 Ile Val Leu Leu Ile Pro Glu Pro Glu Lys Gln Arg Thr Pro Gln Asp
 2210 2215 2220
 Asn Gln Leu Thr Tyr Val Val Ile Ala Ile Leu Thr Val Val Ala Ala
 2225 2230 2235 2240
 Thr Met Ala Asn Glu Met Gly Phe Leu Glu Lys Thr Lys Lys Asp Leu
 65 Gly Leu Gly Ser Ile Ala Thr Gln Gln Pro Glu Ser Asn Ile Leu Asp
 2245 2250 2255
 Ile Asp Leu Arg Pro Ala Ser Ala Trp Thr Leu Tyr Ala Val Ala Thr
 2260 2265 2270 2275 2285
 70 Thr Phe Val Thr Pro Met Leu Arg His Ser Ile Glu Asn Ser Ser Val
 2290 2295 2300
 Asn Val Ser Leu Thr Ala Ile Ala Asn Gln Ala Thr Val Leu Met Gly
 2305 2310 2315 2320
 Leu Gly Lys Gly Trp Pro Leu Ser Lys Met Asp Ile Gly Val Pro Leu
 75 Leu Ala Ile Gly Cys Tyr Ser Gln Val Asn Pro Ile Thr Leu Thr Ala
 2325 2330 2335

ES 2 554 254 T3

Ala Leu Phe Leu Leu Val Ala His Tyr Ala Ile Ile Gly Pro Gly Leu
 2340 2345 2350
 2355
 Gln Ala Lys Ala Thr Arg Glu Ala Gln Lys Arg Ala Ala Ala Gly Ile
 2370 2375 2380
 5 Met Lys Asn Pro Thr Val Asp Gly Ile Thr Val Ile Asp Leu Asp Pro
 2385 2390 2395
 Ile Pro Tyr Asp Pro Lys Phe Glu Lys Gln Leu Gly Gln Val Met Leu
 2405 2410 2415
 10 Leu Val Leu Cys Val Thr Gln Val Leu Met Met Arg Thr Thr Trp Ala
 2420 2425 2430
 Leu Cys Glu Ala Leu Thr Leu Ala Thr Gly Pro Ile Ser Thr Leu Trp
 2435 2440 2445
 15 Glu Gly Asn Pro Gly Arg Phe Trp Asn Thr Thr Ile Ala Val Ser Met
 2450 2455 2460
 Ala Asn Ile Phe Arg Gly Ser Tyr Leu Ala Gly Ala Gly Leu Leu Phe
 2465 2470 2475
 Ser Ile Met Lys Asn Thr Thr Asn Thr Arg Arg Gly Thr Gly Asn Ile
 2485 2490 2495
 20 Gly Glu Thr Leu Gly Glu Lys Trp Lys Ser Arg Leu Asn Ala Leu Gly
 2500 2505 2510
 Lys Ser Glu Phe Gln Ile Tyr Lys Lys Ser Gly Ile Gln Glu Val Asp
 2515 2520 2525
 Arg Thr Leu Ala Lys Glu Gly Ile Lys Arg Gly Glu Thr Asp His His
 2530 2535 2540
 25 Ala Val Ser Arg Gly Ser Ala Lys Leu Arg Trp Phe Val Glu Arg Asn
 2545 2550 2555
 Met Val Thr Pro Glu Gly Lys Val Val Asp Leu Gly Cys Gly Arg Gly
 2565 2570 2575
 30 Gly Trp Ser Tyr Tyr Cys Gly Gly Leu Lys Asn Val Arg Glu Val Lys
 2580 2585 2590
 Gly Leu Thr Lys Gly Gly Pro Gly His Glu Glu Pro Ile Pro Met Ser
 2595 2600 2605
 35 Thr Tyr Gly Trp Asn Leu Val Arg Leu Gln Ser Gly Val Asp Val Phe
 2610 2615 2620
 Phe Ile Pro Pro Glu Lys Cys Asp Thr Leu Leu Cys Asp Ile Gly Glu
 2625 2630 2635
 Ser Ser Pro Asn Pro Thr Val Glu Ala Gly Arg Thr Leu Arg Val Leu
 2645 2650 2655
 40 Asn Leu Val Glu Asn Trp Leu Asn Asn Thr Gln Phe Cys Ile Lys
 2660 2665 2670
 Val Leu Asn Pro Tyr Met Pro Ser Val Ile Glu Lys Met Glu Ala Leu
 2675 2680 2685
 Gln Arg Lys Tyr Gly Gly Ala Leu Val Arg Asn Pro Leu Ser Arg Asn
 2690 2695 2700
 45 Ser Thr His Glu Met Tyr Trp Val Ser Asn Ala Ser Gly Asn Ile Val
 2705 2710 2715
 Ser Ser Val Asn Met Ile Ser Arg Met Leu Ile Asn Arg Phe Thr Met
 2725 2730 2735
 50 Arg Tyr Lys Lys Ala Thr Tyr Glu Pro Asp Val Asp Leu Gly Ser Gly
 2740 2745 2750
 Thr Arg Asn Ile Gly Ile Glu Ser Glu Ile Pro Asn Leu Asp Ile Ile
 2755 2760 2765
 55 Gly Lys Arg Ile Glu Lys Ile Lys Gln Glu His Glu Thr Ser Trp His
 2770 2775 2780
 Tyr Asp Gln Asp His Pro Tyr Lys Thr Trp Ala Tyr His Gly Ser Tyr
 2785 2790 2795
 Glu Thr Lys Gln Thr Gly Ser Ala Ser Ser Met Val Asn Gly Val Val
 2805 2810 2815
 60 Arg Leu Leu Thr Lys Pro Trp Asp Val Val Pro Met Val Thr Gln Met
 2820 2825 2830
 Ala Met Thr Asp Thr Thr Pro Phe Gly Gln Gln Arg Val Phe Lys Glu
 2835 2840 2845
 Lys Val Asp Thr Arg Thr Gln Glu Pro Lys Glu Gly Thr Lys Lys Leu
 2850 2855 2860
 65 Met Lys Ile Thr Ala Glu Trp Leu Trp Lys Glu Leu Gly Lys Lys Lys
 2865 2870 2875
 Thr Pro Arg Met Cys Thr Arg Glu Glu Phe Thr Arg Lys Val Arg Ser
 2885 2890 2895
 70 Asn Ala Ala Leu Gly Ala Ile Phe Thr Asp Glu Asn Lys Trp Lys Ser
 2900 2905 2910
 Ala Arg Glu Ala Val Glu Asp Ser Arg Phe Trp Glu Leu Val Asp Lys
 2915 2920 2925
 Glu Arg Asn Leu His Leu Glu Gly Lys Cys Glu Thr Cys Val Tyr Asn
 2930 2935 2940
 75 Met Met Gly Lys Arg Glu Lys Lys Leu Gly Glu Phe Gly Lys Ala Lys

ES 2 554 254 T3

											Met	Asn	Asn	Gln	Arg	Lys	
											1				5		
5	aag	gcg	aaa	aac	acg	cct	ttc	aat	atg	ctg	aaa	cgc	gag	aga	aac	cgc	162
	Lys	Ala	Lys	Asn	Thr	Pro	Phe	Asn	Met	Leu	Lys	Arg	Glu	Arg	Asn	Arg	
				10					15					20			
10	gtg	tcg	act	gtg	caa	cag	ctg	aca	aag	aga	ttc	tca	ctt	gga	atg	ctg	210
	Val	Ser	Thr	Val	Gln	Gln	Leu	Thr	Lys	Arg	Phe	Ser	Leu	Gly	Met	Leu	
			25					30					35				
15	cag	gga	cga	gga	cca	tta	aaa	ctg	ttc	atg	gcc	ctg	gtg	gcg	ttc	ctt	258
	Gln	Gly	Arg	Gly	Pro	Leu	Lys	Leu	Phe	Met	Ala	Leu	Val	Ala	Phe	Leu	
		40					45					50					
20	cg	ttc	cta	aca	atc	cca	cca	aca	gca	ggg	ata	ttg	aag	aga	tgg	gga	306
	Arg	Phe	Leu	Thr	Ile	Pro	Pro	Thr	Ala	Gly	Ile	Leu	Lys	Arg	Trp	Gly	
	55				60						65					70	
25	aca	att	aaa	aaa	tca	aaa	gct	att	aat	gtt	ttg	aga	ggg	ttc	agg	aaa	354
	Thr	Ile	Lys	Lys	Ser	Lys	Ala	Ile	Asn	Val	Leu	Arg	Gly	Phe	Arg	Lys	
					75					80					85		
30	gag	att	gga	agg	atg	ctg	aac	atc	ttg	aat	agg	aga	cg	aga	tct	gca	402
	Glu	Ile	Gly	Arg	Met	Leu	Asn	Ile	Leu	Asn	Arg	Arg	Arg	Arg	Ser	Ala	
				90					95					100			
35	ggc	atg	atc	att	atg	ctg	att	cca	aca	gtg	atg	gcg	ttc	cat	tta	acc	450
	Gly	Met	Ile	Ile	Met	Leu	Ile	Pro	Thr	Val	Met	Ala	Phe	His	Leu	Thr	
			105					110					115				
40	acg	cg	gat	gga	gag	ccg	cg	atg	att	gtg	ggg	aag	aat	gaa	aga	gga	498
	Thr	Arg	Asp	Gly	Glu	Pro	Arg	Met	Ile	Val	Gly	Lys	Asn	Glu	Arg	Gly	
		120					125					130					
45	aaa	tcc	cta	ctt	ttc	aag	aca	gcc	tct	gga	atc	aac	atg	tgc	aca	ctc	546
	Lys	Ser	Leu	Leu	Phe	Lys	Thr	Ala	Ser	Gly	Ile	Asn	Met	Cys	Thr	Leu	
						140		145								150	
50	ata	gct	atg	gat	ctg	gga	gag	atg	tgt	gat	gac	acg	gtc	act	tac	aaa	594
	Ile	Ala	Met	Asp	Leu	Gly	Glu	Met	Cys	Asp	Asp	Thr	Val	Thr	Tyr	Lys	
					155					160				165			
55	tgc	ccc	cac	att	acc	gaa	gtg	gag	cct	gaa	gac	att	gac	tgc	tgg	tgc	642
	Cys	Pro	His	Ile	Thr	Glu	Val	Glu	Pro	Glu	Asp	Ile	Asp	Cys	Trp	Cys	
				170					175					180			
60	aac	ctt	aca	tcg	aca	tgg	gtg	act	tat	gga	aca	tgc	aat	caa	gct	gga	690
	Asn	Leu	Thr	Ser	Thr	Trp	Val	Thr	Tyr	Gly	Thr	Cys	Asn	Gln	Ala	Gly	
				185				190					195				
65	gag	cat	aga	cg	gat	aag	aga	tca	gtg	gcg	tta	gct	ccc	cat	gtt	ggc	738
	Glu	His	Arg	Arg	Asp	Lys	Arg	Ser	Val	Ala	Leu	Ala	Pro	His	Val	Gly	
		200					205					210					
70	atg	gga	ctg	gac	aca	cg	act	caa	acc	tgg	atg	tcg	gct	gaa	gga	gct	786
	Met	Gly	Leu	Asp	Thr	Arg	Thr	Gln	Thr	Trp	Met	Ser	Ala	Glu	Gly	Ala	
						220					225					230	
75	tgg	aga	caa	gtc	gag	aag	gta	gag	aca	tgg	gcc	ctt	agg	cac	cca	ggg	834
	Trp	Arg	Gln	Val	Glu	Lys	Val	Glu	Thr	Trp	Ala	Leu	Arg	His	Pro	Gly	
					235					240				245			
80	ttt	acc	ata	cta	gcc	cta	ttt	ctt	gcc	cat	tac	ata	ggc	act	tcc	ttg	882
	Phe	Thr	Ile	Leu	Ala	Leu	Phe	Leu	Ala	His	Tyr	Ile	Gly	Thr	Ser	Leu	
				250					255					260			
85	acc	cag	aaa	gtg	gtt	att	ttt	ata	cta	tta	atg	ctg	gtt	acc	cca	tcc	930
	Thr	Gln	Lys	Val	Val	Ile	Phe	Ile	Leu	Leu	Met	Leu	Val	Thr	Pro	Ser	
			265					270					275				
90	atg	aca	atg	aga	tgt	gta	gga	gta	gga	aac	aga	gat	ttt	gtg	gaa	ggc	978
	Met	Thr	Met	Arg	Cys	Val	Gly	Val	Gly	Asn	Arg	Asp	Phe	Val	Glu	Gly	
							285					290					

ES 2 554 254 T3

	cta	tcg	gga	gct	acg	tgg	gtt	gac	gtg	gtg	ctc	gag	cac	ggt	ggg	tgt	1026
	Leu	Ser	Gly	Ala	Thr	Trp	Val	Asp	Val	Val	Leu	Glu	His	Gly	Gly	Cys	
	295					300					305					310	
5	gtg	act	acc	atg	gct	aag	aac	aag	ccc	acg	ctg	gac	ata	gag	ctt	cag	1074
	Val	Thr	Thr	Met	Ala	Lys	Asn	Lys	Pro	Thr	Leu	Asp	Ile	Glu	Leu	Gln	
					315					320					325		
10	aag	acc	gag	gcc	acc	caa	ctg	gcg	acc	cta	agg	aag	cta	tgc	att	gag	1122
	Lys	Thr	Glu	Ala	Thr	Gln	Leu	Ala	Thr	Leu	Arg	Lys	Leu	Cys	Ile	Glu	
				330					335					340			
15	gga	aaa	att	acc	aac	ata	aca	acc	gac	tca	aga	tgt	ccc	acc	caa	ggg	1170
	Gly	Lys	Ile	Thr	Asn	Ile	Thr	Thr	Asp	Ser	Arg	Cys	Pro	Thr	Gln	Gly	
			345					350					355				
20	gaa	gcg	att	tta	cct	gag	gag	cag	gac	cag	aac	tac	gtg	tgt	aag	cat	1218
	Glu	Ala	Ile	Leu	Pro	Glu	Glu	Gln	Asp	Gln	Asn	Tyr	Val	Cys	Lys	His	
		360					365					370					
25	aca	tac	gtg	gac	aga	ggc	tgg	gga	aac	ggt	tgt	ggt	ttg	ttt	ggc	aag	1266
	Thr	Tyr	Val	Asp	Arg	Gly	Trp	Gly	Asn	Gly	Cys	Gly	Leu	Phe	Gly	Lys	
						380					385					390	
30	gga	agc	ttg	gtg	aca	tgc	gcg	aaa	ttt	caa	tgt	tta	gaa	tca	ata	gag	1314
	Gly	Ser	Leu	Val	Thr	Cys	Ala	Lys	Phe	Gln	Cys	Leu	Glu	Ser	Ile	Glu	
					395					400					405		
35	gtg	cac	aca	gga	gac	caa	cac	cag	gtg	gga	aac	gaa	acg	cag	gga	gtc	1410
	Val	His	Thr	Gly	Asp	Gln	His	Gln	Val	Gly	Asn	Glu	Thr	Gln	Gly	Val	
			425					430					435				
40	acg	gct	gag	ata	aca	ccc	cag	gca	tca	acc	gct	gaa	gcc	att	tta	cct	1458
	Thr	Ala	Glu	Ile	Thr	Pro	Gln	Ala	Ser	Thr	Ala	Glu	Ala	Ile	Leu	Pro	
		440					445					450					
45	gaa	tat	gga	acc	ctc	ggg	cta	gaa	tgc	tca	cca	cgg	aca	ggt	ttg	gat	1506
	Glu	Tyr	Gly	Thr	Leu	Gly	Leu	Glu	Cys	Ser	Pro	Arg	Thr	Gly	Leu	Asp	
			455			460					465					470	
50	ttc	aat	gaa	atg	atc	tca	ttg	aca	atg	aag	aac	aaa	gca	tgg	atg	gta	1554
	Phe	Asn	Glu	Met	Ile	Ser	Leu	Thr	Met	Lys	Asn	Lys	Ala	Trp	Met	Val	
					475					480					485		
55	cat	aga	caa	tgg	ttc	ttt	gac	tta	ccc	cta	cca	tgg	aca	tca	gga	gct	1602
	His	Arg	Gln	Trp	Phe	Phe	Asp	Leu	Pro	Leu	Pro	Trp	Thr	Ser	Gly	Ala	
				490					495					500			
60	aca	gca	gaa	aca	cca	act	tgg	aac	agg	aaa	gag	ctt	ctt	gtg	aca	ttt	1650
	Thr	Ala	Glu	Thr	Pro	Thr	Trp	Asn	Arg	Lys	Glu	Leu	Leu	Val	Thr	Phe	
			505					510					515				
65	aaa	aat	gca	cat	gca	aaa	aag	caa	gaa	gta	ggt	ggt	ctt	gga	tca	caa	1698
	Lys	Asn	Ala	His	Ala	Lys	Lys	Gln	Glu	Val	Val	Val	Leu	Gly	Ser	Gln	
			520				525					530					
70	gag	gga	gca	atg	cat	aca	gca	ctg	aca	gga	gct	aca	gag	atc	caa	acc	1746
	Glu	Gly	Ala	Met	His	Thr	Ala	Leu	Thr	Gly	Ala	Thr	Glu	Ile	Gln	Thr	
			535			540					545					550	
75	tca	gga	ggc	aca	agt	atc	ttt	gcg	ggg	cac	tta	aaa	tgt	aga	ctc	aag	1794
	Ser	Gly	Gly	Thr	Ser	Ile	Phe	Ala	Gly	His	Leu	Lys	Cys	Arg	Leu	Lys	
					555					560					565		
80	atg	gac	aaa	ttg	gaa	ctc	aag	ggg	atg	agc	tat	gca	atg	tgc	ttg	agt	1842
	Met	Asp	Lys	Leu	Glu	Leu	Lys	Gly	Met	Ser	Tyr	Ala	Met	Cys	Leu	Ser	
				570					575					580			
85	agc	ttt	gtg	ttg	aag	aaa	gaa	gtc	tcc	gaa	acg	cag	cat	ggg	aca	ata	1890
	Ser	Phe	Val	Leu	Lys	Lys	Glu	Val	Ser	Glu	Thr	Gln	His	Gly	Thr	Ile	
			585					590					595				

ES 2 554 254 T3

	ctc	att	aag	gtt	gag	tac	aaa	ggg	gaa	gat	gca	ccc	tgc	aag	att	cct	1938
	Leu	Ile	Lys	Val	Glu	Tyr	Lys	Gly	Glu	Asp	Ala	Pro	Cys	Lys	Ile	Pro	
		600					605					610					
5	ttc	tcc	acg	gag	gat	gga	caa	gga	aaa	gct	ctc	aat	ggc	aga	ctg	atc	1986
	Phe	Ser	Thr	Glu	Asp	Gly	Gln	Gly	Lys	Ala	Leu	Asn	Gly	Arg	Leu	Ile	
	615					620					625					630	
10	aca	gcc	aat	cca	gtg	gtg	acc	aag	aag	gag	gag	cct	gtc	aac	att	gag	2034
	Thr	Ala	Asn	Pro	Val	Val	Thr	Lys	Lys	Glu	Glu	Pro	Val	Asn	Ile	Glu	
					635						640				645		
15	gct	gaa	cct	cct	ttt	gga	gaa	agt	aac	ata	gta	att	gga	att	gga	gac	2082
	Ala	Glu	Pro	Pro	Phe	Gly	Glu	Ser	Asn	Ile	Val	Ile	Gly	Ile	Gly	Asp	
				650					655					660			
20	aaa	gcc	ctg	aaa	atc	aac	tgg	tac	aag	aag	gga	agc	tcg	att	ggg	aag	2130
	Lys	Ala	Leu	Lys	Ile	Asn	Trp	Tyr	Lys	Lys	Gly	Ser	Ser	Ile	Gly	Lys	
			665					670					675				
25	atg	ttc	gag	gcc	act	gcc	aga	ggg	gca	agg	cgc	atg	gcc	atc	ttg	gga	2178
	Met	Phe	Glu	Ala	Thr	Ala	Arg	Gly	Ala	Arg	Arg	Met	Ala	Ile	Leu	Gly	
	680						685					690					
30	gac	aca	gcc	tgg	gac	ttt	gga	tca	gtg	ggg	ggg	ggt	ttg	aat	tca	tta	2226
	Asp	Thr	Ala	Trp	Asp	Phe	Gly	Ser	Val	Gly	Gly	Val	Leu	Asn	Ser	Leu	
	695					700					705					710	
35	ggg	aaa	atg	gtc	cac	caa	ata	ttt	ggg	agt	gct	tac	aca	gcc	cta	ttt	2274
	Gly	Lys	Met	Val	His	Gln	Ile	Phe	Gly	Ser	Ala	Tyr	Thr	Ala	Leu	Phe	
					715					720					725		
40	ggg	aaa	atg	gtc	cac	caa	ata	ttt	ggg	agt	gct	tac	aca	gcc	cta	ttt	2322
	Gly	Lys	Met	Val	His	Gln	Ile	Phe	Gly	Ser	Ala	Tyr	Thr	Ala	Leu	Phe	
					715					720					725		
45	ggg	aaa	atg	gtc	cac	caa	ata	ttt	ggg	agt	gct	tac	aca	gcc	cta	ttt	2370
	Gly	Lys	Met	Val	His	Gln	Ile	Phe	Gly	Ser	Ala	Tyr	Thr	Ala	Leu	Phe	
					715					720					725		
50	ggg	aaa	atg	gtc	cac	caa	ata	ttt	ggg	agt	gct	tac	aca	gcc	cta	ttt	2418
	Gly	Lys	Met	Val	His	Gln	Ile	Phe	Gly	Ser	Ala	Tyr	Thr	Ala	Leu	Phe	
					715					720					725		
55	ggg	aaa	atg	gtc	cac	caa	ata	ttt	ggg	agt	gct	tac	aca	gcc	cta	ttt	2466
	Gly	Lys	Met	Val	His	Gln	Ile	Phe	Gly	Ser	Ala	Tyr	Thr	Ala	Leu	Phe	
					715					720					725		
60	ggg	aaa	atg	gtc	cac	caa	ata	ttt	ggg	agt	gct	tac	aca	gcc	cta	ttt	2514
	Gly	Lys	Met	Val	His	Gln	Ile	Phe	Gly	Ser	Ala	Tyr	Thr	Ala	Leu	Phe	
					715					720					725		
65	ggg	aaa	atg	gtc	cac	caa	ata	ttt	ggg	agt	gct	tac	aca	gcc	cta	ttt	2562
	Gly	Lys	Met	Val	His	Gln	Ile	Phe	Gly	Ser	Ala	Tyr	Thr	Ala	Leu	Phe	
					715					720					725		
70	ggg	aaa	atg	gtc	cac	caa	ata	ttt	ggg	agt	gct	tac	aca	gcc	cta	ttt	2610
	Gly	Lys	Met	Val	His	Gln	Ile	Phe	Gly	Ser	Ala	Tyr	Thr	Ala	Leu	Phe	
					715					720					725		
75	ggg	aaa	atg	gtc	cac	caa	ata	ttt	ggg	agt	gct	tac	aca	gcc	cta	ttt	2658
	Gly	Lys	Met	Val	His	Gln	Ile	Phe	Gly	Ser	Ala	Tyr	Thr	Ala	Leu	Phe	
					715					720					725		
80	ggg	aaa	atg	gtc	cac	caa	ata	ttt	ggg	agt	gct	tac	aca	gcc	cta	ttt	2706
	Gly	Lys	Met	Val	His	Gln	Ile	Phe	Gly	Ser	Ala	Tyr	Thr	Ala	Leu	Phe	
					715					720					725		
85	ggg	aaa	atg	gtc	cac	caa	ata	ttt	ggg	agt	gct	tac	aca	gcc	cta	ttt	2754
	Gly	Lys	Met	Val	His	Gln	Ile	Phe	Gly	Ser	Ala	Tyr	Thr	Ala	Leu	Phe	
					715					720					725		
90	ggg	aaa	atg	gtc	cac	caa	ata	ttt	ggg	agt	gct	tac	aca	gcc	cta	ttt	2802
	Gly	Lys	Met	Val	His	Gln	Ile	Phe	Gly	Ser	Ala	Tyr	Thr	Ala	Leu	Phe	
					715					720					725		

ES 2 554 254 T3

	890							895					900					
5	aac Asn	cag Gln	acc Thr 905	ttt Phe	ctc Leu	att Ile	gat Asp	ggc Gly 910	ccc Pro	gaa Glu	aca Thr	gca Ala	gaa Glu 915	tgc Cys	ccc Pro	aac Asn	2850	
10	aca Thr 920	aat Asn	aga Arg	gct Ala	tgg Trp	aat Asn	tgc Ser 925	ttg Leu	gaa Glu	gtt Val	gaa Glu	gac Asp 930	tat Tyr	ggc Gly	ttt Phe	gga Gly	2898	
15	gta Val 935	ttc Phe	acc Thr	acc Thr	aat Asn	ata Ile 940	tgg Trp	cta Leu	aaa Lys	ttg Leu	aaa Lys 945	gaa Glu	aaa Lys	cag Gln	gat Asp	gta Val 950	2946	
20	ttc Phe	tgc Cys	gac Asp	tca Ser	aaa Lys 955	ctc Leu	atg Met	tca Ser	gcg Ala	gcc Ala 960	ata Ile	aaa Lys	gac Asp	aac Asn	aga Arg 965	gcc Ala	2994	
25	gtc Val	cat His	gcc Ala	gat Asp 970	atg Met	ggg Gly	tat Tyr	tgg Trp	ata Ile 975	gaa Glu	agt Ser	gca Ala	ctc Leu	aat Asn 980	gac Asp	aca Thr	3042	
30	tgg Trp	aag Lys	ata Ile 985	gag Glu	aaa Lys	gcc Ala	tct Ser	ttc Phe 990	att Ile	gaa Glu	gtt Val	aaa Lys	aac Asn 995	tgc Cys	cac His	tgg Trp	3090	
35	cca Pro 1000	aaa Lys	tca Ser	cac His	acc Thr	ctc Leu	tgg Trp 1005	agc Ser	aat Asn	gga Gly	gtg Val	cta Leu 1010	gaa Glu	agt Ser	gag Glu	atg Met	3138	
40	ata Ile 1015	att Ile	cca Pro	aag Lys	aat Asn	ctc Leu 1020	gct Ala	gga Gly	cca Pro	gtg Val	tct Ser 1025	caa Gln	cac His	aac Asn	tat Tyr	aga Arg 1030	3186	
45	cca Pro	ggc Gly	tac Tyr	cat His	aca Thr 1035	caa Gln	ata Ile	aca Thr	gga Gly	cca Pro 1040	tgg Trp	cat His	cta Leu	ggg Gly	aag Lys 1045	ctt Leu	3234	
50	gag Glu	atg Met	gac Asp	ttt Phe 1050	gat Asp	ttc Phe	tgt Cys	gat Asp	gga Gly 1055	aca Thr	aca Thr	gtg Val	gta Val	gtg Val 1060	act Thr	gag Glu	3282	
55	gac Asp	tgc Cys	gga Gly 1065	aat Asn	aga Arg	gga Gly	ccc Pro	tct Ser 1070	ttg Leu	aga Arg	aca Thr	acc Thr	act Thr 1075	gcc Ala	tct Ser	gga Gly	3330	
60	aaa Lys 1080	ctc Leu	ata Ile	aca Thr	gaa Glu	tgg Trp	tgc Cys 1085	tgc Cys	cga Arg	tct Ser	tgc Cys	aca Thr 1090	tta Leu	cca Pro	ccg Pro	cta Leu	3378	
65	aga Arg 1095	tac Tyr	aga Arg	ggg Gly	gag Glu	gat Asp 1100	ggg Gly	tgc Cys	tgg Trp	tac Tyr	ggg Gly 1105	atg Met	gaa Glu	atc Ile	aga Arg	cca Pro 1110	3426	
70	ttg Leu	aag Lys	gag Glu	aaa Lys	gaa Glu 1115	gag Glu	aat Asn	ttg Leu	gtc Val	aac Asn 1120	tcc Ser	ttg Leu	gtc Val	aca Thr 1125	gct Ala	gga Gly	3474	
75	cat His	ggg Gly	cag Gln	gtc Val 1130	gac Asp	aac Asn	ttt Phe	tca Ser	cta Leu 1135	gga Gly	gtc Val	ttg Leu	gga Gly 1140	atg Met	gca Ala	ttg Leu	3522	
80	ttc Phe	ctg Leu	gag Glu 1145	gaa Glu	atg Met	ctt Leu	agg Arg	acc Thr 1150	cga Arg	gta Val	gga Gly	acg Thr	aaa Lys 1155	cat His	gca Ala	ata Ile	3570	
85	cta Leu 1160	cta Leu	gtt Val	gca Ala	ggt Val	tct Ser	ttt Phe 1165	gtg Val	aca Thr	ttg Leu	atc Ile	aca Thr 1170	ggg Gly	aac Asn	atg Met	tcc Ser	3618	
90	ttt Phe 1175	aga Arg	gac Asp	ctg Leu	gga Gly	aga Arg 1180	gtg Val	atg Met	ggt Val	atg Met	gta Val 1185	ggc Gly	gcc Ala	act Thr	atg Met	acg Thr 1190	3666	

ES 2 554 254 T3

	gat gac ata ggt atg ggc gtg act tat ctt gcc cta cta gca gcc ttc	3714
	Asp Asp Ile Gly Met Gly Val Thr Tyr Leu Ala Leu Leu Ala Ala Phe	
	1195 1200 1205	
5	aaa gtc aga cca act ttt gca gct gga cta ctc ttg aga aag ctg acc	3762
	Lys Val Arg Pro Thr Phe Ala Ala Gly Leu Leu Leu Arg Lys Leu Thr	
	1210 1215 1220	
10	tcc aag gaa ttg atg atg act act ata gga att gta ctc ctc tcc cag	3810
	Ser Lys Glu Leu Met Met Thr Thr Ile Gly Ile Val Leu Leu Ser Gln	
	1225 1230 1235	
15	agc acc ata cca gag acc att ctt gag ttg act gat gcg tta gcc tta	3858
	Ser Thr Ile Pro Glu Thr Ile Leu Glu Leu Thr Asp Ala Leu Ala Leu	
	1240 1245 1250	
20	ggc atg atg gtc ctc aaa atg gtg aga aat atg gaa aag tat caa ttg	3906
	Gly Met Met Val Leu Lys Met Val Arg Asn Met Glu Lys Tyr Gln Leu	
	1255 1260 1265 1270	
25	gca gtg act atc atg gct atc ttg tgc gtc cca aac gca gtg ata tta	3954
	Ala Val Thr Ile Met Ala Ile Leu Cys Val Pro Asn Ala Val Ile Leu	
	1275 1280 1285	
30	caa aac gca tgg aaa gtg agt tgc aca ata ttg gca gtg gtg tcc gtt	4002
	Gln Asn Ala Trp Lys Val Ser Cys Thr Ile Leu Ala Val Val Ser Val	
	1290 1295 1300	
35	tcc cca ctg ttc tta aca tcc tca cag caa aaa aca gat tgg ata cca	4050
	Ser Pro Leu Phe Leu Thr Ser Ser Gln Gln Lys Thr Asp Trp Ile Pro	
	1305 1310 1315	
40	tta gca ttg acg atc aaa ggt ctc aat cca aca gct att ttt cta aca	4098
	Leu Ala Leu Thr Ile Lys Gly Leu Asn Pro Thr Ala Ile Phe Leu Thr	
	1320 1325 1330	
45	acc ctc tca aga acc agc aag aaa agg agc tgg cca tta aat gag gct	4146
	Thr Leu Ser Arg Thr Ser Lys Lys Arg Ser Trp Pro Leu Asn Glu Ala	
	1335 1340 1345 1350	
50	atc atg gca gtc ggg atg gtg agc att tta gcc agt tct ctc cta aaa	4194
	Ile Met Ala Val Gly Met Val Ser Ile Leu Ala Ser Ser Leu Leu Lys	
	1355 1360 1365	
55	aat gat att ccc atg aca gga cca tta gtg gct gga ggg ctc ctc act	4242
	Asn Asp Ile Pro Met Thr Gly Pro Leu Val Ala Gly Gly Leu Leu Thr	
	1370 1375 1380	
60	gtg tgc tac gtg ctc act gga cga tcg gcc gat ttg gaa ctg gag aga	4290
	Val Cys Tyr Val Leu Thr Gly Arg Ser Ala Asp Leu Glu Leu Glu Arg	
	1385 1390 1395	
65	gca gcc gat gtc aaa tgg gaa gac cag gca gag ata tca gga agc agt	4338
	Ala Ala Asp Val Lys Trp Glu Asp Gln Ala Glu Ile Ser Gly Ser Ser	
	1400 1405 1410	
70	cca atc ctg tca ata aca ata tca gaa gat ggt agc atg tcg ata aaa	4386
	Pro Ile Leu Ser Ile Thr Ile Ser Glu Asp Gly Ser Met Ser Ile Lys	
	1415 1420 1425 1430	
75	aat gaa gag gaa gaa caa aca ctg acc ata ctc att aga aca gga ttg	4434
	Asn Glu Glu Glu Glu Gln Thr Leu Thr Ile Leu Ile Arg Thr Gly Leu	
	1435 1440 1445	
80	ctg gtg atc tca gga ctt ttt cct gta tca ata cca atc acg gca gca	4482
	Leu Val Ile Ser Gly Leu Phe Pro Val Ser Ile Pro Ile Thr Ala Ala	
	1450 1455 1460	
85	gca tgg tac ctg tgg gaa gtg aag aaa caa cgg gcc gga gta ttg tgg	4530
	Ala Trp Tyr Leu Trp Glu Val Lys Lys Gln Arg Ala Gly Val Leu Trp	
	1465 1470 1475	
90	gat gtt cct tca ccc cca ccc atg gga aag gct gaa ctg gaa gat gga	4578
	Asp Val Pro Ser Pro Pro Pro Met Gly Lys Ala Glu Leu Glu Asp Gly	
	1480 1485 1490	

ES 2 554 254 T3

gcc tat aga att aag caa aaa ggg att ctt gga tat tcc cag atc gga 4626
 Ala Tyr Arg Ile Lys Gln Lys Gly Ile Leu Gly Tyr Ser Gln Ile Gly
 1495 1500 1505 1510

5 gcc gga gtt tac aaa gaa gga aca ttc cat aca atg tgg cat gtc aca 4674
 Ala Gly Val Tyr Lys Glu Gly Thr Phe His Thr Met Trp His Val Thr
 1515 1520 1525

10 cgt ggc gct gtt cta atg cat aaa gga aag agg att gaa cca tca tgg 4722
 Arg Gly Ala Val Leu Met His Lys Gly Lys Arg Ile Glu Pro Ser Trp
 1530 1535 1540

15 gcg gac gtc aag aaa gac cta ata tca tat gga gga ggc tgg aag tta 4770
 Ala Asp Val Lys Lys Asp Leu Ile Ser Tyr Gly Gly Gly Trp Lys Leu
 1545 1550 1555

20 gaa gga gaa tgg aag gaa gga gaa gaa gtc cag gta ttg gca ctg gag 4818
 Glu Gly Glu Trp Lys Glu Gly Glu Glu Val Gln Val Leu Ala Leu Glu
 1560 1565 1570

25 cct gga aaa aat cca aga gcc gtc caa acg aaa cct ggt ctt ttc aaa 4866
 Pro Gly Lys Asn Pro Arg Ala Val Gln Thr Lys Pro Gly Leu Phe Lys
 1575 1580 1585 1590

30 acc aac gcc gga aca ata ggt gct gta tct ctg gac ttt tct cct gga 4914
 Thr Asn Ala Gly Thr Ile Gly Ala Val Ser Leu Asp Phe Ser Pro Gly
 1595 1600 1605

35 acg tca gga tct cca att atc gac aaa aaa gga aaa gtt gtg ggt ctt 4962
 Thr Ser Gly Ser Pro Ile Ile Asp Lys Lys Gly Lys Val Val Gly Leu
 1610 1615 1620

40 tat ggt aat ggt gtt gtt aca agg agt gga gca tat gtg agt gct ata 5010
 Tyr Gly Asn Gly Val Val Thr Arg Ser Gly Ala Tyr Val Ser Ala Ile
 1625 1630 1635

45 gcc cag act gaa aaa agc att gaa gac aac cca gag atc gaa gat gac 5058
 Ala Gln Thr Glu Lys Ser Ile Glu Asp Asn Pro Glu Ile Glu Asp Asp
 1640 1645 1650

50 att ttc cga aag aga aga ctg acc atc atg gac ctc cac cca gga gcg 5106
 Ile Phe Arg Lys Arg Arg Leu Thr Ile Met Asp Leu His Pro Gly Ala
 1655 1660 1665 1670

55 gga aag acg aag aga tac ctt ccg gcc ata gtc aga gaa gct ata aaa 5154
 Gly Lys Thr Lys Arg Tyr Leu Pro Ala Ile Val Arg Glu Ala Ile Lys
 1675 1680 1685

60 cgg ggt ttg aga aca tta atc ttg gcc ccc act aga gtt gtg gca gct 5202
 Arg Gly Leu Arg Thr Leu Ile Leu Ala Pro Thr Arg Val Val Ala Ala
 1690 1695 1700

65 gaa atg gag gaa gcc ctt aga gga ctt cca ata aga tac cag acc cca 5250
 Glu Met Glu Glu Ala Leu Arg Gly Leu Pro Ile Arg Tyr Gln Thr Pro
 1705 1710 1715

70 gcc atc aga gct gtg cac acc ggg cgg gag att gtg gac cta atg tgt 5298
 Ala Ile Arg Ala Val His Thr Gly Arg Glu Ile Val Asp Leu Met Cys
 1720 1725 1730

75 cat gcc aca ttt acc atg agg ctg cta tca cca gtt aga gtg cca aac 5346
 His Ala Thr Phe Thr Met Arg Leu Leu Ser Pro Val Arg Val Pro Asn
 1735 1740 1745 1750

80 tac aac ctg att atc atg gac gaa gcc cat ttc aca gac cca gca agt 5394
 Tyr Asn Leu Ile Ile Met Asp Glu Ala His Phe Thr Asp Pro Ala Ser
 1755 1760 1765

85 ata gca gct aga gga tac atc tca act cga gtg gag atg ggt gag gca 5442
 Ile Ala Ala Arg Gly Tyr Ile Ser Thr Arg Val Glu Met Gly Glu Ala
 1770 1775 1780

90 gct ggg att ttt atg aca gcc act ccc ccg gga agc aga gac cca ttt 5490
 Ala Gly Ile Phe Met Thr Ala Thr Pro Pro Gly Ser Arg Asp Pro Phe

ES 2 554 254 T3

	1785	1790	1795	
5	cct cag agc aat gca cca atc ata gat gaa gaa aga gaa atc cct gaa Pro Gln Ser Asn Ala Pro Ile Ile Asp Glu Glu Arg Glu Ile Pro Glu 1800 1805 1810			5538
10	cgc tcg tgg aat tcc gga cat gaa tgg gtc acg gat ttt aaa ggg aag Arg Ser Trp Asn Ser Gly His Glu Trp Val Thr Asp Phe Lys Gly Lys 1815 1820 1825 1830			5586
	act gtt tgg ttc gtt cca agt ata aaa gca gga aat gat ata gca gct Thr Val Trp Phe Val Pro Ser Ile Lys Ala Gly Asn Asp Ile Ala Ala 1835 1840 1845			5634
15	tgc ctg agg aaa aat gga aag aaa gtg ata caa ctc agt agg aag acc Cys Leu Arg Lys Asn Gly Lys Lys Val Ile Gln Leu Ser Arg Lys Thr 1850 1855 1860			5682
20	ttt gat tct gag tat gtc aag act aga acc aat gat tgg gac ttc gtg Phe Asp Ser Glu Tyr Val Lys Thr Arg Thr Asn Asp Trp Asp Phe Val 1865 1870 1875			5730
25	gtt aca act gac att tca gaa atg ggt gcc aat ttc aag gct gag agg Val Thr Thr Asp Ile Ser Glu Met Gly Ala Asn Phe Lys Ala Glu Arg 1880 1885 1890			5778
30	gtt ata gac ccc aga cgc tgc atg aaa cca gtc ata cta aca gat ggt Val Ile Asp Pro Arg Arg Cys Met Lys Pro Val Ile Leu Thr Asp Gly 1895 1900 1905 1910			5826
	gaa gag cgg gtg att ctg gca gga cct atg cca gtg acc cac tct agt Glu Glu Arg Val Ile Leu Ala Gly Pro Met Pro Val Thr His Ser Ser 1915 1920 1925			5874
35	gca gca caa aga aga ggg aga ata gga aga aat cca aaa aat gag aat Ala Ala Gln Arg Arg Gly Arg Ile Gly Arg Asn Pro Lys Asn Glu Asn 1930 1935 1940			5922
40	gac cag tac ata tac atg ggg gaa cct ctg gaa aat gat gaa gac tgt Asp Gln Tyr Ile Tyr Met Gly Glu Pro Leu Glu Asn Asp Glu Asp Cys 1945 1950 1955			5970
45	gca cac tgg aaa gaa gct aaa atg ctc cta gat aac atc aac acg cca Ala His Trp Lys Glu Ala Lys Met Leu Leu Asp Asn Ile Asn Thr Pro 1960 1965 1970			6018
50	gaa gga atc att cct agc atg ttc gaa cca gag cgt gaa aag gtg gat Glu Gly Ile Ile Pro Ser Met Phe Glu Pro Glu Arg Glu Lys Val Asp 1975 1980 1985 1990			6066
	gcc att gat ggc gaa tac cgc ttg aga gga gaa gca agg aaa acc ttt Ala Ile Asp Gly Glu Tyr Arg Leu Arg Gly Glu Ala Arg Lys Thr Phe 1995 2000 2005			6114
55				
	gta gac tta atg aga aga gga gac cta cca gtc tgg ttg gcc tac aga Val Asp Leu Met Arg Arg Gly Asp Leu Pro Val Trp Leu Ala Tyr Arg 2010 2015 2020			6162
60	gtg gca gct gaa ggc atc aac tac gca gac aga agg tgg tgt ttt gat Val Ala Ala Glu Gly Ile Asn Tyr Ala Asp Arg Arg Trp Cys Phe Asp 2025 2030 2035			6210
65	gga gtc aag aac aac caa atc cta gaa gaa aac gtg gaa gtt gaa atc Gly Val Lys Asn Asn Gln Ile Leu Glu Glu Asn Val Glu Val Glu Ile 2040 2045 2050			6258
70	tgg aca aaa gaa ggg gaa agg aag aaa ttg aaa ccc aga tgg ttg gat Trp Thr Lys Glu Gly Glu Arg Lys Lys Leu Lys Pro Arg Trp Leu Asp 2055 2060 2065 2070			6306
75	gct agg atc tat tct gac cca ctg gcg cta aaa gaa ttt aag gaa ttt Ala Arg Ile Tyr Ser Asp Pro Leu Ala Leu Lys Glu Phe Lys Glu Phe 2075 2080 2085			6354

ES 2 554 254 T3

	gca gcc gga aga aag tct ctg acc ctg aac cta atc aca gaa atg ggt	6402
	Ala Ala Gly Arg Lys Ser Leu Thr Leu Asn Leu Ile Thr Glu Met Gly	
	2090 2095 2100	
5	agg ctc cca acc ttc atg act cag aag gca aga gac gca ctg gac aac	6450
	Arg Leu Pro Thr Phe Met Thr Gln Lys Ala Arg Asp Ala Leu Asp Asn	
	2105 2110 2115	
10	tta gca gtg ctg cac acg gct gag gca ggt gga agg gcg tac aac cat	6498
	Leu Ala Val Leu His Thr Ala Glu Ala Gly Gly Arg Ala Tyr Asn His	
	2120 2125 2130	
15	gct ctc agt gaa ctg ccg gag acc ctg gag aca ttg ctt tta ctg aca	6546
	Ala Leu Ser Glu Leu Pro Glu Thr Leu Glu Thr Leu Leu Leu Leu Thr	
	2135 2140 2145 2150	
20	ctt ctg gct aca gtc acg gga ggg atc ttt tta ttc ttg atg agc gca	6594
	Leu Leu Ala Thr Val Thr Gly Gly Ile Phe Leu Phe Leu Met Ser Ala	
	2155 2160 2165	
25	agg ggc ata ggg aag atg acc ctg gga atg tgc tgc ata atc acg gct	6642
	Arg Gly Ile Gly Lys Met Thr Leu Gly Met Cys Cys Ile Ile Thr Ala	
	2170 2175 2180	
30	agg ggc ata ggg aag atg acc ctg gga atg tgc tgc ata atc acg gct	6690
	Arg Gly Ile Gly Lys Met Thr Leu Gly Met Cys Cys Ile Ile Thr Ala	
	2185 2190 2195	
35	gaa aaa cag aga aca ccc caa gac aac caa ctg acc tac gtt gtc ata	6738
	Glu Lys Gln Arg Thr Pro Gln Asp Asn Gln Leu Thr Tyr Val Val Ile	
	2215 2220 2225 2230	
40	gcc atc ctc aca gtg gtg gcc gca acc atg gca aac gag atg ggt ttc	6786
	Ala Ile Leu Thr Val Val Ala Ala Thr Met Ala Asn Glu Met Gly Phe	
	2235 2240 2245	
45	cta gaa aaa acg aag aaa gat ctc gga ttg gga agc att gca acc cag	6834
	Leu Glu Lys Thr Lys Lys Asp Leu Gly Leu Gly Ser Ile Ala Thr Gln	
	2250 2255 2260	
50	caa ccc gag agc aac atc ctg gac ata gat cta cgt cct gca tca gca	6882
	Gln Pro Glu Ser Asn Ile Leu Asp Ile Asp Leu Arg Pro Ala Ser Ala	
	2265 2270 2275	
55	tgg acg ctg tat gcc gtg gcc aca aca ttt gtt aca cca atg ttg aga	6930
	Trp Thr Leu Tyr Ala Val Ala Thr Thr Phe Val Thr Pro Met Leu Arg	
	2280 2285 2290	
60	cat agc att gaa aat tcc tca gtg aat gtg tcc cta aca gct ata gcc	6978
	His Ser Ile Glu Asn Ser Ser Val Asn Val Ser Leu Thr Ala Ile Ala	
	2295 2300 2305 2310	
65	aac caa gcc aca gtg tta atg ggt ctc ggg aaa gga tgg cca ttg tca	7026
	Asn Gln Ala Thr Val Leu Met Gly Leu Gly Lys Gly Trp Pro Leu Ser	
	2315 2320 2325	
70	aag atg gac atc gga gtt ccc ctt ctc gcc att gga tgc tac tca caa	7074
	Lys Met Asp Ile Gly Val Pro Leu Leu Ala Ile Gly Cys Tyr Ser Gln	
	2330 2335 2340	
75	gtc aac ccc ata act ctc aca gca gct ctt ttc tta ttg gta gca cat	7122
	Val Asn Pro Ile Thr Leu Thr Ala Ala Leu Phe Leu Leu Val Ala His	
	2345 2350 2355	
80	tat gcc atc ata ggg cca gga ctc caa gca aaa gca acc aga gaa gct	7170
	Tyr Ala Ile Ile Gly Pro Gly Leu Gln Ala Lys Ala Thr Arg Glu Ala	
	2360 2365 2370	
85	cag aaa aga gca gcg gcg gcc atc atg aaa aac cca act gtc gat gga	7218
	Gln Lys Arg Ala Ala Ala Gly Ile Met Lys Asn Pro Thr Val Asp Gly	
	2375 2380 2385 2390	

ES 2 554 254 T3

ata aca gtg att gac cta gat cca ata cct tat gat cca aag ttt gaa 7314
 Ile Thr Val Ile Asp Leu Asp Pro Ile Pro Tyr Asp Pro Lys Phe Glu
 2395 2400 2405
 5 aag cag ttg gga caa gta atg ctc cta gtc ctc tgc gtg act caa gta 7362
 Lys Gln Leu Gly Gln Val Met Leu Leu Val Leu Cys Val Thr Gln Val
 2410 2415 2420
 10 ttg atg atg agg act aca tgg gct ctg tgt gag gct tta acc tta gct 7410
 Leu Met Met Arg Thr Thr Trp Ala Leu Cys Glu Ala Leu Thr Leu Ala
 2425 2430 2435
 15 acc ggg ccc atc tcc aca ttg tgg gaa gga aat cca ggg agg ttt tgg 7458
 Thr Gly Pro Ile Ser Thr Leu Trp Glu Gly Asn Pro Gly Arg Phe Trp
 2440 2445 2450
 20 aac act acc att gcg gtg tca atg gct aac att ttt aga ggg agt tac 7506
 Asn Thr Thr Ile Ala Val Ser Met Ala Asn Ile Phe Arg Gly Ser Tyr
 2455 2460 2465 2470
 25 ttg gcc gga gct gga ctt ctc ttt tct att atg aag aac aca acc aac 7554
 Leu Ala Gly Ala Gly Leu Leu Phe Ser Ile Met Lys Asn Thr Thr Asn
 2475 2480 2485
 30 aca aga agg gga act ggc aac ata gga gag acg ctt gga gag aaa tgg 7602
 Thr Arg Arg Gly Thr Gly Asn Ile Gly Glu Thr Leu Gly Glu Lys Trp
 2490 2495 2500
 35 aaa agc cga ttg aac gca ttg gga aaa agt gaa ttc cag atc tac aag 7650
 Lys Ser Arg Leu Asn Ala Leu Gly Lys Ser Glu Phe Gln Ile Tyr Lys
 2505 2510 2515
 40 aaa agt gga atc cag gaa gtg gat aga acc tta gca aaa gaa ggc att 7698
 Lys Ser Gly Ile Gln Glu Val Asp Arg Thr Leu Ala Lys Glu Gly Ile
 2520 2525 2530
 45 aaa aga gga gaa acg gac cat cac gct gtg tcg cga ggc tca gca aaa 7746
 Lys Arg Gly Glu Thr Asp His His Ala Val Ser Arg Gly Ser Ala Lys
 2535 2540 2545 2550
 50 ctg aga tgg ttc gtt gag aga aac atg gtc aca cca gaa ggg aaa gta 7794
 Leu Arg Trp Phe Val Glu Arg Asn Met Val Thr Pro Glu Gly Lys Val
 2555 2560 2565
 55 gtg gac ctc ggt tgt ggc aga gga ggc tgg tca tac tat tgt gga gga 7842
 Val Asp Leu Gly Cys Gly Arg Gly Gly Trp Ser Tyr Tyr Cys Gly Gly
 2570 2575 2580
 60 cta aag aat gta aga gaa gtc aaa ggc cta aca aaa gga gga cca gga 7890
 Leu Lys Asn Val Arg Glu Val Lys Gly Leu Thr Lys Gly Gly Pro Gly
 2585 2590 2595
 65 cac gaa gaa ccc atc ccc atg tca aca tat ggg tgg aat cta gtg cgt 7938
 His Glu Glu Pro Ile Pro Met Ser Thr Tyr Gly Trp Asn Leu Val Arg
 2600 2605 2610
 70 ctt caa agt gga gtt gac gtt ttc ttc atc ccg cca gaa aag tgt gac 7986
 Leu Gln Ser Gly Val Asp Val Phe Phe Ile Pro Pro Glu Lys Cys Asp
 2615 2620 2625 2630
 75 aca tta ttg tgt gac ata ggg gag tca tca cca aat ccc aca gtg gaa 8034
 Thr Leu Leu Cys Asp Ile Gly Glu Ser Ser Pro Asn Pro Thr Val Glu
 2635 2640 2645
 80 gca gga cga aca ctc aga gtc ctt aac tta gta gaa aat tgg ttg aac 8082
 Ala Gly Arg Thr Leu Arg Val Leu Asn Leu Val Glu Asn Trp Leu Asn
 2650 2655 2660
 85 aac aac act caa ttt tgc ata aag gtt ctc aac cca tat atg ccc tca 8130
 Asn Asn Thr Gln Phe Cys Ile Lys Val Leu Asn Pro Tyr Met Pro Ser
 2665 2670 2675
 90 gtc ata gaa aaa atg gaa gca cta caa agg aaa tat gga gga gcc tta 8178
 Val Ile Glu Lys Met Glu Ala Leu Gln Arg Lys Tyr Gly Gly Ala Leu

ES 2 554 254 T3

	2680	2685	2690														
5	gtg Val 2695	agg Arg 2695	aat Asn 2695	cca Pro 2695	ctc Leu 2695	tca Ser 2700	cga Arg 2700	aac Asn 2700	tcc Ser 2700	aca Thr 2700	cat His 2705	gag Glu 2705	atg Met 2705	tac Tyr 2705	tgg Trp 2710	gta Val 2710	8226
10	tcc Ser 2710	aat Asn 2710	gct Ala 2710	tcc Ser 2715	ggg Gly 2715	aac Asn 2715	ata Ile 2715	gtg Val 2720	tca Ser 2720	tca Val 2720	gtg Val 2720	aac Asn 2725	atg Met 2725	att Ile 2725	tca Ser 2725	agg Arg 2725	8274
15	atg Met 2730	ttg Leu 2730	atc Ile 2730	aac Asn 2730	aga Arg 2730	ttt Phe 2730	aca Thr 2735	atg Met 2735	aga Arg 2735	tac Tyr 2735	aag Lys 2735	aaa Lys 2740	gcc Ala 2740	act Thr 2740	tac Tyr 2740	gag Glu 2740	8322
20	ccg Pro 2745	gat Asp 2745	gtt Val 2745	gac Asp 2745	ctc Leu 2745	gga Gly 2750	agc Ser 2750	gga Gly 2750	acc Thr 2750	cgt Arg 2755	aac Asn 2755	atc Ile 2755	ggg Gly 2755	att Ile 2755	gaa Glu 2755	agt Ser 2755	8370
25	gag Gln 2760	ata Ile 2760	cca Pro 2760	aac Asn 2760	cta Leu 2765	gat Asp 2765	ata Ile 2765	att Ile 2765	ggg Gly 2770	aaa Lys 2770	aga Arg 2770	ata Ile 2770	gaa Glu 2770	aaa Lys 2770	ata Ile 2770	aag Lys 2770	8418
30	caa Gln 2775	gag Glu 2775	cat His 2775	gaa Glu 2780	aca Thr 2780	tca Ser 2780	tgg Trp 2780	cac His 2785	tat Tyr 2785	gac Asp 2785	caa Gln 2785	gac Asp 2785	cac His 2790	cca Pro 2790	tac Tyr 2790	aaa Lys 2790	8466
35	acg Thr 2800	tgg Trp 2800	gca Ala 2800	tac Tyr 2805	cat His 2805	ggt Gly 2805	agc Ser 2805	tat Tyr 2800	gaa Glu 2800	aca Thr 2800	aaa Lys 2800	cag Gln 2805	act Thr 2805	gga Gly 2805	tca Ser 2805	gca Ala 2805	8514
40	tca Ser 2810	tcc Ser 2810	atg Met 2810	gtc Val 2810	aac Asn 2810	gga Gly 2815	gtg Val 2815	gtc Val 2815	agg Arg 2815	ctg Leu 2815	ctg Leu 2815	aca Thr 2820	aaa Lys 2820	cct Pro 2820	tgg Trp 2820	gac Asp 2820	8562
45	gtc Val 2825	gtc Val 2825	ccc Pro 2825	atg Met 2825	gtg Val 2825	aca Thr 2830	cag Gln 2830	atg Met 2830	gca Ala 2830	atg Met 2830	aca Thr 2835	gac Asp 2835	acg Thr 2835	act Thr 2835	cca Pro 2835	ttt Phe 2835	8610
50	gga Gly 2840	caa Gln 2840	cag Gln 2840	cgc Arg 2840	ggt Val 2845	ttt Phe 2845	aaa Lys 2845	gag Glu 2845	aaa Lys 2845	gtg Val 2850	gac Asp 2850	acg Thr 2850	aga Arg 2850	acc Thr 2850	caa Gln 2850	gaa Glu 2850	8658
55	ccg Pro 2855	aaa Lys 2855	gaa Glu 2855	ggc Gly 2860	acg Thr 2860	aag Lys 2860	aaa Lys 2860	cta Leu 2865	atg Met 2865	aaa Lys 2865	ata Ile 2865	aca Thr 2865	gca Ala 2870	gag Glu 2870	tgg Trp 2870	ctt Leu 2870	8706
60	tgg Trp 2875	aaa Lys 2875	gaa Glu 2875	tta Leu 2875	ggg Gly 2875	aag Lys 2875	aaa Lys 2875	aag Lys 2875	aca Thr 2880	ccc Pro 2880	agg Arg 2880	atg Met 2885	tgc Cys 2885	acc Thr 2885	aga Arg 2885	gaa Glu 2885	8754
65	gaa Glu 2890	ttc Phe 2890	aca Thr 2890	aga Arg 2890	aag Lys 2890	gtg Val 2895	aga Arg 2895	agc Ser 2895	aat Asn 2895	gca Ala 2900	gcc Ala 2900	ttg Leu 2900	ggg Gly 2900	gcc Ala 2900	ata Ile 2900	ttc Phe 2900	8802
70	act Thr 2905	gat Asp 2905	gag Glu 2905	aac Asn 2905	aag Lys 2905	tgg Trp 2910	aag Lys 2910	tcg Ser 2910	gca Ala 2910	cgt Arg 2915	gag Glu 2915	gct Ala 2915	gtt Val 2915	gaa Glu 2915	gat Asp 2915	agt Ser 2915	8850
75	agg Arg 2920	ttt Phe 2920	tgg Trp 2920	gag Glu 2925	ctg Leu 2925	gtt Val 2925	gac Asp 2925	aag Lys 2925	gaa Glu 2930	agg Arg 2930	aat Asn 2930	ctc Leu 2930	cat His 2930	ctt Leu 2930	gaa Glu 2930	gga Gly 2930	8898
80	aag Lys 2935	tgt Cys 2935	gaa Glu 2940	aca Thr 2940	tgt Cys 2940	gtg Val 2940	tac Tyr 2940	aac Asn 2945	atg Met 2945	atg Met 2945	gga Gly 2945	aaa Lys 2945	aga Arg 2945	gag Glu 2945	aag Lys 2945	aag Lys 2950	8946
85	cta Leu 2955	ggg Gly 2955	gaa Glu 2955	ttc Phe 2955	ggc Gly 2955	aag Lys 2955	gca Ala 2960	aaa Lys 2960	ggc Gly 2960	agc Ser 2960	aga Arg 2960	gcc Ala 2965	ata Ile 2965	tgg Trp 2965	tac Tyr 2965	atg Met 2965	8994
90	tgg Trp 2970	ctt Leu 2970	gga Gly 2970	gca Ala 2970	cgc Arg 2970	ttc Phe 2975	tta Leu 2975	gag Glu 2975	ttt Phe 2975	gaa Glu 2975	gcc Ala 2975	cta Leu 2975	gga Gly 2980	ttc Phe 2980	tta Leu 2980	aat Asn 2980	9042

ES 2 554 254 T3

gaa gat cac tgg ttc tcc aga gag aac tcc ctg agt gga gtg gaa gga 9090
 Glu Asp His Trp Phe Ser Arg Glu Asn Ser Leu Ser Gly Val Glu Gly
 2985 2990 2995
 5 gaa ggg ctg cac aag cta ggt tac att cta aga gac gtg agc aag aaa 9138
 Glu Gly Leu His Lys Leu Gly Tyr Ile Leu Arg Asp Val Ser Lys Lys
 3000 3005 3010
 10 gag gga gga gca atg tat gcc gat gac acc gca gga tgg gat aca aga 9186
 Glu Gly Gly Ala Met Tyr Ala Asp Asp Thr Ala Gly Trp Asp Thr Arg
 3015 3020 3025 3030
 15 atc aca cta gaa gac cta aaa aat gaa gaa atg gta aca aac cac atg 9234
 Ile Thr Leu Glu Asp Leu Lys Asn Glu Glu Met Val Thr Asn His Met
 3035 3040 3045
 20 gaa gga gaa cac aag aaa cta gcc gag gcc att ttc aaa cta acg tac 9282
 Glu Gly Glu His Lys Lys Leu Ala Glu Ala Ile Phe Lys Leu Thr Tyr
 3050 3055 3060
 caa aac aag gtg gtg cgt gtg caa aga cca aca cca aga ggc aca gta 9330
 Gln Asn Lys Val Val Arg Val Gln Arg Pro Thr Pro Arg Gly Thr Val
 3065 3070 3075
 25 atg gac atc ata tcg aga aga gac caa aga ggt agt gga caa gtt ggc 9378
 Met Asp Ile Ile Ser Arg Arg Asp Gln Arg Gly Ser Gly Gln Val Gly
 3080 3085 3090
 30 acc tat gga ctc aat act ttc acc aat atg gaa gcc caa cta atc aga 9426
 Thr Tyr Gly Leu Asn Thr Phe Thr Asn Met Glu Ala Gln Leu Ile Arg
 3095 3100 3105 3110
 35 cag atg gag gga gaa gga gtc ttt aaa agc att cag cac cta aca atc 9474
 Gln Met Glu Gly Glu Gly Val Phe Lys Ser Ile Gln His Leu Thr Ile
 3115 3120 3125
 40 aca gaa gaa atc gct gtg caa aac tgg tta gca aga gtg ggg cgc gaa 9522
 Thr Glu Glu Ile Ala Val Gln Asn Trp Leu Ala Arg Val Gly Arg Glu
 3130 3135 3140
 45 agg tta tca aga atg gcc atc agt gga gat gat tgt gtt gtg aaa cct 9570
 Arg Leu Ser Arg Met Ala Ile Ser Gly Asp Asp Cys Val Val Lys Pro
 3145 3150 3155
 50 tta gat gac agg ttc gca agc gct tta aca gct cta aat gac atg gga 9618
 Leu Asp Asp Arg Phe Ala Ser Ala Leu Thr Ala Leu Asn Asp Met Gly
 3160 3165 3170
 55 aag att agg aaa gac ata caa caa tgg gaa cct tca aga gga tgg aat 9666
 Lys Ile Arg Lys Asp Ile Gln Gln Trp Glu Pro Ser Arg Gly Trp Asn
 3175 3180 3185 3190
 gat tgg aca caa gtg ccc ttc tgt tca cac cat ttc cat gag tta atc 9714
 Asp Trp Thr Gln Val Pro Phe Cys Ser His His Phe His Glu Leu Ile
 3195 3200 3205
 60 atg aaa gac ggt cgc gta ctc gtt gtt cca tgt aga aac caa gat gaa 9762
 Met Lys Asp Gly Arg Val Leu Val Val Pro Cys Arg Asn Gln Asp Glu
 3210 3215 3220
 65 ctg att ggc aga gcc cga atc tcc caa gga gca ggg tgg tct ttg cgg 9810
 Leu Ile Gly Arg Ala Arg Ile Ser Gln Gly Ala Gly Trp Ser Leu Arg
 3225 3230 3235
 70 gag acg gcc tgt ttg ggg aag tct tac gcc caa atg tgg agc ttg atg 9858
 Glu Thr Ala Cys Leu Gly Lys Ser Tyr Ala Gln Met Trp Ser Leu Met
 3240 3245 3250
 75 tac ttc cac aga cgc gac ctc agg ctg gcg gca aat gct att tgc tcg 9906
 Tyr Phe His Arg Arg Asp Leu Arg Leu Ala Ala Asn Ala Ile Cys Ser
 3255 3260 3265 3270
 gca gta cca tca cat tgg gtt cca aca agt cga aca acc tgg tcc ata 9954
 Ala Val Pro Ser His Trp Val Pro Thr Ser Arg Thr Thr Trp Ser Ile
 3275 3280 3285

ES 2 554 254 T3

cat gct aaa cat gaa tgg atg aca acg gaa gac atg ctg aca gtc tgg 10002
 His Ala Lys His Glu Trp Met Thr Thr Glu Asp Met Leu Thr Val Trp
 3290 3295 3300

5 aac agg gtg tgg att caa gaa aac cca tgg atg gaa gac aaa act cca 10050
 Asn Arg Val Trp Ile Gln Glu Asn Pro Trp Met Glu Asp Lys Thr Pro
 3305 3310 3315

gtg gaa tca tgg gag gaa atc cca tac ttg ggg aaa aga gaa gac caa 10098
 10 Val Glu Ser Trp Glu Glu Ile Pro Tyr Leu Gly Lys Arg Glu Asp Gln
 3320 3325 3330

tgg tgc ggc tca ttg att ggg tta aca agc agg gcc acc tgg gca aag 10146
 15 Trp Cys Gly Ser Leu Ile Gly Leu Thr Ser Arg Ala Thr Trp Ala Lys
 3335 3340 3345 3350

aac atc caa gca gca ata aat caa gtt aga tcc ctt ata ggc aat gaa 10194
 Asn Ile Gln Ala Ala Ile Asn Gln Val Arg Ser Leu Ile Gly Asn Glu
 3355 3360 3365

20 gaa tac aca gat tac atg cca tcc atg aaa aga ttc aga aga gaa gag 10242
 Glu Tyr Thr Asp Tyr Met Pro Ser Met Lys Arg Phe Arg Arg Glu Glu
 3370 3375 3380

25 gaa gaa gca gga gtt ctg tgg tag aaagcaaac taacatgaaa caaggctaga 10296
 Glu Glu Ala Gly Val Leu Trp *
 3385

agtcaggctg gattaagcca tagtacggaa aaaactatgc tacctgtgag ccccgccaa 10356
 30 ggacgttaaa agaagtcagg ccatcataaa tgccatagct tgagtaaact atgcagcctg 10416
 tagctccacc tgagaagggtg taaaaaatcc gggaggccac aaaccatgga agctgtacgc 10476
 atggcgtagt ggactagcgg ttagaggaga cccctccctt acaaatcgca gcaacaatgg 10536
 gggcccaagg cgagatgaag ctgtagtctc gctggaagga ctagaggtta gaggagacc 10596
 ccccgaaaca aaaaacagca tattgacgct gggaaagacc agagatcctg ctgtctctc 10656
 35 agcatcattc caggcacaga acgccagaaa atggaatggt gctgttgaat caacaggttc 10716
 t 10717

<210> SEQ ID NO: 10

<211> LONGITUD: 3389

40 <212> TIPO: PRT

<213> ORGANISMO: Secuencia artificial

<220> CARACTERÍSTICA:

<223> OTRA INFORMACIÓN: Descripción de la secuencia artificial:/Nota = construcción sintética

45

<400> SECUENCIA 10

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

ES 2 554 254 T3

		210				215				220						
	Met	Ser	Ala	Glu	Gly	Ala	Trp	Arg	Gln	Val	Glu	Lys	Val	Glu	Thr	Trp
	225					230					235					240
5	Ala	Leu	Arg	His	Pro	Gly	Phe	Thr	Ile	Leu	Ala	Leu	Phe	Leu	Ala	His
					245					250					255	
	Tyr	Ile	Gly	Thr	Ser	Leu	Thr	Gln	Lys	Val	Val	Ile	Phe	Ile	Leu	Leu
				260					265					270		
	Met	Leu	Val	Thr	Pro	Ser	Met	Thr	Met	Arg	Cys	Val	Gly	Val	Gly	Asn
			275					280					285			
10	Arg	Asp	Phe	Val	Glu	Gly	Leu	Ser	Gly	Ala	Thr	Trp	Val	Asp	Val	Val
		290					295					300				
	Leu	Glu	His	Gly	Gly	Cys	Val	Thr	Thr	Met	Ala	Lys	Asn	Lys	Pro	Thr
		305				310					315					320
15	Leu	Asp	Ile	Glu	Leu	Gln	Lys	Thr	Glu	Ala	Thr	Gln	Leu	Ala	Thr	Leu
					325					330					335	
	Arg	Lys	Leu	Cys	Ile	Glu	Gly	Lys	Ile	Thr	Asn	Ile	Thr	Thr	Asp	Ser
				340					345					350		
	Arg	Cys	Pro	Thr	Gln	Gly	Glu	Ala	Ile	Leu	Pro	Glu	Glu	Gln	Asp	Gln
			355					360					365			
20	Asn	Tyr	Val	Cys	Lys	His	Thr	Tyr	Val	Asp	Arg	Gly	Trp	Gly	Asn	Gly
		370					375					380				
	Cys	Gly	Leu	Phe	Gly	Lys	Gly	Ser	Leu	Val	Thr	Cys	Ala	Lys	Phe	Gln
		385				390					395					400
25	Cys	Leu	Glu	Ser	Ile	Glu	Gly	Lys	Val	Val	Gln	His	Glu	Asn	Leu	Lys
					405					410					415	
	Tyr	Thr	Val	Ile	Ile	Thr	Val	His	Thr	Gly	Asp	Gln	His	Gln	Val	Gly
				420					425					430		
	Asn	Glu	Thr	Gln	Gly	Val	Thr	Ala	Glu	Ile	Thr	Pro	Gln	Ala	Ser	Thr
			435					440					445			
30	Ala	Glu	Ala	Ile	Leu	Pro	Glu	Tyr	Gly	Thr	Leu	Gly	Leu	Glu	Cys	Ser
		450					455					460				
	Pro	Arg	Thr	Gly	Leu	Asp	Phe	Asn	Glu	Met	Ile	Ser	Leu	Thr	Met	Lys
		465				470					475					480
35	Asn	Lys	Ala	Trp	Met	Val	His	Arg	Gln	Trp	Phe	Phe	Asp	Leu	Pro	Leu
				485					490					495		
	Pro	Trp	Thr	Ser	Gly	Ala	Thr	Ala	Glu	Thr	Pro	Thr	Trp	Asn	Arg	Lys
				500					505					510		
	Glu	Leu	Leu	Val	Thr	Phe	Lys	Asn	Ala	His	Ala	Lys	Lys	Gln	Glu	Val
			515					520					525			
40	Val	Val	Leu	Gly	Ser	Gln	Glu	Gly	Ala	Met	His	Thr	Ala	Leu	Thr	Gly
		530					535					540				
	Ala	Thr	Glu	Ile	Gln	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ser	Ile	Phe	Ala	Gly	His
		545				550					555					560
45	Leu	Lys	Cys	Arg	Leu	Lys	Met	Asp	Lys	Leu	Glu	Leu	Lys	Gly	Met	Ser
					565					570					575	
	Tyr	Ala	Met	Cys	Leu	Ser	Ser	Phe	Val	Leu	Lys	Lys	Glu	Val	Ser	Glu
				580				585						590		
	Thr	Gln	His	Gly	Thr	Ile	Leu	Ile	Lys	Val	Glu	Tyr	Lys	Gly	Glu	Asp
			595					600					605			
50	Ala	Pro	Cys	Lys	Ile	Pro	Phe	Ser	Thr	Glu	Asp	Gly	Gln	Gly	Lys	Ala
		610					615					620				
	Leu	Asn	Gly	Arg	Leu	Ile	Thr	Ala	Asn	Pro	Val	Val	Thr	Lys	Lys	Glu
		625				630					635					640
55	Glu	Pro	Val	Asn	Ile	Glu	Ala	Glu	Pro	Pro	Phe	Gly	Glu	Ser	Asn	Ile
					645				650						655	
	Val	Ile	Gly	Ile	Gly	Asp	Lys	Ala	Leu	Lys	Ile	Asn	Trp	Tyr	Lys	Lys
				660					665					670		
	Gly	Ser	Ser	Ile	Gly	Lys	Met	Phe	Glu	Ala	Thr	Ala	Arg	Gly	Ala	Arg
			675					680					685			
60	Arg	Met	Ala	Ile	Leu	Gly	Asp	Thr	Ala	Trp	Asp	Phe	Gly	Ser	Val	Gly
		690					695					700				
	Gly	Val	Leu	Asn	Ser	Leu	Gly	Lys	Met	Val	His	Gln	Ile	Phe	Gly	Ser
		705				710					715					720
65	Ala	Tyr	Thr	Ala	Leu	Phe	Gly	Gly	Val	Ser	Trp	Met	Met	Lys	Ile	Gly
					725					730					735	
	Ile	Gly	Val	Leu	Leu	Thr	Trp	Ile	Gly	Leu	Asn	Ser	Lys	Asn	Thr	Ser
				740					745					750		
	Met	Ser	Phe	Ser	Cys	Ile	Ala	Ala	Gly	Ile	Val	Thr	Leu	Tyr	Leu	Gly
			755					760					765			
70	Val	Met	Val	Gln	Ala	Asp	Ser	Gly	Cys	Val	Val	Ser	Trp	Lys	Asn	Lys
		770					775						780			
	Glu	Leu	Lys	Cys	Gly	Ser	Gly	Ile	Phe	Ile	Thr	Asp	Asn	Val	His	Thr
					790						795					800
75	Trp	Thr	Glu	Gln	Tyr	Lys	Phe	Gln	Pro	Glu	Ser	Pro	Ser	Lys	Leu	Ala
					805					810					815	
	Ser	Ala	Ile	Gln	Lys	Ala	His	Glu	Glu	Asp	Ile	Cys	Gly	Ile	Arg	Ser

ES 2 554 254 T3

				820						825									830
	Val	Thr	Arg	Leu	Glu	Asn	Leu	Met	Trp	Lys	Gln	Ile	Thr	Pro	Glu	Leu			
			835					840					845						
5	Asn	His	Ile	Leu	Ser	Glu	Asn	Glu	Val	Lys	Leu	Thr	Ile	Met	Thr	Gly			
		850					855					860							
	Asp	Ile	Lys	Gly	Ile	Met	Gln	Ala	Gly	Lys	Arg	Ser	Leu	Arg	Pro	Gln			
	865				870						875					880			
	Pro	Thr	Glu	Leu	Lys	Tyr	Ser	Trp	Lys	Thr	Trp	Gly	Lys	Ala	Lys	Met			
					885					890					895				
10	Leu	Ser	Thr	Glu	Ser	His	Asn	Gln	Thr	Phe	Leu	Ile	Asp	Gly	Pro	Glu			
				900					905					910					
	Thr	Ala	Glu	Cys	Pro	Asn	Thr	Asn	Arg	Ala	Trp	Asn	Ser	Leu	Glu	Val			
			915					920					925						
15	Glu	Asp	Tyr	Gly	Phe	Gly	Val	Phe	Thr	Thr	Asn	Ile	Trp	Leu	Lys	Leu			
		930					935					940							
	Lys	Glu	Lys	Gln	Asp	Val	Phe	Cys	Asp	Ser	Lys	Leu	Met	Ser	Ala	Ala			
	945				950						955					960			
	Ile	Lys	Asp	Asn	Arg	Ala	Val	His	Ala	Asp	Met	Gly	Tyr	Trp	Ile	Glu			
					965					970					975				
20	Ser	Ala	Leu	Asn	Asp	Thr	Trp	Lys	Ile	Glu	Lys	Ala	Ser	Phe	Ile	Glu			
				980					985					990					
	Val	Lys	Asn	Cys	His	Trp	Pro	Lys	Ser	His	Thr	Leu	Trp	Ser	Asn	Gly			
			995					1000					1005						
25	Val	Leu	Glu	Ser	Glu	Met	Ile	Ile	Pro	Lys	Asn	Leu	Ala	Gly	Pro	Val			
		1010					1015					1020							
	Ser	Gln	His	Asn	Tyr	Arg	Pro	Gly	Tyr	His	Thr	Gln	Ile	Thr	Gly	Pro			
	1025					1030					1035				1040				
	Trp	His	Leu	Gly	Lys	Leu	Glu	Met	Asp	Phe	Asp	Phe	Cys	Asp	Gly	Thr			
					1045					1050					1055				
30	Thr	Val	Val	Val	Thr	Glu	Asp	Cys	Gly	Asn	Arg	Gly	Pro	Ser	Leu	Arg			
				1060					1065					1070					
	Thr	Thr	Thr	Ala	Ser	Gly	Lys	Leu	Ile	Thr	Glu	Trp	Cys	Cys	Arg	Ser			
				1075				1080					1085						
35	Cys	Thr	Leu	Pro	Pro	Leu	Arg	Tyr	Arg	Gly	Glu	Asp	Gly	Cys	Trp	Tyr			
		1090					1095					1100							
	Gly	Met	Glu	Ile	Arg	Pro	Leu	Lys	Glu	Lys	Glu	Asn	Leu	Val	Asn				
	1105					1110					1115				1120				
	Ser	Leu	Val	Thr	Ala	Gly	His	Gly	Gln	Val	Asp	Asn	Phe	Ser	Leu	Gly			
					1125					1130					1135				
40	Val	Leu	Gly	Met	Ala	Leu	Phe	Leu	Glu	Glu	Met	Leu	Arg	Thr	Arg	Val			
				1140					1145					1150					
	Gly	Thr	Lys	His	Ala	Ile	Leu	Leu	Val	Ala	Val	Ser	Phe	Val	Thr	Leu			
				1155				1160					1165						
45	Ile	Thr	Gly	Asn	Met	Ser	Phe	Arg	Asp	Leu	Gly	Arg	Val	Met	Val	Met			
		1170					1175					1180							
	Val	Gly	Ala	Thr	Met	Thr	Asp	Asp	Ile	Gly	Met	Gly	Val	Thr	Tyr	Leu			
	1185					1190					1195				1200				
	Ala	Leu	Leu	Ala	Ala	Phe	Lys	Val	Arg	Pro	Thr	Phe	Ala	Ala	Gly	Leu			
				1205					1210						1215				
50	Leu	Leu	Arg	Lys	Leu	Thr	Ser	Lys	Glu	Leu	Met	Met	Thr	Thr	Ile	Gly			
				1220					1225					1230					
	Ile	Val	Leu	Ser	Gln	Ser	Thr	Ile	Pro	Glu	Thr	Ile	Leu	Glu	Leu				
				1235			1240					1245							
55	Thr	Asp	Ala	Leu	Ala	Leu	Gly	Met	Met	Val	Leu	Lys	Met	Val	Arg	Asn			
		1250					1255					1260							
	Met	Glu	Lys	Tyr	Gln	Leu	Ala	Val	Thr	Ile	Met	Ala	Ile	Leu	Cys	Val			
	1265				1270						1275				1280				
	Pro	Asn	Ala	Val	Ile	Leu	Gln	Asn	Ala	Trp	Lys	Val	Ser	Cys	Thr	Ile			
					1285					1290					1295				
60	Leu	Ala	Val	Val	Ser	Val	Ser	Pro	Leu	Phe	Leu	Thr	Ser	Ser	Gln	Gln			
				1300					1305					1310					
	Lys	Thr	Asp	Trp	Ile	Pro	Leu	Ala	Leu	Thr	Ile	Lys	Gly	Leu	Asn	Pro			
			1315					1320					1325						
65	Thr	Ala	Ile	Phe	Leu	Thr	Thr	Leu	Ser	Arg	Thr	Ser	Lys	Lys	Arg	Ser			
		1330					1335					1340							
	Trp	Pro	Leu	Asn	Glu	Ala	Ile	Met	Ala	Val	Gly	Met	Val	Ser	Ile	Leu			
	1345				1350						1355				1360				
	Ala	Ser	Ser	Leu	Leu	Lys	Asn	Asp	Ile	Pro	Met	Thr	Gly	Pro	Leu	Val			
				1365					1370						1375				
70	Ala	Gly	Gly	Leu	Leu	Thr	Val	Cys	Tyr	Val	Leu	Thr	Gly	Arg	Ser	Ala			
				1380					1385					1390					
	Asp	Leu	Glu	Leu	Glu	Arg	Ala	Ala	Asp	Val	Lys	Trp	Glu	Asp	Gln	Ala			
		1395					1400						1405						
75	Glu	Ile	Ser	Gly	Ser	Ser	Pro	Ile	Leu	Ser	Ile	Thr	Ile	Ser	Glu	Asp			
		1410					1415					1420							
	Gly	Ser	Met	Ser	Ile	Lys	Asn	Glu	Glu	Glu	Glu	Gln	Thr	Leu	Thr	Ile			

ES 2 554 254 T3

2035 2040 2045
 Asn Val Glu Val Glu Ile Trp Thr Lys Glu Gly Glu Arg Lys Lys Leu
 2050 2055 2060
 Lys Pro Arg Trp Leu Asp Ala Arg Ile Tyr Ser Asp Pro Leu Ala Leu
 5 2065 2070 2075 2080
 Lys Glu Phe Lys Glu Phe Ala Ala Gly Arg Lys Ser Leu Thr Leu Asn
 2085 2090 2095
 Leu Ile Thr Glu Met Gly Arg Leu Pro Thr Phe Met Thr Gln Lys Ala
 2100 2105 2110
 10 Arg Asp Ala Leu Asp Asn Leu Ala Val Leu His Thr Ala Glu Ala Gly
 2115 2120 2125
 Gly Arg Ala Tyr Asn His Ala Leu Ser Glu Leu Pro Glu Thr Leu Glu
 2130 2135 2140
 Thr Leu Leu Leu Leu Thr Leu Leu Ala Thr Val Thr Gly Gly Ile Phe
 15 2145 2150 2155 2160
 Leu Phe Leu Met Ser Ala Arg Gly Ile Gly Lys Met Thr Leu Gly Met
 2165 2170 2175
 Cys Cys Ile Ile Thr Ala Ser Ile Leu Leu Trp Tyr Ala Gln Ile Gln
 2180 2185 2190
 20 Pro His Trp Ile Ala Ala Ser Ile Ile Leu Glu Phe Phe Leu Ile Val
 2195 2200 2205
 Leu Leu Ile Pro Glu Pro Glu Lys Gln Arg Thr Pro Gln Asp Asn Gln
 2210 2215 2220
 Leu Thr Tyr Val Val Ile Ala Ile Leu Thr Val Val Ala Ala Thr Met
 25 2225 2230 2235 2240
 Ala Asn Glu Met Gly Phe Leu Glu Lys Thr Lys Lys Asp Leu Gly Leu
 2245 2250 2255
 Gly Ser Ile Ala Thr Gln Gln Pro Glu Ser Asn Ile Leu Asp Ile Asp
 2260 2265 2270
 30 Leu Arg Pro Ala Ser Ala Trp Thr Leu Tyr Ala Val Ala Thr Thr Phe
 2275 2280 2285
 Val Thr Pro Met Leu Arg His Ser Ile Glu Asn Ser Ser Val Asn Val
 2290 2295 2300
 Ser Leu Thr Ala Ile Ala Asn Gln Ala Thr Val Leu Met Gly Leu Gly
 35 2305 2310 2315 2320
 Lys Gly Trp Pro Leu Ser Lys Met Asp Ile Gly Val Pro Leu Leu Ala
 2325 2330 2335
 Ile Gly Cys Tyr Ser Gln Val Asn Pro Ile Thr Leu Thr Ala Ala Leu
 2340 2345 2350
 40 Phe Leu Leu Val Ala His Tyr Ala Ile Ile Gly Pro Gly Leu Gln Ala
 2355 2360 2365
 Lys Ala Thr Arg Glu Ala Gln Lys Arg Ala Ala Ala Gly Ile Met Lys
 2370 2375 2380
 Asn Pro Thr Val Asp Gly Ile Thr Val Ile Asp Leu Asp Pro Ile Pro
 45 2385 2390 2395 2400
 Tyr Asp Pro Lys Phe Glu Lys Gln Leu Gly Gln Val Met Leu Leu Val
 2405 2410 2415
 Leu Cys Val Thr Gln Val Leu Met Met Arg Thr Thr Trp Ala Leu Cys
 2420 2425 2430
 50 Glu Ala Leu Thr Leu Ala Thr Gly Pro Ile Ser Thr Leu Trp Glu Gly
 2435 2440 2445
 Asn Pro Gly Arg Phe Trp Asn Thr Thr Ile Ala Val Ser Met Ala Asn
 2450 2455 2460
 Ile Phe Arg Gly Ser Tyr Leu Ala Gly Ala Gly Leu Leu Phe Ser Ile
 55 2465 2470 2475 2480
 Met Lys Asn Thr Thr Asn Thr Arg Arg Gly Thr Gly Asn Ile Gly Glu
 2485 2490 2495
 Thr Leu Gly Glu Lys Trp Lys Ser Arg Leu Asn Ala Leu Gly Lys Ser
 2500 2505 2510
 60 Glu Phe Gln Ile Tyr Lys Lys Ser Gly Ile Gln Glu Val Asp Arg Thr
 2515 2520 2525
 Leu Ala Lys Glu Gly Ile Lys Arg Gly Glu Thr Asp His His Ala Val
 2530 2535 2540
 Ser Arg Gly Ser Ala Lys Leu Arg Trp Phe Val Glu Arg Asn Met Val
 65 2545 2550 2555 2560
 Thr Pro Glu Gly Lys Val Val Asp Leu Gly Cys Gly Arg Gly Gly Trp
 2565 2570 2575
 Ser Tyr Tyr Cys Gly Gly Leu Lys Asn Val Arg Glu Val Lys Gly Leu
 2580 2585 2590
 70 Thr Lys Gly Gly Pro Gly His Glu Glu Pro Ile Pro Met Ser Thr Tyr
 2595 2600 2605
 Gly Trp Asn Leu Val Arg Leu Gln Ser Gly Val Asp Val Phe Phe Ile
 2610 2615 2620
 Pro Pro Glu Lys Cys Asp Thr Leu Leu Cys Asp Ile Gly Glu Ser Ser
 75 2625 2630 2635 2640
 Pro Asn Pro Thr Val Glu Ala Gly Arg Thr Leu Arg Val Leu Asn Leu

ES 2 554 254 T3

Val Glu Asn Trp 2645 Leu Asn Asn Asn Thr Gln Phe Cys Ile Lys Val Leu 2655
 Asn Pro Tyr Met Pro Ser Val Ile Glu Lys Met Glu Ala Leu Gln Arg 2670
 5 Lys Tyr Gly Gly Ala Leu Val Arg Asn Pro Leu Ser Arg Asn Ser Thr 2685
 His Glu Met Tyr Trp Val Ser Asn Ala Ser Gly Asn Ile Val Ser Ser 2700
 10 Val Asn Met Ile Ser Arg Met Leu Ile Asn Arg Phe Thr Met Arg Tyr 2715
 Lys Lys Ala Thr Tyr Glu Pro Asp Val Asp Leu Gly Ser Gly Thr Arg 2735
 Asn Ile Gly Ile Glu Ser Glu Ile Pro Asn Leu Asp Ile Ile Gly Lys 2750
 15 Arg Ile Glu Lys Ile Lys Gln Glu His Glu Thr Ser Trp His Tyr Asp 2765
 Gln Asp His Pro Tyr Lys Thr Trp Ala Tyr His Gly Ser Tyr Glu Thr 2780
 20 Lys Gln Thr Gly Ser Ala Ser Ser Met Val Asn Gly Val Val Arg Leu 2795
 Leu Thr Lys Pro Trp Asp Val Val Pro Met Val Thr Gln Met Ala Met 2815
 Thr Asp Thr Thr Pro Phe Gly Gln Arg Val Phe Lys Glu Lys Val 2830
 25 Asp Thr Arg Thr Gln Glu Pro Lys Glu Gly Thr Lys Lys Leu Met Lys 2845
 Ile Thr Ala Glu Trp Leu Trp Lys Glu Leu Gly Lys Lys Lys Thr Pro 2860
 30 Arg Met Cys Thr Arg Glu Glu Phe Thr Arg Lys Val Arg Ser Asn Ala 2875
 Ala Leu Gly Ala Ile Phe Thr Asp Glu Asn Lys Trp Lys Ser Ala Arg 2890
 35 Glu Ala Val Glu Asp Ser Arg Phe Trp Glu Leu Val Asp Lys Glu Arg 2905
 Asn Leu His Leu Glu Gly Lys Cys Glu Thr Cys Val Tyr Asn Met Met 2920
 Gly Lys Arg Glu Lys Lys Leu Gly Glu Phe Gly Lys Ala Lys Gly Ser 2935
 40 Arg Ala Ile Trp Tyr Met Trp Leu Gly Ala Arg Phe Leu Glu Phe Glu 2950
 Ala Leu Gly Phe Leu Asn Glu Asp His Trp Phe Ser Arg Glu Asn Ser 2965
 45 Leu Ser Gly Val Glu Gly Glu Gly Leu His Lys Leu Gly Tyr Ile Leu 2980
 Arg Asp Val Ser Lys Lys Glu Gly Gly Ala Met Tyr Ala Asp Asp Thr 3000
 Ala Gly Trp Asp Thr Arg Ile Thr Leu Glu Asp Leu Lys Asn Glu Glu 3015
 50 Met Val Thr Asn His Met Glu Gly Glu His Lys Lys Leu Ala Glu Ala 3030
 Ile Phe Lys Leu Thr Tyr Gln Asn Lys Val Val Arg Val Gln Arg Pro 3045
 Thr Pro Arg Gly Thr Val Met Asp Ile Ile Ser Arg Arg Asp Gln Arg 3060
 55 Gly Ser Gly Gln Val Gly Thr Tyr Gly Leu Asn Thr Phe Thr Asn Met 3075
 Glu Ala Gln Leu Ile Arg Gln Met Glu Gly Glu Gly Val Phe Lys Ser 3090
 60 Ile Gln His Leu Thr Ile Thr Glu Glu Ile Ala Val Gln Asn Trp Leu 3105
 Ala Arg Val Gly Arg Glu Arg Leu Ser Arg Met Ala Ile Ser Gly Asp 3115
 Asp Cys Val Val Lys Pro Leu Asp Asp Arg Phe Ala Ser Ala Leu Thr 3130
 65 Ala Leu Asn Asp Met Gly Lys Ile Arg Lys Asp Ile Gln Gln Trp Glu 3145
 Pro Ser Arg Gly Trp Asn Asp Trp Thr Gln Val Pro Phe Cys Ser His 3160
 70 His Phe His Glu Leu Ile Met Lys Asp Gly Arg Val Leu Val Val Pro 3175
 Cys Arg Asn Gln Asp Glu Leu Ile Gly Arg Ala Arg Ile Ser Gln Gly 3190
 Ala Gly Trp Ser Leu Arg Glu Thr Ala Cys Leu Gly Lys Ser Tyr Ala 3205
 75 Gln Met Trp Ser Leu Met Tyr Phe His Arg Arg Asp Leu Arg Leu Ala 3220

ES 2 554 254 T3

3250 3255 3260
 Ala Asn Ala Ile Cys Ser Ala Val Pro Ser His Trp Val Pro Thr Ser
 3265 3270 3275 3280
 Arg Thr Thr Trp Ser Ile His Ala Lys His Glu Trp Met Thr Thr Glu
 5 Asp Met Leu Thr Val Trp Asn Arg Val Trp Ile Gln Glu Asn Pro Trp
 3285 3290 3295
 Met Glu Asp Lys Thr Pro Val Glu Ser Trp Glu Glu Ile Pro Tyr Leu
 3300 3305 3310
 10 Gly Lys Arg Glu Asp Gln Trp Cys Gly Ser Leu Ile Gly Leu Thr Ser
 3315 3320 3325
 Arg Ala Thr Trp Ala Lys Asn Ile Gln Ala Ala Ile Asn Gln Val Arg
 3330 3335 3340 3345 3350 3355 3360
 Ser Leu Ile Gly Asn Glu Glu Tyr Thr Asp Tyr Met Pro Ser Met Lys
 15 Arg Phe Arg Arg Glu Glu Glu Glu Ala Gly Val Leu Trp
 3365 3370 3375 3380 3385

<210> SEQ ID NO: 11

20 <211> LONGITUD: 10723

<212> TIPO: ADN

<213> ORGANISMO: Secuencia artificial

<220> CARACTERÍSTICA:

25 <223> OTRA INFORMACIÓN: Descripción de la secuencia artificial:/Nota = construcción sintética

<220> CARACTERÍSTICA:

<221> NOMBRE/CLAVE: CDS

<222> LOCALIZACIÓN: (97)... (1072)

30

<400> SECUENCIA 11

agttgttagt ctacgtggac cgacaaagac agattctttg agggagctaa gctcaatgta 60
 35 gttctaacag tttttaatt agagagcaga tctctg atg aat aac caa cgg aaa 114
 Met Asn Asn Gln Arg Lys
 1 5
 40 aag gcg aaa aac acg cct ttc aat atg ctg aaa cgc gag aga aac cgc 162
 Lys Ala Lys Asn Thr Pro Phe Asn Met Leu Lys Arg Glu Arg Asn Arg
 10 15 20
 45 gtg tcg act gtg caa cag ctg aca aag aga ttc tca ctt gga atg ctg 210
 Val Ser Thr Val Gln Gln Leu Thr Lys Arg Phe Ser Leu Gly Met Leu
 25 30 35
 50 cag gga cga gga cca tta aaa ctg ttc atg gcc ctg gtg gcg ttc ctt 258
 Gln Gly Arg Gly Pro Leu Lys Leu Phe Met Ala Leu Val Ala Phe Leu
 40 45 50
 55 cgt ttc cta aca atc cca cca aca gca ggg ata ttg aag aga tgg gga 306
 Arg Phe Leu Thr Ile Pro Pro Thr Ala Gly Ile Leu Lys Arg Trp Gly
 55 60 65 70
 60 aca att aaa aaa tca aaa gct att aat gtt ttg aga ggg ttc agg aaa 354
 Thr Ile Lys Lys Ser Lys Ala Ile Asn Val Leu Arg Gly Phe Arg Lys
 75 80 85
 65 gag att gga agg atg ctg aac atc ttg aat agg aga cgc agc tct gca 402
 Glu Ile Gly Arg Met Leu Asn Ile Leu Asn Arg Arg Arg Ser Ser Ala
 90 95 100
 70 ggc atg atc att atg ctg att cca aca gtg atg gcg ttc cat tta acc 450
 Gly Met Ile Ile Met Leu Ile Pro Thr Val Met Ala Phe His Leu Thr
 105 110 115
 acg cgt gat ggc gaa ccc ctc atg ata gtg gca aaa cat gaa agg ggg 498
 Thr Arg Asp Gly Glu Pro Leu Met Ile Val Ala Lys His Glu Arg Gly
 120 125 130
 aga cct ctc ttg ttt aag aca aca gag ggg atc aac aaa tgc act ctc 546
 Arg Pro Leu Leu Phe Lys Thr Thr Glu Gly Ile Asn Lys Cys Thr Leu

ES 2 554 254 T3

	135				140					145					150		
5	att Ile	gcc Ala	atg Met	gac Asp	ttg Leu 155	ggg Gly	gaa Glu	atg Met	tgt Cys	gag Glu 160	gac Asp	act Thr	gtc Val	acg Thr	tat Tyr 165	aaa Lys	594
10	tgc Cys	ccc Pro	tta Leu	ctg Leu 170	gtc Val	aat Asn	acc Thr	gaa Glu	cct Pro 175	gaa Glu	gac Asp	att Ile	gat Asp	tgc Cys 180	tgg Trp	tgc Cys	642
15	aat Asn	ctc Leu	acg Thr 185	tct Ser	acc Thr	tgg Trp	gtc Val	atg Met 190	tat Tyr	ggg Gly	aca Thr	tgc Cys	acc Thr 195	cag Gln	agc Ser	gga Gly	690
20	gaa Glu 200	cgg Arg	aga Arg	cga Arg	gag Glu	aag Lys	cgc Arg 205	tca Ser	gta Val	gct Ala	tta Leu	aca Thr 210	cca Pro	cat His	tca Ser	gga Gly	738
25	atg Met 215	gga Gly	ttg Leu	gaa Glu	aca Thr	aga Arg 220	gct Ala	gag Glu	aca Thr	tgg Trp	atg Met 225	tca Ser	tcg Ser	gaa Glu	ggg Gly	gct Ala 230	786
30	tgg Trp	aag Lys	cat His	gct Ala	cag Gln 235	aga Arg	gta Val	gag Glu	agc Ser	tgg Trp 240	ata Ile	ctc Leu	aga Arg	aac Asn	cca Pro 245	gga Gly	834
35	ttc Phe	gcg Ala	ctc Leu	ttg Leu 250	gca Ala	gga Gly	ttt Phe	atg Met	gct Ala 255	tat Tyr	atg Met	att Ile	ggg Gly	caa Gln 260	aca Thr	gga Gly	882
40	atc Ile	cag Gln	cga Arg 265	act Thr	gtc Val	ttc Phe	ttt Phe	gtc Val 270	cta Leu	atg Met	atg Met	ctg Leu	gtc Val 275	gcc Ala	cca Pro	tcc Ser	930
45	tac Tyr	gga Gly 280	atg Met	cga Arg	tgc Cys	gta Val	gga Gly 285	gta Val	gga Gly	aac Asn	aga Arg	gac Asp 290	ttt Phe	gtg Val	gaa Glu	gga Gly	978
50	gtc Val 295	tca Ser	ggg Gly	gga Gly	gca Ala	tgg Trp 300	gtc Val	gat Asp	ctg Leu	gtg Val	cta Leu 305	gaa Glu	cat His	gga Gly	gga Gly	tgc Cys 310	1026
55	gtc Val 315	aca Thr	acc Thr	atg Met	gcc Ala 315	cag Gln	gga Gly	aaa Lys	cca Pro	acc Thr 320	ttg Leu	gat Asp	ttt Phe	gaa Glu	ctg Leu 325	act Thr	1074
60	aag Lys	aca Thr	aca Thr	gcc Ala 330	aag Lys	gaa Glu	gtg Val	gct Ala	ctg Leu 335	tta Leu	aga Arg	acc Thr	tat Tyr	tgc Cys 340	att Ile	gaa Glu	1122
65	gcc Ala	tca Ser	ata Ile 345	tca Ser	aac Asn	ata Ile	acc Thr	acg Thr 350	gca Ala	aca Thr	aga Arg	tgt Cys	cca Pro 355	acg Thr	caa Gln	gga Gly	1170
70	gag Glu 360	cct Pro	tat Tyr	cta Leu	aaa Lys	gag Glu	gaa Glu 365	caa Gln	gac Asp	caa Gln	cag Gln	tac Tyr 370	att Ile	tgc Cys	cgg Arg	aga Arg	1218
75	gat Asp 375	gtg Val	gta Val	gac Asp	aga Arg	ggg Gly 380	tgg Trp	ggc Gly	aat Asn	ggc Gly	tgt Cys 385	ggc Gly	ttg Leu	ttt Phe	gga Gly	aaa Lys 390	1266
80	gga Gly	gga Gly	ggt Val	gtg Val	aca Thr 395	tgt Cys	gca Ala	aag Lys	ttt Phe	tca Ser 400	tgt Cys	tcg Ser	ggg Gly	aag Lys	ata Ile 405	aca Thr	1314
85	ggc Gly	aat Asn	ttg Leu	gtc Val 410	caa Gln	att Ile	gag Glu	aac Asn	ctt Leu 415	gaa Glu	tac Tyr	aca Thr	gtg Val 420	ggt Val 420	gta Val	aca Thr	1362
90	gtc Val	cac His	aat Asn 425	gga Gly	gac Asp	acc Thr	cat His	gca Ala 430	gta Val	gga Gly	aat Asn	gac Asp	acg Thr 435	tcc Ser	aat Asn	cat His	1410

ES 2 554 254 T3

	gga	gtt	aca	gcc	acg	ata	act	ccc	agg	tca	cca	tcg	gtg	gaa	gtc	aaa	1458
	Gly	Val	Thr	Ala	Thr	Ile	Thr	Pro	Arg	Ser	Pro	Ser	Val	Glu	Val	Lys	
		440					445					450					
5	ttg	ccg	gac	tat	gga	gaa	cta	aca	ctc	gat	tgt	gaa	ccc	agg	tct	gga	1506
	Leu	Pro	Asp	Tyr	Gly	Glu	Leu	Thr	Leu	Asp	Cys	Glu	Pro	Arg	Ser	Gly	
	455				460					465						470	
10	att	gac	ttt	aat	gag	atg	att	ctg	atg	aaa	atg	aaa	aag	aaa	aca	tgg	1554
	Ile	Asp	Phe	Asn	Glu	Met	Ile	Leu	Met	Lys	Met	Lys	Lys	Lys	Thr	Trp	
					475					480					485		
15	ctt	gtg	cat	aag	caa	tgg	ttt	ttg	gat	cta	cct	cta	cca	tgg	aca	gca	1602
	Leu	Val	His	Lys	Gln	Trp	Phe	Leu	Asp	Leu	Pro	Leu	Pro	Trp	Thr	Ala	
				490					495					500			
20	gga	gca	gac	aca	tca	gag	gtt	cac	tgg	aat	tac	aaa	gag	aga	atg	gtg	1650
	Gly	Ala	Asp	Thr	Ser	Glu	Val	His	Trp	Asn	Tyr	Lys	Glu	Arg	Met	Val	
			505					510					515				
25	aca	ttt	aag	gtt	cct	cat	gcc	aag	aga	cag	gat	gtg	aca	gtg	ctg	gga	1698
	Thr	Phe	Lys	Val	Pro	His	Ala	Lys	Arg	Gln	Asp	Val	Thr	Val	Leu	Gly	
		520					525					530					
30	tct	cag	gaa	gga	gcc	atg	cat	tct	gcc	ctc	gct	gga	gcc	aca	gaa	gtg	1746
	Ser	Gln	Glu	Gly	Ala	Met	His	Ser	Ala	Leu	Ala	Gly	Ala	Thr	Glu	Val	
	535				540						545					550	
35	gac	tcc	ggt	gat	gga	aat	cac	atg	ttt	gca	gga	cat	ctc	aag	tgc	aaa	1794
	Asp	Ser	Gly	Asp	Gly	Asn	His	Met	Phe	Ala	Gly	His	Leu	Lys	Cys	Lys	
					555					560					565		
40	gtc	cgt	atg	gag	aaa	ttg	aga	atc	aag	gga	atg	tca	tac	acg	atg	tgt	1842
	Val	Arg	Met	Glu	Lys	Leu	Arg	Ile	Lys	Gly	Met	Ser	Tyr	Thr	Met	Cys	
				570					575					580			
45	tca	gga	aag	ttc	tca	att	gac	aaa	gag	atg	gca	gaa	aca	cag	cat	ggg	1890
	Ser	Gly	Lys	Phe	Ser	Ile	Asp	Lys	Glu	Met	Ala	Glu	Thr	Gln	His	Gly	
			585				590						595				
50	aca	aca	gtg	gtg	aaa	gtc	aag	tat	gaa	ggt	gct	gga	gct	ccg	tgt	aaa	1938
	Thr	Thr	Val	Val	Lys	Val	Lys	Tyr	Glu	Gly	Ala	Gly	Ala	Pro	Cys	Lys	
		600					605					610					
55	gtc	ccc	ata	gag	ata	aga	gat	gtg	aac	aag	gaa	aaa	gtg	gtt	ggg	cgt	1986
	Val	Pro	Ile	Glu	Ile	Arg	Asp	Val	Asn	Lys	Glu	Lys	Val	Val	Gly	Arg	
	615				620						625					630	
60	atc	atc	tca	tcc	acc	cct	ttg	gct	gag	aat	acc	aac	agt	gta	acc	aac	2034
	Ile	Ile	Ser	Ser	Thr	Pro	Leu	Ala	Glu	Asn	Thr	Asn	Ser	Val	Thr	Asn	
					635					640					645		
65	ata	gag	tta	gaa	ccc	ccc	ttt	ggg	gac	agc	tac	ata	gtg	ata	ggt	gtt	2082
	Ile	Glu	Leu	Glu	Pro	Pro	Phe	Gly	Asp	Ser	Tyr	Ile	Val	Ile	Gly	Val	
				650					655				660				
70	gga	aac	agt	gca	tta	aca	ctc	cat	tgg	ttc	agg	aaa	ggg	agt	tcc	att	2130
	Gly	Asn	Ser	Ala	Leu	Thr	Leu	His	Trp	Phe	Arg	Lys	Gly	Ser	Ser	Ile	
			665					670					675				
75	ggc	aag	atg	ttt	gag	tcc	aca	tac	aga	ggt	gca	aaa	cga	atg	gcc	att	2178
	Gly	Lys	Met	Phe	Glu	Ser	Thr	Tyr	Arg	Gly	Ala	Lys	Arg	Met	Ala	Ile	
		680					685					690					
80	cta	ggt	gaa	aca	gct	tgg	gat	ttt	ggt	tcc	ggt	ggt	gga	ctg	ttc	aca	2226
	Leu	Gly	Glu	Thr	Ala	Trp	Asp	Phe	Gly	Ser	Val	Gly	Gly	Leu	Phe	Thr	
	695				700						705					710	
85	tca	ttg	gga	aag	gct	gtg	cac	cag	ggt	ttt	gga	agt	gtg	tat	aca	acc	2274
	Ser	Leu	Gly	Lys	Ala	Val	His	Gln	Val	Phe	Gly	Ser	Val	Tyr	Thr	Thr	
					715					720					725		
90	ctg	ttt	gga	gga	gtc	tca	tgg	atg	att	aga	atc	cta	att	ggg	ttc	cta	2322
	Leu	Phe	Gly	Gly	Val	Ser	Trp	Met	Ile	Arg	Ile	Leu	Ile	Gly	Phe	Leu	
				730					735					740			

ES 2 554 254 T3

	gtg	ttg	tgg	att	ggc	acg	aac	tca	agg	aac	act	tca	atg	gct	atg	acg	2370
	Val	Leu	Trp	Ile	Gly	Thr	Asn	Ser	Arg	Asn	Thr	Ser	Met	Ala	Met	Thr	
			745					750					755				
5	tgc	ata	gct	gcc	ggc	att	gtg	aca	ctg	tat	ttg	gga	gtc	atg	gtg	cag	2418
	Cys	Ile	Ala	Ala	Gly	Ile	Val	Thr	Leu	Tyr	Leu	Gly	Val	Met	Val	Gln	
		760					765					770					
10	gcc	gat	agt	ggg	tgc	ggt	gtg	agc	tgg	aaa	aac	aaa	gaa	ctg	aaa	tgt	2466
	Ala	Asp	Ser	Gly	Cys	Val	Val	Ser	Trp	Lys	Asn	Lys	Glu	Leu	Lys	Cys	
						780					785					790	
15	ggc	agt	ggg	att	ttc	atc	aca	gac	aac	gtg	cac	aca	tgg	aca	gaa	caa	2514
	Gly	Ser	Gly	Ile	Phe	Ile	Thr	Asp	Asn	Val	His	Thr	Trp	Thr	Glu	Gln	
					795					800					805		
20	tac	aag	ttc	caa	cca	gaa	tcc	cct	tca	aaa	cta	gct	tca	gct	atc	cag	2562
	Tyr	Lys	Phe	Gln	Pro	Glu	Ser	Pro	Ser	Lys	Leu	Ala	Ser	Ala	Ile	Gln	
				810					815					820			
25	aaa	gcc	cat	gaa	gag	gac	att	tgt	gga	atc	cgc	tca	gta	aca	aga	ctg	2610
	Lys	Ala	His	Glu	Glu	Asp	Ile	Cys	Gly	Ile	Arg	Ser	Val	Thr	Arg	Leu	
			825					830					835				
30	gag	aat	ctg	atg	tgg	aaa	caa	ata	aca	cca	gaa	ttg	aat	cac	att	cta	2658
	Glu	Asn	Leu	Met	Trp	Lys	Gln	Ile	Thr	Pro	Glu	Leu	Asn	His	Ile	Leu	
		840					845					850					
35	tca	gaa	aat	gag	gtg	aag	tta	act	att	atg	aca	gga	gac	atc	aaa	gga	2706
	Ser	Glu	Asn	Glu	Val	Lys	Leu	Thr	Ile	Met	Thr	Gly	Asp	Ile	Lys	Gly	
						860					865					870	
40	atc	atg	cag	gca	gga	aaa	cga	tct	ctg	cgg	cct	cag	ccc	act	gag	ctg	2754
	Ile	Met	Gln	Ala	Gly	Lys	Arg	Ser	Leu	Arg	Pro	Gln	Pro	Thr	Glu	Leu	
					875					880					885		
45	aag	tat	tca	tgg	aaa	aca	tgg	ggc	aaa	gca	aaa	atg	ctc	tct	aca	gag	2802
	Lys	Tyr	Ser	Trp	Lys	Thr	Trp	Gly	Lys	Ala	Lys	Met	Leu	Ser	Thr	Glu	
				890					895					900			
50	tct	cat	aac	cag	acc	ttt	ctc	att	gat	ggc	ccc	gaa	aca	gca	gaa	tgc	2850
	Ser	His	Asn	Gln	Thr	Phe	Leu	Ile	Asp	Gly	Pro	Glu	Thr	Ala	Glu	Cys	
			905					910					915				
55	ccc	aac	aca	aat	aga	gct	tgg	aat	tcg	ttg	gaa	ggt	gaa	gac	tat	ggc	2898
	Pro	Asn	Thr	Asn	Arg	Ala	Trp	Asn	Ser	Leu	Glu	Val	Glu	Asp	Tyr	Gly	
		920					925					930					
60	ttt	gga	gta	ttc	acc	acc	aat	ata	tgg	cta	aaa	ttg	aaa	gaa	aaa	cag	2946
	Phe	Gly	Val	Phe	Thr	Thr	Asn	Ile	Trp	Leu	Lys	Leu	Lys	Glu	Lys	Gln	
						940					945					950	
65	gat	gta	ttc	tgc	gac	tca	aaa	ctc	atg	tca	gcg	gcc	ata	aaa	gac	aac	2994
	Asp	Val	Phe	Cys	Asp	Ser	Lys	Leu	Met	Ser	Ala	Ala	Ile	Lys	Asp	Asn	
					955					960					965		
70	aga	gcc	gtc	cat	gcc	gat	atg	ggt	tat	tgg	ata	gaa	agt	gca	ctc	aat	3042
	Arg	Ala	Val	His	Ala	Asp	Met	Gly	Tyr	Trp	Ile	Glu	Ser	Ala	Leu	Asn	
				970					975					980			
75	gac	aca	tgg	aag	ata	gag	aaa	gcc	tct	ttc	att	gaa	ggt	aaa	aac	tgc	3090
	Asp	Thr	Trp	Lys	Ile	Glu	Lys	Ala	Ser	Phe	Ile	Glu	Val	Lys	Asn	Cys	
			985					990					995				
80	cac	tgg	cca	aaa	tca	cac	acc	ctc	tgg	agc	aat	gga	gtg	cta	gaa	agt	3138
	His	Trp	Pro	Lys	Ser	His	Thr	Leu	Trp	Ser	Asn	Gly	Val	Leu	Glu	Ser	
			1000				1005					1010					
85	gag	atg	ata	att	cca	aag	aat	ctc	gct	gga	cca	gtg	tct	caa	cac	aac	3186
	Glu	Met	Ile	Ile	Pro	Lys	Asn	Leu	Ala	Gly	Pro	Val	Ser	Gln	His	Asn	
						1020					1025					1030	
90	tat	aga	cca	ggc	tac	cat	aca	caa	ata	aca	gga	cca	tgg	cat	cta	ggt	3234
	Tyr	Arg	Pro	Gly	Tyr	His	Thr	Gln	Ile	Thr	Gly	Pro	Trp	His	Leu	Gly	

ES 2 554 254 T3

	1035	1040	1045	
5	aag ctt gag atg gac ttt gat ttc tgt gat gga aca aca gtg gta gtg Lys Leu Glu Met Asp Phe Asp Phe Cys Asp Gly Thr Thr Val Val Val 1050 1055 1060			3282
10	act gag gac tgc gga aat aga gga ccc tct ttg aga aca acc act gcc Thr Glu Asp Cys Gly Asn Arg Gly Pro Ser Leu Arg Thr Thr Thr Ala 1065 1070			3330
15	tct gga aaa ctc ata aca gaa tgg tgc tgc cga tct tgc aca tta cca Ser Gly Lys Leu Ile Thr Glu Trp Cys Cys Arg Ser Cys Thr Leu Pro 1080 1085 1090			3378
20	ccg cta aga tac aga ggt gag gat ggg tgc tgg tac ggg atg gaa atc Pro Leu Arg Tyr Arg Gly Glu Asp Gly Cys Trp Tyr Gly Met Glu Ile 1095 1100 1105 1110			3426
25	aga cca ttg aag gag aaa gaa gag aat ttg gtc aac tcc ttg gtc aca Arg Pro Leu Lys Glu Lys Glu Glu Asn Leu Val Asn Ser Leu Val Thr 1115 1120 1125			3474
30	gct gga cat ggg cag gtc gac aac ttt tca cta gga gtc ttg gga atg Ala Gly His Gly Gln Val Asp Asn Phe Ser Leu Gly Val Leu Gly Met 1130 1135 1140			3522
35	gca ttg ttc ctg gag gaa atg ctt agg acc cga gta gga acg aaa cat Ala Leu Phe Leu Glu Glu Met Leu Arg Thr Arg Val Gly Thr Lys His 1145 1150 1155			3570
40	gca ata cta cta gtt gca gtt tct ttt gtg aca ttg atc aca ggg aac Ala Ile Leu Leu Val Val Ala Val Ser Phe Val Thr Leu Ile Thr Gly Asn 1160 1165 1170			3618
45	atg tcc ttt aga gac ctg gga aga gtg atg gtt atg gta ggc gcc act Met Ser Phe Arg Asp Leu Gly Arg Val Met Val Met Val Gly Ala Thr 1175 1180 1185 1190			3666
50	atg acg gat gac ata ggt atg ggc gtg act tat ctt gcc cta cta gca Met Thr Asp Asp Ile Gly Met Gly Val Thr Tyr Leu Ala Leu Leu Ala 1195 1200 1205			3714
55	gcc ttc aaa gtc aga cca act ttt gca gct gga cta ctc ttg aga aag Ala Phe Lys Val Arg Pro Thr Phe Ala Ala Gly Leu Leu Leu Arg Lys 1210 1215 1220			3762
60	ctg acc tcc aag gaa ttg atg atg act act ata gga att gta ctc ctc Leu Thr Ser Lys Glu Leu Met Met Thr Thr Ile Gly Ile Val Leu Leu 1225 1230 1235			3810
65	tcc cag agc acc ata cca gag acc att ctt gag ttg act gat gcg tta Ser Gln Ser Thr Ile Pro Glu Thr Ile Leu Glu Leu Thr Asp Ala Leu 1240 1245 1250			3858
70	gcc tta ggc atg atg gtc ctc aaa atg gtg aga aat atg gaa aag tat Ala Leu Gly Met Met Val Leu Lys Met Val Arg Asn Met Glu Lys Tyr 1255 1260 1265 1270			3906
75	caa ttg gca gtg act atc atg gct atc ttg tgc gtc cca aac gca gtg Gln Leu Ala Val Thr Ile Met Ala Ile Leu Cys Val Pro Asn Ala Val 1275 1280 1285			3954
80	ata tta caa aac gca tgg aaa gtg agt tgc aca ata ttg gca gtg gtg Ile Leu Gln Asn Ala Trp Lys Val Ser Cys Thr Ile Leu Ala Val Val 1290 1295 1300			4002
85	tcc gtt tcc cca ctg ttc tta aca tcc tca cag caa aaa aca gat tgg Ser Val Ser Pro Leu Phe Leu Thr Ser Ser Gln Gln Lys Thr Asp Trp 1305 1310 1315			4050
90	ata cca tta gca ttg acg atc aaa ggt ctc aat cca aca gct att ttt Ile Pro Leu Ala Leu Thr Ile Lys Gly Leu Asn Pro Thr Ala Ile Phe 1320 1325 1330			4098

ES 2 554 254 T3

	cta	aca	acc	ctc	tca	aga	acc	agc	aag	aaa	agg	agc	tgg	cca	tta	aat	4146
	Leu	Thr	Thr	Leu	Ser	Arg	Thr	Ser	Lys	Lys	Arg	Ser	Trp	Pro	Leu	Asn	
	1335					1340					1345					1350	
5	gag	gct	atc	atg	gca	gtc	ggg	atg	gtg	agc	att	tta	gcc	agt	tct	ctc	4194
	Glu	Ala	Ile	Met	Ala	Val	Gly	Met	Val	Ser	Ile	Leu	Ala	Ser	Ser	Leu	
					1355					1360					1365		
10	cta	aaa	aat	gat	att	ccc	atg	aca	gga	cca	tta	gtg	gct	gga	ggg	ctc	4242
	Leu	Lys	Asn	Asp	Ile	Pro	Met	Thr	Gly	Pro	Leu	Val	Ala	Gly	Gly	Leu	
				1370					1375					1380			
15	ctc	act	gtg	tgc	tac	gtg	ctc	act	gga	cga	tcg	gcc	gat	ttg	gaa	ctg	4290
	Leu	Thr	Val	Cys	Tyr	Val	Leu	Thr	Gly	Arg	Ser	Ala	Asp	Leu	Glu	Leu	
			1385					1390					1395				
20	gag	aga	gca	gcc	gat	gtc	aaa	tgg	gaa	gac	cag	gca	gag	ata	tca	gga	4338
	Glu	Arg	Ala	Ala	Asp	Val	Lys	Trp	Glu	Asp	Gln	Ala	Glu	Ile	Ser	Gly	
		1400					1405					1410					
25	ata	aaa	aat	gaa	gag	gaa	gaa	caa	aca	ctg	acc	ata	ctc	att	aga	aca	4434
	Ile	Lys	Asn	Glu	Glu	Glu	Glu	Gln	Thr	Leu	Thr	Ile	Leu	Ile	Arg	Thr	
					1435					1440					1445		
30	gga	ttg	ctg	gtg	atc	tca	gga	ctt	ttt	cct	gta	tca	ata	cca	atc	acg	4482
	Gly	Leu	Leu	Val	Ile	Ser	Gly	Leu	Phe	Pro	Val	Ser	Ile	Pro	Ile	Thr	
				1450					1455					1460			
35	gca	gca	gca	tgg	tac	ctg	tgg	gaa	gtg	aag	aaa	caa	cgg	gcc	gga	gta	4530
	Ala	Ala	Ala	Trp	Tyr	Leu	Trp	Glu	Val	Lys	Lys	Gln	Arg	Ala	Gly	Val	
				1465				1470					1475				
40	ttg	tgg	gat	ggt	cct	tca	ccc	cca	ccc	atg	gga	aag	gct	gaa	ctg	gaa	4578
	Leu	Trp	Asp	Val	Pro	Ser	Pro	Pro	Pro	Met	Gly	Lys	Ala	Glu	Leu	Glu	
		1480					1485					1490					
45	gat	gga	gcc	tat	aga	att	aag	caa	aaa	ggg	att	ctt	gga	tat	tcc	cag	4626
	Asp	Gly	Ala	Tyr	Arg	Ile	Lys	Gln	Lys	Gly	Ile	Leu	Gly	Tyr	Ser	Gln	
						1500					1505					1510	
50	atc	gga	gcc	gga	ggt	tac	aaa	gaa	gga	aca	ttc	cat	aca	atg	tgg	cat	4674
	Ile	Gly	Ala	Gly	Val	Tyr	Lys	Glu	Gly	Thr	Phe	His	Thr	Met	Trp	His	
					1515					1520					1525		
55	gtc	aca	cgt	ggc	gct	ggt	cta	atg	cat	aaa	gga	aag	agg	att	gaa	cca	4722
	Val	Thr	Arg	Gly	Ala	Val	Leu	Met	His	Lys	Gly	Lys	Arg	Ile	Glu	Pro	
				1530					1535					1540			
60	tca	tgg	gcg	gac	gtc	aag	aaa	gac	cta	ata	tca	tat	gga	gga	ggc	tgg	4770
	Ser	Trp	Ala	Asp	Val	Lys	Lys	Asp	Leu	Ile	Ser	Tyr	Gly	Gly	Gly	Trp	
			1545					1550					1555				
65	aag	tta	gaa	gga	gaa	tgg	aag	gaa	gga	gaa	gaa	gtc	cag	gta	ttg	gca	4818
	Lys	Leu	Glu	Gly	Glu	Trp	Lys	Glu	Gly	Glu	Glu	Val	Gln	Val	Leu	Ala	
		1560					1565					1570					
70	ctg	gag	cct	gga	aaa	aat	cca	aga	gcc	gtc	caa	acg	aaa	cct	ggt	ctt	4866
	Leu	Glu	Pro	Gly	Lys	Asn	Pro	Arg	Ala	Val	Gln	Thr	Lys	Pro	Gly	Leu	
						1580					1585					1590	
75	ttc	aaa	acc	aac	gcc	gga	aca	ata	ggg	gct	gta	tct	ctg	gac	ttt	tct	4914
	Phe	Lys	Thr	Asn	Ala	Gly	Thr	Ile	Gly	Ala	Val	Ser	Leu	Asp	Phe	Ser	
					1595					1600					1605		
80	cct	gga	acg	tca	gga	tct	cca	att	atc	gac	aaa	aaa	gga	aaa	ggt	gtg	4962
	Pro	Gly	Thr	Ser	Gly	Ser	Pro	Ile	Ile	Asp	Lys	Lys	Gly	Lys	Val	Val	
				1610					1615					1620			
85	ggt	ctt	tat	ggt	aat	ggt	ggt	gta	aca	agg	agt	gga	gca	tat	gtg	agt	5010
	Gly	Leu	Tyr	Gly	Asn	Gly	Val	Val	Thr	Arg	Ser	Gly	Ala	Tyr	Val	Ser	
			1625				1630						1635				

ES 2 554 254 T3

gct ata gcc cag act gaa aaa agc att gaa gac aac cca gag atc gaa 5058
 Ala Ile Ala Gln Thr Glu Lys Ser Ile Glu Asp Asn Pro Glu Ile Glu
 1640 1645 1650

5 gat gac att ttc cga aag aga aga ctg acc atc atg gac ctc cac cca 5106
 Asp Asp Ile Phe Arg Lys Arg Arg Leu Thr Ile Met Asp Leu His Pro
 1655 1660 1665 1670

10 gga gcg gga aag acg aag aga tac ctt ccg gcc ata gtc aga gaa gct 5154
 Gly Ala Gly Lys Thr Lys Arg Tyr Leu Pro Ala Ile Val Arg Glu Ala
 1675 1680 1685

15 ata aaa cgg ggt ttg aga aca tta atc ttg gcc ccc act aga gtt gtg 5202
 Ile Lys Arg Gly Leu Arg Thr Leu Ile Leu Ala Pro Thr Arg Val Val
 1690 1695 1700

20 gca gct gaa atg gag gaa gcc ctt aga gga ctt cca ata aga tac cag 5250
 Ala Ala Glu Met Glu Glu Ala Leu Arg Gly Leu Pro Ile Arg Tyr Gln
 1705 1710 1715

25 acc cca gcc atc aga gct gtg cac acc ggg cgg gag att gtg gac cta 5298
 Thr Pro Ala Ile Arg Ala Val His Thr Gly Arg Glu Ile Val Asp Leu
 1720 1725 1730

30 atg tgt cat gcc aca ttt acc atg agg ctg cta tca cca gtt aga gtg 5346
 Met Cys His Ala Thr Phe Thr Met Arg Leu Leu Ser Pro Val Arg Val
 1735 1740 1745 1750

35 cca aac tac aac ctg att atc atg gac gaa gcc cat ttc aca gac cca 5394
 Pro Asn Tyr Asn Leu Ile Ile Met Asp Glu Ala His Phe Thr Asp Pro
 1755 1760 1765

40 gag gca gct ggg att ttt atg aca gcc act ccc ccg gga agc aga gac 5490
 Glu Ala Ala Gly Ile Phe Met Thr Ala Thr Pro Pro Gly Ser Arg Asp
 1785 1790 1795

45 cca ttt cct cag agc aat gca cca atc ata gat gaa gaa aga gaa atc 5538
 Pro Phe Pro Gln Ser Asn Ala Pro Ile Ile Asp Glu Glu Arg Glu Ile
 1800 1805 1810

50 cct gaa cgc tcg tgg aat tcc gga cat gaa tgg gtc acg gat ttt aaa 5586
 Pro Glu Arg Ser Trp Asn Ser Gly His Glu Trp Val Thr Asp Phe Lys
 1815 1820 1825 1830

55 ggg aag act gtt tgg ttc gtt cca agt ata aaa gca gga aat gat ata 5634
 Gly Lys Thr Val Trp Phe Val Pro Ser Ile Lys Ala Gly Asn Asp Ile
 1835 1840 1845

60 gca gct tgc ctg agg aaa aat gga aag aaa gtg ata caa ctc agt agg 5682
 Ala Ala Cys Leu Arg Lys Asn Gly Lys Lys Val Ile Gln Leu Ser Arg
 1850 1855 1860

65 aag acc ttt gat tct gag tat gtc aag act aga acc aat gat tgg gac 5730
 Lys Thr Phe Asp Ser Glu Tyr Val Lys Thr Arg Thr Asn Asp Trp Asp
 1865 1870 1875

70 ttc gtg gtt aca act gac att tca gaa atg ggt gcc aat ttc aag gct 5778
 Phe Val Val Thr Thr Asp Ile Ser Glu Met Gly Ala Asn Phe Lys Ala
 1880 1885 1890

75 gag agg gtt ata gac ccc aga cgc tgc atg aaa cca gtc ata cta aca 5826
 Glu Arg Val Ile Asp Pro Arg Arg Cys Met Lys Pro Val Ile Leu Thr
 1895 1900 1905 1910

gat ggt gaa gag cgg gtg att ctg gca gga cct atg cca gtg acc cac 5874
 Asp Gly Glu Glu Arg Val Ile Leu Ala Gly Pro Met Pro Val Thr His
 1915 1920 1925

75 tct agt gca gca caa aga aga ggg aga ata gga aga aat cca aaa aat 5922
 Ser Ser Ala Ala Gln Arg Arg Gly Arg Ile Gly Arg Asn Pro Lys Asn

ES 2 554 254 T3

	1930	1935	1940														
5	gag Glu	aat Asn	gac Asp 1945	cag Gln	tac Tyr	ata Ile	tac Tyr	atg Met 1950	ggg Gly	gaa Glu	cct Pro	ctg Leu	gaa Glu 1955	aat Asn	gat Asp	gaa Glu	5970
10	gac Asp	tgt Cys 1960	gca Ala	cac His	tgg Trp	aaa Lys	gaa Glu 1965	gct Ala	aaa Lys	atg Met	ctc Leu	cta Leu 1970	gat Asp	aac Asn	atc Ile	aac Asn	6018
15	acg Thr 1975	cca Pro	gaa Glu	gga Gly	atc Ile 1980	att Ile 1980	cct Pro	agc Ser	atg Met	ttc Phe	gaa Glu 1985	cca Pro	gag Glu	cgt Arg	gaa Glu	aag Lys 1990	6066
20	gtg Val	gat Asp	gcc Ala	att Ile 1995	gat Asp 1995	ggc Gly	gaa Glu	tac Tyr	cgc Arg	ttg Leu 2000	aga Arg	gga Gly	gaa Glu	gca Ala	agg Arg 2005	aaa Lys	6114
25	acc Thr	ttt Phe	gta Val 2010	gac Asp 2010	tta Leu	atg Met	aga Arg	aga Arg	gga Gly 2015	gac Asp	cta Leu	cca Pro	gtc Val 2020	tgg Trp 2020	ttg Leu	gcc Ala	6162
30	tac Tyr	aga Arg 2025	gtg Val 2025	gca Ala	gct Ala	gaa Glu	ggc Gly	atc Ile 2030	aac Asn	tac Tyr	gca Ala	gac Asp	aga Arg 2035	agg Arg	tgg Trp	tgt Cys	6210
35	ttt Phe 2040	gat Asp	gga Gly	gtc Val	aag Lys	aac Asn	aac Asn 2045	caa Gln	atc Ile	cta Leu	gaa Glu	gaa Glu 2050	aac Asn	gtg Val	gaa Glu	gtt Val	6258
40	gaa Glu 2055	atc Ile	tgg Trp	aca Thr	aaa Lys	gaa Glu 2060	ggg Gly	gaa Glu	agg Arg	aag Lys	aaa Lys 2065	ttg Leu	aaa Lys	ccc Pro	aga Arg	tgg Trp 2070	6306
45	ttg Leu	gat Asp	gct Ala	agg Arg 2075	atc Ile 2075	tat Tyr	tct Ser	gac Asp	cca Pro	ctg Leu 2080	gcg Ala	cta Leu	aaa Lys	gaa Glu	ttt Phe 2085	aag Lys	6354
50	gaa Glu 2090	ttt Phe	gca Ala 2090	gcc Ala	gga Gly	aga Arg	aag Lys	tct Ser	ctg Leu 2095	acc Leu	ctg Leu	aac Asn	cta Leu	atc Ile 2100	aca Thr	gaa Glu	6402
55	atg Met	ggt Gly	agg Arg 2105	ctc Leu	cca Pro	acc Thr	ttc Phe	atg Met 2110	act Thr	cag Gln	aag Lys	gca Ala	aga Arg 2115	gac Asp	gca Ala	ctg Leu	6450
60	gac Asp	aac Asn 2120	tta Leu	gca Ala	gtg Val	ctg Leu	cac His 2125	acg Thr	gct Ala	gag Glu	gca Ala	ggt Gly 2130	gga Gly	agg Arg	gcg Ala	tac Tyr	6498
65	aac Asn 2135	cat His	gct Ala	ctc Leu	agt Ser	gaa Glu 2140	ctg Leu	ccg Pro	gag Glu	acc Thr	ctg Leu 2145	gag Glu	aca Thr	ttg Leu	ctt Leu	tta Leu 2150	6546
70	ctg Leu	aca Thr	ctt Leu	ctg Leu	gct Ala 2155	aca Thr	gtc Val	acg Thr	gga Gly	ggg Gly 2160	atc Ile	ttt Phe	tta Leu	ttc Phe	ttg Leu 2165	atg Met	6594
75	agc Ser	gca Ala	agg Arg	ggc Gly 2170	ata Ile	ggg Gly	aag Lys	atg Met	acc Thr 2175	ctg Leu	gga Gly	atg Met	tgc Cys	tgc Cys	ata Ile	atc Ile	6642
80	acg Thr	gct Ala	agc Ser 2185	atc Ile	ctc Leu	cta Leu	tgg Trp	tac Tyr 2190	gca Ala	caa Gln	ata Ile	cag Gln	cca Pro 2195	cac His	tgg Trp	ata Ile	6690
85	gca Ala 2200	gct Ala	tca Ser	ata Ile	ata Ile	ctg Leu	gag Glu 2205	ttt Phe	ttt Phe	ctc Leu	ata Ile	gtt Val 2210	ttg Leu	ctt Leu	att Ile	cca Pro	6738
90	gaa Glu 2215	cct Pro	gaa Glu	aaa Lys	cag Gln 2220	aga Arg	aca Thr	ccc Pro	caa Gln	gac Asp	aac Asn 2225	caa Gln	ctg Leu	acc Thr	tac Tyr	gtt Val 2230	6786

ES 2 554 254 T3

	gtc	ata	gcc	atc	ctc	aca	gtg	gtg	gcc	gca	acc	atg	gca	aac	gag	atg	6834
	Val	Ile	Ala	Ile	Leu	Thr	Val	Val	Ala	Ala	Thr	Met	Ala	Asn	Glu	Met	
					2235					2240					2245		
5	ggg	ttc	cta	gaa	aaa	acg	aag	aaa	gat	ctc	gga	ttg	gga	agc	att	gca	6882
	Gly	Phe	Leu	Glu	Lys	Thr	Lys	Lys	Asp	Leu	Gly	Leu	Gly	Ser	Ile	Ala	
				2250					2255					2260			
10	acc	cag	caa	ccc	gag	agc	aac	atc	ctg	gac	ata	gat	cta	cgt	cct	gca	6930
	Thr	Gln	Gln	Pro	Glu	Ser	Asn	Ile	Leu	Asp	Ile	Asp	Leu	Arg	Pro	Ala	
				2265				2270					2275				
15	tca	gca	tgg	acg	ctg	tat	gcc	gtg	gcc	aca	aca	ttt	ggt	aca	cca	atg	6978
	Ser	Ala	Trp	Thr	Leu	Tyr	Ala	Val	Ala	Thr	Thr	Phe	Val	Thr	Pro	Met	
		2280					2285					2290					
20	ttg	aga	cat	agc	att	gaa	aat	tcc	tca	gtg	aat	gtg	tcc	cta	aca	gct	7026
	Leu	Arg	His	Ser	Ile	Glu	Asn	Ser	Ser	Val	Asn	Val	Ser	Leu	Thr	Ala	
		2295				2300					2305					2310	
	ata	gcc	aac	caa	gcc	aca	gtg	tta	atg	ggg	ctc	ggg	aaa	gga	tgg	cca	7074
	Ile	Ala	Asn	Gln	Ala	Thr	Val	Leu	Met	Gly	Leu	Gly	Lys	Gly	Trp	Pro	
					2315					2320					2325		
25	ttg	tca	aag	atg	gac	atc	gga	ggt	ccc	ctt	ctc	gcc	att	gga	tgc	tac	7122
	Leu	Ser	Lys	Met	Asp	Ile	Gly	Val	Pro	Leu	Leu	Ala	Ile	Gly	Cys	Tyr	
				2330					2335					2340			
30	tca	caa	gtc	aac	ccc	ata	act	ctc	aca	gca	gct	ctt	ttc	tta	ttg	gta	7170
	Ser	Gln	Val	Asn	Pro	Ile	Thr	Leu	Thr	Ala	Ala	Leu	Phe	Leu	Leu	Val	
			2345					2350					2355				
35	gca	cat	tat	gcc	atc	ata	ggg	cca	gga	ctc	caa	gca	aaa	gca	acc	aga	7218
	Ala	His	Tyr	Ala	Ile	Ile	Gly	Pro	Gly	Leu	Gln	Ala	Lys	Ala	Thr	Arg	
		2360					2365					2370					
40	gaa	gct	cag	aaa	aga	gca	gcg	gcg	ggc	atc	atg	aaa	aac	cca	act	gtc	7266
	Glu	Ala	Gln	Lys	Arg	Ala	Ala	Ala	Gly	Ile	Met	Lys	Asn	Pro	Thr	Val	
		2375				2380					2385					2390	
	gat	gga	ata	aca	gtg	att	gac	cta	gat	cca	ata	cct	tat	gat	cca	aag	7314
	Asp	Gly	Ile	Thr	Val	Ile	Asp	Leu	Asp	Pro	Ile	Pro	Tyr	Asp	Pro	Lys	
					2395					2400					2405		
45	ttt	gaa	aag	cag	ttg	gga	caa	gta	atg	ctc	cta	gtc	ctc	tgc	gtg	act	7362
	Phe	Glu	Lys	Gln	Leu	Gly	Gln	Val	Met	Leu	Leu	Val	Leu	Cys	Val	Thr	
				2410				2415						2420			
50	caa	gta	ttg	atg	atg	agg	act	aca	tgg	gct	ctg	tgt	gag	gct	tta	acc	7410
	Gln	Val	Leu	Met	Met	Arg	Thr	Thr	Trp	Ala	Leu	Cys	Glu	Ala	Leu	Thr	
			2425					2430					2435				
55	tta	gct	acc	ggg	ccc	atc	tcc	aca	ttg	tgg	gaa	gga	aat	cca	ggg	agg	7458
	Leu	Ala	Thr	Gly	Pro	Ile	Ser	Thr	Leu	Trp	Glu	Gly	Asn	Pro	Gly	Arg	
		2440					2445					2450					
60	ttt	tgg	aac	act	acc	att	gcg	gtg	tca	atg	gct	aac	att	ttt	aga	ggg	7506
	Phe	Trp	Asn	Thr	Thr	Ile	Ala	Val	Ser	Met	Ala	Asn	Ile	Phe	Arg	Gly	
		2455				2460					2465					2470	
	agt	tac	ttg	gcc	gga	gct	gga	ctt	ctc	ttt	tct	att	atg	aag	aac	aca	7554
	Ser	Tyr	Leu	Ala	Gly	Ala	Gly	Leu	Leu	Phe	Ser	Ile	Met	Lys	Asn	Thr	
					2475					2480					2485		
65	acc	aac	aca	aga	agg	gga	act	ggc	aac	ata	gga	gag	acg	ctt	gga	gag	7602
	Thr	Asn	Thr	Arg	Arg	Gly	Thr	Gly	Asn	Ile	Gly	Glu	Thr	Leu	Gly	Glu	
				2490				2495						2500			
70	aaa	tgg	aaa	agc	cga	ttg	aac	gca	ttg	gga	aaa	agt	gaa	ttc	cag	atc	7650
	Lys	Trp	Lys	Ser	Arg	Leu	Asn	Ala	Leu	Gly	Lys	Ser	Glu	Phe	Gln	Ile	
			2505					2510					2515				
75	tac	aag	aaa	agt	gga	atc	cag	gaa	gtg	gat	aga	acc	tta	gca	aaa	gaa	7698
	Tyr	Lys	Lys	Ser	Gly	Ile	Gln	Glu	Val	Asp	Arg	Thr	Leu	Ala	Lys	Glu	
		2520					2525					2530					

ES 2 554 254 T3

ggc att aaa aga gga gaa acg gac cat cac gct gtg tcg cga ggc tca 7746
 Gly Ile Lys Arg Gly Glu Thr Asp His His Ala Val Ser Arg Gly Ser
 2535 2540 2545 2550

5 gca aaa ctg aga tgg ttc gtt gag aga aac atg gtc aca cca gaa ggg 7794
 Ala Lys Leu Arg Trp Phe Val Glu Arg Asn Met Val Thr Pro Glu Gly
 2555 2560 2565

10 aaa gta gtg gac ctc ggt tgt ggc aga gga ggc tgg tca tac tat tgt 7842
 Lys Val Val Asp Leu Gly Cys Gly Arg Gly Gly Trp Ser Tyr Tyr Cys
 2570 2575 2580

15 gga gga cta aag aat gta aga gaa gtc aaa ggc cta aca aaa gga gga 7890
 Gly Gly Leu Lys Asn Val Arg Glu Val Lys Gly Leu Thr Lys Gly Gly
 2585 2590 2595

20 cca gga cac gaa gaa ccc atc ccc atg tca aca tat ggg tgg aat cta 7938
 Pro Gly His Glu Glu Pro Ile Pro Met Ser Thr Tyr Gly Trp Asn Leu
 2600 2605 2610

25 gtg cgt ctt caa agt gga gtt gac gtt ttc ttc atc ccg cca gaa aag 7986
 Val Arg Leu Gln Ser Gly Val Asp Val Phe Phe Ile ccg Pro Pro Glu Lys
 2615 2620 2625 2630

30 tgt gac aca tta ttg tgt gac ata ggg gag tca tca cca aat ccc aca 8034
 Cys Asp Thr Leu Leu Cys Asp Ile Gly Glu Ser Ser Pro Asn Pro Thr
 2635 2640 2645

35 gtg gaa gca gga cga aca ctc aga gtc ctt aac tta gta gaa aat tgg 8082
 Val Glu Ala Gly Arg Thr Leu Arg Val Leu Asn Leu Val Glu Asn Trp
 2650 2655 2660

40 ttg aac aac aac act caa ttt tgc ata aag gtt ctc aac cca tat atg 8130
 Leu Asn Asn Asn Thr Gln Phe Cys Ile Lys Val Leu Asn Pro Tyr Met
 2665 2670 2675

45 ccc tca gtc ata gaa aaa atg gaa gca cta caa agg aaa tat gga gga 8178
 Pro Ser Val Ile Glu Lys Met Glu Ala Leu Gln Arg Lys Tyr Gly Gly
 2680 2685 2690

50 gcc tta gtg agg aat cca ctc tca cga aac tcc aca cat gag atg tac 8226
 Ala Leu Val Arg Asn Pro Leu Ser Arg Asn Ser Thr His Glu Met Tyr
 2695 2700 2705 2710

55 tgg gta tcc aat gct tcc ggg aac ata gtg tca tca gtg aac atg att 8274
 Trp Val Ser Asn Ala Ser Gly Asn Ile Val Ser Ser Val Asn Met Ile
 2715 2720 2725

60 tca agg atg ttg atc aac aga ttt aca atg aga tac aag aaa gcc act 8322
 Ser Arg Met Leu Ile Asn Arg Phe Thr Met Arg Tyr Lys Lys Ala Thr
 2730 2735 2740

65 tac gag ccg gat gtt gac ctc gga agc gga acc cgt aac atc ggg att 8370
 Tyr Glu Pro Asp Val Asp Leu Gly Ser Gly Thr Arg Asn Ile Gly Ile
 2745 2750 2755

70 gaa agt gag ata cca aac cta gat ata att ggg aaa aga ata gaa aaa 8418
 Glu Ser Glu Ile Pro Asn Leu Asp Ile Ile Gly Lys Arg Ile Glu Lys
 2760 2765 2770

75 ata aag caa gag cat gaa aca tca tgg cac tat gac caa gac cac cca 8466
 Ile Lys Gln Glu His Glu Thr Ser Trp His Tyr Asp Gln Asp His Pro
 2775 2780 2785 2790

80 tac aaa acg tgg gca tac cat ggt agc tat gaa aca aaa cag act gga 8514
 Tyr Lys Thr Trp Ala Tyr His Gly Ser Tyr Glu Thr Lys Gln Thr Gly
 2795 2800 2805

85 tca gca tca tcc atg gtc aac gga gtg gtc agg ctg ctg aca aaa cct 8562
 Ser Ala Ser Ser Met Val Asn Gly Val Val Arg Leu Leu Thr Lys Pro
 2810 2815 2820

90 tgg gac gtc gtc ccc atg gtg aca cag atg gca atg aca gac acg act 8610
 Trp Asp Val Val Pro Met Val Thr Gln Met Ala Met Thr Asp Thr Thr

ES 2 554 254 T3

	2825	2830	2835	
5	cca ttt gga caa cag cgc gtt ttt aaa gag aaa gtg gac acg aga acc Pro Phe Gly Gln Gln Arg Val Phe Lys Glu Lys Val Asp Thr Arg Thr 2840 2845 2850			8658
10	caa gaa ccg aaa gaa ggc acg aag aaa cta atg aaa ata aca gca gag Gln Glu Pro Lys Glu Gly Thr Lys Lys Leu Met Lys Ile Thr Ala Glu 2855 2860 2865 2870			8706
	tgg ctt tgg aaa gaa tta ggg aag aaa aag aca ccc agg atg tgc acc Trp Leu Trp Lys Glu Leu Gly Lys Lys Lys Thr Pro Arg Met Cys Thr 2875 2880 2885			8754
15	aga gaa gaa ttc aca aga aag gtg aga agc aat gca gcc ttg ggg gcc Arg Glu Glu Phe Thr Arg Lys Val Arg Ser Asn Ala Ala Leu Gly Ala 2890 2895 2900			8802
20	ata ttc act gat gag aac aag tgg aag tcg gca cgt gag gct gtt gaa Ile Phe Thr Asp Glu Asn Lys Trp Lys Ser Ala Arg Glu Ala Val Glu 2905 2910 2915			8850
25	gat agt agg ttt tgg gag ctg gtt gac aag gaa agg aat ctc cat ctt Asp Ser Arg Phe Trp Glu Leu Val Asp Lys Glu Arg Asn Leu His Leu 2920 2925 2930			8898
30	gaa gga aag tgt gaa aca tgt gtg tac aac atg atg gga aaa aga gag Glu Gly Lys Cys Glu Thr Cys Val Tyr Asn Met Met Gly Lys Arg Glu 2935 2940 2945 2950			8946
	aag aag cta ggg gaa ttc ggc aag gca aaa ggc agc aga gcc ata tgg Lys Lys Leu Gly Glu Phe Gly Lys Ala Lys Gly Ser Arg Ala Ile Trp 2955 2960 2965			8994
35	tac atg tgg ctt gga gca cgc ttc tta gag ttt gaa gcc cta gga ttc Tyr Met Trp Leu Gly Ala Arg Phe Leu Glu Phe Glu Ala Leu Gly Phe 2970 2975 2980			9042
40	tta aat gaa gat cac tgg ttc tcc aga gag aac tcc ctg agt gga gtg Leu Asn Glu Asp His Trp Phe Ser Arg Glu Asn Ser Leu Ser Gly Val 2985 2990 2995			9090
45	gaa gga gaa ggg ctg cac aag cta ggt tac att cta aga gac gtg agc Glu Gly Glu Gly Leu His Lys Leu Gly Tyr Ile Leu Arg Asp Val Ser 3000 3005 3010			9138
50	aag aaa gag gga gga gca atg tat gcc gat gac acc gca gga tgg gat Lys Lys Glu Gly Gly Ala Met Tyr Ala Asp Asp Thr Ala Gly Trp Asp 3015 3020 3025 3030			9186
55	aca aga atc aca cta gaa gac cta aaa aat gaa gaa atg gta aca aac Thr Arg Ile Thr Leu Glu Asp Leu Lys Asn Glu Glu Met Val Thr Asn 3035 3040 3045			9234
60	cac atg gaa gga gaa cac aag aaa cta gcc gag gcc att ttc aaa cta His Met Glu Gly Glu His Lys Lys Leu Ala Glu Ala Ile Phe Lys Leu 3050 3055 3060			9282
	acg tac caa aac aag gtg gtg cgt gtg caa aga cca aca cca aga ggc Thr Tyr Gln Asn Lys Val Val Arg Val Gln Arg Pro Thr Pro Arg Gly 3065 3070 3075			9330
65	aca gta atg gac atc ata tcg aga aga gac caa aga ggt agt gga caa Thr Val Met Asp Ile Ile Ser Arg Arg Asp Gln Arg Gly Ser Gly Gln 3080 3085 3090			9378
70	gtt ggc acc tat gga ctc aat act ttc acc aat atg gaa gcc caa cta Val Gly Thr Tyr Gly Leu Asn Thr Phe Thr Asn Met Glu Ala Gln Leu 3095 3100 3105 3110			9426
75	atc aga cag atg gag gga gaa gga gtc ttt aaa agc att cag cac cta Ile Arg Gln Met Glu Gly Glu Gly Val Phe Lys Ser Ile Gln His Leu 3115 3120 3125			9474

ES 2 554 254 T3

aca atc aca gaa gaa atc gct gtg caa aac tgg tta gca aga gtg ggg 9522
 Thr Ile Thr Glu Glu Ile Ala Val Gln Asn Trp Leu Ala Arg Val Gly
 3130 3135 3140
 5 cgc gaa agg tta tca aga atg gcc atc agt gga gat gat tgt gtt gtg 9570
 Arg Glu Arg Leu Ser Arg Met Ala Ile Ser Gly Asp Asp Cys Val Val
 3145 3150 3155
 10 aaa cct tta gat gac agg ttc gca agc gct tta aca gct cta aat gac 9618
 Lys Pro Leu Asp Asp Arg Phe Ala Ser Ala Leu Thr Ala Leu Asn Asp
 3160 3165 3170
 15 atg gga aag att agg aaa gac ata caa caa tgg gaa cct tca aga gga 9666
 Met Gly Lys Ile Arg Lys Asp Ile Gln Gln Trp Glu Pro Ser Arg Gly
 3175 3180 3185 3190
 tgg aat gat tgg aca caa gtg ccc ttc tgt tca cac cat ttc cat gag 9714
 Trp Asn Asp Trp Thr Gln Val Pro Phe Cys Ser His His Phe His Glu
 3195 3200 3205
 20 tta atc atg aaa gac ggt cgc gta ctc gtt gtt cca tgt aga aac caa 9762
 Leu Ile Met Lys Asp Gly Arg Val Leu Val Val Pro Cys Arg Asn Gln
 3210 3215 3220
 25 gat gaa ctg att ggc aga gcc cga atc tcc caa gga gca ggg tgg tct 9810
 Asp Glu Leu Ile Gly Arg Ala Arg Ile Ser Gln Gly Ala Gly Trp Ser
 3225 3230 3235
 30 ttg cgg gag acg gcc tgt ttg ggg aag tct tac gcc caa atg tgg agc 9858
 Leu Arg Glu Thr Ala Cys Leu Gly Lys Ser Tyr Ala Gln Met Trp Ser
 3240 3245 3250
 35 ttg atg tac ttc cac aga cgc gac ctc agg ctg gcg gca aat gct att 9906
 Leu Met Tyr Phe His Arg Arg Asp Leu Arg Leu Ala Ala Asn Ala Ile
 3255 3260 3265 3270
 tgc tcg gca gta cca tca cat tgg gtt cca aca agt cga aca acc tgg 9954
 Cys Ser Ala Val Pro Ser His Trp Val Pro Thr Ser Arg Thr Thr Trp
 3275 3280 3285
 40 tcc ata cat gct aaa cat gaa tgg atg aca acg gaa gac atg ctg aca 10002
 Ser Ile His Ala Lys His Glu Trp Met Thr Thr Glu Asp Met Leu Thr
 3290 3295 3300
 45 gtc tgg aac agg gtg tgg att caa gaa aac cca tgg atg gaa gac aaa 10050
 Val Trp Asn Arg Val Trp Ile Gln Glu Asn Pro Trp Met Glu Asp Lys
 3305 3310 3315
 50 act cca gtg gaa tca tgg gag gaa atc cca tac ttg ggg aaa aga gaa 10098
 Thr Pro Val Glu Ser Trp Glu Glu Ile Pro Tyr Leu Gly Lys Arg Glu
 3320 3325 3330
 55 gac caa tgg tgc ggc tca ttg att ggg tta aca agc agg gcc acc tgg 10146
 Asp Gln Trp Cys Gly Ser Leu Ile Gly Leu Thr Ser Arg Ala Thr Trp
 3335 3340 3345 3350
 gca aag aac atc caa gca gca ata aat caa gtt aga tcc ctt ata ggc 10194
 Ala Lys Asn Ile Gln Ala Ala Ile Asn Gln Val Arg Ser Leu Ile Gly
 3355 3360 3365
 60 aat gaa gaa tac aca gat tac atg cca tcc atg aaa aga ttc aga aga 10242
 Asn Glu Glu Tyr Thr Asp Tyr Met Pro Ser Met Lys Arg Phe Arg Arg
 3370 3375 3380
 65 gaa gag gaa gaa gca gga gtt ctg tgg tag aaagcaaac taacatgaaa 10292
 Glu Glu Glu Glu Ala Gly Val Leu Trp *
 3385 3390
 70 caaggctaga agtcaggctg gattaagcca tagtacggaa aaaactatgc tacctgtgag 10352
 ccccgctcaa ggacgttaaa agaagtcagg ccatcataaa tgccatagct tgagtaaact 10412
 atgcagcctg tagctccacc tgagaagggtg taaaaaatcc gggaggccac aaaccatgga 10472
 agctgtacgc atggcgtagt ggactagcgg ttagaggaga cccctccctt acaaatcgca 10532
 gcaacaatgg gggccaagg cgagatgaag ctgtagtctc gctggaagga ctagaggtta 10592
 gaggagaccc ccccgaaaca aaaaaacagca tattgacgct gggaaagacc agagatcctg 10652
 75 ctgtctcctc agcatcattc caggcacaga acgccagaaa atggaatggt gctgttgaat 10712
 caacaggttc t 10723

ES 2 554 254 T3

<210> SEQ ID NO: 12

<211> LONGITUD: 3391

<212> TIPO: ADN

5 <213> ORGANISMO: Secuencia artificial

<220> CARACTERÍSTICA:

<223> OTRA INFORMACIÓN: Descripción de la secuencia artificial:/Nota = construcción sintética

10 <400> SECUENCIA 5

	Met	Asn	Asn	Gln	Arg	Lys	Lys	Ala	Lys	Asn	Thr	Pro	Phe	Asn	Met	Leu
	1				5					10					15	
15	Lys	Arg	Glu	Arg	Asn	Arg	Val	Ser	Thr	Val	Gln	Gln	Leu	Thr	Lys	Arg
				20					25					30		
	Phe	Ser	Leu	Gly	Met	Leu	Gln	Gly	Arg	Gly	Pro	Leu	Lys	Leu	Phe	Met
			35					40					45			
	Ala	Leu	Val	Ala	Phe	Leu	Arg	Phe	Leu	Thr	Ile	Pro	Pro	Thr	Ala	Gly
		50					55					60				
20	Ile	Leu	Lys	Arg	Trp	Gly	Thr	Ile	Lys	Lys	Ser	Lys	Ala	Ile	Asn	Val
					70						75				80	
	Leu	Arg	Gly	Phe	Arg	Lys	Glu	Ile	Gly	Arg	Met	Leu	Asn	Ile	Leu	Asn
					85					90				95		
25	Arg	Arg	Arg	Ser	Ala	Gly	Met	Ile	Ile	Met	Leu	Ile	Pro	Thr	Val	
				100				105					110			
	Met	Ala	Phe	His	Leu	Thr	Thr	Arg	Asp	Gly	Glu	Pro	Leu	Met	Ile	Val
			115					120					125			
	Ala	Lys	His	Glu	Arg	Gly	Arg	Pro	Leu	Leu	Phe	Lys	Thr	Thr	Glu	Gly
							135					140				
30	Ile	Asn	Lys	Cys	Thr	Leu	Ile	Ala	Met	Asp	Leu	Gly	Glu	Met	Cys	Glu
						150					155				160	
	Asp	Thr	Val	Thr	Tyr	Lys	Cys	Pro	Leu	Leu	Val	Asn	Thr	Glu	Pro	Glu
					165						170				175	
35	Asp	Ile	Asp	Cys	Trp	Cys	Asn	Leu	Thr	Ser	Thr	Trp	Val	Met	Tyr	Gly
				180					185					190		
	Thr	Cys	Thr	Gln	Ser	Gly	Glu	Arg	Arg	Arg	Glu	Lys	Arg	Ser	Val	Ala
				195				200					205			
	Leu	Thr	Pro	His	Ser	Gly	Met	Gly	Leu	Glu	Thr	Arg	Ala	Glu	Thr	Trp
							215					220				
40	Met	Ser	Ser	Glu	Gly	Ala	Trp	Lys	His	Ala	Gln	Arg	Val	Glu	Ser	Trp
						230					235					240
	Ile	Leu	Arg	Asn	Pro	Gly	Phe	Ala	Leu	Leu	Ala	Gly	Phe	Met	Ala	Tyr
					245						250				255	
45	Met	Ile	Gly	Gln	Thr	Gly	Ile	Gln	Arg	Thr	Val	Phe	Phe	Val	Leu	Met
					260				265					270		
	Met	Leu	Val	Ala	Pro	Ser	Tyr	Gly	Met	Arg	Cys	Val	Gly	Val	Gly	Asn
					275			280					285			
	Arg	Asp	Phe	Val	Glu	Gly	Val	Ser	Gly	Gly	Ala	Trp	Val	Asp	Leu	Val
							295					300				
50	Leu	Glu	His	Gly	Gly	Cys	Val	Thr	Thr	Met	Ala	Gln	Gly	Lys	Pro	Thr
						310					315				320	
	Leu	Asp	Phe	Glu	Leu	Thr	Lys	Thr	Thr	Ala	Lys	Glu	Val	Ala	Leu	Leu
						325					330				335	
55	Arg	Thr	Tyr	Cys	Ile	Glu	Ala	Ser	Ile	Ser	Asn	Ile	Thr	Thr	Ala	Thr
								345						350		
	Arg	Cys	Pro	Thr	Gln	Gly	Glu	Pro	Tyr	Leu	Lys	Glu	Glu	Gln	Asp	Gln
								360					365			
	Gln	Tyr	Ile	Cys	Arg	Arg	Asp	Val	Val	Asp	Arg	Gly	Trp	Gly	Asn	Gly
							375					380				
60	Cys	Gly	Leu	Phe	Gly	Lys	Gly	Gly	Val	Val	Thr	Cys	Ala	Lys	Phe	Ser
						390					395					400
	Cys	Ser	Gly	Lys	Ile	Thr	Gly	Asn	Leu	Val	Gln	Ile	Glu	Asn	Leu	Glu
						405					410				415	
65	Tyr	Thr	Val	Val	Thr	Val	His	Asn	Gly	Asp	Thr	His	Ala	Val	Gly	
								425					430			
	Asn	Asp	Thr	Ser	Asn	His	Gly	Val	Thr	Ala	Thr	Ile	Thr	Pro	Arg	Ser
								440					445			
	Pro	Ser	Val	Glu	Val	Lys	Leu	Pro	Asp	Tyr	Gly	Glu	Leu	Thr	Leu	Asp
							455					460				
70	Cys	Glu	Pro	Arg	Ser	Gly	Ile	Asp	Phe	Asn	Glu	Met	Ile	Leu	Met	Lys
						470					475				480	
	Met	Lys	Lys	Lys	Thr	Trp	Leu	Val	His	Lys	Gln	Trp	Phe	Leu	Asp	Leu
						485				490					495	
	Pro	Leu	Pro	Trp	Thr	Ala	Gly	Ala	Asp	Thr	Ser	Glu	Val	His	Trp	Asn

ES 2 554 254 T3

				500						505					510			
	Tyr	Lys	Glu	Arg	Met	Val	Thr	Phe	Lys	Val	Pro	His	Ala	Lys	Arg	Gln		
			515					520					525					
5	Asp	Val	Thr	Val	Leu	Gly	Ser	Gln	Glu	Gly	Ala	Met	His	Ser	Ala	Leu		
	530						535					540						
	Ala	Gly	Ala	Thr	Glu	Val	Asp	Ser	Gly	Asp	Gly	Asn	His	Met	Phe	Ala		
	545				550						555					560		
	Gly	His	Leu	Lys	Cys	Lys	Val	Arg	Met	Glu	Lys	Leu	Arg	Ile	Lys	Gly		
				565						570					575			
10	Met	Ser	Tyr	Thr	Met	Cys	Ser	Gly	Lys	Phe	Ser	Ile	Asp	Lys	Glu	Met		
				580					585					590				
	Ala	Glu	Thr	Gln	His	Gly	Thr	Thr	Val	Val	Lys	Val	Lys	Tyr	Glu	Gly		
			595					600					605					
15	Ala	Gly	Ala	Pro	Cys	Lys	Val	Pro	Ile	Glu	Ile	Arg	Asp	Val	Asn	Lys		
	610						615					620						
	Glu	Lys	Val	Val	Gly	Arg	Ile	Ile	Ser	Ser	Thr	Pro	Leu	Ala	Glu	Asn		
	625				630						635					640		
	Thr	Asn	Ser	Val	Thr	Asn	Ile	Glu	Leu	Glu	Pro	Pro	Phe	Gly	Asp	Ser		
				645						650					655			
20	Tyr	Ile	Val	Ile	Gly	Val	Gly	Asn	Ser	Ala	Leu	Thr	Leu	His	Trp	Phe		
				660					665					670				
	Arg	Lys	Gly	Ser	Ser	Ile	Gly	Lys	Met	Phe	Glu	Ser	Thr	Tyr	Arg	Gly		
				675				680					685					
25	Ala	Lys	Arg	Met	Ala	Ile	Leu	Gly	Glu	Thr	Ala	Trp	Asp	Phe	Gly	Ser		
	690						695					700						
	Val	Gly	Gly	Leu	Phe	Thr	Ser	Leu	Gly	Lys	Ala	Val	His	Gln	Val	Phe		
	705				710						715					720		
	Gly	Ser	Val	Tyr	Thr	Leu	Phe	Gly	Gly	Val	Ser	Trp	Met	Ile	Arg			
				725					730					735				
30	Ile	Leu	Ile	Gly	Phe	Leu	Val	Leu	Trp	Ile	Gly	Thr	Asn	Ser	Arg	Asn		
				740					745					750				
	Thr	Ser	Met	Ala	Met	Thr	Cys	Ile	Ala	Ala	Gly	Ile	Val	Thr	Leu	Tyr		
			755					760					765					
35	Leu	Gly	Val	Met	Val	Gln	Ala	Asp	Ser	Gly	Cys	Val	Val	Ser	Trp	Lys		
	770						775					780						
	Asn	Lys	Glu	Leu	Lys	Cys	Gly	Ser	Gly	Ile	Phe	Ile	Thr	Asp	Asn	Val		
	785				790						795					800		
	His	Thr	Trp	Thr	Glu	Gln	Tyr	Lys	Phe	Gln	Pro	Glu	Ser	Pro	Ser	Lys		
				805						810					815			
40	Leu	Ala	Ser	Ala	Ile	Gln	Lys	Ala	His	Glu	Glu	Asp	Ile	Cys	Gly	Ile		
				820					825					830				
	Arg	Ser	Val	Thr	Arg	Leu	Glu	Asn	Leu	Met	Trp	Lys	Gln	Ile	Thr	Pro		
			835					840					845					
45	Glu	Leu	Asn	His	Ile	Leu	Ser	Glu	Asn	Glu	Val	Lys	Leu	Thr	Ile	Met		
	850						855					860						
	Thr	Gly	Asp	Ile	Lys	Gly	Ile	Met	Gln	Ala	Gly	Lys	Arg	Ser	Leu	Arg		
	865				870					875						880		
	Pro	Gln	Pro	Thr	Glu	Leu	Lys	Tyr	Ser	Trp	Lys	Thr	Trp	Gly	Lys	Ala		
				885						890					895			
50	Lys	Met	Leu	Ser	Thr	Glu	Ser	His	Asn	Gln	Thr	Phe	Leu	Ile	Asp	Gly		
				900					905					910				
	Pro	Glu	Thr	Ala	Glu	Cys	Pro	Asn	Thr	Asn	Arg	Ala	Trp	Asn	Ser	Leu		
			915					920					925					
55	Glu	Val	Glu	Asp	Tyr	Gly	Phe	Gly	Val	Phe	Thr	Thr	Asn	Ile	Trp	Leu		
				930			935					940						
	Lys	Leu	Lys	Glu	Lys	Gln	Asp	Val	Phe	Cys	Asp	Ser	Lys	Leu	Met	Ser		
	945				950						955					960		
	Ala	Ala	Ile	Lys	Asp	Asn	Arg	Ala	Val	His	Ala	Asp	Met	Gly	Tyr	Trp		
				965						970					975			
60	Ile	Glu	Ser	Ala	Leu	Asn	Asp	Thr	Trp	Lys	Ile	Glu	Lys	Ala	Ser	Phe		
				980					985					990				
	Ile	Glu	Val	Lys	Asn	Cys	His	Trp	Pro	Lys	Ser	His	Thr	Leu	Trp	Ser		
			995					1000					1005					
65	Asn	Gly	Val	Leu	Glu	Ser	Glu	Met	Ile	Ile	Pro	Lys	Asn	Leu	Ala	Gly		
	1010						1015						1020					
	Pro	Val	Ser	Gln	His	Asn	Tyr	Arg	Pro	Gly	Tyr	His	Thr	Gln	Ile	Thr		
	1025				1030						1035					1040		
	Gly	Pro	Trp	His	Leu	Gly	Lys	Leu	Glu	Met	Asp	Phe	Asp	Phe	Cys	Asp		
				1045						1050					1055			
70	Gly	Thr	Thr	Val	Val	Val	Thr	Glu	Asp	Cys	Gly	Asn	Arg	Gly	Pro	Ser		
				1060					1065					1070				
	Leu	Arg	Thr	Thr	Ala	Ser	Gly	Lys	Leu	Ile	Thr	Glu	Trp	Cys	Cys			
			1075				1080						1085					
75	Arg	Ser	Cys	Thr	Leu	Pro	Pro	Leu	Arg	Tyr	Arg	Gly	Glu	Asp	Gly	Cys		
	1090					1095						1100						
	Trp	Tyr	Gly	Met	Glu	Ile	Arg	Pro	Leu	Lys	Glu	Lys	Glu	Glu	Asn	Leu		

ES 2 554 254 T3

1105 Val Asn Ser Leu Val Thr Ala Gly His Gly Gln Val Asp Asn Phe Ser 1110 1115 1120
 1125 1130 1135
 5 Leu Gly Val Leu Gly Met Ala Leu Phe Leu Glu Glu Met Leu Arg Thr 1140 1145 1150
 Arg Val Gly Thr Lys His Ala Ile Leu Leu Val Ala Val Ser Phe Val 1155 1160 1165
 Thr Leu Ile Thr Gly Asn Met Ser Phe Arg Asp Leu Gly Arg Val Met 1170 1175 1180
 10 Val Met Val Gly Ala Thr Met Thr Asp Asp Ile Gly Met Gly Val Thr 1185 1190 1195 1200
 Tyr Leu Ala Leu Leu Ala Ala Phe Lys Val Arg Pro Thr Phe Ala Ala 1205 1210 1215
 Gly Leu Leu Leu Arg Lys Leu Thr Ser Lys Glu Leu Met Met Thr Thr 1220 1225 1230
 15 Ile Gly Ile Val Leu Leu Ser Gln Ser Thr Ile Pro Glu Thr Ile Leu 1235 1240 1245
 Glu Leu Thr Asp Ala Leu Ala Leu Gly Met Met Val Leu Lys Met Val 1250 1255 1260
 20 Arg Asn Met Glu Lys Tyr Gln Leu Ala Val Thr Ile Met Ala Ile Leu 1265 1270 1275 1280
 Cys Val Pro Asn Ala Val Ile Leu Gln Asn Ala Trp Lys Val Ser Cys 1285 1290 1295
 Thr Ile Leu Ala Val Val Ser Val Ser Pro Leu Phe Leu Thr Ser Ser 1300 1305 1310
 25 Gln Gln Lys Thr Asp Trp Ile Pro Leu Ala Leu Thr Ile Lys Gly Leu 1315 1320 1325
 Asn Pro Thr Ala Ile Phe Leu Thr Thr Leu Ser Arg Thr Ser Lys Lys 1330 1335 1340
 30 Arg Ser Trp Pro Leu Asn Glu Ala Ile Met Ala Val Gly Met Val Ser 1345 1350 1355 1360
 Ile Leu Ala Ser Ser Leu Leu Lys Asn Asp Ile Pro Met Thr Gly Pro 1365 1370 1375
 35 Leu Val Ala Gly Gly Leu Leu Thr Val Cys Tyr Val Leu Thr Gly Arg 1380 1385 1390
 Ser Ala Asp Leu Glu Leu Glu Arg Ala Ala Asp Val Lys Trp Glu Asp 1395 1400 1405
 Gln Ala Glu Ile Ser Gly Ser Ser Pro Ile Leu Ser Ile Thr Ile Ser 1410 1415 1420
 40 Glu Asp Gly Ser Met Ser Ile Lys Asn Glu Glu Glu Gln Thr Leu 1425 1430 1435 1440
 Thr Ile Leu Ile Arg Thr Gly Leu Leu Val Ile Ser Gly Leu Phe Pro 1445 1450 1455
 Val Ser Ile Pro Ile Thr Ala Ala Ala Trp Tyr Leu Trp Glu Val Lys 1460 1465 1470
 45 Lys Gln Arg Ala Gly Val Leu Trp Asp Val Pro Ser Pro Pro Pro Met 1475 1480 1485
 Gly Lys Ala Glu Leu Glu Asp Gly Ala Tyr Arg Ile Lys Gln Lys Gly 1490 1495 1500
 50 Ile Leu Gly Tyr Ser Gln Ile Gly Ala Gly Val Tyr Lys Glu Gly Thr 1505 1510 1515 1520
 Phe His Thr Met Trp His Val Thr Arg Gly Ala Val Leu Met His Lys 1525 1530 1535
 Gly Lys Arg Ile Glu Pro Ser Trp Ala Asp Val Lys Lys Asp Leu Ile 1540 1545 1550
 55 Ser Tyr Gly Gly Trp Lys Leu Glu Gly Glu Trp Lys Glu Gly Glu 1555 1560 1565
 Glu Val Gln Val Leu Ala Leu Glu Pro Gly Lys Asn Pro Arg Ala Val 1570 1575 1580
 60 Gln Thr Lys Pro Gly Leu Phe Lys Thr Asn Ala Gly Thr Ile Gly Ala 1585 1590 1595 1600
 Val Ser Leu Asp Phe Ser Pro Gly Thr Ser Gly Ser Pro Ile Ile Asp 1605 1610 1615
 Lys Lys Gly Lys Val Val Gly Leu Tyr Gly Asn Gly Val Val Thr Arg 1620 1625 1630
 65 Ser Gly Ala Tyr Val Ser Ala Ile Ala Gln Thr Glu Lys Ser Ile Glu 1635 1640 1645
 Asp Asn Pro Glu Ile Glu Asp Asp Ile Phe Arg Lys Arg Arg Leu Thr 1650 1655 1660
 70 Ile Met Asp Leu His Pro Gly Ala Gly Lys Thr Lys Arg Tyr Leu Pro 1665 1670 1675 1680
 Ala Ile Val Arg Glu Ala Ile Lys Arg Gly Leu Arg Thr Leu Ile Leu 1685 1690 1695
 Ala Pro Thr Arg Val Val Ala Ala Glu Met Glu Glu Ala Leu Arg Gly 1700 1705 1710
 75 Leu Pro Ile Arg Tyr Gln Thr Pro Ala Ile Arg Ala Val His Thr Gly

ES 2 554 254 T3

1715 1720 1725
 Arg Glu Ile Val Asp Leu Met Cys His Ala Thr Phe Thr Met Arg Leu
 1730 1735 1740
 5 Leu Ser Pro Val Arg Val Pro Asn Tyr Asn Leu Ile Ile Met Asp Glu
 1745 1750 1755 1760
 Ala His Phe Thr Asp Pro Ala Ser Ile Ala Ala Arg Gly Tyr Ile Ser
 1765 1770 1775
 Thr Arg Val Glu Met Gly Glu Ala Ala Gly Ile Phe Met Thr Ala Thr
 1780 1785 1790
 10 Pro Pro Gly Ser Arg Asp Pro Phe Pro Gln Ser Asn Ala Pro Ile Ile
 1795 1800 1805
 Asp Glu Glu Arg Glu Ile Pro Glu Arg Ser Trp Asn Ser Gly His Glu
 1810 1815 1820
 15 Trp Val Thr Asp Phe Lys Gly Lys Thr Val Trp Phe Val Pro Ser Ile
 1825 1830 1835 1840
 Lys Ala Gly Asn Asp Ile Ala Ala Cys Leu Arg Lys Asn Gly Lys Lys
 1845 1850 1855
 Val Ile Gln Leu Ser Arg Lys Thr Phe Asp Ser Glu Tyr Val Lys Thr
 1860 1865 1870
 20 Arg Thr Asn Asp Trp Asp Phe Val Val Thr Thr Asp Ile Ser Glu Met
 1875 1880 1885
 Gly Ala Asn Phe Lys Ala Glu Arg Val Ile Asp Pro Arg Arg Cys Met
 1890 1895 1900
 25 Lys Pro Val Ile Leu Thr Asp Gly Glu Glu Arg Val Ile Leu Ala Gly
 1905 1910 1915 1920
 Pro Met Pro Val Thr His Ser Ser Ala Ala Gln Arg Arg Gly Arg Ile
 1925 1930 1935
 Gly Arg Asn Pro Lys Asn Glu Asn Asp Gln Tyr Ile Tyr Met Gly Glu
 1940 1945 1950
 30 Pro Leu Glu Asn Asp Glu Asp Cys Ala His Trp Lys Glu Ala Lys Met
 1955 1960 1965
 Leu Leu Asp Asn Ile Asn Thr Pro Glu Gly Ile Ile Pro Ser Met Phe
 1970 1975 1980
 35 Glu Pro Glu Arg Glu Lys Val Asp Ala Ile Asp Gly Glu Tyr Arg Leu
 1985 1990 1995 2000
 Arg Gly Glu Ala Arg Lys Thr Phe Val Asp Leu Met Arg Arg Gly Asp
 2005 2010 2015
 Leu Pro Val Trp Leu Ala Tyr Arg Val Ala Ala Glu Gly Ile Asn Tyr
 2020 2025 2030
 40 Ala Asp Arg Trp Cys Phe Asp Gly Val Lys Asn Asn Gln Ile Leu
 2035 2040 2045
 Glu Glu Asn Val Glu Val Glu Ile Trp Thr Lys Glu Gly Glu Arg Lys
 2050 2055 2060
 45 Lys Leu Lys Pro Arg Trp Leu Asp Ala Arg Ile Tyr Ser Asp Pro Leu
 2065 2070 2075 2080
 Ala Leu Lys Glu Phe Lys Glu Phe Ala Ala Gly Arg Lys Ser Leu Thr
 2085 2090 2095
 Leu Asn Leu Ile Thr Glu Met Gly Arg Leu Pro Thr Phe Met Thr Gln
 2100 2105 2110
 50 Lys Ala Arg Asp Ala Leu Asp Asn Leu Ala Val Leu His Thr Ala Glu
 2115 2120 2125
 Ala Gly Arg Ala Tyr Asn His Ala Leu Ser Glu Leu Pro Glu Thr
 2130 2135 2140
 55 Leu Glu Thr Leu Leu Leu Thr Leu Leu Ala Thr Val Thr Gly Gly
 2145 2150 2155 2160
 Ile Phe Leu Phe Leu Met Ser Ala Arg Gly Ile Gly Lys Met Thr Leu
 2165 2170 2175
 Gly Met Cys Cys Ile Ile Thr Ala Ser Ile Leu Leu Trp Tyr Ala Gln
 2180 2185 2190
 60 Ile Gln Pro His Trp Ile Ala Ala Ser Ile Ile Leu Glu Phe Phe Leu
 2195 2200 2205
 Ile Val Leu Leu Ile Pro Glu Pro Glu Lys Gln Arg Thr Pro Gln Asp
 2210 2215 2220
 65 Asn Gln Leu Thr Tyr Val Val Ile Ala Ile Leu Thr Val Val Ala Ala
 2225 2230 2235 2240
 Thr Met Ala Asn Glu Met Gly Phe Leu Glu Lys Thr Lys Lys Asp Leu
 2245 2250 2255
 Gly Leu Gly Ser Ile Ala Thr Gln Gln Pro Glu Ser Asn Ile Leu Asp
 2260 2265 2270
 70 Ile Asp Leu Arg Pro Ala Ser Ala Trp Thr Leu Tyr Ala Val Ala Thr
 2275 2280 2285
 Thr Phe Val Thr Pro Met Leu Arg His Ser Ile Glu Asn Ser Ser Val
 2290 2295 2300
 75 Asn Val Ser Leu Thr Ala Ile Ala Asn Gln Ala Thr Val Leu Met Gly
 2305 2310 2315 2320
 Leu Gly Lys Gly Trp Pro Leu Ser Lys Met Asp Ile Gly Val Pro Leu

ES 2 554 254 T3

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

ES 2 554 254 T3

2930 2935 2940
 Met Met Gly Lys Arg Glu Lys Lys Leu Gly Glu Phe Gly Lys Ala Lys
 2945 2950 2955 2960
 Gly Ser Arg Ala Ile Trp Tyr Met Trp Leu Gly Ala Arg Phe Leu Glu
 5 Phe Glu Ala Leu Gly Phe Leu Asn Glu Asp His Trp Phe Ser Arg Glu
 2965 2970 2975
 Asn Ser Leu Ser Gly Val Glu Gly Glu Gly Leu His Lys Leu Gly Tyr
 2980 2985 2990
 10 Ile Leu Arg Asp Val Ser Lys Lys Glu Gly Gly Ala Met Tyr Ala Asp
 3000 3005
 Asp Thr Ala Gly Trp Asp Thr Arg Ile Thr Leu Glu Asp Leu Lys Asn
 3010 3015 3020 3025 3030 3035 3040
 Glu Glu Met Val Thr Asn His Met Glu Gly Glu His Lys Lys Leu Ala
 15 Glu Ala Ile Phe Lys Leu Thr Tyr Gln Asn Lys Val Val Arg Val Gln
 3045 3050 3055
 Arg Pro Thr Pro Arg Gly Thr Val Met Asp Ile Ile Ser Arg Arg Asp
 3060 3065 3070 3075 3080 3085
 20 Gln Arg Gly Ser Gly Gln Val Gly Thr Tyr Gly Leu Asn Thr Phe Thr
 3090 3095 3100
 Asn Met Glu Ala Gln Leu Ile Arg Gln Met Glu Gly Glu Gly Val Phe
 3105 3110 3115 3120
 25 Lys Ser Ile Gln His Leu Thr Ile Thr Glu Glu Ile Ala Val Gln Asn
 3125 3130 3135
 Trp Leu Ala Arg Val Gly Arg Glu Arg Leu Ser Arg Met Ala Ile Ser
 3140 3145 3150
 Gly Asp Asp Cys Val Val Lys Pro Leu Asp Asp Arg Phe Ala Ser Ala
 3155 3160 3165
 30 Leu Thr Ala Leu Asn Asp Met Gly Lys Ile Arg Lys Asp Ile Gln Gln
 3170 3175 3180
 Trp Glu Pro Ser Arg Gly Trp Asn Asp Trp Thr Gln Val Pro Phe Cys
 3185 3190 3195 3200
 Ser His His Phe His Glu Leu Ile Met Lys Asp Gly Arg Val Leu Val
 3205 3210 3215
 35 Val Pro Cys Arg Asn Gln Asp Glu Leu Ile Gly Arg Ala Arg Ile Ser
 3220 3225 3230
 Gln Gly Ala Gly Trp Ser Leu Arg Glu Thr Ala Cys Leu Gly Lys Ser
 3235 3240 3245
 40 Tyr Ala Gln Met Trp Ser Leu Met Tyr Phe His Arg Arg Asp Leu Arg
 3250 3255 3260
 Leu Ala Ala Asn Ala Ile Cys Ser Ala Val Pro Ser His Trp Val Pro
 3265 3270 3275 3280
 45 Thr Ser Arg Thr Thr Trp Ser Ile His Ala Lys His Glu Trp Met Thr
 3285 3290 3295
 Thr Glu Asp Met Leu Thr Val Trp Asn Arg Val Trp Ile Gln Glu Asn
 3300 3305 3310
 Pro Trp Met Glu Asp Lys Thr Pro Val Glu Ser Trp Glu Glu Ile Pro
 3315 3320 3325
 50 Tyr Leu Gly Lys Arg Glu Asp Gln Trp Cys Gly Ser Leu Ile Gly Leu
 3330 3335 3340
 Thr Ser Arg Ala Thr Trp Ala Lys Asn Ile Gln Ala Ala Ile Asn Gln
 3345 3350 3355 3360
 Val Arg Ser Leu Ile Gly Asn Glu Glu Tyr Thr Asp Tyr Met Pro Ser
 3365 3370 3375
 55 Met Lys Arg Phe Arg Arg Glu Glu Glu Glu Ala Gly Val Leu Trp
 3380 3385 3390

<210> SEQ ID NO: 13

60 <211> LONGITUD: 10723

<212> TIPO: ADN

<213> ORGANISMO: Secuencia artificial

<220> CARACTERÍSTICA:

65 <223> OTRA INFORMACIÓN: Descripción de la secuencia artificial:/Nota = construcción sintética

<220> CARACTERÍSTICA:

<221> NOMBRE/CLAVE: CDS

<222> LOCALIZACIÓN: (97)... (1072)

70

<400> SECUENCIA 13

agttgttagt ctacgtggac cgacaaagac agattctttg agggagctaa gctcaacgta

60

ES 2 554 254 T3

	280					285					290						
5	gtt Val 295	tca Ser	gga Gly	gga Gly	agc Ser	tgg Trp 300	gtt Val	gac Asp	ata Ile	gtc Val	tta Leu 305	gaa Glu	cat His	gga Gly	agc Ser	tgt Cys 310	1026
10	gtg Val	acg Thr	acg Thr	atg Met	gca Ala 315	aaa Lys	aac Asn	aaa Lys	cca Pro	aca Thr 320	ttg Leu	gat Asp	ttt Phe	gaa Glu	ctg Leu 325	ata Ile	1074
15	aaa Lys	aca Thr	gaa Glu	gcc Ala 330	aaa Lys	cag Gln	cct Pro	gcc Ala	acc Thr 335	cta Leu	agg Arg	aag Lys	tac Tyr	tgt Cys 340	ata Ile	gag Glu	1122
20	gca Ala	aag Lys	cta Leu 345	acc Thr	aac Asn	aca Thr	aca Thr 350	gaa Glu	tct Ser	cgc Arg	tgc Cys	cca Pro 355	aca Thr	caa Gln	ggg Gly	1170	
25	gaa Glu 360	ccc Pro	agc Ser	cta Leu	aat Asn	gaa Glu	gag Glu 365	cag Gln	gac Asp	aaa Lys	agg Arg	ttc Phe 370	gtc Val	tgc Cys	aaa Lys	cac His	1218
30	tcc Ser 375	atg Met	gta Val	gac Asp	aga Arg	gga Gly 380	tgg Trp	gga Gly	aat Asn	gga Gly	tgt Cys 385	gga Gly	cta Leu	ttt Phe	gga Gly	aag Lys 390	1266
35	gga Gly	ggc Gly	att Ile	gtg Val	acc Thr 395	tgt Cys	gct Ala	atg Met	ttc Phe	aga Arg 400	tgc Cys	aaa Lys	aag Lys	aac Asn	atg Met 405	gaa Glu	1314
40	gga Gly	aaa Lys	gtt Val	gtg Val 410	caa Gln	cca Pro	gaa Glu	aac Asn	ttg Leu 415	gaa Glu	tac Tyr	acc Thr	att Ile	gtg Val 420	ata Ile	aca Thr	1362
45	cct Pro	cac His	tca Ser 425	ggg Gly	gaa Glu	gag Glu	cat His	gca Ala 430	gtc Val	gga Gly	aat Asn	gac Asp	aca Thr 435	gga Gly	aaa Lys	cat His	1410
50	ggc Gly	aag Lys 440	gaa Glu	atc Ile	aaa Lys	ata Ile	aca Thr 445	cca Pro	cag Gln	agt Ser	tcc Ser	atc Ile 450	aca Thr	gaa Glu	gca Ala	gaa Glu	1458
55	ttg Leu 455	aca Thr	ggt Gly	tat Tyr	ggc Gly	act Thr 460	gtc Val	aca Thr	atg Met	gag Glu	tgc Cys 465	tct Ser	cca Pro	aga Arg	acg Thr	ggc Gly 470	1506
60	ctc Leu	gac Asp	ttc Phe	aat Asn	gag Glu 475	atg Met	gtg Val	ttg Leu	ctg Leu	cag Gln 480	atg Met	gaa Glu	aat Asn	aaa Lys	gct Ala 485	tgg Trp	1554
65	ctg Leu	gtg Val	cac His	agg Arg 490	caa Gln	tgg Trp	ttc Phe	cta Leu	gac Asp 495	ctg Leu	ccg Pro	tta Leu	cca Pro	tgg Trp 500	ttg Leu	ccc Pro	1602
70	gga Gly	gcg Ala	gac Asp 505	aca Thr	caa Gln	ggg Gly	tca Ser	aat Asn 510	tgg Trp	ata Ile	cag Gln	aaa Lys	gag Glu 515	aca Thr	ttg Leu	gtc Val	1650
75	act Thr	ttc Phe 520	aaa Lys	aat Asn	ccc Pro	cat His	gcg Ala 525	aag Lys	aaa Lys	cag Gln	gat Asp	gtt Val 530	gtt Val	gtt Val	tta Leu	gga Gly	1698
80	tcc Ser 535	caa Gln	gaa Glu	ggg Gly	gcc Ala 540	atg Met	cac His	aca Thr	gca Ala	ctt Leu	aca Thr 545	ggg Gly	gcc Ala	aca Thr	gaa Glu	atc Ile 550	1746
85	caa Gln	atg Met	tca Ser	tca Ser	gga Gly 555	aac Asn	tta Leu	ctc Leu	ttc Phe	aca Thr 560	gga Gly	cat His	ctc Leu	aag Lys	tgc Cys 565	agg Arg	1794
90	ctg Leu	aga Arg	atg Met	gac Asp 570	aag Lys	cta Leu	cag Gln	ctc Leu	aaa Lys 575	gga Gly	atg Met	tca Ser	tac Tyr	tct Ser 580	atg Met	tgc Cys	1842

ES 2 554 254 T3

	aca	gga	aag	ttt	aaa	gtt	gtg	aag	gaa	ata	gca	gaa	aca	caa	cat	gga	1890
	Thr	Gly	Lys	Phe	Lys	Val	Val	Lys	Glu	Ile	Ala	Glu	Thr	Gln	His	Gly	
			585					590					595				
5	aca	ata	gtt	atc	aga	gtg	caa	tat	gaa	ggg	gac	ggc	tct	cca	tgc	aag	1938
	Thr	Ile	Val	Ile	Arg	Val	Gln	Tyr	Glu	Gly	Asp	Gly	Ser	Pro	Cys	Lys	
		600					605					610					
10	atc	cct	ttt	gag	ata	atg	gat	ttg	gaa	aaa	aga	cat	gtc	tta	ggt	cgc	1986
	Ile	Pro	Phe	Glu	Ile	Met	Asp	Leu	Glu	Lys	Arg	His	Val	Leu	Gly	Arg	
			615			620					625					630	
15	ctg	att	aca	gtc	aac	cca	att	gtg	aca	gaa	aaa	gat	agc	cca	gtc	aac	2034
	Leu	Ile	Thr	Val	Asn	Pro	Ile	Val	Thr	Glu	Lys	Asp	Ser	Pro	Val	Asn	
					635					640					645		
20	ata	gaa	gca	gaa	cct	cca	ttc	gga	gac	agc	tac	atc	atc	ata	gga	gta	2082
	Ile	Glu	Ala	Glu	Pro	Pro	Phe	Gly	Asp	Ser	Tyr	Ile	Ile	Ile	Gly	Val	
				650					655					660			
25	gag	ccg	gga	caa	ctg	aag	ctc	aac	tgg	ttt	aag	aaa	gga	agt	tct	atc	2130
	Glu	Pro	Gly	Gln	Leu	Lys	Leu	Asn	Trp	Phe	Lys	Lys	Gly	Ser	Ser	Ile	
			665					670					675				
30	ggc	caa	atg	ttt	gag	aca	aca	atg	agg	ggg	gcg	aag	aga	atg	gcc	att	2178
	Gly	Gln	Met	Phe	Glu	Thr	Thr	Met	Arg	Gly	Ala	Lys	Arg	Met	Ala	Ile	
		680					685					690					
35	tta	ggt	gac	aca	gcc	tgg	gat	ttt	gga	tcc	ttg	gga	gga	gtg	ttt	aca	2226
	Leu	Gly	Asp	Thr	Ala	Trp	Asp	Phe	Gly	Ser	Leu	Gly	Gly	Val	Phe	Thr	
			695			700					705					710	
40	tct	ata	gga	aag	gct	ctc	cac	caa	gtc	ttt	gga	gca	atc	tat	gga	gct	2274
	Ser	Ile	Gly	Lys	Ala	Leu	His	Gln	Val	Phe	Gly	Ala	Ile	Tyr	Gly	Ala	
				715						720					725		
45	gcc	ttc	agt	ggg	ggt	tca	tgg	act	atg	aaa	atc	ctc	ata	gga	gtc	att	2322
	Ala	Phe	Ser	Gly	Val	Ser	Trp	Thr	Met	Lys	Ile	Leu	Ile	Gly	Val	Ile	
				730					735					740			
50	atc	aca	tgg	ata	gga	atg	aat	tca	cgc	agc	acc	tca	ctg	tct	gtg	aca	2370
	Ile	Thr	Trp	Ile	Gly	Met	Asn	Ser	Arg	Ser	Thr	Ser	Leu	Ser	Val	Thr	
			745				750						755				
55	cta	gta	ttg	gtg	gga	att	gtg	aca	ctg	tat	ttg	gga	gtc	atg	gtg	cag	2418
	Leu	Val	Leu	Val	Gly	Ile	Val	Thr	Leu	Tyr	Leu	Gly	Val	Met	Val	Gln	
			760				765					770					
60	gcc	gat	agt	ggt	tgc	gtt	gtg	agc	tgg	aaa	aac	aaa	gaa	ctg	aaa	tgt	2466
	Ala	Asp	Ser	Gly	Cys	Val	Val	Ser	Trp	Lys	Asn	Lys	Glu	Leu	Lys	Cys	
				775		780					785					790	
65	ggc	agt	ggg	att	ttc	atc	aca	gac	aac	gtg	cac	aca	tgg	aca	gaa	caa	2514
	Gly	Ser	Gly	Ile	Phe	Ile	Thr	Asp	Asn	Val	His	Thr	Trp	Thr	Glu	Gln	
				795						800					805		
70	tac	aag	ttc	caa	cca	gaa	tcc	cct	tca	aaa	cta	gct	tca	gct	atc	cag	2562
	Tyr	Lys	Phe	Gln	Pro	Glu	Ser	Pro	Ser	Lys	Leu	Ala	Ser	Ala	Ile	Gln	
				810					815					820			
75	aaa	gcc	cat	gaa	gag	ggc	att	tgt	gga	atc	cgc	tca	gta	aca	aga	ctg	2610
	Lys	Ala	His	Glu	Glu	Gly	Ile	Cys	Gly	Ile	Arg	Ser	Val	Thr	Arg	Leu	
			825					830					835				
80	gag	aat	ctg	atg	tgg	aaa	caa	ata	aca	cca	gaa	ttg	aat	cac	att	cta	2658
	Glu	Asn	Leu	Met	Trp	Lys	Gln	Ile	Thr	Pro	Glu	Leu	Asn	His	Ile	Leu	
			840				845					850					
85	tca	gaa	aat	gag	gtg	aag	tta	act	att	atg	aca	gga	gac	atc	aaa	gga	2706
	Ser	Glu	Asn	Glu	Val	Lys	Leu	Thr	Ile	Met	Thr	Gly	Asp	Ile	Lys	Gly	
				855		860					865					870	
90	atc	atg	cag	gca	gga	aaa	cga	tct	ctg	cgg	cct	cag	ccc	act	gag	ctg	2754
	Ile	Met	Gln	Ala	Gly	Lys	Arg	Ser	Leu	Arg	Pro	Gln	Pro	Thr	Glu	Leu	
				875						880					885		

ES 2 554 254 T3

aag tat tca tgg aaa aca tgg ggc aaa gca aaa atg ctc tct aca gag 2802
 Lys Tyr Ser Trp 890 Lys Thr Trp Gly Lys Ala Lys Met Leu Ser Thr Glu

5 tct cat aac cag acc ttt ctc att gat ggc ccc gaa aca gca gaa tgc 2850
 Ser His Asn Gln Thr Phe Leu Ile Asp Gly Pro Glu Thr Ala Glu Cys 905 910 915

10 ccc aac aca aat aga gct tgg aat tcg ttg gaa gtt gaa gac tat ggc 2898
 Pro Asn Thr Asn Arg Ala Trp Asn Ser Leu Glu Val 930 Glu Asp Tyr Gly 920 925 930

15 ttt gga gta ttc acc acc aat ata tgg cta aaa ttg aaa gaa aaa cag 2946
 Phe Gly Val Phe Thr Thr Asn Ile Trp Leu Lys Leu Lys Glu Lys Gln 935 940 945 950

20 gat gta ttc tgc gac tca aaa ctc atg tca gcg gcc ata aaa gac aac 2994
 Asp Val Phe Cys Asp Ser Lys Leu Met Ser Ala Ala Ile Lys Asp Asn 955 960 965

aga gcc gtc cat gcc gat atg ggt tat tgg ata gaa agt gca ctc aat 3042
 Arg Ala Val His 970 Ala Asp Met Gly Tyr Trp Ile Glu Ser Ala Leu Asn 975 980

25 gac aca tgg aag ata gag aaa gcc tct ttc att gaa gtt aaa aac tgc 3090
 Asp Thr Trp Lys 985 Ile Glu Lys Ala Ser Phe Ile Glu Val 995 Lys Asn Cys 990 995

30 cac tgg cca aaa tca cac acc ctc tgg agc aat gga gtg cta gaa agt 3138
 His Trp Pro Lys Ser His Thr Leu Trp Ser Asn Gly Val Leu Glu Ser 1000 1005 1010

35 gag atg ata att cca aag aat ctc gct gga cca gtg tct caa cac aac 3186
 Glu Met Ile Ile Pro Lys Asn Leu Ala Gly Pro Val Ser Gln His Asn 1015 1020 1025 1030

40 tat aga cca ggc tac cat aca caa ata aca gga cca tgg cat cta ggt 3234
 Tyr Arg Pro Gly Tyr 1035 His Thr Gln Ile Thr Gly Pro Trp His Leu Gly 1040 1045

45 aag ctt gag atg gac ttt gat ttc tgt gat gga aca aca gtg gta gtg 3282
 Lys Leu Glu Met 1050 Asp Phe Asp Phe Cys Asp Gly Thr Thr Val Val Val 1055 1060

50 act gag gac tgc gga aat aga gga ccc tct ttg aga aca acc act gcc 3330
 Thr Glu Asp Cys Gly Asn Arg Gly Pro Ser Leu Arg Thr Thr Thr Ala 1065 1070 1075

tct gga aaa ctc ata aca gaa tgg tgc tgc cga tct tgc aca tta cca 3378
 Ser Gly Lys Leu Ile Thr Glu Trp Cys Cys Arg Ser Cys Thr Leu Pro 1080 1085 1090

55 ccg cta aga tac aga ggt gag gat ggg tgc tgg tac ggg atg gaa atc 3426
 Pro Leu Arg Tyr Arg Gly Glu Asp Gly Cys Trp Tyr Gly Met Glu Ile 1095 1100 1105 1110

60 aga cca ttg aag gag aaa gaa gag aat ttg gtc aac tcc ttg gtc aca 3474
 Arg Pro Leu Lys Glu Lys Glu Glu Asn Leu Val Asn Ser Leu Val Thr 1115 1120 1125

65 gct gga cat ggg cag gtc gac aac ttt tca cta gga gtc ttg gga atg 3522
 Ala Gly His Gly Gln Val Asp Asn Phe Ser Leu Gly Val Leu Gly Met 1130 1135 1140

70 gca ttg ttc ctg gag gaa atg ctt agg acc cga gta gga acg aaa cat 3570
 Ala Leu Phe Leu Glu Glu Met Leu Arg Thr Arg Val Gly Thr Lys His 1145 1150 1155

gca ata cta cta gtt gca gtt tct ttt gtg aca ttg atc aca ggg aac 3618
 Ala Ile Leu Leu Val Ala Val Ser Phe Val Thr Leu Ile Thr Gly Asn 1160 1165 1170

75 atg tcc ttt aga gac ctg gga aga gtg atg gtt atg gta ggc gcc act 3666
 Met Ser Phe Arg Asp Leu Gly Arg Val Met Val Met Val Gly Ala Thr

ES 2 554 254 T3

	1175		1180		1185		1190	
	atg acg gat gac ata ggt atg ggc gtg act tat ctt gcc cta cta gca		ile gly Met Gly Val Thr Tyr Leu Ala Leu Leu Ala		1195		1200	3714
5	Met Thr Asp Asp						1205	
	gcc ttc aaa gtc aga cca act ttt gca gct gga cta ctc ttg aga aag		Val Arg Pro Thr Phe Ala Ala Gly Leu Leu Leu Arg Lys		1210		1215	3762
10	Ala Phe Lys						1220	
	ctg acc tcc aag gaa ttg atg atg act act ata gga att gta ctc ctc		Glu Leu Met Met Thr Phe Ala Ala Gly Ile Val Leu Leu		1225		1230	3810
15	Leu Thr Ser Lys						1235	
	tcc cag agc acc ata cca gag acc att ctt gag ttg act gat gcg tta		Ile Pro Glu Thr Ile Leu Glu Thr Asp Ala Leu		1240		1245	3858
20	Ser Gln Ser Thr						1250	
	gcc tta ggc atg atg gtc ctc aaa atg gtg aga aat atg gaa aag tat		Met Met Val Leu Lys Met Val Arg Asn Met Glu Lys Tyr		1255		1260	3906
25	Ala Leu Gly Met						1265	
	caa ttg gca gtg act atc atg gct atc ttg tgc gtc cca aac gca gtg		Thr Ile Met Ala Ile Leu Cys Val Pro Asn Ala Val		1275		1280	3954
30	Gln Leu Ala Val						1285	
	ata tta caa aac gca tgg aaa gtg agt tgc aca ata ttg gca gtg gtg		Ala Trp Lys Val Ser Cys Thr Ile Leu Ala Val Val		1290		1295	4002
35	Ile Leu Gln Asn						1300	
	tcc gtt tcc cca ctg ctc tta aca tcc tca cag caa aaa aca gat tgg		Leu Leu Leu Leu Thr Val Ser Ser Gln Gln Lys Thr Asp Trp		1305		1310	4050
40	Ser Val Ser Pro						1315	
	ata cca tta gca ttg acg atc aaa ggt ctc aat cca aca gct att ttt		Pro Leu Ala Leu Thr Ile Lys Gly Leu Asn Pro Thr Ala Ile Phe		1320		1325	4098
45	Ile Pro Leu Ala						1330	
	cta aca acc ctc tca aga acc agc aag aaa agg agc tgg cca tta aat		Thr Thr Leu Ser Arg Thr Ser Lys Lys Arg Ser Trp Pro Leu Asn		1335		1340	4146
50	Leu Thr Thr Leu						1345	
	gag gct atc atg gca gtc ggg atg gtg agc att tta gcc agt tct ctc		Ala Val Gly Met Val Ser Ile Leu Ala Ser Ser Leu		1355		1360	4194
55	Glu Ala Ile Met						1365	
	cta aaa aat gat att ccc atg aca gga cca tta gtg gct gga ggg ctc		Lys Asn Asp Ile Pro Met Thr Gly Pro Leu Val Ala Gly Gly Leu		1370		1375	4242
60	Leu Lys Asn						1380	
	ctc act gtg tgc tac gtg ctc act gga cga tcg gcc gat ttg gaa ctg		Thr Val Cys Tyr Val Leu Thr Gly Arg Ser Ala Asp Leu Glu Leu		1385		1390	4290
65	Leu Thr Val Cys Tyr						1395	
	gag aga gca gcc gat gtc aaa tgg gaa gac cag gca gag ata tca gga		Arg Ala Ala Asp Val Lys Trp Glu Asp Gln Ala Glu Ile Ser Gly		1400		1405	4338
70	Glu Arg Ala Ala						1410	
	agc agt cca atc ctg tca ata aca ata tca gaa gat ggt agc atg tcg		Thr Thr Ile Thr Ile Ser Glu Asp Gly Ser Met Ser		1415		1420	4386
75	Ser Ser Pro Ile						1425	
	ata aaa aat gaa gag gaa gaa caa aca ctg acc ata ctc att aga aca		Ile Lys Asn Glu Glu Glu Glu Gln Thr Leu Thr Ile Leu Ile Arg Thr		1435		1440	4434
80	Ile Lys Asn Glu						1445	
	gga ttg ctg gtg atc tca gga ctt ttt cct gta tca ata cca atc acg		Val Ile Ser Gly Leu Phe Pro Val Ser Ile Pro Ile Thr		1450		1455	4482
85	Gly Leu Leu Val						1460	
	gca gca gca tgg tac ctg tgg gaa gtg aag aaa caa cgg gcc gga gta		Ala Ala Ala Trp Tyr Leu Trp Glu Val Lys Lys Gln Arg Ala Gly Val		1465		1470	4530
90	Ala Ala Ala Trp Tyr						1475	

ES 2 554 254 T3

	ttg tgg gat gtt cct tca ccc cca ccc atg gga aag gct gaa ctg gaa	4578
	Leu Trp Asp Val Pro Ser Pro Pro Pro Met Gly Lys Ala Glu Leu Glu	
	1480 1485 1490	
5	gat gga gcc tat aga att aag caa aaa ggg att ctt gga tat tcc cag	4626
	Asp Gly Ala Tyr Arg Ile Lys Gln Lys Gly Ile Leu Gly Tyr Ser Gln	
	1495 1500 1505 1510	
10	atc gga gcc gga gtt tac aaa gaa gga aca ttc cat aca atg tgg cat	4674
	Ile Gly Ala Gly Val Tyr Lys Glu Gly Thr Phe His Thr Met Trp His	
	1515 1520 1525	
15	gtc aca cgt ggc gct gtt cta atg cat aaa gga aag agg att gaa cca	4722
	Val Thr Arg Gly Ala Val Leu Met His Lys Gly Lys Arg Ile Glu Pro	
	1530 1535 1540	
20	tca tgg gcg gac gtc aag aaa gac cta ata tca tat gga gga ggc tgg	4770
	Ser Trp Ala Asp Val Lys Lys Asp Leu Ile Ser Tyr Gly Gly Gly Trp	
	1545 1550 1555	
25	aag tta gaa gga gaa tgg aag gaa gga gaa gaa gtc cag gta ttg gca	4818
	Lys Leu Glu Gly Glu Trp Lys Glu Gly Glu Glu Val Gln Val Leu Ala	
	1560 1565 1570	
30	ctg gag cct gga aaa aat cca aga gcc gtc caa acg aaa cct ggt ctt	4866
	Leu Glu Pro Gly Lys Asn Pro Arg Ala Val Gln Thr Lys Pro Gly Leu	
	1575 1580 1585 1590	
35	ttc aaa acc aac gcc gga aca ata ggt gct gta tct ctg gac ttt tct	4914
	Phe Lys Thr Asn Ala Gly Thr Ile Gly Ala Val Ser Leu Asp Phe Ser	
	1595 1600 1605	
40	cct gga acg tca gga tct cca att atc gac aaa aaa gga aaa gtt gtg	4962
	Pro Gly Thr Ser Gly Ser Pro Ile Ile Asp Lys Lys Gly Lys Val Val	
	1610 1615 1620	
45	ggt ctt tat ggt aat ggt gtt gtt aca agg agt gga gca tat gtg agt	5010
	Gly Leu Tyr Gly Asn Gly Val Val Thr Arg Ser Gly Ala Tyr Val Ser	
	1625 1630 1635	
50	gct ata gcc cag act gaa aaa agc att gaa gac aac cca gag atc gaa	5058
	Ala Ile Ala Gln Thr Glu Lys Ser Ile Glu Asp Asn Pro Glu Ile Glu	
	1640 1645 1650	
55	gat gac att ttc cga aag aga aga ctg acc atc atg gac ctc cac cca	5106
	Asp Asp Ile Phe Arg Lys Arg Arg Leu Thr Ile Met Asp Leu His Pro	
	1655 1660 1665 1670	
60	gga gcg gga aag acg aag aga tac ctt ccg gcc ata gtc aga gaa gct	5154
	Gly Ala Gly Lys Thr Lys Arg Tyr Leu Pro Ala Ile Val Arg Glu Ala	
	1675 1680 1685	
65	ata aaa cgg ggt ttg aga aca tta atc ttg gcc ccc act aga gtt gtg	5202
	Ile Lys Arg Gly Leu Arg Thr Leu Ile Leu Ala Pro Thr Arg Val Val	
	1690 1695 1700	
70	gca gct gaa atg gag gaa gcc ctt aga gga ctt cca ata aga tac cag	5250
	Ala Ala Glu Met Glu Glu Ala Leu Arg Gly Leu Pro Ile Arg Tyr Gln	
	1705 1710 1715	
75	acc cca gcc atc aga gct gag cac acc ggg cgg gag att gtg gac cta	5298
	Thr Pro Ala Ile Arg Ala Glu His Thr Gly Arg Glu Ile Val Asp Leu	
	1720 1725 1730	
80	atg tgt cat gcc aca ttt acc atg agg ctg cta tca cca gtt aga gtg	5346
	Met Cys His Ala Thr Phe Thr Met Arg Leu Leu Ser Pro Val Arg Val	
	1735 1740 1745 1750	
85	cca aac tac aac ctg att atc atg gac gaa gcc cat ttc aca gac cca	5394
	Pro Asn Tyr Asn Leu Ile Ile Met Asp Glu Ala His Phe Thr Asp Pro	
	1755 1760 1765	
90	gca agt ata gca gct aga gga tac atc tca act cga gtg gag atg ggt	5442
	Ala Ser Ile Ala Ala Arg Gly Tyr Ile Ser Thr Arg Val Glu Met Gly	
	1770 1775 1780	

ES 2 554 254 T3

gag gca gct ggg att ttt atg aca gcc act ccc ccg gga agc aga gac 5490
 Glu Ala Ala Gly Ile Phe Met Thr Ala Thr Pro Pro Gly Ser Arg Asp
 1785 1790 1795

5 cca ttt cct cag agc aat gca cca atc ata gat gaa gaa aga gaa atc 5538
 Pro Phe Pro Gln Ser Asn Ala Pro Ile Ile Asp Glu Glu Arg Glu Ile
 1800 1805 1810

10 cct gaa cgt tcg tgg aat tcc gga cat gaa tgg gtc acg gat ttt aaa 5586
 Pro Glu Arg Ser Trp Asn Ser Gly His Glu Trp Val Thr Asp Phe Lys
 1815 1820 1825 1830

15 ggg aag act gtt tgg ttc gtt cca agt ata aaa gca gga aat gat ata 5634
 Gly Lys Thr Val Trp Phe Val Pro Ser Ile Lys Ala Gly Asn Asp Ile
 1835 1840 1845

20 gca gct tgc ctg agg aaa aat gga aag aaa gtg ata caa ctc agt agg 5682
 Ala Ala Cys Leu Arg Lys Asn Gly Lys Lys Val Ile Gln Leu Ser Arg
 1850 1855 1860

aag acc ttt gat tct gag tat gtc aag act aga acc aat gat tgg gac 5730
 Lys Thr Phe Asp Ser Glu Tyr Val Lys Thr Arg Thr Asn Asp Trp Asp
 1865 1870 1875

25

30 ttc gtg gtt aca act gac att tca gaa atg ggt gcc aat ttc aag gct 5778
 Phe Val Val Thr Thr Asp Ile Ser Glu Met Gly Ala Asn Phe Lys Ala
 1880 1885 1890

gag agg gtt ata gac ccc aga cgc tgc atg aaa cca gtc ata cta aca 5826
 Glu Arg Val Ile Asp Pro Arg Cys Met Lys Pro Val Ile Leu Thr
 1895 1900 1905 1910

35 gat ggt gaa gag cgg gtg att ctg gca gga cct atg cca gtg acc cac 5874
 Asp Gly Glu Glu Arg Val Ile Leu Ala Gly Pro Met Pro Val Thr His
 1915 1920 1925

40 tct agt gca gca caa aga aga ggg aga ata gga aga aat cca aaa aat 5922
 Ser Ser Ala Ala Gln Arg Arg Gly Arg Ile Gly Arg Asn Pro Lys Asn
 1930 1935 1940

45 gag aat gac cag tac ata tac atg ggg gaa cct ctg gaa aat gat gaa 5970
 Glu Asn Asp Gln Tyr Ile Tyr Met Gly Glu Pro Leu Glu Asn Asp Glu
 1945 1950 1955

50 gac tgt gca cac tgg aaa gaa gct aaa atg ctc cta gat aac atc aac 6018
 Asp Cys Ala His Trp Lys Glu Ala Lys Met Leu Leu Asp Asn Ile Asn
 1960 1965 1970

55 acg cca gaa gga atc att cct agc atg ttc gaa cca gag cgt gaa aag 6066
 Thr Pro Glu Gly Ile Ile Pro Ser Met Phe Glu Pro Glu Arg Glu Lys
 1975 1980 1985 1990

60 gtg gat gcc att gat ggc gaa tac cgc ttg aga gga gaa gca agg aaa 6114
 Val Asp Ala Ile Asp Gly Glu Tyr Arg Leu Arg Gly Glu Ala Arg Lys
 1995 2000 2005

65 acc ttt gta gac tta atg aga aga gga gac cta cca gtc tgg ttg gcc 6162
 Thr Phe Val Asp Leu Met Arg Arg Gly Asp Leu Pro Val Trp Leu Ala
 2010 2015 2020

70 tac aga gtg gca gct gaa ggc atc aac tac gca gac aga agg tgg tgt 6210
 Tyr Arg Val Ala Ala Glu Gly Ile Asn Tyr Ala Asp Arg Arg Trp Cys
 2025 2030 2035

75 ttt gat gga gtc aag aac aac caa atc cta gaa gaa aac gtg gaa gtt 6258
 Phe Asp Gly Val Lys Asn Asn Gln Ile Leu Glu Glu Asn Val Glu Val
 2040 2045 2050

gaa atc tgg aca aaa gaa ggg gaa agg aag aaa ttg aaa ccc aga tgg 6306
 Glu Ile Trp Thr Lys Glu Gly Glu Arg Lys Lys Leu Lys Pro Arg Trp
 2055 2060 2065 2070

75 ttg gat gct agg atc tat tct gac cca ctg gcg cta aaa gaa ttt aag 6354
 Leu Asp Ala Arg Ile Tyr Ser Asp Pro Leu Ala Leu Lys Glu Phe Lys

ES 2 554 254 T3

	2075	2080	2085			
5	gaa ttt gca gcc gga aga aag tct ctg acc ctg aac cta atc aca gaa Glu Phe Ala Ala Gly Arg Lys Ser Leu Thr Leu Asn Leu Ile Thr Glu	2090	2095	2100	6402	
10	atg ggt agg ctc cca acc ttc atg act cag aag gca aga gac gca ctg Met Gly Arg Leu Pro Thr Phe Met Thr Gln Lys Ala Arg Asp Ala Leu	2105	2110	2115	6450	
15	gac aac tta gca gtg ctg cac acg gct gag gca ggt gga agg gcg tac Asn Asn Leu Ala Val Leu His Thr Ala Glu Ala Gly Gly Arg Ala Tyr	2120	2125	2130	6498	
20	aac cat gct ctc agt gaa ctg ccg gag acc ctg gag aca ttg ctt tta Asn His Ala Leu Ser Glu Leu Pro Glu Thr Leu Glu Thr Leu Leu Leu	2135	2140	2145	6546	
25	ctg aca ctt ctg gct aca gtc acg gga ggg atc ttt tta ttc ttg atg Leu Thr Leu Leu Ala Thr Val Thr Gly Gly Ile Phe Leu Phe Leu Met	2155	2160	2165	6594	
30	agc gga agg ggc ata ggg aag atg acc ctg gga atg tgc tgc ata atc Ser Gly Arg Gly Ile Gly Lys Met Thr Leu Gly Met Cys Cys Ile Ile	2170	2175	2180	6642	
35	acg gct agc atc ctc cta tgg tac gca caa ata cag cca cac tgg ata Thr Ala Ser Ile Leu Leu Trp Tyr Ala Gln Ile Gln Pro His Trp Ile	2185	2190	2195	6690	
40	gca gct tca ata ata ctg gag ttt ttt ctc ata gtt ttg ctt att cca Ala Ala Ser Ile Ile Leu Glu Phe Phe Leu Ile Val Leu Leu Ile Pro	2200	2205	2210	6738	
45	gaa cct gaa aaa cag aga aca ccc caa gac aac caa ctg acc tac gtt Glu Pro Glu Lys Gln Arg Thr Pro Gln Asp Asn Gln Leu Thr Tyr Val	2215	2220	2225	2230	6786
50	gtc ata gcc atc ctc aca gtg gtg gcc gca acc atg gca aac gag atg Val Ile Ala Ile Leu Thr Val Val Ala Ala Thr Met Ala Asn Glu Met	2235	2240	2245	6834	
55	ggt ttc cta gaa aaa acg aag aaa gat ctc gga ttg gga agc att gca Gly Phe Leu Glu Lys Thr Lys Lys Asp Leu Gly Leu Gly Ser Ile Ala	2250	2255	2260	6882	
60	acc cag caa ccc gag agc aac atc ctg gac ata gat cta cgt cct gca Thr Gln Gln Pro Glu Ser Asn Ile Leu Asp Ile Asp Leu Arg Pro Ala	2265	2270	2275	6930	
65	tca gca tgg acg ctg tat gcc gtg gcc aca aca ttt gtt aca cca atg Ser Ala Trp Thr Leu Tyr Ala Val Ala Thr Thr Phe Val Thr Pro Met	2280	2285	2290	6978	
70	ttg aga cat agc att gaa aat tcc tca gtg aat gtg tcc cta aca gct Leu Arg His Ser Ile Glu Asn Ser Ser Val Asn Val Ser Leu Thr Ala	2295	2300	2305	2310	7026
75	ata gcc aac caa gcc aca gtg tta atg ggt ctc ggg aaa gga tgg cca Ile Ala Asn Gln Ala Thr Val Leu Met Gly Leu Gly Lys Gly Trp Pro	2315	2320	2325	7074	
80	ttg tca aag atg gac atc gga gtt ccc ctt ctc gcc att gga tgc tac Leu Ser Lys Met Asp Ile Gly Val Pro Leu Leu Ala Ile Gly Cys Tyr	2330	2335	2340	7122	
85	tca caa gtc aac ccc ata act ctc aca gca gct ctt ttc tta ttg gta Ser Gln Val Asn Pro Ile Thr Leu Thr Ala Ala Leu Phe Leu Leu Val	2345	2350	2355	7170	
90	gca cat tat gcc atc ata ggg cca gga ctc caa gca aaa gca acc aga Ala His Tyr Ala Ile Ile Gly Pro Gly Leu Gln Ala Lys Ala Thr Arg	2360	2365	2370	7218	

ES 2 554 254 T3

	gaa gct cag aaa aga gca gcg gcg ggc atc atg aaa aac cca act gtc	7266
	Glu Ala Gln Lys Arg Ala Ala Ala Gly Ile Met Lys Asn Pro Thr Val	
	2375 2380 2385 2390	
5	gat gga ata aca gtg att gac cta gat cca ata cct tat gat cca aag	7314
	Asp Gly Ile Thr Val Ile Asp Leu Asp Pro Ile Pro Tyr Asp Pro Lys	
	2395 2400 2405	
10	ttt gaa aag cag ttg gga caa gta atg ctc cta gtc ctc tgc gtg act	7362
	Phe Glu Lys Gln Leu Gly Gln Val Met Leu Leu Val Leu Cys Val Thr	
	2410 2415 2420	
15	caa gta ttg atg atg agg act aca tgg gct ctg tgt gag gct tta acc	7410
	Gln Val Leu Met Met Arg Thr Thr Trp Ala Leu Cys Glu Ala Leu Thr	
	2425 2430 2435	
20	tta gct acc ggg ccc atc tcc aca ttg tgg gaa gga aat cca ggg agg	7458
	Leu Ala Thr Gly Pro Ile Ser Thr Leu Trp Glu Gly Asn Pro Gly Arg	
	2440 2445 2450	
25	ttt tgg aac act acc att gcg gtg tca atg gct aac att ttt aga ggg	7506
	Phe Trp Asn Thr Thr Ile Ala Val Ser Met Ala Asn Ile Phe Arg Gly	
	2455 2460 2465 2470	
30	agt tac ttg gcc gga gct gga ctt ctc ttt tct att atg aag aac aca	7554
	Ser Tyr Leu Ala Gly Ala Gly Leu Leu Phe Ser Ile Met Lys Asn Thr	
	2475 2480 2485	
35	acc aac aca aga agg gga act ggc aac ata gga gag acg ctt gga gag	7602
	Thr Asn Thr Arg Arg Gly Thr Gly Asn Ile Gly Glu Thr Leu Gly Glu	
	2490 2495 2500	
40	aaa tgg aaa agc cga ttg aac gca ttg gga aaa agt gaa ttc cag atc	7650
	Lys Trp Lys Ser Arg Leu Asn Ala Leu Gly Lys Ser Glu Phe Gln Ile	
	2505 2510 2515	
45	tac aag aaa agt gga atc cag gaa gtg gat aga acc tta gca aaa gaa	7698
	Tyr Lys Lys Ser Gly Ile Gln Glu Val Asp Arg Thr Leu Ala Lys Glu	
	2520 2525 2530	
50	ggc att aaa aga gga gaa acg gac cat cac gct gtg tcg cga ggc tca	7746
	Gly Ile Lys Arg Gly Glu Thr Asp His His Ala Val Ser Arg Gly Ser	
	2535 2540 2545 2550	
55	gca aaa ctg aga ttg ttc gtt gag aga aac atg gtc aca cca gaa ggg	7794
	Ala Lys Leu Arg Trp Phe Val Glu Arg Asn Met Val Thr Pro Glu Gly	
	2555 2560 2565	
60	aaa gta gtg gac ctc ggt tgt ggc aga gga ggc tgg tca tac tat tgt	7842
	Lys Val Val Asp Leu Gly Cys Gly Arg Gly Gly Trp Ser Tyr Tyr Cys	
	2570 2575 2580	
65	gga gga cta aag aat gta aga gaa gtc aaa ggc cta aca aaa gga gga	7890
	Gly Gly Leu Lys Asn Val Arg Glu Val Lys Gly Leu Thr Lys Gly Gly	
	2585 2590 2595	
70	cca gga cac gaa gaa ccc atc ccc atg tca aca tat ggg tgg aat cta	7938
	Pro Gly His Glu Glu Pro Ile Pro Met Ser Thr Tyr Gly Trp Asn Leu	
	2600 2605 2610	
75	gtg cgt ctt caa agt gga gtt gac gtt ttc ttc atc ccg cca gaa aag	7986
	Val Arg Leu Gln Ser Gly Val Asp Val Phe Phe Ile Pro Pro Glu Lys	
	2615 2620 2625 2630	
80	tgt gac aca tta ttg tgt gac ata ggg gag tca tca cca aat ccc aca	8034
	Cys Asp Thr Leu Leu Cys Asp Ile Gly Glu Ser Ser Pro Asn Pro Thr	
	2635 2640 2645	
85	gtg gaa gca gga cga aca ctc aga gtc ctt aac tta gta gaa aat tgg	8082
	Val Glu Ala Gly Arg Thr Leu Arg Val Leu Asn Leu Val Glu Asn Trp	
	2650 2655 2660	
90	ttg aac aac aac act caa ttt tgc ata aag gtt ctc aac cca tat atg	8130
	Leu Asn Asn Asn Thr Gln Phe Cys Ile Lys Val Leu Asn Pro Tyr Met	
	2665 2670 2675	

ES 2 554 254 T3

ccc tca gtc ata gaa aaa atg gaa gca cta caa agg aaa tat gga gga 8178
 Pro Ser Val Ile Glu Lys Met Glu Ala Leu Gln Arg Lys Tyr Gly Gly
 2680 2685 2690

5 gcc tta gtg agg aat cca ctc tca cga aac tcc aca cat gag atg tac 8226
 Ala Leu Val Arg Asn Pro Leu Ser Arg Asn Ser Thr His Glu Met Tyr
 2695 2700 2705 2710

10 tgg gta tcc aat gct tcc ggg aac ata gtg tca tca gtg aac atg att 8274
 Trp Val Ser Asn Ala Ser Gly Asn Ile Val Ser Ser Val Asn Met Ile
 2715 2720 2725

15 tca agg atg ttg atc aac aga ttt aca atg aga tac aag aaa gcc act 8322
 Ser Arg Met Leu Ile Asn Arg Phe Thr Met Arg Tyr Lys Lys Ala Thr
 2730 2735 2740

20 tac gag ccg gat gtt gac ctc gga agc gga acc cgt aac atc ggg att 8370
 Tyr Glu Pro Asp Val Asp Leu Gly Ser Gly Thr Arg Asn Ile Gly Ile
 2745 2750 2755

25 gaa agt gag ata cca aac cta gat ata att ggg aaa aga ata gaa aaa 8418
 Glu Ser Glu Ile Pro Asn Leu Asp Ile Ile Gly Lys Arg Ile Glu Lys
 2760 2765 2770

30 ata aag caa gag cat gaa aca tca tgg cac tat gac caa gac cac cca 8466
 Ile Lys Gln Glu His Glu Thr Ser Trp His Tyr Asp Gln Asp His Pro
 2775 2780 2785 2790

35 tac aaa acg tgg gca tac cat ggt agc tat gaa aca aaa cag act gga 8514
 Tyr Lys Thr Trp Ala Tyr His Gly Ser Tyr Glu Thr Lys Gln Thr Gly
 2795 2800 2805

40 tca gca tca tcc atg gtc aac gga gtg gtc agg ctg ctg aca aaa cct 8562
 Ser Ala Ser Ser Met Val Asn Gly Val Val Arg Leu Leu Thr Lys Pro
 2810 2815 2820

45 tgg gac gtc gtc ccc atg gtg aca cag atg gca atg aca gac acg act 8610
 Trp Asp Val Val Pro Met Val Thr Gln Met Ala Met Thr Asp Thr Thr
 2825 2830 2835

50 cca ttt gga caa cag cgc gtt ttt aaa gag aaa gtg gac acg aga acc 8658
 Pro Phe Gly Gln Gln Arg Val Phe Lys Glu Lys Val Asp Thr Arg Thr
 2840 2845 2850

55 caa gaa ccg aaa gaa ggc acg aag aaa cta atg aaa ata aca gca gag 8706
 Gln Glu Pro Lys Glu Gly Thr Lys Lys Leu Met Lys Ile Thr Ala Glu
 2855 2860 2865 2870

60 tgg ctt tgg aaa gaa tta ggg aag aaa aag aca ccc agg atg tgc acc 8754
 Trp Leu Trp Lys Glu Leu Gly Lys Lys Lys Thr Pro Arg Met Cys Thr
 2875 2880 2885

65 aga gaa gaa ttc aca aga aag gtg aga agc aat gca gcc ttg ggg gcc 8802
 Arg Glu Glu Phe Thr Arg Lys Val Arg Ser Asn Ala Ala Leu Gly Ala
 2890 2895 2900

70 ata ttc act gat gag aac aag tgg aag tcg gca cgt gag gct gtt gaa 8850
 Ile Phe Thr Asp Glu Asn Lys Trp Lys Ser Ala Arg Glu Ala Val Glu
 2905 2910 2915

75 gat agt agg ttt tgg gag ctg gtt gac aag gaa agg aat ctc cat ctt 8898
 Asp Ser Arg Phe Trp Glu Leu Val Asp Lys Glu Arg Asn Leu His Leu
 2920 2925 2930

77 gaa gga aag tgt gaa aca tgt gtg tac aac atg atg gga aaa aga gag 8946
 Glu Gly Lys Cys Glu Thr Cys Val Tyr Asn Met Met Gly Lys Arg Glu
 2935 2940 2945 2950

79 aag aag cta ggg gaa ttc ggc aag gca aaa ggc agc aga gcc ata tgg 8994
 Lys Lys Leu Gly Glu Phe Gly Lys Ala Lys Gly Ser Arg Ala Ile Trp
 2955 2960 2965

82 tac atg tgg ctt gga gca cgc ttc tta gag ttt gaa gcc cta gga ttc 9042
 Tyr Met Trp Leu Gly Ala Arg Phe Leu Glu Phe Glu Ala Leu Gly Phe

ES 2 554 254 T3

	2970					2975					2980						
5	tta Leu	aat Asn	gaa Glu 2985	gat Asp	cac His	tgg Trp	ttc Phe	tcc Ser 2990	aga Arg	gag Glu	aac Asn	tcc Ser	ctg Leu 2995	agt Ser	gga Gly	gtg Val	9090
10	gaa Glu	gga Gly 3000	gaa Glu	ggg Gly	ctg Leu	cac His	aag Lys 3005	cta Leu	ggt Gly	tac Tyr	att Ile	cta Leu 3010	aga Arg	gac Asp	gtg Val	agc Ser	9138
15	aag Lys 3015	aaa Lys	gag Glu	gga Gly	gga Gly	gca Ala 3020	atg Met	tat Tyr	gcc Ala	gat Asp	gac Asp 3025	acc Thr	gca Ala	gga Gly	tgg Trp	gat Asp 3030	9186
20	aca Thr	aga Arg	atc Ile	aca Thr	cta Leu 3035	gaa Glu	gac Asp	cta Leu	aaa Lys	aat Asn 3040	gaa Glu	gaa Glu	atg Met	gta Val	aca Thr 3045	aac Asn	9234
25	cac His	atg Met	gaa Glu 3050	gga Gly	gaa Glu	cac His	aag Lys	aaa Lys	cta Leu 3055	gcc Ala	gag Glu	gcc Ala	att Ile	ttc Phe 3060	aaa Lys	cta Leu	9282
30	acg Thr	tac Tyr	caa Gln 3065	aac Asn	aag Lys	gtg Val	gtg Val	cg Arg 3070	gtg Val	caa Gln	aga Arg	cca Pro	aca Thr 3075	cca Pro	aga Arg	ggc Gly	9330
35	aca Thr	gta Val 3080	atg Met	gac Asp	atc Ile	ata Ile	tcg Ser 3085	aga Arg	aga Arg	gac Asp	caa Gln	aga Arg 3090	ggt Gly	agt Ser	gga Gly	caa Gln	9378
40	gtt Val 3095	ggc Gly	acc Thr	tat Tyr	gga Gly	ctc Leu 3100	aat Asn	act Thr	ttc Phe	acc Thr	aat Asn 3105	atg Met	gaa Glu	gcc Ala	caa Gln	cta Leu 3110	9426
45	atc Ile	aga Arg	cag Gln	atg Met	gag Glu 3115	gga Gly	gaa Glu	gga Gly	gtc Val	ttt Phe 3120	aaa Lys	agc Ser	att Ile	cag Gln	cac His 3125	cta Leu	9474
50	aca Thr	atc Ile	aca Thr	gaa Glu 3130	gaa Glu	atc Ile	gct Ala	gtg Val	caa Gln 3135	aac Asn	tgg Trp	tta Leu	gca Ala 3140	aga Arg	gtg Val	ggg Gly	9522
55	cg Arg 3145	gaa Glu	agg Arg	tta Leu	tca Ser	aga Arg	atg Met	gcc Ala 3150	atc Ile	agt Ser	gga Gly	gat Asp	gat Asp 3155	tgt Cys	gtt Val	gtg Val	9570
60	aaa Lys	cct Pro 3160	tta Leu	gat Asp	gac Asp	agg Arg	ttc Phe 3165	gca Ala	agc Ser	gct Ala	tta Leu	aca Thr 3170	gct Ala	cta Leu	aat Asn	gac Asp	9618
65	atg Met 3175	gga Gly	aag Lys	att Ile	agg Arg	aaa Lys 3180	gac Asp	ata Ile	caa Gln	caa Gln	tgg Trp 3185	gaa Glu	cct Pro	tca Ser	aga Arg	gga Gly 3190	9666
70	tgg Trp	aat Asn	gat Asp	tgg Trp	aca Thr 3195	caa Gln	gtg Val	ccc Pro	ttc Phe	tgt Cys 3200	tca Ser	cac His	cat His	ttc Phe	cat His 3205	gag Glu	9714
75	tta Leu	atc Ile	atg Met	aaa Lys 3210	gac Asp	ggt Gly	cg Arg	gta Val	ctc Leu 3215	gtt Val	gtt Val	cca Pro	tgt Cys	aga Arg	aac Asn 3220	caa Gln	9762
80	gat Asp	gaa Glu	ctg Leu 3225	att Ile	ggc Gly	aga Arg	gcc Ala 3230	cga Arg	atc Ile	tcc Ser	caa Gln	gga Gly	gca Ala 3235	ggg Gly	tgg Trp	tct Ser	9810
85	ttg Leu	cg Arg 3240	gag Glu	acg Thr	gcc Ala	tgt Cys	ttg Leu 3245	ggg Gly	aag Lys	tct Ser	tac Tyr	gcc Ala 3250	caa Gln	atg Met	tgg Trp	agc Ser	9858
90	ttg Leu 3255	atg Met	tac Tyr	ttc Phe	cac His	aga Arg 3260	cg Arg	gac Asp	ctc Leu	agg Arg	ctg Leu 3265	gcg Ala	gca Ala	aat Asn	gct Ala	att Ile 3270	9906

ES 2 554 254 T3

tgc tcg gca gta cca tca cat tgg gtt cca aca agt cga aca acc tgg 9954
 Cys Ser Ala Val Pro Ser His Trp Val Pro Thr Ser Arg Thr Thr Trp
 3275 3280 3285

5 tcc ata cat gct aaa cat gaa tgg atg aca acg gaa gac atg ctg aca 10002
 Ser Ile His Ala Lys His Glu Trp Met Thr Thr Glu Asp Met Leu Thr
 3290 3295 3300

10 gtc tgg aac agg gtg tgg att caa gaa aac cca tgg atg gaa gac aaa 10050
 Val Trp Asn Arg Val Trp Ile Gln Glu Asn Pro Trp Met Glu Asp Lys
 3305 3310 3315

15 act cca gtg gaa tca tgg gag gaa atc cca tac ttg ggg aaa aga gaa 10098
 Thr Pro Val Glu Ser Trp Glu Glu Ile Pro Tyr Leu Gly Lys Arg Glu
 3320 3325 3330

20 gac caa tgg tgc ggc tca ttg att ggg tta aca agc agg gcc acc tgg 10146
 Asp Gln Trp Cys Gly Ser Leu Ile Gly Leu Thr Ser Arg Ala Thr Trp
 3335 3340 3345 3350

gca aag aac atc caa gca gca ata aat caa gtt aga tcc ctt ata ggc 10194
 Ala Lys Asn Ile Gln Ala Ala Ile Asn Gln Val Arg Ser Leu Ile Gly
 3355 3360 3365

25 aat gaa gaa tac aca gat tac atg cca tcc atg aaa aga ttc aga aga 10242
 Asn Glu Glu Tyr Thr Asp Tyr Met Pro Ser Met Lys Arg Phe Arg Arg
 3370 3375 3380

30 gaa gag gaa gaa gca gga gtt ctg tgg tag aaagcaaac taacatgaaa 10292
 Glu Glu Glu Glu Ala Gly Val Leu Trp *
 3385 3390

caaggctaga agtcaggctg gattaagcca tagtacggaa aaaactatgc tacctgtgag 10352
 ccccgctcaa ggacgttaaa agaagtcagg ccatcataaa tgccatagct tgagtaaact 10412
 35 atgcagcctg tagctccacc tgagaagggtg taaaaaatcc gggaggccac aaaccatgga 10472
 agctgtacgc atggcgtagt ggactagcgg ttagaggaga cccctccctt acaaatcgca 10532
 gcaacaatgg gggccaagg cgagatgaag ctgtagtctc gctggaagga ctagaggtta 10592
 gaggagacc ccccgaaaca aaaaacagca tattgacgct gggaaagacc agagatcctg 10652
 ctgtctcctc agcatcattc caggcacaga acgccagaaa atggaatggt gctgttgaat 10712
 40 caacaggttc t 10723

<210> SEQ ID NO: 14

<211> LONGITUD: 3391

<212> TIPO: PRT

45 <213> ORGANISMO: Secuencia artificial

<220> CARACTERÍSTICA:

<223> OTRA INFORMACIÓN: Descripción de la secuencia artificial:/Nota = construcción sintética

50 <400> SECUENCIA 14

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

ES 2 554 254 T3

				180					185				190				
	Thr	Cys	Thr	Thr	Met	Gly	Glu	His	Arg	Arg	Glu	Lys	Arg	Ser	Val	Ala	
			195					200					205				
5	Leu	Val	Pro	His	Val	Gly	Met	Gly	Leu	Glu	Thr	Arg	Thr	Glu	Thr	Trp	
	210						215					220					
	Met	Ser	Ser	Glu	Gly	Ala	Trp	Lys	His	Val	Gln	Arg	Ile	Glu	Thr	Trp	
	225					230					235					240	
	Ile	Leu	Arg	His	Pro	Gly	Phe	Thr	Met	Met	Ala	Ala	Ile	Leu	Ala	Ile	
					245					250					255		
10	Thr	Ile	Gly	Thr	Thr	His	Phe	Gln	Arg	Ala	Leu	Ile	Phe	Ile	Leu	Leu	
				260					265					270			
	Thr	Ala	Val	Thr	Pro	Ser	Met	Thr	Met	Arg	Cys	Ile	Gly	Met	Ser	Asn	
			275					280					285				
15	Arg	Asp	Phe	Val	Glu	Gly	Val	Ser	Gly	Gly	Ser	Trp	Val	Asp	Ile	Val	
	290						295					300					
	Leu	Glu	His	Gly	Ser	Cys	Val	Thr	Thr	Met	Ala	Lys	Asn	Lys	Pro	Thr	
	305					310					315					320	
	Leu	Asp	Phe	Glu	Leu	Ile	Lys	Thr	Glu	Ala	Lys	Gln	Pro	Ala	Thr	Leu	
				325						330					335		
20	Arg	Lys	Tyr	Cys	Ile	Glu	Ala	Lys	Leu	Thr	Asn	Thr	Thr	Thr	Thr	Ser	
				340					345						350		
	Arg	Cys	Pro	Thr	Gln	Gly	Glu	Pro	Ser	Leu	Asn	Glu	Glu	Gln	Asp	Lys	
			355					360					365				
25	Arg	Phe	Val	Cys	Lys	His	Ser	Met	Val	Asp	Arg	Gly	Trp	Gly	Asn	Gly	
	370						375					380					
	Cys	Gly	Leu	Phe	Gly	Lys	Gly	Gly	Ile	Val	Thr	Cys	Ala	Met	Phe	Arg	
	385					390					395				400		
	Cys	Lys	Lys	Asn	Met	Glu	Gly	Lys	Val	Val	Gln	Pro	Glu	Asn	Leu	Glu	
				405						410					415		
30	Tyr	Thr	Ile	Val	Ile	Thr	Pro	His	Ser	Gly	Glu	Glu	His	Ala	Val	Gly	
				420					425					430			
	Asn	Asp	Thr	Gly	Lys	His	Gly	Lys	Glu	Ile	Lys	Ile	Thr	Val	Thr	Met	Glu
			435					440					445				
35	Ser	Ile	Thr	Glu	Ala	Glu	Leu	Thr	Gly	Tyr	Gly	Thr	Val	Thr	Met	Glu	
	450						455					460					
	Cys	Ser	Pro	Arg	Thr	Gly	Leu	Asp	Phe	Asn	Glu	Met	Val	Leu	Leu	Gln	
	465					470					475					480	
	Met	Glu	Asn	Lys	Ala	Trp	Leu	Val	His	Arg	Gln	Trp	Phe	Leu	Asp	Leu	
				485						490					495		
40	Pro	Leu	Pro	Trp	Leu	Pro	Gly	Ala	Asp	Thr	Gln	Gly	Ser	Asn	Trp	Ile	
				500					505					510			
	Gln	Lys	Glu	Thr	Leu	Val	Thr	Phe	Lys	Asn	Pro	His	Ala	Lys	Lys	Gln	
			515					520					525				
45	Asp	Val	Val	Val	Leu	Gly	Ser	Gln	Glu	Gly	Ala	Met	His	Thr	Ala	Leu	
	530						535					540					
	Thr	Gly	Ala	Thr	Glu	Ile	Gln	Met	Ser	Ser	Gly	Asn	Leu	Leu	Phe	Thr	
	545					550					555				560		
	Gly	His	Leu	Lys	Cys	Arg	Leu	Arg	Met	Asp	Lys	Leu	Gln	Leu	Lys	Gly	
				565						570					575		
50	Met	Ser	Tyr	Ser	Met	Cys	Thr	Gly	Lys	Phe	Lys	Val	Val	Lys	Glu	Ile	
				580					585					590			
	Ala	Glu	Thr	Gln	His	Gly	Thr	Ile	Val	Ile	Arg	Val	Gln	Tyr	Glu	Gly	
			595					600					605				
55	Asp	Gly	Ser	Pro	Cys	Lys	Ile	Pro	Phe	Glu	Ile	Met	Asp	Leu	Glu	Lys	
	610						615					620					
	Arg	His	Val	Leu	Gly	Arg	Leu	Ile	Thr	Val	Asn	Pro	Ile	Val	Thr	Glu	
	625					630					635				640		
	Lys	Asp	Ser	Pro	Val	Asn	Ile	Glu	Ala	Glu	Pro	Pro	Phe	Gly	Asp	Ser	
				645						650					655		
60	Tyr	Ile	Ile	Ile	Gly	Val	Glu	Pro	Gly	Gln	Leu	Lys	Leu	Asn	Trp	Phe	
				660					665					670			
	Lys	Lys	Gly	Ser	Ser	Ile	Gly	Gln	Met	Phe	Glu	Thr	Thr	Met	Arg	Gly	
			675					680					685				
65	Ala	Lys	Arg	Met	Ala	Ile	Leu	Gly	Asp	Thr	Ala	Trp	Asp	Phe	Gly	Ser	
	690						695					700					
	Leu	Gly	Gly	Val	Phe	Thr	Ser	Ile	Gly	Lys	Ala	Leu	His	Gln	Val	Phe	
	705					710					715				720		
	Gly	Ala	Ile	Tyr	Gly	Ala	Ala	Phe	Ser	Gly	Val	Ser	Trp	Thr	Met	Lys	
				725						730					735		
70	Ile	Leu	Ile	Gly	Val	Ile	Ile	Thr	Trp	Ile	Gly	Met	Asn	Ser	Arg	Ser	
				740					745					750			
	Thr	Ser	Leu	Ser	Val	Thr	Leu	Val	Leu	Val	Gly	Ile	Val	Thr	Leu	Tyr	
			755					760					765				
75	Leu	Gly	Val	Met	Val	Gln	Ala	Asp	Ser	Gly	Cys	Val	Val	Ser	Trp	Lys	
	770						775					780					
	Asn	Lys	Glu	Leu	Lys	Cys	Gly	Ser	Gly	Ile	Phe	Ile	Thr	Asp	Asn	Val	

ES 2 554 254 T3

	785					790					795					800
	His	Thr	Trp	Thr	Glu	Gln	Tyr	Lys	Phe	Gln	Pro	Glu	Ser	Pro	Ser	Lys
					805					810					815	
5	Leu	Ala	Ser	Ala	Ile	Gln	Lys	Ala	His	Glu	Glu	Gly	Ile	Cys	Gly	Ile
				820					825					830		
	Arg	Ser	Val	Thr	Arg	Leu	Glu	Asn	Leu	Met	Trp	Lys	Gln	Ile	Thr	Pro
			835					840					845			
	Glu	Leu	Asn	His	Ile	Leu	Ser	Glu	Asn	Glu	Val	Lys	Leu	Thr	Ile	Met
			850				855					860				
10	Thr	Gly	Asp	Ile	Lys	Gly	Ile	Met	Gln	Ala	Gly	Lys	Arg	Ser	Leu	Arg
					870						875					880
	Pro	Gln	Pro	Thr	Glu	Leu	Lys	Tyr	Ser	Trp	Lys	Thr	Trp	Gly	Lys	Ala
					885					890					895	
	Lys	Met	Leu	Ser	Thr	Glu	Ser	His	Asn	Gln	Thr	Phe	Leu	Ile	Asp	Gly
				900					905					910		
15	Pro	Glu	Thr	Ala	Glu	Cys	Pro	Asn	Thr	Asn	Arg	Ala	Trp	Asn	Ser	Leu
				915				920					925			
	Glu	Val	Glu	Asp	Tyr	Gly	Phe	Gly	Val	Phe	Thr	Thr	Asn	Ile	Trp	Leu
				930			935					940				
20	Lys	Leu	Lys	Glu	Lys	Gln	Asp	Val	Phe	Cys	Asp	Ser	Lys	Leu	Met	Ser
					950						955					960
	Ala	Ala	Ile	Lys	Asp	Asn	Arg	Ala	Val	His	Ala	Asp	Met	Gly	Tyr	Trp
					965					970					975	
	Ile	Glu	Ser	Ala	Leu	Asn	Asp	Thr	Trp	Lys	Ile	Glu	Lys	Ala	Ser	Phe
				980					985					990		
25	Ile	Glu	Val	Lys	Asn	Cys	His	Trp	Pro	Lys	Ser	His	Thr	Leu	Trp	Ser
				995				1000					1005			
	Asn	Gly	Val	Leu	Glu	Ser	Glu	Met	Ile	Ile	Pro	Lys	Asn	Leu	Ala	Gly
							1015					1020				
30	Pro	Val	Ser	Gln	His	Asn	Tyr	Arg	Pro	Gly	Tyr	His	Thr	Gln	Ile	Thr
						1030					1035					1040
	Gly	Pro	Trp	His	Leu	Gly	Lys	Leu	Glu	Met	Asp	Phe	Asp	Phe	Cys	Asp
					1045					1050					1055	
	Gly	Thr	Thr	Val	Val	Val	Thr	Glu	Asp	Cys	Gly	Asn	Arg	Gly	Pro	Ser
				1060					1065					1070		
35	Leu	Arg	Thr	Thr	Ala	Ser	Gly	Lys	Leu	Ile	Thr	Glu	Trp	Cys	Cys	
				1075			1080					1085				
	Arg	Ser	Cys	Thr	Leu	Pro	Pro	Leu	Arg	Tyr	Arg	Gly	Glu	Asp	Gly	Cys
				1090			1095					1100				
40	Trp	Tyr	Gly	Met	Glu	Ile	Arg	Pro	Leu	Lys	Glu	Lys	Glu	Glu	Asn	Leu
						1110					1115					1120
	Val	Asn	Ser	Leu	Val	Thr	Ala	Gly	His	Gly	Gln	Val	Asp	Asn	Phe	Ser
					1125					1130					1135	
	Leu	Gly	Val	Leu	Gly	Met	Ala	Leu	Phe	Leu	Glu	Glu	Met	Leu	Arg	Thr
				1140					1145					1150		
45	Arg	Val	Gly	Thr	Lys	His	Ala	Ile	Leu	Leu	Val	Ala	Val	Ser	Phe	Val
				1155				1160					1165			
	Thr	Leu	Ile	Thr	Gly	Asn	Met	Ser	Phe	Arg	Asp	Leu	Gly	Arg	Val	Met
				1170			1175					1180				
50	Val	Met	Val	Gly	Ala	Thr	Met	Thr	Asp	Asp	Ile	Gly	Met	Gly	Val	Thr
						1190					1195					1200
	Tyr	Leu	Ala	Leu	Leu	Ala	Ala	Phe	Lys	Val	Arg	Pro	Thr	Phe	Ala	Ala
					1205					1210					1215	
	Gly	Leu	Leu	Leu	Arg	Lys	Leu	Thr	Ser	Lys	Glu	Leu	Met	Met	Thr	Thr
				1220					1225					1230		
55	Ile	Gly	Ile	Val	Leu	Leu	Ser	Gln	Ser	Thr	Ile	Pro	Glu	Thr	Ile	Leu
								1240					1245			
	Glu	Leu	Thr	Asp	Ala	Leu	Ala	Leu	Gly	Met	Met	Val	Leu	Lys	Met	Val
				1250			1255					1260				
60	Arg	Asn	Met	Glu	Lys	Tyr	Gln	Leu	Ala	Val	Thr	Ile	Met	Ala	Ile	Leu
						1270					1275					1280
	Cys	Val	Pro	Asn	Ala	Val	Ile	Leu	Gln	Asn	Ala	Trp	Lys	Val	Ser	Cys
					1285					1290					1295	
	Thr	Ile	Leu	Ala	Val	Val	Ser	Val	Ser	Pro	Leu	Leu	Leu	Thr	Ser	Ser
				1300					1305					1310		
65	Gln	Gln	Lys	Thr	Asp	Trp	Ile	Pro	Leu	Ala	Leu	Thr	Ile	Lys	Gly	Leu
								1320					1325			
	Asn	Pro	Thr	Ala	Ile	Phe	Leu	Thr	Thr	Leu	Ser	Arg	Thr	Ser	Lys	Lys
							1335					1340				
70	Arg	Ser	Trp	Pro	Leu	Asn	Glu	Ala	Ile	Met	Ala	Val	Gly	Met	Val	Ser
						1350					1355					1360
	Ile	Leu	Ala	Ser	Ser	Leu	Lys	Asn	Asp	Ile	Pro	Met	Thr	Gly	Pro	
					1365				1370					1375		
	Leu	Val	Ala	Gly	Gly	Leu	Leu	Thr	Val	Cys	Tyr	Val	Leu	Thr	Gly	Arg
					1380				1385					1390		
75	Ser	Ala	Asp	Leu	Glu	Leu	Glu	Arg	Ala	Ala	Asp	Val	Lys	Trp	Glu	Asp

ES 2 554 254 T3

1395 1400 1405
 Gln Ala Glu Ile Ser Gly Ser Ser Pro Ile Leu Ser Ile Thr Ile Ser
 1410 1415 1420
 5 Glu Asp Gly Ser Met Ser Ile Lys Asn Glu Glu Glu Gln Thr Leu
 1425 1430 1435 1440
 Thr Ile Leu Ile Arg Thr Gly Leu Leu Val Ile Ser Gly Leu Phe Pro
 1445 1450 1455
 Val Ser Ile Pro Ile Thr Ala Ala Ala Trp Tyr Leu Trp Glu Val Lys
 1460 1465 1470
 10 Lys Gln Arg Ala Gly Val Leu Trp Asp Val Pro Ser Pro Pro Pro Met
 1475 1480 1485
 Gly Lys Ala Glu Leu Glu Asp Gly Ala Tyr Arg Ile Lys Gln Lys Gly
 1490 1495 1500
 15 Ile Leu Gly Tyr Ser Gln Ile Gly Ala Gly Val Tyr Lys Glu Gly Thr
 1505 1510 1515 1520
 Phe His Thr Met Trp His Val Thr Arg Gly Ala Val Leu Met His Lys
 1525 1530 1535
 Gly Lys Arg Ile Glu Pro Ser Trp Ala Asp Val Lys Lys Asp Leu Ile
 1540 1545 1550
 20 Ser Tyr Gly Gly Gly Trp Lys Leu Glu Gly Glu Trp Lys Glu Gly Glu
 1555 1560 1565
 Glu Val Gln Val Leu Ala Leu Glu Pro Gly Lys Asn Pro Arg Ala Val
 1570 1575 1580
 25 Gln Thr Lys Pro Gly Leu Phe Lys Thr Asn Ala Gly Thr Ile Gly Ala
 1585 1590 1595 1600
 Val Ser Leu Asp Phe Ser Pro Gly Thr Ser Gly Ser Pro Ile Ile Asp
 1605 1610 1615
 Lys Lys Gly Lys Val Val Gly Leu Tyr Gly Asn Gly Val Val Thr Arg
 1620 1625 1630
 30 Ser Gly Ala Tyr Val Ser Ala Ile Ala Gln Thr Glu Lys Ser Ile Glu
 1635 1640 1645
 Asp Asn Pro Glu Ile Glu Asp Asp Ile Phe Arg Lys Arg Arg Leu Thr
 1650 1655 1660
 35 Ile Met Asp Leu His Pro Gly Ala Gly Lys Thr Lys Arg Tyr Leu Pro
 1665 1670 1675 1680
 Ala Ile Val Arg Glu Ala Ile Lys Arg Gly Leu Arg Thr Leu Ile Leu
 1685 1690 1695
 Ala Pro Thr Arg Val Val Ala Ala Glu Met Glu Glu Ala Leu Arg Gly
 1700 1705 1710
 40 Leu Pro Ile Arg Tyr Gln Thr Pro Ala Ile Arg Ala Glu His Thr Gly
 1715 1720 1725
 Arg Glu Ile Val Asp Leu Met Cys His Ala Thr Phe Thr Met Arg Leu
 1730 1735 1740
 45 Leu Ser Pro Val Arg Val Pro Asn Tyr Asn Leu Ile Ile Met Asp Glu
 1745 1750 1755 1760
 Ala His Phe Thr Asp Pro Ala Ser Ile Ala Ala Arg Gly Tyr Ile Ser
 1765 1770 1775
 Thr Arg Val Glu Met Gly Glu Ala Ala Gly Ile Phe Met Thr Ala Thr
 1780 1785 1790
 50 Pro Pro Gly Ser Arg Asp Pro Phe Pro Gln Ser Asn Ala Pro Ile Ile
 1795 1800 1805
 Asp Glu Glu Arg Glu Ile Pro Glu Arg Ser Trp Asn Ser Gly His Glu
 1810 1815 1820
 55 Trp Val Thr Asp Phe Lys Gly Lys Thr Val Trp Phe Val Pro Ser Ile
 1825 1830 1835 1840
 Lys Ala Gly Asn Asp Ile Ala Ala Cys Leu Arg Lys Asn Gly Lys Lys
 1845 1850 1855
 Val Ile Gln Leu Ser Arg Lys Thr Phe Asp Ser Glu Tyr Val Lys Thr
 1860 1865 1870
 60 Arg Thr Asn Asp Trp Asp Phe Val Val Thr Thr Asp Ile Ser Glu Met
 1875 1880 1885
 Gly Ala Asn Phe Lys Ala Glu Arg Val Ile Asp Pro Arg Arg Cys Met
 1890 1895 1900
 65 Lys Pro Val Ile Leu Thr Asp Gly Glu Glu Arg Val Ile Leu Ala Gly
 1905 1910 1915 1920
 Pro Met Pro Val Thr His Ser Ser Ala Ala Gln Arg Arg Gly Arg Ile
 1925 1930 1935
 Gly Arg Asn Pro Lys Asn Glu Asn Asp Gln Tyr Ile Tyr Met Gly Glu
 1940 1945 1950
 70 Pro Leu Glu Asn Asp Glu Asp Cys Ala His Trp Lys Glu Ala Lys Met
 1955 1960 1965
 Leu Leu Asp Asn Ile Asn Thr Pro Glu Gly Ile Ile Pro Ser Met Phe
 1970 1975 1980
 75 Glu Pro Glu Arg Glu Lys Val Asp Ala Ile Asp Gly Glu Tyr Arg Leu
 1985 1990 1995 2000
 Arg Gly Glu Ala Arg Lys Thr Phe Val Asp Leu Met Arg Arg Gly Asp

ES 2 554 254 T3

2005 2010 2015
 Leu Pro Val Trp Leu Ala Tyr Arg Val Ala Ala Glu Gly Ile Asn Tyr
 2020 2025 2030
 5 Ala Asp Arg Arg Trp Cys Phe Asp Gly Val Lys Asn Asn Gln Ile Leu
 2035 2040 2045
 Glu Glu Asn Val Glu Val Glu Ile Trp Thr Lys Glu Gly Glu Arg Lys
 2050 2055 2060
 Lys Leu Lys Pro Arg Trp Leu Asp Ala Arg Ile Tyr Ser Asp Pro Leu
 2065 2070 2075 2080
 10 Ala Leu Lys Glu Phe Lys Glu Phe Ala Ala Gly Arg Lys Ser Leu Thr
 2085 2090 2095
 Leu Asn Leu Ile Thr Glu Met Gly Arg Leu Pro Thr Phe Met Thr Gln
 2100 2105 2110
 15 Lys Ala Arg Asp Ala Leu Asp Asn Leu Ala Val Leu His Thr Ala Glu
 2115 2120 2125
 Ala Gly Gly Arg Ala Tyr Asn His Ala Leu Ser Glu Leu Pro Glu Thr
 2130 2135 2140
 Leu Glu Thr Leu Leu Leu Leu Thr Leu Leu Ala Thr Val Thr Gly Gly
 2145 2150 2155 2160
 20 Ile Phe Leu Phe Leu Met Ser Gly Arg Gly Ile Gly Lys Met Thr Leu
 2165 2170 2175
 Gly Met Cys Cys Ile Ile Thr Ala Ser Ile Leu Leu Trp Tyr Ala Gln
 2180 2185 2190
 25 Ile Gln Pro His Trp Ile Ala Ala Ser Ile Ile Leu Glu Phe Phe Leu
 2195 2200 2205
 Ile Val Leu Leu Ile Pro Glu Pro Glu Lys Gln Arg Thr Pro Gln Asp
 2210 2215 2220
 Asn Gln Leu Thr Tyr Val Val Ile Ala Ile Leu Thr Val Val Ala Ala
 2225 2230 2235 2240
 30 Thr Met Ala Asn Glu Met Gly Phe Leu Glu Lys Thr Lys Lys Asp Leu
 2245 2250 2255
 Gly Leu Gly Ser Ile Ala Thr Gln Gln Pro Glu Ser Asn Ile Leu Asp
 2260 2265 2270
 35 Ile Asp Leu Arg Pro Ala Ser Ala Trp Thr Leu Tyr Ala Val Ala Thr
 2275 2280 2285
 Thr Phe Val Thr Pro Met Leu Arg His Ser Ile Glu Asn Ser Ser Val
 2290 2295 2300
 Asn Val Ser Leu Thr Ala Ile Ala Asn Gln Ala Thr Val Leu Met Gly
 2305 2310 2315 2320
 40 Leu Gly Lys Gly Trp Pro Leu Ser Lys Met Asp Ile Gly Val Pro Leu
 2325 2330 2335
 Leu Ala Ile Gly Cys Tyr Ser Gln Val Asn Pro Ile Thr Leu Thr Ala
 2340 2345 2350
 45 Ala Leu Phe Leu Leu Val Ala His Tyr Ala Ile Ile Gly Pro Gly Leu
 2355 2360 2365
 Gln Ala Lys Ala Thr Arg Glu Ala Gln Lys Arg Ala Ala Ala Gly Ile
 2370 2375 2380
 Met Lys Asn Pro Thr Val Asp Gly Ile Thr Val Ile Asp Leu Asp Pro
 2385 2390 2395 2400
 50 Ile Pro Tyr Asp Pro Lys Phe Glu Lys Gln Leu Gly Gln Val Met Leu
 2405 2410 2415
 Leu Val Leu Cys Val Thr Gln Val Leu Met Met Arg Thr Thr Trp Ala
 2420 2425 2430
 55 Leu Cys Glu Ala Leu Thr Leu Ala Thr Gly Pro Ile Ser Thr Leu Trp
 2435 2440 2445
 Glu Gly Asn Pro Gly Arg Phe Trp Asn Thr Thr Ile Ala Val Ser Met
 2450 2455 2460
 Ala Asn Ile Phe Arg Gly Ser Tyr Leu Ala Gly Ala Gly Leu Leu Phe
 2465 2470 2475 2480
 60 Ser Ile Met Lys Asn Thr Thr Asn Thr Arg Arg Gly Thr Gly Asn Ile
 2485 2490 2495
 Gly Glu Thr Leu Gly Glu Lys Trp Lys Ser Arg Leu Asn Ala Leu Gly
 2500 2505 2510
 65 Lys Ser Glu Phe Gln Ile Tyr Lys Lys Ser Gly Ile Gln Glu Val Asp
 2515 2520 2525
 Arg Thr Leu Ala Lys Glu Gly Ile Lys Arg Gly Glu Thr Asp His His
 2530 2535 2540
 Ala Val Ser Arg Gly Ser Ala Lys Leu Arg Trp Phe Val Glu Arg Asn
 2545 2550 2555 2560
 70 Met Val Thr Pro Glu Gly Lys Val Val Asp Leu Gly Cys Gly Arg Gly
 2565 2570 2575
 Gly Trp Ser Tyr Cys Gly Gly Leu Lys Asn Val Arg Glu Val Lys
 2580 2585 2590
 75 Gly Leu Thr Lys Gly Gly Pro Gly His Glu Glu Pro Ile Pro Met Ser
 2595 2600 2605
 Thr Tyr Gly Trp Asn Leu Val Arg Leu Gln Ser Gly Val Asp Val Phe

ES 2 554 254 T3

2610 2615 2620
 Phe Ile Pro Pro Glu Lys Cys Asp Thr Leu Leu Cys Asp Ile Gly Glu
 2625 2630 2635 2640
 5 Ser Ser Pro Asn Pro Thr Val Glu Ala Gly Arg Thr Leu Arg Val Leu
 2645 2650 2655
 Asn Leu Val Glu Asn Trp Leu Asn Asn Asn Thr Gln Phe Cys Ile Lys
 2660 2665 2670
 Val Leu Asn Pro Tyr Met Pro Ser Val Ile Glu Lys Met Glu Ala Leu
 2675 2680 2685
 10 Gln Arg Lys Tyr Gly Gly Ala Leu Val Arg Asn Pro Leu Ser Arg Asn
 2690 2695 2700
 Ser Thr His Glu Met Tyr Trp Val Ser Asn Ala Ser Gly Asn Ile Val
 2705 2710 2715 2720
 15 Ser Ser Val Asn Met Ile Ser Arg Met Leu Ile Asn Arg Phe Thr Met
 2725 2730 2735
 Arg Tyr Lys Lys Ala Thr Tyr Glu Pro Asp Val Asp Leu Gly Ser Gly
 2740 2745 2750
 Thr Arg Asn Ile Gly Ile Glu Ser Glu Ile Pro Asn Leu Asp Ile Ile
 2755 2760 2765
 20 Gly Lys Arg Ile Glu Lys Ile Lys Gln Glu His Glu Thr Ser Trp His
 2770 2775 2780
 Tyr Asp Gln Asp His Pro Tyr Lys Thr Trp Ala Tyr His Gly Ser Tyr
 2785 2790 2795 2800
 25 Glu Thr Lys Gln Thr Gly Ser Ala Ser Ser Met Val Asn Gly Val Val
 2805 2810 2815
 Arg Leu Leu Thr Lys Pro Trp Asp Val Val Pro Met Val Thr Gln Met
 2820 2825 2830
 Ala Met Thr Asp Thr Thr Pro Phe Gly Gln Gln Arg Val Phe Lys Glu
 2835 2840 2845
 30 Lys Val Asp Thr Arg Thr Gln Glu Pro Lys Glu Gly Thr Lys Lys Leu
 2850 2855 2860
 Met Lys Ile Thr Ala Glu Trp Leu Trp Lys Glu Leu Gly Lys Lys Lys
 2865 2870 2875 2880
 35 Thr Pro Arg Met Cys Thr Arg Glu Glu Phe Thr Arg Lys Val Arg Ser
 2885 2890 2895
 Asn Ala Ala Leu Gly Ala Ile Phe Thr Asp Glu Asn Lys Trp Lys Ser
 2900 2905 2910
 Ala Arg Glu Ala Val Glu Asp Ser Arg Phe Trp Glu Leu Val Asp Lys
 2915 2920 2925
 40 Glu Arg Asn Leu His Leu Glu Gly Lys Cys Glu Thr Cys Val Tyr Asn
 2930 2935 2940
 Met Met Gly Lys Arg Glu Lys Lys Leu Gly Glu Phe Gly Lys Ala Lys
 2945 2950 2955 2960
 45 Gly Ser Arg Ala Ile Trp Tyr Met Trp Leu Gly Ala Arg Phe Leu Glu
 2965 2970 2975
 Phe Glu Ala Leu Gly Phe Leu Asn Glu Asp His Trp Phe Ser Arg Glu
 2980 2985 2990
 Asn Ser Leu Ser Gly Val Glu Gly Glu Gly Leu His Lys Leu Gly Tyr
 2995 3000 3005
 50 Ile Leu Arg Asp Val Ser Lys Lys Glu Gly Gly Ala Met Tyr Ala Asp
 3010 3015 3020
 Asp Thr Ala Gly Trp Asp Thr Arg Ile Thr Leu Glu Asp Leu Lys Asn
 3025 3030 3035 3040
 55 Glu Glu Met Val Thr Asn His Met Glu Gly Glu His Lys Lys Leu Ala
 3045 3050 3055
 Glu Ala Ile Phe Lys Leu Thr Tyr Gln Asn Lys Val Val Arg Val Gln
 3060 3065 3070
 Arg Pro Thr Pro Arg Gly Thr Val Met Asp Ile Ile Ser Arg Arg Asp
 3075 3080 3085
 60 Gln Arg Gly Ser Gly Gln Val Gly Thr Tyr Gly Leu Asn Thr Phe Thr
 3090 3095 3100
 Asn Met Glu Ala Gln Leu Ile Arg Gln Met Glu Gly Glu Gly Val Phe
 3105 3110 3115 3120
 65 Lys Ser Ile Gln His Leu Thr Ile Thr Glu Glu Ile Ala Val Gln Asn
 3125 3130 3135
 Trp Leu Ala Arg Val Gly Arg Glu Arg Leu Ser Arg Met Ala Ile Ser
 3140 3145 3150
 Gly Asp Asp Cys Val Val Lys Pro Leu Asp Asp Arg Phe Ala Ser Ala
 3155 3160 3165
 70 Leu Thr Ala Leu Asn Asp Met Gly Lys Ile Arg Lys Asp Ile Gln Gln
 3170 3175 3180
 Trp Glu Pro Ser Arg Gly Trp Asn Asp Trp Thr Gln Val Pro Phe Cys
 3185 3190 3195 3200
 75 Ser His His Phe His Glu Leu Ile Met Lys Asp Gly Arg Val Leu Val
 3205 3210 3215
 Val Pro Cys Arg Asn Gln Asp Glu Leu Ile Gly Arg Ala Arg Ile Ser

ES 2 554 254 T3

3220 3225 3230
 Gln Gly Ala Gly Trp Ser Leu Arg Glu Thr Ala Cys Leu Gly Lys Ser
 Tyr Ala Gln Met Trp Ser Leu Met Tyr Phe His Arg Arg Asp Leu Arg
 5 3235 3240 3245
 Leu Ala Ala Asn Ala Ile Cys Ser Ala Val Pro Ser His Trp Val Pro
 3265 3270 3275 3280
 Thr Ser Arg Thr Thr Trp Ser Ile His Ala Lys His Glu Trp Met Thr
 10 3285 3290 3295
 Thr Glu Asp Met Leu Thr Val Trp Asn Arg Val Trp Ile Gln Glu Asn
 3300 3305 3310
 Pro Trp Met Glu Asp Lys Thr Pro Val Glu Ser Trp Glu Glu Ile Pro
 3315 3320 3325
 Tyr Leu Gly Lys Arg Glu Asp Gln Trp Cys Gly Ser Leu Ile Gly Leu
 15 3330 3335 3340
 Thr Ser Arg Ala Thr Trp Ala Lys Asn Ile Gln Ala Ala Ile Asn Gln
 3345 3350 3355 3360
 Val Arg Ser Leu Ile Gly Asn Glu Glu Tyr Thr Asp Tyr Met Pro Ser
 20 3365 3370 3375
 Met Lys Arg Phe Arg Arg Glu Glu Glu Ala Gly Val Leu Trp
 3380 3385 3390

<210> SEQ ID NO: 15

<211> LONGITUD: 10723

25 <212> TIPO: ADN

<213> ORGANISMO: Secuencia artificial

<220> CARACTERÍSTICA:

<223> OTRA INFORMACIÓN: Descripción de la secuencia artificial:/Nota = construcción sintética

30

<220> CARACTERÍSTICA:

<221> NOMBRE/CLAVE: CDS

<222> LOCALIZACIÓN: (97)... (10722)

35 <400> SECUENCIA 15

agttgttagt ctacgtggac cgacaaagac agattctttg agggagctaa gctcaatgta 60
 gttctaacag tttttaatt agagagcaga tctctg atg aat aac caa cgg aaa 114
 Met Asn Asn Gln Arg Lys
 40 1 5
 aag gcg aaa aac acg cct ttc aat atg ctg aaa cgc gag aga aac cgc 162
 Lys Ala Lys Asn Thr Pro Phe Asn Met Leu Lys Arg Glu Arg Asn Arg
 10 15 20
 45 gtg tcg act gtg caa cag ctg aca aag aga ttc tca ctt gga atg ctg 210
 Val Ser Thr Val Gln Gln Leu Thr Lys Arg Phe Ser Leu Gly Met Leu
 25 30 35
 50 cag gga cga gga cca tta aaa ctg ttc atg gcc ctg gtg gcg ttc ctt 258
 Gln Gly Arg Gly Pro Leu Lys Leu Phe Met Ala Leu Val Ala Phe Leu
 40 45 50
 55 cgt ttc cta aca atc cca cca aca gca ggg ata ttg aag aga tgg gga 306
 Arg Phe Leu Thr Ile Pro Pro Thr Ala Gly Ile Leu Lys Arg Trp Gly
 55 60 65 70
 60 aca att aaa aaa tca aaa gct att aat gtt ttg aga ggg ttc agg aaa 354
 Thr Ile Lys Lys Ser Lys Ala Ile Asn Val Leu Arg Gly Phe Arg Lys
 75 80 85
 65 gag att gga agg atg ctg aac atc ttg aat agg aga cgc aga tct gca 402
 Glu Ile Gly Arg Met Leu Asn Ile Leu Asn Arg Arg Arg Arg Ser Ala
 90 95 100
 70 ggc atg atc att atg ctg att cca aca gtg atg gcg ttc cat tta acc 450
 Gly Met Ile Ile Met Leu Ile Pro Thr Val Met Ala Phe His Leu Thr
 105 110 115
 75 aca cgt aac gga gaa cca cac atg atc gtc agc aga caa gag aaa ggg 498
 Thr Arg Asn Gly Glu Pro His Met Ile Val Ser Arg Gln Glu Lys Gly
 120 125 130

ES 2 554 254 T3

	aaa	agt	ctt	ctg	ttt	aaa	aca	gag	gtt	ggc	gtg	aac	atg	tgt	acc	ctc	546
	Lys	Ser	Leu	Leu	Phe	Lys	Thr	Glu	Val	Gly	Val	Asn	Met	Cys	Thr	Leu	
	135				140					145					150		
5	atg	gcc	atg	gac	ctt	ggg	gaa	ttg	tgt	gaa	gac	aca	atc	acg	tac	aag	594
	Met	Ala	Met	Asp	Leu	Gly	Glu	Leu	Cys	Glu	Asp	Thr	Ile	Thr	Tyr	Lys	
					155					160					165		
10	tgt	ccc	ctt	ctc	agg	cag	aat	gag	cca	gaa	gac	ata	gac	tgt	tgg	tgc	642
	Cys	Pro	Leu	Leu	Arg	Gln	Asn	Glu	Pro	Glu	Asp	Ile	Asp	Cys	Trp	Cys	
				170					175					180			
15	aac	tct	acg	tcc	acg	tgg	gta	act	tat	ggg	acg	tgt	acc	acc	atg	gga	690
	Asn	Ser	Thr	Ser	Thr	Trp	Val	Thr	Tyr	Gly	Thr	Cys	Thr	Thr	Met	Gly	
			185					190					195				
20	gaa	cat	aga	aga	gaa	aaa	aga	tca	gtg	gca	ctc	ggt	cca	cat	gtg	gga	738
	Glu	His	Arg	Arg	Glu	Lys	Arg	Ser	Val	Ala	Leu	Val	Pro	His	Val	Gly	
		200					205					210					
25	atg	gga	ctg	gag	aca	cga	act	gaa	aca	tgg	atg	tca	tca	gaa	ggg	gcc	786
	Met	Gly	Leu	Glu	Thr	Arg	Thr	Glu	Thr	Trp	Met	Ser	Ser	Glu	Gly	Ala	
		215				220					225					230	
30	tgg	aaa	cat	gtc	cag	aga	att	gaa	act	tgg	atc	ttg	aga	cat	cca	ggc	834
	Trp	Lys	His	Val	Gln	Arg	Ile	Glu	Thr	Trp	Ile	Leu	Arg	His	Pro	Gly	
					235					240					245		
35	ttc	acc	atg	atg	gca	gca	atc	ctg	gca	tac	acc	ata	gga	acg	aca	cat	882
	Phe	Thr	Met	Met	Ala	Ala	Ile	Leu	Ala	Tyr	Thr	Ile	Gly	Thr	Thr	His	
				250					255					260			
40	ttc	caa	aga	gcc	ctg	att	ttc	atc	tta	ctg	aca	gct	gtc	act	cct	tca	930
	Phe	Gln	Arg	Ala	Leu	Ile	Phe	Ile	Leu	Leu	Thr	Ala	Val	Thr	Pro	Ser	
			265					270					275				
45	atg	aca	atg	cgt	tgc	ata	gga	atg	tca	aat	aga	gac	ttt	gtg	gaa	ggg	978
	Met	Thr	Met	Arg	Cys	Ile	Gly	Met	Ser	Asn	Arg	Asp	Phe	Val	Glu	Gly	
		280					285					290					
50	gtt	tca	gga	gga	agc	tgg	ggt	gac	ata	gtc	tta	gaa	cat	gga	agc	tgt	1026
	Val	Ser	Gly	Gly	Ser	Trp	Val	Asp	Ile	Val	Leu	Glu	His	Gly	Ser	Cys	
						300					305					310	
55	gtg	acg	acg	atg	gca	aaa	aac	aaa	cca	aca	ttg	gat	ttt	gaa	ctg	ata	1074
	Val	Thr	Thr	Met	Ala	Lys	Asn	Lys	Pro	Thr	Leu	Asp	Phe	Glu	Leu	Ile	
					315					320					325		
60	aaa	aca	gaa	gcc	aaa	cag	cct	gcc	acc	cta	agg	aag	tac	tgt	ata	gag	1122
	Lys	Thr	Glu	Ala	Lys	Gln	Pro	Ala	Thr	Leu	Arg	Lys	Tyr	Cys	Ile	Glu	
				330					335					340			
65	gca	aag	cta	acc	aac	aca	aca	aca	gaa	tct	cgc	tgc	cca	aca	caa	ggg	1170
	Ala	Lys	Leu	Thr	Asn	Thr	Thr	Thr	Glu	Ser	Arg	Cys	Pro	Thr	Gln	Gly	
			345					350					355				
70	gaa	ccc	agc	cta	aat	gaa	gag	cag	gac	aaa	agg	ttc	gtc	tgc	aaa	cac	1218
	Glu	Pro	Ser	Leu	Asn	Glu	Glu	Gln	Asp	Lys	Arg	Phe	Val	Cys	Lys	His	
		360					365					370					
75	tcc	atg	gta	gac	aga	gga	tgg	gga	aat	gga	tgt	gga	cta	ttt	gga	aag	1266
	Ser	Met	Val	Asp	Arg	Gly	Trp	Gly	Asn	Gly	Cys	Gly	Leu	Phe	Gly	Lys	
						380					385					390	
80	gga	ggc	att	gtg	acc	tgt	gct	atg	ttc	aga	tgc	aaa	aag	aac	atg	gaa	1314
	Gly	Gly	Ile	Val	Thr	Cys	Ala	Met	Phe	Arg	Cys	Lys	Lys	Asn	Met	Glu	
					395					400					405		
85	gga	aaa	gtt	gtg	caa	cca	gaa	aac	ttg	gaa	tac	acc	att	gtg	ata	aca	1362
	Gly	Lys	Val	Val	Gln	Pro	Glu	Asn	Leu	Glu	Tyr	Thr	Ile	Val	Ile	Thr	
				410					415					420			
90	cct	cac	tca	ggg	gaa	gag	cat	gca	gtc	gga	aat	gac	aca	gga	aaa	cat	1410
	Pro	His	Ser	Gly	Glu	Glu	His	Ala	Val	Gly	Asn	Asp	Thr	Gly	Lys	His	

ES 2 554 254 T3

	425					430					435						
5	ggc Gly	aag Lys 440	gaa Glu	atc Ile	aaa Lys	ata Ile	aca Thr 445	cca Pro	cag Gln	agt Ser	tcc Ser	atc Ile 450	aca Thr	gaa Glu	gca Ala	gaa Glu	1458
10	ttg Leu 455	aca Thr	ggt Gly	tat Tyr	ggc Gly	act Thr 460	gtc Val	aca Thr	atg Met	gag Glu	tgc Cys 465	tct Ser	cca Pro	aga Arg	acg Thr	ggc Gly 470	1506
15	ctc Leu	gac Asp	ttc Phe	aat Asn	gag Glu 475	atg Met	gtg Val	ttg Leu	ctg Leu	cag Gln 480	atg Met	gaa Glu	aat Asn	aaa Lys	gct Ala 485	tgg Trp	1554
20	ctg Leu	gtg Val	cac His	agg Arg 490	caa Gln	tgg Trp	ttc Phe	cta Leu	gac Asp 495	ctg Leu	ccg Pro	tta Leu	cca Pro	tgg Trp 500	ttg Leu	ccc Pro	1602
25	gga Gly	gcg Ala	gac Asp 505	aca Thr	caa Gln	ggg Gly	tca Ser	aat Asn 510	tgg Trp	ata Ile	cag Gln	aaa Lys	gag Glu 515	aca Thr	ttg Leu	gtc Val	1650
30	act Thr	ttc Phe 520	aaa Lys	aat Asn	ccc Pro	cat His	gcg Ala 525	aag Lys	aaa Lys	cag Gln	gat Asp	gtt Val 530	gtt Val	gtt Val	tta Leu	gga Gly	1698
35	tcc Ser 535	caa Gln	gaa Glu	ggg Gly	gcc Ala 540	atg Met	cac His	aca Thr	gca Ala	ctt Leu	aca Thr 545	ggg Gly	gcc Ala	aca Thr	gaa Glu	atc Ile 550	1746
40	caa Gln	atg Met	tca Ser	tca Ser	gga Gly 555	aac Asn	tta Leu	ctc Leu	ttc Phe	aca Thr 560	gga Gly	cat His	ctc Leu	aag Lys	tgc Cys 565	agg Arg	1794
45	ctg Leu	aga Arg	atg Met	gac Asp 570	aag Lys	cta Leu	cag Gln	ctc Leu	aaa Lys 575	gga Gly	atg Met	tca Ser	tac Tyr	tct Ser 580	atg Met	tgc Cys	1842
50	aca Thr	gga Gly 585	aag Lys	ttt Phe	aaa Lys	gtt Val	gtg Val	aag Lys 590	gaa Glu	ata Ile	gca Ala	gaa Glu	aca Thr 595	caa Gln	cat His	gga Gly	1890
55	aca Thr	ata Ile 600	gtt Val	atc Ile	aga Arg	gtg Val	caa Gln 605	tat Tyr	gaa Glu	ggg Gly	gac Asp	ggc Gly 610	tct Ser	cca Pro	tgc Cys	aag Lys	1938
60	atc Ile 615	cct Pro	ttt Phe	gag Glu	ata Ile	atg Met 620	gat Asp	ttg Leu	gaa Glu	aaa Lys	aga Arg 625	cat His	gtc Val	tta Leu	ggt Gly	cgc Arg 630	1986
65	ctg Leu	att Ile	aca Thr	gtc Val	aac Asn 635	cca Pro	att Ile	gtg Val	aca Thr 640	gaa Glu	aaa Lys	gat Asp	agc Ser	cca Pro	gtc Val 645	aac Asn	2034
70	ata Ile	gaa Glu	gca Ala	gaa Glu 650	cct Pro	cca Pro	ttt Phe	gga Gly	gac Asp 655	agc Ser	tac Tyr	atc Ile	atc Ile	ata Ile 660	gga Gly	gta Val	2082
75	gag Glu	ccg Pro	gga Gly 665	caa Gln	ctg Leu	aag Lys	ctc Leu	aac Asn 670	tgg Trp	ttt Phe	aag Lys	aaa Lys	gga Gly 675	agt Ser	tct Ser	atc Ile	2130
80	ggc Gly	caa Gln 680	atg Met	ttt Phe	gag Glu	aca Thr	aca Thr 685	atg Met	agg Arg	ggg Gly	gcg Ala	aag Lys 690	aga Arg	atg Met	gcc Ala	att Ile	2178
85	tta Leu 695	ggt Gly	gac Asp	aca Thr	gcc Ala 700	tgg Trp	gat Asp	ttt Phe	gga Gly	tcc Ser	ttg Leu 705	gga Gly	gga Gly	gtg Val	ttt Phe 710	aca Thr 710	2226
90	tct Ser	ata Ile	gga Gly	aag Lys	gct Ala 715	ctc Leu	cac His	caa Gln	gtc Val	ttt Phe 720	gga Gly	gca Ala	atc Ile	tat Tyr	gga Gly 725	gct Ala	2274
95	gcc Ala	ttc Phe	agt Ser	ggg Gly	ggt Val	tca Ser	tgg Trp	act Thr	atg Met	aaa Lys	atc Ile	ctc Leu	ata Ile	gga Gly	gtc Val	att Ile	2322

ES 2 554 254 T3

	730					735					740						
5	atc	aca	tgg	ata	gga	atg	aat	tca	cgc	agc	acc	tca	ctg	tct	gtg	aca	2370
	Ile	Thr	Trp	Ile	Gly	Met	Asn	Ser	Arg	Ser	Thr	Ser	Leu	Ser	Val	Thr	
			745					750					755				
10	cta	gta	ttg	gtg	gga	att	gtg	aca	ctg	tat	ttg	gga	gtc	atg	gtg	cag	2418
	Leu	Val	Leu	Val	Gly	Ile	Val	Thr	Leu	Tyr	Leu	Gly	Val	Met	Val	Gln	
		760					765					770					
15	gcc	gat	agt	ggt	tgc	gtt	gtg	agc	tgg	aaa	aac	aaa	gaa	ctg	aaa	tgt	2466
	Ala	Asp	Ser	Gly	Cys	Val	Val	Ser	Trp	Lys	Asn	Lys	Glu	Leu	Lys	Cys	
	775					780					785					790	
20	ggc	agt	ggg	att	ttc	atc	aca	gac	aac	gtg	cac	aca	tgg	aca	gaa	caa	2514
	Gly	Ser	Gly	Ile	Phe	Ile	Thr	Asp	Asn	Val	His	Thr	Trp	Thr	Glu	Gln	
					795					800					805		
25	tac	aag	ttc	caa	cca	gaa	tcc	cct	tca	aaa	cta	gct	tca	gct	atc	cag	2562
	Tyr	Lys	Phe	Gln	Pro	Glu	Ser	Pro	Ser	Lys	Leu	Ala	Ser	Ala	Ile	Gln	
				810					815					820			
30	aaa	gcc	cat	gaa	gag	gac	att	tgt	gga	atc	cgc	tca	gta	aca	aga	ctg	2610
	Lys	Ala	His	Glu	Glu	Asp	Ile	Cys	Gly	Ile	Arg	Ser	Val	Thr	Arg	Leu	
			825					830					835				
35	gag	aat	ctg	atg	tgg	aaa	caa	ata	aca	cca	gaa	ttg	aat	cac	att	cta	2658
	Glu	Asn	Leu	Met	Trp	Lys	Gln	Ile	Thr	Pro	Glu	Leu	Asn	His	Ile	Leu	
		840					845					850					
40	tca	gaa	aat	gag	gtg	aag	tta	act	att	atg	aca	gga	gac	atc	aaa	gga	2706
	Ser	Glu	Asn	Glu	Val	Lys	Leu	Thr	Ile	Met	Thr	Gly	Asp	Ile	Lys	Gly	
						860					865					870	
45	atc	atg	cag	gca	gga	aaa	cga	tct	ctg	cgg	cct	cag	ccc	act	gag	ctg	2754
	Ile	Met	Gln	Ala	Gly	Lys	Arg	Ser	Leu	Arg	Pro	Gln	Pro	Thr	Glu	Leu	
					875					880					885		
50	aag	tat	tca	tgg	aaa	aca	tgg	ggc	aaa	gca	aaa	atg	ctc	tct	aca	gag	2802
	Lys	Tyr	Ser	Trp	Lys	Thr	Trp	Gly	Lys	Ala	Lys	Met	Leu	Ser	Thr	Glu	
				890					895					900			
55	tct	cat	aac	cag	acc	ttt	ctc	att	gat	ggc	ccc	gaa	aca	gca	gaa	tgc	2850
	Ser	His	Asn	Gln	Thr	Phe	Leu	Ile	Asp	Gly	Pro	Glu	Thr	Ala	Glu	Cys	
			905					910					915				
60	ccc	aac	aca	aat	aga	gct	tgg	aat	tcg	ttg	gaa	ggt	gaa	gac	tat	ggc	2898
	Pro	Asn	Thr	Asn	Arg	Ala	Trp	Asn	Ser	Leu	Glu	Val	Glu	Asp	Tyr	Gly	
		920					925					930					
65	ttt	gga	gta	ttc	acc	acc	aat	ata	tgg	cta	aaa	ttg	aaa	gaa	aaa	cag	2946
	Phe	Gly	Val	Phe	Thr	Thr	Asn	Ile	Trp	Leu	Lys	Leu	Lys	Glu	Lys	Gln	
						940					945					950	
70	gat	gta	ttc	tgc	gac	tca	aaa	ctc	atg	tca	gcg	gcc	ata	aaa	gac	aac	2994
	Asp	Val	Phe	Cys	Asp	Ser	Lys	Leu	Met	Ser	Ala	Ala	Ile	Lys	Asp	Asn	
					955					960					965		
75	aga	gcc	gtc	cat	gcc	gat	atg	ggt	tat	tgg	ata	gaa	agt	gca	ctc	aat	3042
	Arg	Ala	Val	His	Ala	Asp	Met	Gly	Tyr	Trp	Ile	Glu	Ser	Ala	Leu	Asn	
				970					975					980			
80	gac	aca	tgg	aag	ata	gag	aaa	gcc	tct	ttc	att	gaa	ggt	aaa	aac	tgc	3090
	Asp	Thr	Trp	Lys	Ile	Glu	Lys	Ala	Ser	Phe	Ile	Glu	Val	Lys	Asn	Cys	
			985					990					995				
85	cac	tgg	cca	aaa	tca	cac	acc	ctc	tgg	agc	aat	gga	gtg	cta	gaa	agt	3138
	His	Trp	Pro	Lys	Ser	His	Thr	Leu	Trp	Ser	Asn	Gly	Val	Leu	Glu	Ser	
		1000					1005					1010					
90	gag	atg	ata	att	cca	aag	aat	ctc	gct	gga	cca	gtg	tct	caa	cac	aac	3186
	Glu	Met	Ile	Ile	Pro	Lys	Asn	Leu	Ala	Gly	Pro	Val	Ser	Gln	His	Asn	
						1020					1025					1030	

ES 2 554 254 T3

	tat	aga	cca	ggc	tac	cat	aca	caa	ata	aca	gga	cca	tgg	cat	cta	ggt	3234
	Tyr	Arg	Pro	Gly	Tyr	His	Thr	Gln	Ile	Thr	Gly	Pro	Trp	His	Leu	Gly	
					1035					1040					1045		
5	aag	ctt	gag	atg	gac	ttt	gat	ttc	tgt	gat	gga	aca	aca	gtg	gta	gtg	3282
	Lys	Leu	Glu	Met	Asp	Phe	Asp	Phe	Cys	Asp	Gly	Thr	Thr	Val	Val	Val	
				1050					1055					1060			
10	act	gag	gac	tgc	gga	aat	aga	gga	ccc	tct	ttg	aga	aca	acc	act	gcc	3330
	Thr	Glu	Asp	Cys	Gly	Asn	Arg	Gly	Pro	Ser	Leu	Arg	Thr	Thr	Thr	Ala	
			1065					1070					1075				
15	tct	gga	aaa	ctc	ata	aca	gaa	tgg	tgc	tgc	cga	tct	tgc	aca	tta	cca	3378
	Ser	Gly	Lys	Leu	Ile	Thr	Glu	Trp	Cys	Cys	Arg	Ser	Cys	Thr	Leu	Pro	
		1080					1085					1090					
20	ccg	cta	aga	tac	aga	ggg	gat	ggg	tgc	tgg	tac	ggg	atg	gaa	atc	3426	
	Pro	Leu	Arg	Tyr	Arg	Gly	Glu	Asp	Gly	Cys	Trp	Tyr	Gly	Met	Glu	Ile	
		1095				1100				1105						1110	
	aga	cca	ttg	aag	gag	aaa	gaa	gag	aat	ttg	gtc	aac	tcc	ttg	gtc	aca	3474
	Arg	Pro	Leu	Lys	Glu	Lys	Glu	Glu	Asn	Leu	Val	Asn	Ser	Leu	Val	Thr	
					1115					1120					1125		
25	gct	gga	cat	ggg	cag	gtc	gac	aac	ttt	tca	cta	gga	gtc	ttg	gga	atg	3522
	Ala	Gly	His	Gly	Gln	Val	Asp	Asn	Phe	Ser	Leu	Gly	Val	Leu	Gly	Met	
				1130					1135					1140			
30	gca	ttg	ttc	ctg	gag	gaa	atg	ctt	agg	acc	cga	gta	gga	acg	aaa	cat	3570
	Ala	Leu	Phe	Leu	Glu	Glu	Met	Leu	Arg	Thr	Arg	Val	Gly	Thr	Lys	His	
			1145					1150					1155				
35	gca	ata	cta	cta	gtt	gca	gtt	tct	ttt	gtg	aca	ttg	atc	aca	ggg	aac	3618
	Ala	Ile	Leu	Leu	Val	Ala	Val	Ser	Phe	Val	Thr	Leu	Ile	Thr	Gly	Asn	
		1160					1165					1170					
40	atg	tcc	ttt	aga	gac	ctg	gga	aga	gtg	atg	ggt	atg	gta	ggc	gcc	act	3666
	Met	Ser	Phe	Arg	Asp	Leu	Gly	Arg	Val	Met	Val	Met	Val	Gly	Ala	Thr	
		1175				1180					1185					1190	
45	atg	acg	gat	gac	ata	ggg	atg	ggc	gtg	act	tat	ctt	gcc	cta	cta	gca	3714
	Met	Thr	Asp	Asp	Ile	Gly	Met	Gly	Val	Thr	Tyr	Leu	Ala	Leu	Leu	Ala	
				1195					1200					1205			
50	gcc	ttc	aaa	gtc	aga	cca	act	ttt	gca	gct	gga	cta	ctc	ttg	aga	aag	3762
	Ala	Phe	Lys	Val	Arg	Pro	Thr	Phe	Ala	Ala	Gly	Leu	Leu	Leu	Arg	Lys	
				1210					1215					1220			
	ctg	acc	tcc	aag	gaa	ttg	atg	atg	act	act	ata	gga	att	gta	ctc	ctc	3810
	Leu	Thr	Ser	Lys	Glu	Leu	Met	Met	Thr	Thr	Ile	Gly	Ile	Val	Leu	Leu	
			1225					1230					1235				
55	tcc	cag	agc	acc	ata	cca	gag	acc	att	ctt	gag	ttg	act	gat	gcg	tta	3858
	Ser	Gln	Ser	Thr	Ile	Pro	Glu	Thr	Ile	Leu	Glu	Leu	Thr	Asp	Ala	Leu	
		1240					1245					1250					
60	gcc	tta	ggc	atg	atg	gtc	ctc	aaa	atg	gtg	aga	aat	atg	gaa	aag	tat	3906
	Ala	Leu	Gly	Met	Met	Val	Leu	Lys	Met	Val	Arg	Asn	Met	Glu	Lys	Tyr	
		1255				1260					1265					1270	
65	caa	ttg	gca	gtg	act	atc	atg	gct	atc	ttg	tgc	gtc	cca	aac	gca	gtg	3954
	Gln	Leu	Ala	Val	Thr	Ile	Met	Ala	Ile	Leu	Cys	Val	Pro	Asn	Ala	Val	
					1275					1280					1285		
70	ata	tta	caa	aac	gca	tgg	aaa	gtg	agt	tgc	aca	ata	ttg	gca	gtg	gtg	4002
	Ile	Leu	Gln	Asn	Ala	Trp	Lys	Val	Ser	Cys	Thr	Ile	Leu	Ala	Val	Val	
				1290					1295					1300			
75	tcc	gtt	tcc	cca	ctg	ttc	tta	aca	tcc	tca	cag	caa	aaa	aca	gat	tgg	4050
	Ser	Val	Ser	Pro	Leu	Phe	Leu	Thr	Ser	Ser	Gln	Gln	Lys	Thr	Asp	Trp	
			1305					1310					1315				
75	ata	cca	tta	gca	ttg	acg	atc	aaa	ggg	ctc	aat	cca	aca	gct	att	ttt	4098
	Ile	Pro	Leu	Ala	Leu	Thr	Ile	Lys	Gly	Leu	Asn	Pro	Thr	Ala	Ile	Phe	

ES 2 554 254 T3

	1320	1325	1330			
5	cta aca acc ctc Leu Thr Thr Leu	tca aga acc Ser Arg Thr	agc aag aaa agg Ser Lys Lys Arg Ser	agc tgg cca tta aat Trp Pro Leu Asn	4146 1335 1340 1345 1350	
10	gag gct atc atg Glu Ala Ile Met	gca gtc ggg atg gtg Ala Val Gly Met Val	agc att tta gcc agt tct ctc Ile Leu Ala Ser Ser Leu	4194 1355 1360 1365		
15	cta aaa aat gat att ccc atg aca gga cca tta gtg gct gga ggg ctc Leu Lys Asn Asp Ile Pro Met Thr Gly Pro Leu Val Ala Gly Gly Leu	1370	1375	1380	4242	
20	ctc act gtg tgc tac gtg ctc act gga cga tcg gcc gat ttg gaa ctg Leu Thr Val Cys Tyr Val Leu Thr Gly Arg Ser Ala Asp Leu Glu Leu	1385	1390	1395	4290	
25	gag aga gca gcc gat gtc aaa tgg gaa gac cag gca gag ata tca gga Glu Arg Ala Ala Asp Val Lys Trp Glu Asp Gln Ala Glu Ile Ser Gly	1400	1405	1410	4338	
30	agc agt cca atc ctg tca ata aca ata tca gaa gat ggt agc atg tcg Ser Ser Pro Ile Leu Ser Ile Thr Ile Ser Glu Asp Gly Ser Met Ser	1415	1420	1425	1430	4386
35	ata aaa aat gaa gag gaa gaa caa aca ctg acc ata ctc att aga aca Ile Lys Asn Glu Glu Glu Gln Thr Leu Thr Ile Leu Ile Arg Thr	1435	1440	1445	4434	
40	gga ttg ctg gtg atc tca gga ctt ttt cct gta tca ata cca atc acg Gly Leu Leu Val Ile Ser Gly Leu Phe Pro Val Ser Ile Pro Ile Thr	1450	1455	1460	4482	
45	gca gca gca tgg tac ctg tgg gaa gtg aag aaa caa cgg gcc gga gta Ala Ala Ala Trp Tyr Leu Trp Glu Val Lys Lys Gln Arg Ala Gly Val	1465	1470	1475	4530	
50	ttg tgg gat gtt cct tca ccc cca ccc atg gga aag gct gaa ctg gaa Leu Trp Asp Val Pro Ser Pro Pro Met Gly Lys Ala Glu Leu Glu	1480	1485	1490	4578	
55	gat gga gcc tat aga att aag caa aaa ggg att ctt gga tat tcc cag Asp Gly Ala Tyr Arg Ile Lys Gln Lys Gly Ile Leu Gly Tyr Ser Gln	1495	1500	1505	1510	4626
60	atc gga gcc gga gtt tac aaa gaa gga aca ttc cat aca atg tgg cat Ile Gly Ala Gly Val Tyr Lys Glu Gly Thr Phe His Thr Met Trp His	1515	1520	1525	4674	
65	gtc aca cgt ggc gct gtt cta atg cat aaa gga aag agg att gaa cca Val Thr Arg Gly Ala Val Leu Met His Lys Gly Lys Arg Ile Glu Pro	1530	1535	1540	4722	
70	tca tgg gcg gac gtc aag aaa gac cta ata tca tat gga gga ggc tgg Ser Trp Ala Asp Val Lys Lys Asp Leu Ile Ser Tyr Gly Gly Gly Trp	1545	1550	1555	4770	
75	aag tta gaa gga gaa tgg aag gaa gga gaa gaa gtc cag gta ttg gca Lys Leu Glu Gly Glu Trp Lys Glu Gly Glu Glu Val Gln Val Leu Ala	1560	1565	1570	4818	
80	ctg gag cct gga aaa aat cca aga gcc gtc caa acg aaa cct ggt ctt Leu Glu Pro Gly Lys Asn Pro Arg Ala Val Gln Thr Lys Pro Gly Leu	1575	1580	1585	1590	4866
85	ttc aaa acc aac gcc gga aca ata ggt gct gta tct ctg gac ttt tct Phe Lys Thr Asn Ala Gly Thr Ile Gly Ala Val Ser Leu Asp Phe Ser	1595	1600	1605	4914	
90	cct gga acg tca gga tct cca att atc gac aaa aaa gga aaa gtt gtg Pro Gly Thr Ser Gly Ser Pro Ile Ile Asp Lys Lys Gly Lys Val Val	1610	1615	1620	4962	

ES 2 554 254 T3

ggt ctt tat ggt aat ggt gtt gtt aca agg agt gga gca tat gtg agt 5010
 Gly Leu Tyr Gly Asn Gly Val Val Thr Arg Ser Gly Ala Tyr Val Ser
 1625 1630 1635

5 gct ata gcc cag act gaa aaa agc att gaa gac aac cca gag atc gaa 5058
 Ala Ile Ala Gln Thr Glu Lys Ser Ile Glu Asp Asn Pro Glu Ile Glu
 1640 1645 1650

10 gat gac att ttc cga aag aga aga ctg acc atc atg gac ctc cac cca 5106
 Asp Asp Ile Phe Arg Lys Arg Arg Leu Thr Ile Met Asp Leu His Pro
 1655 1660 1665 1670

15 gga gcg gga aag acg aag aga tac ctt ccg gcc ata gtc aga gaa gct 5154
 Gly Ala Gly Lys Thr Lys Arg Tyr Leu Pro Ala Ile Val Arg Glu Ala
 1675 1680 1685

20 ata aaa cgg ggt ttg aga aca tta atc ttg gcc ccc act aga gtt gtg 5202
 Ile Lys Arg Gly Leu Arg Thr Leu Ile Leu Ala Pro Thr Arg Val Val
 1690 1695 1700

gca gct gaa atg gag gaa gcc ctt aga gga ctt cca ata aga tac cag 5250
 Ala Ala Glu Met Glu Glu Ala Leu Arg Gly Leu Pro Ile Arg Tyr Gln
 1705 1710 1715

25 acc cca gcc atc aga gct gtg cac acc ggg cgg gag att gtg gac cta 5298
 Thr Pro Ala Ile Arg Ala Val His Thr Gly Arg Glu Ile Val Asp Leu
 1720 1725 1730

30 atg tgt cat gcc aca ttt acc atg agg ctg cta tca cca gtt aga gtg 5346
 Met Cys His Ala Thr Phe Thr Met Arg Leu Leu Ser Pro Val Arg Val
 1735 1740 1745 1750

35 cca aac tac aac ctg att atc atg gac gaa gcc cat ttc aca gac cca 5394
 Pro Asn Tyr Asn Leu Ile Ile Met Asp Glu Ala His Phe Thr Asp Pro
 1755 1760 1765

40 gca agt ata gca gct aga gga tac atc tca act cga gtg gag atg ggt 5442
 Ala Ser Ile Ala Ala Arg Gly Tyr Ile Ser Thr Arg Val Glu Met Gly
 1770 1775 1780

gag gca gct ggg att ttt atg aca gcc act ccc ccg gga agc aga gac 5490
 Glu Ala Ala Gly Ile Phe Met Thr Ala Thr Pro Pro Gly Ser Arg Asp
 1785 1790 1795

45 cca ttt cct cag agc aat gca cca atc ata gat gaa gaa aga gaa atc 5538
 Pro Phe Pro Gln Ser Asn Ala Pro Ile Ile Asp Glu Glu Arg Glu Ile
 1800 1805 1810

50 cct gaa cgc tcg tgg aat tcc gga cat gaa tgg gtc acg gat ttt aaa 5586
 Pro Glu Arg Ser Trp Asn Ser Gly His Glu Trp Val Thr Asp Phe Lys
 1815 1820 1825 1830

55 ggg aag act gtt tgg ttc gtt cca agt ata aaa gca gga aat gat ata 5634
 Gly Lys Thr Val Trp Phe Val Pro Ser Ile Lys Ala Gly Asn Asp Ile
 1835 1840 1845

60 gca gct tgc ctg agg aaa aat gga aag aaa gtg ata caa ctc agt agg 5682
 Ala Ala Cys Leu Arg Lys Asn Gly Lys Lys Val Ile Gln Leu Ser Arg
 1850 1855 1860

aag acc ttt gat tct gag tat gtc aag act aga acc aat gat tgg gac 5730
 Lys Thr Phe Asp Ser Glu Tyr Val Lys Thr Arg Thr Asn Asp Trp Asp
 1865 1870 1875

65 ttc gtg gtt aca act gac att tca gaa atg ggt gcc aat ttc aag gct 5778
 Phe Val Val Thr Thr Asp Ile Ser Glu Met Gly Ala Asn Phe Lys Ala
 1880 1885 1890

70 gag agg gtt ata gac ccc aga cgc tgc atg aaa cca gtc ata cta aca 5826
 Glu Arg Val Ile Asp Pro Arg Arg Cys Met Lys Pro Val Ile Leu Thr
 1895 1900 1905 1910

75 gat ggt gaa gag cgg gtg att ctg gca gga cct atg cca gtg acc cac 5874
 Asp Gly Glu Glu Arg Val Ile Leu Ala Gly Pro Met Pro Val Thr His
 1915 1920 1925

ES 2 554 254 T3

	tct	agt	gca	gca	caa	aga	aga	ggg	aga	ata	gga	aga	aat	cca	aaa	aat	5922
	Ser	Ser	Ala	Ala	Gln	Arg	Arg	Gly	Arg	Ile	Gly	Arg	Asn	Pro	Lys	Asn	
				1930					1935					1940			
5	gag	aat	gac	cag	tac	ata	tac	atg	ggg	gaa	cct	ctg	gaa	aat	gat	gaa	5970
	Glu	Asn	Asp	Gln	Tyr	Ile	Tyr	Met	Gly	Glu	Pro	Leu	Glu	Asn	Asp	Glu	
			1945					1950					1955				
10	gac	tgt	gca	cac	tgg	aaa	gaa	gct	aaa	atg	ctc	cta	gat	aac	atc	aac	6018
	Asp	Cys	Ala	His	Trp	Lys	Glu	Ala	Lys	Met	Leu	Leu	Asp	Asn	Ile	Asn	
		1960					1965					1970					
15	acg	cca	gaa	gga	atc	att	cct	agc	atg	ttc	gaa	cca	gag	cgt	gaa	aag	6066
	Thr	Pro	Glu	Gly	Ile	Ile	Pro	Ser	Met	Phe	Glu	Pro	Glu	Arg	Glu	Lys	
			1975			1980					1985					1990	
20	gtg	gat	gcc	att	gat	ggc	gaa	tac	cgc	ttg	aga	gga	gaa	gca	agg	aaa	6114
	Val	Asp	Ala	Ile	Asp	Gly	Glu	Tyr	Arg	Leu	Arg	Gly	Glu	Ala	Arg	Lys	
				1995						2000					2005		
25	acc	ttt	gta	gac	tta	atg	aga	aga	gga	gac	cta	cca	gtc	tgg	ttg	gcc	6162
	Thr	Phe	Val	Asp	Leu	Met	Arg	Arg	Gly	Asp	Leu	Pro	Val	Trp	Leu	Ala	
				2010					2015					2020			
30	tac	aga	gtg	gca	gct	gaa	ggc	atc	aac	tac	gca	gac	aga	agg	tgg	tgt	6210
	Tyr	Arg	Val	Ala	Ala	Glu	Gly	Ile	Asn	Tyr	Ala	Asp	Arg	Arg	Trp	Cys	
				2025				2030					2035				
35	ttt	gat	gga	gtc	aag	aac	aac	caa	atc	cta	gaa	gaa	aac	gtg	gaa	gtt	6258
	Phe	Asp	Gly	Val	Lys	Asn	Asn	Gln	Ile	Leu	Glu	Glu	Asn	Val	Glu	Val	
			2040				2045					2050					
40	gaa	atc	tgg	aca	aaa	gaa	ggg	gaa	agg	aag	aaa	ttg	aaa	ccc	aga	tgg	6306
	Glu	Ile	Trp	Thr	Lys	Glu	Gly	Glu	Arg	Lys	Lys	Leu	Lys	Pro	Arg	Trp	
			2055			2060					2065					2070	
45	ttg	gat	gct	agg	atc	tat	tct	gac	cca	ctg	gcg	cta	aaa	gaa	ttt	aag	6354
	Leu	Asp	Ala	Arg	Ile	Tyr	Ser	Asp	Pro	Leu	Ala	Leu	Lys	Glu	Phe	Lys	
				2075						2080					2085		
50	gaa	ttt	gca	gcc	gga	aga	aag	tct	ctg	acc	ctg	aac	cta	atc	aca	gaa	6402
	Glu	Phe	Ala	Ala	Gly	Arg	Lys	Ser	Leu	Thr	Leu	Asn	Leu	Ile	Thr	Glu	
				2090					2095					2100			
55	atg	ggt	agg	ctc	cca	acc	ttc	atg	act	cag	aag	gca	aga	gac	gca	ctg	6450
	Met	Gly	Arg	Leu	Pro	Thr	Phe	Met	Thr	Gln	Lys	Ala	Arg	Asp	Ala	Leu	
			2105					2110					2115				
60	gac	aac	tta	gca	gtg	ctg	cac	acg	gct	gag	gca	ggt	gga	agg	gcg	tac	6498
	Asp	Asn	Leu	Ala	Val	Leu	His	Thr	Ala	Glu	Ala	Gly	Gly	Arg	Ala	Tyr	
			2120				2125					2130					
65	aac	cat	gct	ctc	agt	gaa	ctg	ccg	gag	acc	ctg	gag	aca	ttg	ctt	tta	6546
	Asn	His	Ala	Leu	Ser	Glu	Leu	Pro	Glu	Thr	Leu	Glu	Thr	Leu	Leu	Leu	
			2135			2140					2145					2150	
70	ctg	aca	ctt	ctg	gct	aca	gtc	acg	gga	ggg	atc	ttt	tta	ttc	ttg	atg	6594
	Leu	Thr	Leu	Leu	Ala	Thr	Val	Thr	Gly	Gly	Ile	Phe	Leu	Phe	Leu	Met	
					2155					2160					2165		
75	agc	gca	agg	ggc	ata	ggg	aag	atg	acc	ctg	gga	atg	tgc	tgc	ata	atc	6642
	Ser	Ala	Arg	Gly	Ile	Gly	Lys	Met	Thr	Leu	Gly	Met	Cys	Cys	Ile	Ile	
				2170				2175						2180			
80	acg	gct	agc	atc	ctc	cta	tgg	tac	gca	caa	ata	cag	cca	cac	tgg	ata	6690
	Thr	Ala	Ser	Ile	Leu	Leu	Trp	Tyr	Ala	Gln	Ile	Gln	Pro	His	Trp	Ile	
				2185				2190					2195				
85	gca	gct	tca	ata	ata	ctg	gag	ttt	ttt	ctc	ata	ggt	ttg	ctt	att	cca	6738
	Ala	Ala	Ser	Ile	Ile	Leu	Glu	Phe	Phe	Leu	Ile	Val	Leu	Leu	Ile	Pro	
			2200				2205					2210					
90	gaa	cct	gaa	aaa	cag	aga	aca	ccc	caa	gac	aac	caa	ctg	acc	tac	gtt	6786
	Glu	Pro	Glu	Lys	Gln	Arg	Thr	Pro	Gln	Asp	Asn	Gln	Leu	Thr	Tyr	Val	

ES 2 554 254 T3

	2215		2220		2225		2230										
5	gtc Val	ata Ile	gcc Ala	atc Ile	ctc Leu	aca Thr	gtg Val	gtg Val	gcc Ala	gca Ala	acc Thr	atg Met	gca Ala	aac Asn	gag Glu	atg Met	6834
				2235					2240						2245		
10	ggt Gly	ttc Phe	cta Leu	gaa Glu	aaa Lys	acg Thr	aag Lys	aaa Lys	gat Asp	ctc Leu	gga Gly	ttg Leu	gga Gly	agc Ser	att Ile	gca Ala	6882
			2250						2255					2260			
15	acc Thr	cag Gln	caa Gln	ccc Pro	gag Glu	agc Ser	aac Asn	atc Ile	ctg Leu	gac Asp	ata Ile	gat Asp	cta Leu	cgt Arg	cct Pro	gca Ala	6930
			2265					2270					2275				
20	tca Ser	gca Ala	tgg Trp	acg Thr	ctg Leu	tat Tyr	gcc Ala	gtg Val	gcc Ala	aca Thr	aca Thr	ttt Phe	gtt Val	aca Thr	cca Pro	atg Met	6978
			2280				2285					2290					
25	ttg Leu	aga Arg	cat His	agc Ser	att Ile	gaa Glu	aat Asn	tcc Ser	tca Ser	gtg Val	aat Asn	gtg Val	tcc Ser	cta Leu	aca Thr	gct Ala	7026
			2295			2300					2305					2310	
30	ata Ile	gcc Ala	aac Asn	caa Gln	gcc Ala	aca Thr	gtg Val	tta Leu	atg Met	ggt Gly	ctc Leu	ggg Gly	aaa Lys	gga Gly	tgg Trp	cca Pro	7074
				2315						2320				2325			
35	ttg Leu	tca Ser	aag Lys	atg Met	gac Asp	atc Ile	gga Gly	ggt Val	ccc Pro	ctt Leu	ctc Leu	gcc Ala	att Ile	gga Gly	tgc Cys	tac Tyr	7122
				2330				2335					2340				
40	tca Ser	caa Gln	gtc Val	aac Asn	ccc Pro	ata Ile	act Thr	ctc Leu	aca Thr	gca Ala	gct Ala	ctt Leu	ttc Phe	tta Leu	ttg Leu	gta Val	7170
			2345				2350						2355				
45	gca Ala	cat His	tat Tyr	gcc Ala	atc Ile	ata Ile	ggg Gly	cca Pro	gga Gly	ctc Leu	caa Gln	gca Ala	aaa Lys	gca Ala	acc Thr	aga Arg	7218
			2360				2365					2370					
50	gaa Glu	gct Ala	cag Gln	aaa Lys	aga Arg	gca Ala	gcg Ala	ggc Gly	atc Ile	atg Met	aaa Met	aac Lys	cca Asn	act Pro	gtc Thr	val Val	7266
			2375			2380				2385					2390		
55	gat Asp	gga Gly	ata Ile	aca Thr	gtg Val	att Ile	gac Asp	cta Leu	gat Asp	cca Pro	ata Ile	cct Pro	tat Tyr	gat Asp	cca Pro	aag Lys	7314
				2395					2400					2405			
60	ttt Phe	gaa Glu	aag Lys	cag Gln	ttg Leu	gga Gly	caa Gln	gta Val	atg Met	ctc Leu	cta Leu	gtc Val	ctc Leu	tgc Cys	gtg Val	act Thr	7362
				2410				2415					2420				
65	caa Gln	gta Val	ttg Leu	atg Met	atg Met	agg Arg	act Thr	aca Thr	tgg Trp	gct Ala	ctg Leu	tgt Cys	gag Glu	gct Ala	tta Leu	acc Thr	7410
			2425				2430						2435				
70	tta Leu	gct Ala	acc Thr	ggg Gly	ccc Pro	atc Ile	tcc Ser	aca Thr	ttg Leu	tgg Trp	gaa Glu	gga Gly	aat Asn	cca Pro	ggg Gly	agg Arg	7458
			2440				2445					2450					
75	ttt Phe	tgg Trp	aac Asn	act Thr	acc Thr	att Ile	gcg Ala	gtg Val	tca Ser	atg Met	gct Ala	aac Asn	att Ile	ttt Phe	aga Arg	ggg Gly	7506
				2455		2460				2465					2470		
80	agt Ser	tac Tyr	ttg Leu	gcc Ala	gga Gly	gct Ala	gga Gly	ctt Leu	ctc Leu	ttt Phe	tct Ser	att Ile	atg Met	aag Lys	aac Asn	aca Thr	7554
				2475						2480				2485			
85	acc Thr	aac Asn	aca Thr	aga Arg	agg Arg	gga Gly	act Thr	ggc Gly	aac Asn	ata Ile	gga Gly	gag Glu	acg Thr	ctt Leu	gga Gly	gag Glu	7602
				2490				2495					2500				
90	aaa Lys	tgg Trp	aaa Lys	agc Ser	cga Arg	ttg Leu	aac Asn	gca Ala	ttg Leu	gga Gly	aaa Lys	agt Ser	gaa Glu	ttc Phe	cag Gln	atc Ile	7650
			2505				2510						2515				

ES 2 554 254 T3

	tac aag aaa agt gga atc cag gaa gtg gat aga acc tta gca aaa gaa	7698
	Tyr Lys Lys Ser Gly Ile Gln Glu Val Asp Arg Thr Leu Ala Lys Glu	
	2520 2525 2530	
5	ggc att aaa aga gga gaa acg gac cat cac gct gtg tcg cga ggc tca	7746
	Gly Ile Lys Arg Gly Glu Thr Asp His His Ala Val Ser Arg Gly Ser	
	2535 2540 2545 2550	
10	gca aaa ctg aga tgg ttc gtt gag aga aac atg gtc aca cca gaa ggg	7794
	Ala Lys Leu Arg Trp Phe Val Glu Arg Asn Met Val Thr Pro Glu Gly	
	2555 2560 2565	
15	aaa gta gtg gac ctc ggt tgt ggc aga gga ggc tgg tca tac tat tgt	7842
	Lys Val Val Asp Leu Gly Cys Gly Arg Gly Gly Trp Ser Tyr Tyr Cys	
	2570 2575 2580	
20	gga gga cta aag aat gta aga gaa gtc aaa ggc cta aca aaa gga gga	7890
	Gly Gly Leu Lys Asn Val Arg Glu Val Lys Gly Leu Thr Lys Gly Gly	
	2585 2590 2595	
25	cca gga cac gaa gaa ccc atc ccc atg tca aca tat ggg tgg aat cta	7938
	Pro Gly His Glu Glu Pro Ile Pro Met Ser Thr Tyr Gly Trp Asn Leu	
	2600 2605 2610	
25	gtg cgt ctt caa agt gga gtt gac gtt ttc ttc atc ccg cca gaa aag	7986
	Val Arg Leu Gln Ser Gly Val Asp Val Phe Phe Ile Pro Pro Glu Lys	
	2615 2620 2625 2630	
30	tgt gac aca tta ttg tgt gac ata ggg gag tca tca cca aat ccc aca	8034
	Cys Asp Thr Leu Leu Cys Asp Ile Gly Glu Ser Ser Pro Asn Pro Thr	
	2635 2640 2645	
35	gtg gaa gca gga cga aca ctc aga gtc ctt aac tta gta gaa aat tgg	8082
	Val Glu Ala Gly Arg Thr Leu Arg Val Leu Asn Leu Val Glu Asn Trp	
	2650 2655 2660	
40	ttg aac aac aac act caa ttt tgc ata aag gtt ctc aac cca tat atg	8130
	Leu Asn Asn Asn Thr Gln Phe Cys Ile Lys Val Leu Asn Pro Tyr Met	
	2665 2670 2675	
45	ccc tca gtc ata gaa aaa atg gaa gca cta caa agg aaa tat gga gga	8178
	Pro Ser Val Ile Glu Lys Met Glu Ala Leu Gln Arg Lys Tyr Gly Gly	
	2680 2685 2690	
45	gcc tta gtg agg aat cca ctc tca cga aac tcc aca cat gag atg tac	8226
	Ala Leu Val Arg Asn Pro Leu Ser Arg Asn Ser Thr His Glu Met Tyr	
	2695 2700 2705 2710	
50	tgg gta tcc aat gct tcc ggg aac ata gtg tca tca gtg aac atg att	8274
	Trp Val Ser Asn Ala Ser Gly Asn Ile Val Ser Ser Val Asn Met Ile	
	2715 2720 2725	
55	tca agg atg ttg atc aac aga ttt aca atg aga tac aag aaa gcc act	8322
	Ser Arg Met Leu Ile Asn Arg Phe Thr Met Arg Tyr Lys Lys Ala Thr	
	2730 2735 2740	
60	tac gag ccg gat gtt gac ctc gga agc gga acc cgt aac atc ggg att	8370
	Tyr Glu Pro Asp Val Asp Leu Gly Ser Gly Thr Arg Asn Ile Gly Ile	
	2745 2750 2755	
65	gaa agt gag ata cca aac cta gat ata att ggg aaa aga ata gaa aaa	8418
	Glu Ser Glu Ile Pro Asn Leu Asp Ile Ile Gly Lys Arg Ile Glu Lys	
	2760 2765 2770	
65	ata aag caa gag cat gaa aca tca tgg cac tat gac caa gac cac cca	8466
	Ile Lys Gln Glu His Glu Thr Ser Trp His Tyr Asp Gln Asp His Pro	
	2775 2780 2785 2790	
70	tac aaa acg tgg gca tac cat ggt agc tat gaa aca aaa cag act gga	8514
	Tyr Lys Thr Trp Ala Tyr His Gly Ser Tyr Glu Thr Lys Gln Thr Gly	
	2795 2800 2805	
75	tca gca tca tcc atg gtc aac gga gtg gtc agg ctg ctg aca aaa cct	8562
	Ser Ala Ser Ser Met Val Asn Gly Val Val Arg Leu Leu Thr Lys Pro	
	2810 2815 2820	

ES 2 554 254 T3

	tgg gac gtt gtc ccc atg gtg aca cag atg gca atg aca gac acg act	8610
	Trp Asp Val Val Pro Met Val Thr Gln Met Ala Met Thr Asp Thr Thr	
	2825 2830 2835	
5	cca ttt gga caa cag cgc gtt ttt aaa gag aaa gtg gac acg aga acc	8658
	Pro Phe Gly Gln Gln Arg Val Phe Lys Glu Lys Val Asp Thr Arg Thr	
	2840 2845 2850	
10	caa gaa ccg aaa gaa ggc acg aag aaa cta atg aaa ata aca gca gag	8706
	Gln Glu Pro Lys Glu Gly Thr Lys Lys Leu Met Lys Ile Thr Ala Glu	
	2855 2860 2865 2870	
15	tgg ctt tgg aaa gaa tta ggg aag aaa aag aca ccc agg atg tgc acc	8754
	Trp Leu Trp Lys Glu Leu Gly Lys Lys Lys Thr Pro Arg Met Cys Thr	
	2875 2880 2885	
20	aga gaa gaa ttc aca aga aag gtg aga agc aat gca gcc ttg ggg gcc	8802
	Arg Glu Glu Phe Thr Arg Lys Val Arg Ser Asn Ala Ala Leu Gly Ala	
	2890 2895 2900	
25	ata ttc act gat gag aac aag tgg aag tcg gca cgt gag gct gtt gaa	8850
	Ile Phe Thr Asp Glu Asn Lys Trp Lys Ser Ala Arg Glu Ala Val Glu	
	2905 2910 2915	
30	gat agt agg ttt tgg gag ctg gtt gac aag gaa agg aat ctc cat ctt	8898
	Asp Ser Arg Phe Trp Glu Leu Val Asp Lys Glu Arg Asn Leu His Leu	
	2920 2925 2930	
35	gaa gga aag tgt gaa aca tgt gtg tac aac atg atg gga aaa aga gag	8946
	Glu Gly Lys Cys Glu Thr Cys Val Tyr Asn Met Met Gly Lys Arg Glu	
	2935 2940 2945 2950	
40	aag aag cta ggg gaa ttc ggc aag gca aaa ggc agc aga gcc ata tgg	8994
	Lys Lys Leu Gly Glu Phe Gly Lys Ala Lys Gly Ser Arg Ala Ile Trp	
	2955 2960 2965	
45	tac atg tgg ctt gga gca cgc ttc tta gag ttt gaa gcc cta gga ttc	9042
	Tyr Met Trp Leu Gly Ala Arg Phe Leu Glu Phe Glu Ala Leu Gly Phe	
	2970 2975 2980	
50	tta aat gaa gat cac tgg ttc tcc aga gag aac tcc ctg agt gga gtg	9090
	Leu Asn Glu Asp His Trp Phe Ser Arg Glu Asn Ser Leu Ser Gly Val	
	2985 2990 2995	
55	gaa gga gaa ggg ctg cac aag cta ggt tac att cta aga gac gtg agc	9138
	Glu Gly Glu Gly Leu His Lys Leu Gly Tyr Ile Leu Arg Asp Val Ser	
	3000 3005 3010	
60	aag aaa gag gga gga gca atg tat gcc gat gac acc gca gga tgg gat	9186
	Lys Lys Glu Gly Gly Ala Met Tyr Ala Asp Asp Thr Ala Gly Trp Asp	
	3015 3020 3025 3030	
65	aca aga atc aca cta gaa gac cta aaa aat gaa gaa atg gta aca aac	9234
	Thr Arg Ile Thr Leu Glu Asp Leu Lys Asn Glu Glu Met Val Thr Asn	
	3035 3040 3045	
70	cac atg gaa gga gaa cac aag aaa cta gcc gag gcc att ttc aaa cta	9282
	His Met Glu Gly Glu His Lys Lys Leu Ala Glu Ala Ile Phe Lys Leu	
	3050 3055 3060	
75	acg tac caa aac aag gtg gtg cgt gtg caa aga cca aca cca aga ggc	9330
	Thr Tyr Gln Asn Lys Val Val Arg Val Gln Arg Pro Thr Pro Arg Gly	
	3065 3070 3075	
80	aca gta atg gac atc ata tcg aga aga gac caa aga ggt agt gga caa	9378
	Thr Val Met Asp Ile Ile Ser Arg Arg Asp Gln Arg Gly Ser Gly Gln	
	3080 3085 3090	
85	gtt ggc acc tat gga ctc aat act ttc acc aat atg gaa gcc caa cta	9426
	Val Gly Thr Tyr Gly Leu Asn Thr Phe Thr Asn Met Glu Ala Gln Leu	
	3095 3100 3105 3110	
90	atc aga cag atg gag gga gaa gga gtc ttt aaa agc att cag cac cta	9474
	Ile Arg Gln Met Glu Gly Glu Gly Val Phe Lys Ser Ile Gln His Leu	

ES 2 554 254 T3

	3115	3120	3125	
5	aca atc aca gaa gaa atc gct gtg Thr Ile Thr Glu Glu Ile Ala Val 3130	caa aac tgg tta gca aga gtg ggg Gln Asn Trp Leu Ala Arg Val Gly 3135 3140		9522
10	cgc gaa agg tta tca aga atg gcc atc agt gga gat gat tgt gtt gtg Arg Glu Arg Leu Ser Arg Met Ala Ile Ser Gly Asp Asp Cys Val Val 3145 3150 3155			9570
15	aaa cct tta gat gac agg ttc gca agc gct tta aca gct cta aat gac Lys Pro Leu Asp Asp Arg Phe Ala Ser Ala Leu Thr Ala Leu Asn Asp 3160 3165 3170			9618
20	atg gga aag att agg aaa gac ata caa caa tgg gaa cct tca aga gga Met Gly Lys Ile Arg Lys Asp Ile Gln Gln Trp Glu Pro Ser Arg Gly 3175 3180 3185 3190			9666
25	tgg aat gat tgg aca caa gtg ccc ttc tgt tca cac cat ttc cat gag Trp Asn Asp Trp Thr Gln Val Pro Phe Cys Ser His His Phe His Glu 3195 3200 3205			9714
30	tta atc atg aaa gac ggt cgc gta ctc gtt gtt cca tgt aga aac caa Leu Ile Met Lys Asp Gly Arg Val Leu Val Val Pro Cys Arg Asn Gln 3210 3215 3220			9762
35	gat gaa ctg att ggc aga gcc cga atc tcc caa gga gca ggg tgg tct Asp Glu Leu Ile Gly Arg Ala Arg Ile Ser Gln Gly Ala Gly Trp Ser 3225 3230 3235			9810
40	ttg cgg gag acg gcc tgt ttg ggg aag tct tac gcc caa atg tgg agc Leu Arg Glu Thr Ala Cys Leu Gly Lys Ser Tyr Ala Gln Met Trp Ser 3240 3245 3250			9858
45	ttg atg tac ttc cac aga cgc gac ctc agg ctg gcg gca aat gct att Leu Met Tyr Phe His Arg Arg Asp Leu Arg Leu Ala Asn Ala Ile 3255 3260 3265 3270			9906
50	tgc tcg gca gta cca tca cat tgg gtt cca aca agt cga aca acc tgg Cys Ser Ala Val Pro Ser His Trp Val Pro Thr Ser Arg Thr Thr Trp 3275 3280 3285			9954
55	tcc ata cat gct aaa cat gaa tgg atg aca acg gaa gac atg ctg aca Ser Ile His Ala Lys His Glu Trp Met Thr Thr Glu Asp Met Leu Thr 3290 3295 3300			10002
60	gtc tgg aac agg gtg tgg att caa gaa aac cca tgg atg gaa gac aaa Val Trp Asn Arg Val Trp Ile Gln Glu Asn Pro Trp Met Glu Asp Lys 3305 3310 3315			10050
65	act cca gtg gaa tca tgg gag gaa atc cca tac ttg ggg aaa aga gaa Thr Pro Val Glu Ser Trp Glu Glu Ile Pro Tyr Leu Gly Lys Arg Glu 3320 3325 3330			10098
70	gac caa tgg tgc ggc tca ttg att ggg tta aca agc agg gcc acc tgg Asp Gln Trp Cys Gly Ser Leu Ile Gly Leu Thr Ser Arg Ala Thr Trp 3335 3340 3345 3350			10146
75	gca aag aac atc caa gca gca ata aat caa gtt aga tcc ctt ata ggc Ala Lys Asn Ile Gln Ala Ala Ile Asn Gln Val Arg Ser Leu Ile Gly 3355 3360 3365			10194
80	aat gaa gaa tac aca gat tac atg cca tcc atg aaa aga ttc aga aga Asn Glu Glu Tyr Thr Asp Tyr Met Pro Ser Met Lys Arg Phe Arg Arg 3370 3375 3380			10242
85	gaa gag gaa gaa gca gga gtt ctg tgg tag aaagcaaac taacatgaaa Glu Glu Glu Glu Ala Gly Val Leu Trp * 3385 3390			10292
90	caaggctaga agtcaggctg gattaagcca tagtacggaa aaaactatgc tacctgtgag ccccgtccaa ggacgttaaa agaagtcagg ccatcataaa tgccatagct tgagtaaact 10352 10412			
95	atgcagcctg tagctccacc tgagaaggtg taaaaaatcc gggaggccac aaaccatgga agctgtacgc atggcgtagt ggactagcgg ttagaggaga cccctccctt acaaatcgca 10472 10532			

ES 2 554 254 T3

gcaacaatgg gggccaagg cgagatgaag ctgtagtctc gctggaagga ctagaggtta 10592
 gaggagacc ccccgaaaca aaaaacagca tattgacgct gggaaagacc agagatcctg 10652
 ctgtctcctc agcatcattc caggcacaga acgccagaaa atggaatggt gctgttgaat 10712
 caacagttc t 10723

5

<210> SEQ ID NO: 16
 <211> LONGITUD: 3391
 <212> TIPO: PRT
 <213> ORGANISMO: Secuencia artificial

10

<220> CARACTERÍSTICA:
 <223> OTRA INFORMACIÓN: Descripción de la secuencia artificial:/Nota = construcción sintética

<400> SECUENCIA 16

15

Met	Asn	Asn	Gln	Arg	Lys	Lys	Ala	Lys	Asn	Thr	Pro	Phe	Asn	Met	Leu	
1				5					10					15		
Lys	Arg	Glu	Arg	Asn	Arg	Val	Ser	Thr	Val	Gln	Gln	Leu	Thr	Lys	Arg	
		20						25					30			
20	Phe	Ser	Leu	Gly	Met	Leu	Gln	Gly	Arg	Gly	Pro	Leu	Lys	Leu	Phe	Met
		35						40					45			
Ala	Leu	Val	Ala	Phe	Leu	Arg	Phe	Leu	Thr	Ile	Pro	Pro	Thr	Ala	Gly	
	50					55					60					
Ile	Leu	Lys	Arg	Trp	Gly	Thr	Ile	Lys	Lys	Ser	Lys	Ala	Ile	Asn	Val	
25	65				70					75				80		
Leu	Arg	Gly	Phe	Arg	Lys	Glu	Ile	Gly	Arg	Met	Leu	Asn	Ile	Leu	Asn	
			85						90				95			
Arg	Arg	Arg	Arg	Ser	Ala	Gly	Met	Ile	Ile	Met	Leu	Ile	Pro	Thr	Val	
			100					105					110			
30	Met	Ala	Phe	His	Leu	Thr	Thr	Arg	Asn	Gly	Glu	Pro	His	Met	Ile	Val
		115						120					125			
Ser	Arg	Gln	Glu	Lys	Gly	Lys	Ser	Leu	Leu	Phe	Lys	Thr	Glu	Val	Gly	
	130					135					140					
Val	Asn	Met	Cys	Thr	Leu	Met	Ala	Met	Asp	Leu	Gly	Glu	Leu	Cys	Glu	
35	145				150					155				160		
Asp	Thr	Ile	Thr	Tyr	Lys	Cys	Pro	Leu	Leu	Arg	Gln	Asn	Glu	Pro	Glu	
			165					170					175			
Asp	Ile	Asp	Cys	Trp	Cys	Asn	Ser	Thr	Ser	Thr	Trp	Val	Thr	Tyr	Gly	
		180						185					190			
40	Thr	Cys	Thr	Thr	Met	Gly	Glu	His	Arg	Arg	Glu	Lys	Arg	Ser	Val	Ala
		195						200					205			
Leu	Val	Pro	His	Val	Gly	Met	Gly	Leu	Glu	Thr	Arg	Thr	Glu	Thr	Trp	
	210					215					220					
Met	Ser	Ser	Glu	Gly	Ala	Trp	Lys	His	Val	Gln	Arg	Ile	Glu	Thr	Trp	
45	225				230					235				240		
Ile	Leu	Arg	His	Pro	Gly	Phe	Thr	Met	Met	Ala	Ala	Ile	Leu	Ala	Tyr	
			245					250					255			
Thr	Ile	Gly	Thr	His	Phe	Gln	Arg	Ala	Leu	Ile	Phe	Ile	Leu	Leu		
		260					265					270				
50	Thr	Ala	Val	Thr	Pro	Ser	Met	Thr	Met	Arg	Cys	Ile	Gly	Met	Ser	Asn
		275						280					285			
Arg	Asp	Phe	Val	Glu	Gly	Val	Ser	Gly	Gly	Ser	Trp	Val	Asp	Ile	Val	
	290					295					300					
Leu	Glu	His	Gly	Ser	Cys	Val	Thr	Thr	Met	Ala	Lys	Asn	Lys	Pro	Thr	
55	305				310					315				320		
Leu	Asp	Phe	Glu	Leu	Ile	Lys	Thr	Glu	Ala	Lys	Gln	Pro	Ala	Thr	Leu	
			325						330				335			
Arg	Lys	Tyr	Cys	Ile	Glu	Ala	Lys	Leu	Thr	Asn	Thr	Thr	Thr	Glu	Ser	
		340						345					350			
60	Arg	Cys	Pro	Thr	Gln	Gly	Glu	Pro	Ser	Leu	Asn	Glu	Glu	Gln	Asp	Lys
		355						360					365			
Arg	Phe	Val	Cys	Lys	His	Ser	Met	Val	Asp	Arg	Gly	Trp	Gly	Asn	Gly	
	370					375					380					
Cys	Gly	Leu	Phe	Gly	Lys	Gly	Gly	Ile	Val	Thr	Cys	Ala	Met	Phe	Arg	
65	385				390					395				400		
Cys	Lys	Lys	Asn	Met	Glu	Gly	Lys	Val	Val	Gln	Pro	Glu	Asn	Leu	Glu	
			405						410				415			
Tyr	Thr	Ile	Val	Ile	Thr	Pro	His	Ser	Gly	Glu	Glu	His	Ala	Val	Gly	
		420						425					430			
70	Asn	Asp	Thr	Gly	Lys	His	Gly	Lys	Glu	Ile	Lys	Ile	Thr	Pro	Gln	Ser
		435						440					445			
Ser	Ile	Thr	Glu	Ala	Glu	Leu	Thr	Gly	Tyr	Gly	Thr	Val	Thr	Met	Glu	
	450					455					460					
Cys	Ser	Pro	Arg	Thr	Gly	Leu	Asp	Phe	Asn	Glu	Met	Val	Leu	Leu	Gln	

ES 2 554 254 T3

	465					470					475					480
	Met	Glu	Asn	Lys	Ala	Trp	Leu	Val	His	Arg	Gln	Trp	Phe	Leu	Asp	Leu
					485					490					495	
5	Pro	Leu	Pro	Trp	Leu	Pro	Gly	Ala	Asp	Thr	Gln	Gly	Ser	Asn	Trp	Ile
				500					505					510		
	Gln	Lys	Glu	Thr	Leu	Val	Thr	Phe	Lys	Asn	Pro	His	Ala	Lys	Lys	Gln
			515					520					525			
	Asp	Val	Val	Val	Leu	Gly	Ser	Gln	Glu	Gly	Ala	Met	His	Thr	Ala	Leu
		530					535					540				
10	Thr	Gly	Ala	Thr	Glu	Ile	Gln	Met	Ser	Ser	Gly	Asn	Leu	Leu	Phe	Thr
		545			550						555				560	
	Gly	His	Leu	Lys	Cys	Arg	Leu	Arg	Met	Asp	Lys	Leu	Gln	Leu	Lys	Gly
				565						570					575	
	Met	Ser	Tyr	Ser	Met	Cys	Thr	Gly	Lys	Phe	Lys	Val	Val	Lys	Glu	Ile
			580						585					590		
15	Ala	Glu	Thr	Gln	His	Gly	Thr	Ile	Val	Ile	Arg	Val	Gln	Tyr	Glu	Gly
			595					600					605			
	Asp	Gly	Ser	Pro	Cys	Lys	Ile	Pro	Phe	Glu	Ile	Met	Asp	Leu	Glu	Lys
		610					615					620				
20	Arg	His	Val	Leu	Gly	Arg	Leu	Ile	Thr	Val	Asn	Pro	Ile	Val	Thr	Glu
		625				630					635				640	
	Lys	Asp	Ser	Pro	Val	Asn	Ile	Glu	Ala	Glu	Pro	Pro	Phe	Gly	Asp	Ser
				645						650				655		
	Tyr	Ile	Ile	Ile	Gly	Val	Glu	Pro	Gly	Gln	Leu	Lys	Leu	Asn	Trp	Phe
			660						665					670		
25	Lys	Lys	Gly	Ser	Ser	Ile	Gly	Gln	Met	Phe	Glu	Thr	Thr	Met	Arg	Gly
			675					680					685			
	Ala	Lys	Arg	Met	Ala	Ile	Leu	Gly	Asp	Thr	Ala	Trp	Asp	Phe	Gly	Ser
		690					695					700				
30	Leu	Gly	Gly	Val	Phe	Thr	Ser	Ile	Gly	Lys	Ala	Leu	His	Gln	Val	Phe
		705				710					715				720	
	Gly	Ala	Ile	Tyr	Gly	Ala	Ala	Phe	Ser	Gly	Val	Ser	Trp	Thr	Met	Lys
				725					730					735		
	Ile	Leu	Ile	Gly	Val	Ile	Ile	Thr	Trp	Ile	Gly	Met	Asn	Ser	Arg	Ser
			740						745					750		
35	Thr	Ser	Leu	Ser	Val	Thr	Leu	Val	Leu	Val	Gly	Ile	Val	Thr	Leu	Tyr
			755					760					765			
	Leu	Gly	Val	Met	Val	Gln	Ala	Asp	Ser	Gly	Cys	Val	Val	Ser	Trp	Lys
		770					775					780				
40	Asn	Lys	Glu	Leu	Lys	Cys	Gly	Ser	Gly	Ile	Phe	Ile	Thr	Asp	Asn	Val
		785				790					795				800	
	His	Thr	Trp	Thr	Glu	Gln	Tyr	Lys	Phe	Gln	Pro	Glu	Ser	Pro	Ser	Lys
				805						810				815		
	Leu	Ala	Ser	Ala	Ile	Gln	Lys	Ala	His	Glu	Glu	Asp	Ile	Cys	Gly	Ile
			820						825					830		
45	Arg	Ser	Val	Thr	Arg	Leu	Glu	Asn	Leu	Met	Trp	Lys	Gln	Ile	Thr	Pro
			835					840					845			
	Glu	Leu	Asn	His	Ile	Leu	Ser	Glu	Asn	Glu	Val	Lys	Leu	Thr	Ile	Met
		850					855					860				
50	Thr	Gly	Asp	Ile	Lys	Gly	Ile	Met	Gln	Ala	Gly	Lys	Arg	Ser	Leu	Arg
		865				870					875				880	
	Pro	Gln	Pro	Thr	Glu	Leu	Lys	Tyr	Ser	Trp	Lys	Thr	Trp	Gly	Lys	Ala
				885					890					895		
	Lys	Met	Leu	Ser	Thr	Glu	Ser	His	Asn	Gln	Thr	Phe	Leu	Ile	Asp	Gly
			900						905					910		
55	Pro	Glu	Thr	Ala	Glu	Cys	Pro	Asn	Thr	Asn	Arg	Ala	Trp	Asn	Ser	Leu
			915					920					925			
	Glu	Val	Glu	Asp	Tyr	Gly	Phe	Gly	Val	Phe	Thr	Thr	Asn	Ile	Trp	Leu
		930					935					940				
60	Lys	Leu	Lys	Glu	Lys	Gln	Asp	Val	Phe	Cys	Asp	Ser	Lys	Leu	Met	Ser
		945				950					955				960	
	Ala	Ala	Ile	Lys	Asp	Asn	Arg	Ala	Val	His	Ala	Asp	Met	Gly	Tyr	Trp
				965					970					975		
	Ile	Glu	Ser	Ala	Leu	Asn	Asp	Thr	Trp	Lys	Ile	Glu	Lys	Ala	Ser	Phe
			980						985					990		
65	Ile	Glu	Val	Lys	Asn	Cys	His	Trp	Pro	Lys	Ser	His	Thr	Leu	Trp	Ser
			995					1000					1005			
	Asn	Gly	Val	Leu	Glu	Ser	Glu	Met	Ile	Ile	Pro	Lys	Asn	Leu	Ala	Gly
		1010					1015					1020				
70	Pro	Val	Ser	Gln	His	Asn	Tyr	Arg	Pro	Gly	Tyr	His	Thr	Gln	Ile	Thr
		1025				1030					1035				1040	
	Gly	Pro	Trp	His	Leu	Gly	Lys	Leu	Glu	Met	Asp	Phe	Asp	Phe	Cys	Asp
				1045						1050				1055		
	Gly	Thr	Thr	Val	Val	Val	Thr	Glu	Asp	Cys	Gly	Asn	Arg	Gly	Pro	Ser
			1060						1065					1070		
75	Leu	Arg	Thr	Thr	Ala	Ser	Gly	Lys	Leu	Ile	Thr	Glu	Trp	Cys	Cys	

ES 2 554 254 T3

1075 1080 1085
 Arg Ser Cys Thr Leu Pro Pro Leu Arg Tyr Arg Gly Glu Asp Gly Cys
 1090 1095 1100
 5 Trp Tyr Gly Met Glu Ile Arg Pro Leu Lys Glu Lys Glu Glu Asn Leu
 1105 1110 1115 1120
 Val Asn Ser Leu Val Thr Ala Gly His Gly Gln Val Asp Asn Phe Ser
 1125 1130 1135
 Leu Gly Val Leu Gly Met Ala Leu Phe Leu Glu Glu Met Leu Arg Thr
 1140 1145 1150
 10 Arg Val Gly Thr Lys His Ala Ile Leu Leu Val Ala Val Ser Phe Val
 1155 1160 1165
 Thr Leu Ile Thr Gly Asn Met Ser Phe Arg Asp Leu Gly Arg Val Met
 1170 1175 1180
 Val Met Val Gly Ala Thr Met Thr Asp Asp Ile Gly Met Gly Val Thr
 1185 1190 1195 1200
 Tyr Leu Ala Leu Leu Ala Ala Phe Lys Val Arg Pro Thr Phe Ala Ala
 1205 1210 1215
 Gly Leu Leu Leu Arg Lys Leu Thr Ser Lys Glu Leu Met Met Thr Thr
 1220 1225 1230
 20 Ile Gly Ile Val Leu Leu Ser Gln Ser Thr Ile Pro Glu Thr Ile Leu
 1235 1240 1245
 Glu Leu Thr Asp Ala Leu Ala Leu Gly Met Met Val Leu Lys Met Val
 1250 1255 1260
 Arg Asn Met Glu Lys Tyr Gln Leu Ala Val Thr Ile Met Ala Ile Leu
 1265 1270 1275 1280
 Cys Val Pro Asn Ala Val Ile Leu Gln Asn Ala Trp Lys Val Ser Cys
 1285 1290 1295
 Thr Ile Leu Ala Val Val Ser Val Ser Pro Leu Phe Leu Thr Ser Ser
 1300 1305 1310
 30 Gln Gln Lys Thr Asp Trp Ile Pro Leu Ala Leu Thr Ile Lys Gly Leu
 1315 1320 1325
 Asn Pro Thr Ala Ile Phe Leu Thr Thr Leu Ser Arg Thr Ser Lys Lys
 1330 1335 1340
 Arg Ser Trp Pro Leu Asn Glu Ala Ile Met Ala Val Gly Met Val Ser
 1345 1350 1355 1360
 Ile Leu Ala Ser Ser Leu Leu Lys Asn Asp Ile Pro Met Thr Gly Pro
 1365 1370 1375
 Leu Val Ala Gly Gly Leu Leu Thr Val Cys Tyr Val Leu Thr Gly Arg
 1380 1385 1390
 40 Ser Ala Asp Leu Glu Leu Glu Arg Ala Ala Asp Val Lys Trp Glu Asp
 1395 1400 1405
 Gln Ala Glu Ile Ser Gly Ser Ser Pro Ile Leu Ser Ile Thr Ile Ser
 1410 1415 1420
 Glu Asp Gly Ser Met Ser Ile Lys Asn Glu Glu Glu Gln Thr Leu
 1425 1430 1435 1440
 Thr Ile Leu Ile Arg Thr Gly Leu Leu Val Ile Ser Gly Leu Phe Pro
 1445 1450 1455
 Val Ser Ile Pro Ile Thr Ala Ala Ala Trp Tyr Leu Trp Glu Val Lys
 1460 1465 1470
 50 Lys Gln Arg Ala Gly Val Leu Trp Asp Val Pro Ser Pro Pro Pro Met
 1475 1480 1485
 Gly Lys Ala Glu Leu Glu Asp Gly Ala Tyr Arg Ile Lys Gln Lys Gly
 1490 1495 1500
 Ile Leu Gly Tyr Ser Gln Ile Gly Ala Gly Val Tyr Lys Glu Gly Thr
 1505 1510 1515 1520
 Phe His Thr Met Trp His Val Thr Arg Gly Ala Val Leu Met His Lys
 1525 1530 1535
 Gly Lys Arg Ile Glu Pro Ser Trp Ala Asp Val Lys Lys Asp Leu Ile
 1540 1545 1550
 60 Ser Tyr Gly Gly Trp Lys Leu Glu Gly Glu Trp Lys Glu Gly Glu
 1555 1560 1565
 Glu Val Gln Val Leu Ala Leu Glu Pro Gly Lys Asn Pro Arg Ala Val
 1570 1575 1580
 Gln Thr Lys Pro Gly Leu Phe Lys Thr Asn Ala Gly Thr Ile Gly Ala
 1585 1590 1595 1600
 Val Ser Leu Asp Phe Ser Pro Gly Thr Ser Gly Ser Pro Ile Ile Asp
 1605 1610 1615
 Lys Lys Gly Lys Val Val Gly Leu Tyr Gly Asn Gly Val Val Thr Arg
 1620 1625 1630
 70 Ser Gly Ala Tyr Val Ser Ala Ile Ala Gln Thr Glu Lys Ser Ile Glu
 1635 1640 1645
 Asp Asn Pro Glu Ile Glu Asp Asp Ile Phe Arg Lys Arg Arg Leu Thr
 1650 1655 1660
 Ile Met Asp Leu His Pro Gly Ala Gly Lys Thr Lys Arg Tyr Leu Pro
 1665 1670 1675 1680
 Ala Ile Val Arg Glu Ala Ile Lys Arg Gly Leu Arg Thr Leu Ile Leu

ES 2 554 254 T3

1685 1690 1695
 Ala Pro Thr Arg Val Val Ala Ala Glu Met Glu Glu Ala Leu Arg Gly
 1700 1705 1710
 5 Leu Pro Ile Arg Tyr Gln Thr Pro Ala Ile Arg Ala Val His Thr Gly
 1715 1720 1725
 Arg Glu Ile Val Asp Leu Met Cys His Ala Thr Phe Thr Met Arg Leu
 1730 1735 1740
 Leu Ser Pro Val Arg Val Pro Asn Tyr Asn Leu Ile Ile Met Asp Glu
 1745 1750 1755 1760
 10 Ala His Phe Thr Asp Pro Ala Ser Ile Ala Ala Arg Gly Tyr Ile Ser
 1765 1770 1775
 Thr Arg Val Glu Met Gly Glu Ala Ala Gly Ile Phe Met Thr Ala Thr
 1780 1785 1790
 15 Pro Pro Gly Ser Arg Asp Pro Phe Pro Gln Ser Asn Ala Pro Ile Ile
 1795 1800 1805
 Asp Glu Glu Arg Glu Ile Pro Glu Arg Ser Trp Asn Ser Gly His Glu
 1810 1815 1820
 Trp Val Thr Asp Phe Lys Gly Lys Thr Val Trp Phe Val Pro Ser Ile
 1825 1830 1835 1840
 20 Lys Ala Gly Asn Asp Ile Ala Ala Cys Leu Arg Lys Asn Gly Lys Lys
 1845 1850 1855
 Val Ile Gln Leu Ser Arg Lys Thr Phe Asp Ser Glu Tyr Val Lys Thr
 1860 1865 1870
 25 Arg Thr Asn Asp Trp Asp Phe Val Val Thr Thr Asp Ile Ser Glu Met
 1875 1880 1885
 Gly Ala Asn Phe Lys Ala Glu Arg Val Ile Asp Pro Arg Arg Cys Met
 1890 1895 1900
 Lys Pro Val Ile Leu Thr Asp Gly Glu Glu Arg Val Ile Leu Ala Gly
 1905 1910 1915 1920
 30 Pro Met Pro Val Thr His Ser Ser Ala Ala Gln Arg Arg Gly Arg Ile
 1925 1930 1935
 Gly Arg Asn Pro Lys Asn Glu Asn Asp Gln Tyr Ile Tyr Met Gly Glu
 1940 1945 1950
 35 Pro Leu Glu Asn Asp Glu Asp Cys Ala His Trp Lys Glu Ala Lys Met
 1955 1960 1965
 Leu Leu Asp Asn Ile Asn Thr Pro Glu Gly Ile Ile Pro Ser Met Phe
 1970 1975 1980
 Glu Pro Glu Arg Glu Lys Val Asp Ala Ile Asp Gly Glu Tyr Arg Leu
 1985 1990 1995 2000
 40 Arg Gly Glu Ala Arg Lys Thr Phe Val Asp Leu Met Arg Arg Gly Asp
 2005 2010 2015
 Leu Pro Val Trp Leu Ala Tyr Arg Val Ala Ala Glu Gly Ile Asn Tyr
 2020 2025 2030
 45 Ala Asp Arg Trp Cys Phe Asp Gly Val Lys Asn Asn Gln Ile Leu
 2035 2040 2045
 Glu Glu Asn Val Glu Val Glu Ile Trp Thr Lys Glu Gly Glu Arg Lys
 2050 2055 2060
 Lys Leu Lys Pro Arg Trp Leu Asp Ala Arg Ile Tyr Ser Asp Pro Leu
 2065 2070 2075 2080
 50 Ala Leu Lys Glu Phe Lys Glu Phe Ala Ala Gly Arg Lys Ser Leu Thr
 2085 2090 2095
 Leu Asn Leu Ile Thr Glu Met Gly Arg Leu Pro Thr Phe Met Thr Gln
 2100 2105 2110
 55 Lys Ala Arg Asp Ala Leu Asp Asn Leu Ala Val Leu His Thr Ala Glu
 2115 2120 2125
 Ala Gly Gly Arg Ala Tyr Asn His Ala Leu Ser Glu Leu Pro Glu Thr
 2130 2135 2140
 Leu Glu Thr Leu Leu Leu Leu Thr Leu Leu Ala Thr Val Thr Gly Gly
 2145 2150 2155 2160
 60 Ile Phe Leu Phe Leu Met Ser Ala Arg Gly Ile Gly Lys Met Thr Leu
 2165 2170 2175
 Gly Met Cys Cys Ile Ile Thr Ala Ser Ile Leu Leu Trp Tyr Ala Gln
 2180 2185 2190
 Ile Gln Pro His Trp Ile Ala Ala Ser Ile Ile Leu Glu Phe Phe Leu
 2195 2200 2205
 65 Ile Val Leu Leu Ile Pro Glu Pro Glu Lys Gln Arg Thr Pro Gln Asp
 2210 2215 2220
 Asn Gln Leu Thr Tyr Val Val Ile Ala Ile Leu Thr Val Val Ala Ala
 2225 2230 2235 2240
 70 Thr Met Ala Asn Glu Met Gly Phe Leu Glu Lys Thr Lys Lys Asp Leu
 2245 2250 2255
 Gly Leu Gly Ser Ile Ala Thr Gln Gln Pro Glu Ser Asn Ile Leu Asp
 2260 2265 2270
 75 Ile Asp Leu Arg Pro Ala Ser Ala Trp Thr Leu Tyr Ala Val Ala Thr
 2275 2280 2285
 Thr Phe Val Thr Pro Met Leu Arg His Ser Ile Glu Asn Ser Ser Val

ES 2 554 254 T3

2290 2295 2300
 Asn Val Ser Leu Thr Ala Ile Ala Asn Gln Ala Thr Val Leu Met Gly
 2305 2310 2315 2320
 5 Leu Gly Lys Gly Trp Pro Leu Ser Lys Met Asp Ile Gly Val Pro Leu
 2325 2330 2335
 Leu Ala Ile Gly Cys Tyr Ser Gln Val Asn Pro Ile Thr Leu Thr Ala
 2340 2345 2350
 Ala Leu Phe Leu Leu Val Ala His Tyr Ala Ile Ile Gly Pro Gly Leu
 2355 2360 2365
 10 Gln Ala Lys Ala Thr Arg Glu Ala Gln Lys Arg Ala Ala Ala Gly Ile
 2370 2375 2380
 Met Lys Asn Pro Thr Val Asp Gly Ile Thr Val Ile Asp Leu Asp Pro
 2385 2390 2395 2400
 15 Ile Pro Tyr Asp Pro Lys Phe Glu Lys Gln Leu Gly Gln Val Met Leu
 2405 2410 2415
 Leu Val Leu Cys Val Thr Gln Val Leu Met Met Arg Thr Thr Trp Ala
 2420 2425 2430
 Leu Cys Glu Ala Leu Thr Leu Ala Thr Gly Pro Ile Ser Thr Leu Trp
 2435 2440 2445
 20 Glu Gly Asn Pro Gly Arg Phe Trp Asn Thr Thr Ile Ala Val Ser Met
 2450 2455 2460
 Ala Asn Ile Phe Arg Gly Ser Tyr Leu Ala Gly Ala Gly Leu Leu Phe
 2465 2470 2475 2480
 25 Ser Ile Met Lys Asn Thr Thr Asn Thr Arg Arg Gly Thr Gly Asn Ile
 2485 2490 2495 2495
 Gly Glu Thr Leu Gly Glu Lys Trp Lys Ser Arg Leu Asn Ala Leu Gly
 2500 2505 2510
 Lys Ser Glu Phe Gln Ile Tyr Lys Lys Ser Gly Ile Gln Glu Val Asp
 2515 2520 2525
 30 Arg Thr Leu Ala Lys Glu Gly Ile Lys Arg Gly Glu Thr Asp His His
 2530 2535 2540
 Ala Val Ser Arg Gly Ser Ala Lys Leu Arg Trp Phe Val Glu Arg Asn
 2545 2550 2555 2560
 35 Met Val Thr Pro Glu Gly Lys Val Val Asp Leu Gly Cys Gly Arg Gly
 2565 2570 2575 2575
 Gly Trp Ser Tyr Trp Cys Gly Gly Leu Lys Asn Val Arg Glu Val Lys
 2580 2585 2590
 Gly Leu Thr Lys Gly Gly Pro Gly His Glu Glu Pro Ile Pro Met Ser
 2595 2600 2605
 40 Thr Tyr Gly Trp Asn Leu Val Arg Leu Gln Ser Gly Val Asp Val Phe
 2610 2615 2620
 Phe Ile Pro Pro Glu Lys Cys Asp Thr Leu Leu Cys Asp Ile Gly Glu
 2625 2630 2635 2640
 45 Ser Ser Pro Asn Pro Thr Val Glu Ala Gly Arg Thr Leu Arg Val Leu
 2645 2650 2655 2655
 Asn Leu Val Glu Asn Trp Leu Asn Asn Asn Thr Gln Phe Cys Ile Lys
 2660 2665 2670
 Val Leu Asn Pro Tyr Met Pro Ser Val Ile Glu Lys Met Glu Ala Leu
 2675 2680 2685
 50 Gln Arg Lys Tyr Gly Gly Ala Leu Val Arg Asn Pro Leu Ser Arg Asn
 2690 2695 2700
 Ser Thr His Glu Met Tyr Trp Val Ser Asn Ala Ser Gly Asn Ile Val
 2705 2710 2715 2720
 55 Ser Ser Val Asn Met Ile Ser Arg Met Leu Ile Asn Arg Phe Thr Met
 2725 2730 2735
 Arg Tyr Lys Lys Ala Thr Tyr Glu Pro Asp Val Asp Leu Gly Ser Gly
 2740 2745 2750
 Thr Arg Asn Ile Gly Ile Glu Ser Glu Ile Pro Asn Leu Asp Ile Ile
 2755 2760 2765
 60 Gly Lys Arg Ile Glu Lys Ile Lys Gln Glu His Glu Thr Ser Trp His
 2770 2775 2780
 Tyr Asp Gln Asp His Pro Tyr Lys Thr Trp Ala Tyr His Gly Ser Tyr
 2785 2790 2795 2800
 65 Glu Thr Lys Gln Thr Gly Ser Ala Ser Ser Met Val Asn Gly Val Val
 2805 2810 2815
 Arg Leu Leu Thr Lys Pro Trp Asp Val Val Pro Met Val Thr Gln Met
 2820 2825 2830
 Ala Met Thr Asp Thr Thr Pro Phe Gly Gln Gln Arg Val Phe Lys Glu
 2835 2840 2845
 70 Lys Val Asp Thr Arg Thr Gln Glu Pro Lys Glu Gly Thr Lys Lys Leu
 2850 2855 2860
 Met Lys Ile Thr Ala Glu Trp Leu Trp Lys Glu Leu Gly Lys Lys Lys
 2865 2870 2875 2880
 75 Thr Pro Arg Met Cys Thr Arg Glu Glu Phe Thr Arg Lys Val Arg Ser
 2885 2890 2895
 Asn Ala Ala Leu Gly Ala Ile Phe Thr Asp Glu Asn Lys Trp Lys Ser

ES 2 554 254 T3

2900 2905 2910
 Ala Arg Glu Ala Val Glu Asp Ser Arg Phe Trp Glu Leu Val Asp Lys
 2915 2920 2925
 5 Glu Arg Asn Leu His Leu Glu Gly Lys Cys Glu Thr Cys Val Tyr Asn
 2930 2935 2940
 Met Met Gly Lys Arg Glu Lys Lys Leu Gly Glu Phe Gly Lys Ala Lys
 2945 2950 2955 2960
 Gly Ser Arg Ala Ile Trp Tyr Met Trp Leu Gly Ala Arg Phe Leu Glu
 2965 2970 2975
 10 Phe Glu Ala Leu Gly Phe Leu Asn Glu Asp His Trp Phe Ser Arg Glu
 2980 2985 2990
 Asn Ser Leu Ser Gly Val Glu Gly Glu Gly Leu His Lys Leu Gly Tyr
 2995 3000 3005
 15 Ile Leu Arg Asp Val Ser Lys Lys Glu Gly Gly Ala Met Tyr Ala Asp
 3010 3015 3020
 Asp Thr Ala Gly Trp Asp Thr Arg Ile Thr Leu Glu Asp Leu Lys Asn
 3025 3030 3035 3040
 Glu Glu Met Val Thr Asn His Met Glu Gly Glu His Lys Lys Leu Ala
 3045 3050 3055
 20 Glu Ala Ile Phe Lys Leu Thr Tyr Gln Asn Lys Val Val Arg Val Gln
 3060 3065 3070
 Arg Pro Thr Pro Arg Gly Thr Val Met Asp Ile Ile Ser Arg Arg Asp
 3075 3080 3085
 25 Gln Arg Gly Ser Gly Gln Val Gly Thr Tyr Gly Leu Asn Thr Phe Thr
 3090 3095 3100
 Asn Met Glu Ala Gln Leu Ile Arg Gln Met Glu Gly Glu Gly Val Phe
 3105 3110 3115 3120
 Lys Ser Ile Gln His Leu Thr Ile Thr Glu Glu Ile Ala Val Gln Asn
 3125 3130 3135
 30 Trp Leu Ala Arg Val Gly Arg Glu Arg Leu Ser Arg Met Ala Ile Ser
 3140 3145 3150
 Gly Asp Asp Cys Val Val Lys Pro Leu Asp Asp Arg Phe Ala Ser Ala
 3155 3160 3165
 35 Leu Thr Ala Leu Asn Asp Met Gly Lys Ile Arg Lys Asp Ile Gln Gln
 3170 3175 3180
 Trp Glu Pro Ser Arg Gly Trp Asn Asp Trp Thr Gln Val Pro Phe Cys
 3185 3190 3195 3200
 Ser His His Phe His Glu Leu Ile Met Lys Asp Gly Arg Val Leu Val
 3205 3210 3215
 40 Val Pro Cys Arg Asn Gln Asp Glu Leu Ile Gly Arg Ala Arg Ile Ser
 3220 3225 3230
 Gln Gly Ala Gly Trp Ser Leu Arg Glu Thr Ala Cys Leu Gly Lys Ser
 3235 3240 3245
 45 Tyr Ala Gln Met Trp Ser Leu Met Tyr Phe His Arg Arg Asp Leu Arg
 3250 3255 3260
 Leu Ala Ala Asn Ala Ile Cys Ser Ala Val Pro Ser His Trp Val Pro
 3265 3270 3275 3280
 Thr Ser Arg Thr Thr Trp Ser Ile His Ala Lys His Glu Trp Met Thr
 3285 3290 3295
 50 Thr Glu Asp Met Leu Thr Val Trp Asn Arg Val Trp Ile Gln Glu Asn
 3300 3305 3310
 Pro Trp Met Glu Asp Lys Thr Pro Val Glu Ser Trp Glu Glu Ile Pro
 3315 3320 3325
 55 Tyr Leu Gly Lys Arg Glu Asp Gln Trp Cys Gly Ser Leu Ile Gly Leu
 3330 3335 3340
 Thr Ser Arg Ala Thr Trp Ala Lys Asn Ile Gln Ala Ala Ile Asn Gln
 3345 3350 3355 3360
 Val Arg Ser Leu Ile Gly Asn Glu Glu Tyr Thr Asp Tyr Met Pro Ser
 3365 3370 3375
 60 Met Lys Arg Phe Arg Arg Glu Glu Glu Glu Ala Gly Val Leu Trp
 3380 3385 3390

<210> SEQ ID NO: 17

<211> LONGITUD: 10756

65 <212> TIPO: ADN

<213> ORGANISMO: Secuencia artificial

<220> CARACTERÍSTICA:

<223> OTRA INFORMACIÓN: Descripción de la secuencia artificial:/Nota = construcción sintética

70

<220> CARACTERÍSTICA:

<221> NOMBRE/CLAVE: CDS

<222> LOCALIZACIÓN: (97)... (10305)

ES 2 554 254 T3

	<400> SECUENCIA 17																
	agttgttagt	ctacgtggac	cgacaaagac	agattctttg	agggagctaa	gctcaacgta									60		
	gttctaacag	tttttaatt	agagagcaga	tctctg	atg	aat	aac	caa	cgg	aaa					114		
5				Met	Asn	Asn	Gln	Arg	Lys								
				1			5										
	aag	gcg	aaa	aac	acg	cct	ttc	aat	atg	ctg	aaa	cgc	gag	aga	aac	cgc	162
	Lys	Ala	Lys	Asn	Thr	Pro	Phe	Asn	Met	Leu	Lys	Arg	Glu	Arg	Asn	Arg	
				10													
10	gtg	tcg	act	gtg	caa	cag	ctg	aca	aag	aga	ttc	tca	ctt	gga	atg	ctg	210
	Val	Ser	Thr	Val	Gln	Gln	Leu	Thr	Lys	Arg	Phe	Ser	Leu	Gly	Met	Leu	
				25													
15	cag	gga	cga	gga	cca	tta	aaa	ctg	ttc	atg	gcc	ctg	gtg	gcg	ttc	ctt	258
	Gln	Gly	Arg	Gly	Pro	Leu	Lys	Leu	Phe	Met	Ala	Leu	Val	Ala	Phe	Leu	
				40													
20	cgt	ttc	cta	aca	atc	cca	cca	aca	gca	ggg	ata	ttg	aag	aga	tgg	gga	306
	Arg	Phe	Leu	Thr	Ile	Pro	Pro	Thr	Ala	Gly	Ile	Leu	Lys	Arg	Trp	Gly	
				60													
25	aca	att	aaa	aaa	tca	aaa	gct	att	aat	gtt	ttg	aga	ggg	ttc	agg	aaa	354
	Thr	Ile	Lys	Lys	Ser	Lys	Ala	Ile	Asn	Val	Leu	Arg	Gly	Phe	Arg	Lys	
				75													
30	gag	att	gga	agg	atg	ctg	aac	atc	ttg	aat	agg	aga	cgc	aga	tcc	gcg	402
	Glu	Ile	Gly	Arg	Met	Leu	Asn	Ile	Leu	Asn	Arg	Arg	Arg	Arg	Ser	Ala	
				90													
35	ggc	acc	gga	att	gca	gtc	atg	att	ggc	ctg	atc	gcc	agc	gta	gga	gca	450
	Gly	Thr	Gly	Ile	Ala	Val	Met	Ile	Gly	Leu	Ile	Ala	Ser	Val	Gly	Ala	
				105													
35	gtt	acc	ctc	tct	aac	ttc	caa	ggg	aag	gtg	atg	atg	acg	gta	aat	gct	498
	Val	Thr	Leu	Ser	Asn	Phe	Gln	Gly	Lys	Val	Met	Met	Thr	Val	Asn	Ala	
				120													
40	act	gac	gtc	aca	gat	gtc	atc	acg	att	cca	aca	gct	gct	gga	aag	aac	546
	Thr	Asp	Val	Thr	Asp	Val	Ile	Thr	Ile	Pro	Thr	Ala	Ala	Gly	Lys	Asn	
				140													
45	cta	tgc	att	gtc	aga	gca	atg	gat	gtg	gga	tac	atg	tgc	gat	gat	act	594
	Leu	Cys	Ile	Val	Arg	Ala	Met	Asp	Val	Gly	Tyr	Met	Cys	Asp	Asp	Thr	
				155													
50	atc	act	tat	gaa	tgc	cca	gtg	ctg	tcg	gct	ggt	aat	gat	cca	gaa	gac	642
	Ile	Thr	Tyr	Glu	Cys	Pro	Val	Leu	Ser	Ala	Gly	Asn	Asp	Pro	Glu	Asp	
				170													
55	atc	gac	tgt	tgg	tgc	aca	aag	tca	gca	gtc	tac	gtc	agg	tat	gga	aga	690
	Ile	Asp	Cys	Trp	Cys	Thr	Lys	Ser	Ala	Val	Tyr	Val	Arg	Tyr	Gly	Arg	
				185													
60	tgc	acc	aag	aca	cgc	cac	tca	aga	cgc	agt	cgg	agg	tca	ctg	aca	gtg	738
	Cys	Thr	Lys	Thr	Arg	His	Ser	Arg	Arg	Ser	Arg	Arg	Ser	Leu	Thr	Val	
				200													
65	cag	aca	cac	gga	gaa	agc	act	cta	gcg	aac	aag	aag	ggg	gct	tgg	atg	786
	Gln	Thr	His	Gly	Glu	Ser	Thr	Leu	Ala	Asn	Lys	Lys	Gly	Ala	Trp	Met	
				215													
70	gac	agc	acc	aag	gcc	aca	agg	tat	ttg	gta	aaa	aca	gaa	tca	tgg	atc	834
	Asp	Ser	Thr	Lys	Ala	Thr	Arg	Tyr	Leu	Val	Lys	Thr	Glu	Ser	Trp	Ile	
				235													
75	ttg	agg	aac	cct	gga	tat	gcc	ctg	gtg	gca	gcc	gtc	att	ggg	tgg	atg	882
	Leu	Arg	Asn	Pro	Gly	Tyr	Ala	Leu	Val	Ala	Ala	Val	Ile	Gly	Trp	Met	
				250													
80	ctt	ggg	agc	aac	acc	atg	cag	aga	ggt	gtg	ttt	gtc	gtg	cta	ttg	ctt	930
	Leu	Gly	Ser	Asn	Thr	Met	Gln	Arg	Val	Val	Phe	Val	Val	Leu	Leu	Leu	
				265													

ES 2 554 254 T3

	ttg	gtg	gcc	cca	gct	tac	agc	ttc	aac	tgc	ctt	gga	atg	agc	aac	aga	978
	Leu	Val	Ala	Pro	Ala	Tyr	Ser	Phe	Asn	Cys	Leu	Gly	Met	Ser	Asn	Arg	
		280					285					290					
5	gac	ttc	ttg	gaa	gga	gtg	tct	gga	gca	aca	tgg	gtg	gat	ttg	gtt	ctc	1026
	Asp	Phe	Leu	Glu	Gly	Val	Ser	Gly	Ala	Thr	Trp	Val	Asp	Leu	Val	Leu	
	295					300					305					310	
10	gaa	ggc	gac	agc	tgc	gtg	act	atc	atg	tct	aag	gac	aag	cct	acc	atc	1074
	Glu	Gly	Asp	Ser	Cys	Val	Thr	Ile	Met	Ser	Lys	Asp	Lys	Pro	Thr	Ile	
					315					320					325		
15	gat	gtg	aag	atg	atg	aat	atg	gag	gcg	gcc	aac	ctg	gca	gag	gtc	cgc	1122
	Asp	Val	Lys	Met	Met	Asn	Met	Glu	Ala	Ala	Asn	Leu	Ala	Glu	Val	Arg	
				330					335					340			
20	agt	tat	tgc	tat	ttg	gct	acc	gtc	agc	gat	ctc	tcc	acc	aaa	gct	gcg	1170
	Ser	Tyr	Cys	Tyr	Leu	Ala	Thr	Val	Ser	Asp	Leu	Ser	Thr	Lys	Ala	Ala	
			345					350					355				
25	ttt	gtg	tgc	aga	caa	gga	gtg	gtg	gac	agg	ggc	tgg	ggc	aac	ggc	tgc	1266
	Phe	Val	Cys	Arg	Gln	Gly	Val	Val	Asp	Arg	Gly	Trp	Gly	Asn	Gly	Cys	
	375					380					385					390	
30	gga	cta	ttt	ggc	aaa	gga	agc	att	gac	aca	tgc	gcc	aaa	ttt	gcc	tgc	1314
	Gly	Leu	Phe	Gly	Lys	Gly	Ser	Ile	Asp	Thr	Cys	Ala	Lys	Phe	Ala	Cys	
					395					400					405		
35	tct	acc	aag	gca	ata	gga	aga	acc	atc	ttg	aaa	gag	aat	atc	aag	tac	1362
	Ser	Thr	Lys	Ala	Ile	Gly	Arg	Thr	Ile	Leu	Lys	Glu	Asn	Ile	Lys	Tyr	
				410				415						420			
40	gaa	gtg	gcc	att	ttt	gtc	cat	gga	cca	act	act	gtg	gag	tcg	cac	gga	1410
	Glu	Val	Ala	Ile	Phe	Val	His	Gly	Pro	Thr	Thr	Val	Glu	Ser	His	Gly	
			425					430					435				
45	aat	tac	tcc	aca	cag	gtt	gga	gcc	act	cag	gca	ggg	aga	ttc	agc	atc	1458
	Asn	Tyr	Ser	Thr	Gln	Val	Gly	Ala	Thr	Gln	Ala	Gly	Arg	Phe	Ser	Ile	
		440				445						450					
50	act	cct	gcg	gcg	cct	tca	tac	aca	cta	aag	ctt	gga	gaa	tat	gga	gag	1506
	Thr	Pro	Ala	Ala	Pro	Ser	Tyr	Thr	Leu	Lys	Leu	Gly	Glu	Tyr	Gly	Glu	
	455				460						465					470	
55	gtg	aca	gtg	gac	tgt	gaa	cca	cgg	tca	ggg	att	gac	acc	aat	gca	tac	1554
	Val	Thr	Val	Asp	Cys	Glu	Pro	Arg	Ser	Gly	Ile	Asp	Thr	Asn	Ala	Tyr	
					475					480					485		
60	tac	gtg	atg	act	gtt	gga	aca	aag	acg	ttc	ttg	gtc	cat	cgt	gag	tgg	1602
	Tyr	Val	Met	Thr	Val	Gly	Thr	Lys	Thr	Phe	Leu	Val	His	Arg	Glu	Trp	
				490				495						500			
65	ttc	atg	gac	ctc	aac	ctc	cct	tgg	agc	agt	gct	gga	agt	act	gtg	tgg	1650
	Phe	Met	Asp	Leu	Asn	Leu	Pro	Trp	Ser	Ser	Ala	Gly	Ser	Thr	Val	Trp	
			505					510					515				
70	agg	aac	aga	gag	acg	tta	atg	gag	ttt	gag	gaa	cca	cac	gcc	acg	aag	1698
	Arg	Asn	Arg	Glu	Thr	Leu	Met	Glu	Phe	Glu	Glu	Pro	His	Ala	Thr	Lys	
			520			525						530					
75	cag	tct	gtg	ata	gca	ttg	ggc	tca	caa	gag	gga	gct	ctg	cat	caa	gct	1746
	Gln	Ser	Val	Ile	Ala	Leu	Gly	Ser	Gln	Glu	Gly	Ala	Leu	His	Gln	Ala	
	535					540					545					550	
80	ttg	gct	gga	gcc	att	cct	gtg	gaa	ttt	tca	agc	aac	act	gtc	aag	ttg	1794
	Leu	Ala	Gly	Ala	Ile	Pro	Val	Glu	Phe	Ser	Ser	Asn	Thr	Val	Lys	Leu	
					555					560					565		
85	acg	tcg	ggt	cat	ttg	aag	tgt	aga	gtg	aag	atg	gaa	aaa	ttg	cag	ttg	1842
	Thr	Ser	Gly	His	Leu	Lys	Cys	Arg	Val	Lys	Met	Glu	Lys	Leu	Gln	Leu	
				570					575					580			

ES 2 554 254 T3

	aag	gga	aca	acc	tat	ggc	gtc	tgt	tca	aag	gct	ttc	aag	ttt	ctt	ggg	1890
	Lys	Gly	Thr	Thr	Tyr	Gly	Val	Cys	Ser	Lys	Ala	Phe	Lys	Phe	Leu	Gly	
			585					590					595				
5	act	ccc	gca	gac	aca	ggg	cac	ggc	act	gtg	gtg	ttg	gaa	ttg	cag	tac	1938
	Thr	Pro	Ala	Asp	Thr	Gly	His	Gly	Thr	Val	Val	Leu	Glu	Leu	Gln	Tyr	
		600					605					610					
10	act	ggc	acg	gat	gga	cct	tgc	aaa	ggt	cct	atc	tcg	tca	gtg	gct	tca	1986
	Thr	Gly	Thr	Asp	Gly	Pro	Cys	Lys	Val	Pro	Ile	Ser	Ser	Val	Ala	Ser	
						620					625					630	
15	ttg	aac	gac	cta	acg	cca	gtg	ggc	aga	ttg	gtc	act	gtc	aac	cct	ttt	2034
	Leu	Asn	Asp	Leu	Thr	Pro	Val	Gly	Arg	Leu	Val	Thr	Val	Asn	Pro	Phe	
					635					640					645		
20	gtt	tca	gtg	gcc	acg	gcc	aac	gct	aag	gtc	ctg	att	gaa	ttg	gaa	cca	2082
	Val	Ser	Val	Ala	Thr	Ala	Asn	Ala	Lys	Val	Leu	Ile	Glu	Leu	Glu	Pro	
				650					655					660			
25	ccc	ttt	gga	gac	tca	tac	ata	gtg	gtg	ggc	aga	gga	gaa	caa	cag	atc	2130
	Pro	Phe	Gly	Asp	Ser	Tyr	Ile	Val	Val	Gly	Arg	Gly	Glu	Gln	Gln	Ile	
			665					670					675				
30	aat	cac	cat	tgg	cac	aag	tct	gga	agc	agc	att	ggc	aaa	gcc	ttt	aca	2178
	Asn	His	His	Trp	His	Lys	Ser	Gly	Ser	Ser	Ile	Gly	Lys	Ala	Phe	Thr	
		680					685					690					
35	acc	acc	ctc	aaa	gga	gcg	cag	aga	cta	gcc	gct	cta	gga	gac	aca	gct	2226
	Thr	Thr	Leu	Lys	Gly	Ala	Gln	Arg	Leu	Ala	Ala	Leu	Gly	Asp	Thr	Ala	
					700					705						710	
40	tgg	gac	ttt	gga	tca	ggt	gga	ggg	gtg	ttc	acc	tca	ggt	ggg	aag	gct	2274
	Trp	Asp	Phe	Gly	Ser	Val	Gly	Gly	Val	Phe	Thr	Ser	Val	Gly	Lys	Ala	
					715					720					725		
45	gtc	cat	caa	gtg	ttc	gga	gga	gca	ttc	cgc	tca	ctg	ttc	gga	ggc	atg	2322
	Val	His	Gln	Val	Phe	Gly	Gly	Ala	Phe	Arg	Ser	Leu	Phe	Gly	Gly	Met	
			730						735					740			
50	tcc	tgg	ata	acg	caa	gga	ttg	ctg	ggg	gct	ctc	ctg	ttg	tgg	atg	ggc	2370
	Ser	Trp	Ile	Thr	Gln	Gly	Leu	Leu	Gly	Ala	Leu	Leu	Leu	Trp	Met	Gly	
			745					750					755				
55	atc	aat	gct	cgt	gat	agg	tcc	ata	gct	ctc	acg	ttt	ctc	gca	gcc	ggc	2418
	Ile	Asn	Ala	Arg	Asp	Arg	Ser	Ile	Ala	Leu	Thr	Phe	Leu	Ala	Ala	Gly	
		760					765					770					
60	att	gtg	aca	ctg	tat	ttg	ggg	gtc	atg	gtg	cag	gcc	gat	agt	ggg	tgc	2466
	Ile	Val	Thr	Leu	Tyr	Leu	Gly	Val	Met	Val	Gln	Ala	Asp	Ser	Gly	Cys	
						780					785					790	
65	gtt	gtg	agc	tgg	aaa	aac	aaa	gaa	ctg	aaa	tgt	ggc	agt	ggg	att	ttc	2514
	Val	Val	Ser	Trp	Lys	Asn	Lys	Glu	Leu	Lys	Cys	Gly	Ser	Gly	Ile	Phe	
					795					800					805		
70	atc	aca	gac	aac	gtg	cac	aca	tgg	aca	gaa	caa	tac	aag	ttc	caa	cca	2562
	Ile	Thr	Asp	Asn	Val	His	Thr	Trp	Thr	Glu	Gln	Tyr	Lys	Phe	Gln	Pro	
				810					815					820			
75	gaa	tcc	cct	tca	aaa	cta	gct	tca	gct	atc	cag	aaa	gcc	cat	gaa	gag	2610
	Glu	Ser	Pro	Ser	Lys	Leu	Ala	Ser	Ala	Ile	Gln	Lys	Ala	His	Glu	Glu	
			825					830					835				
80	ggc	att	tgt	gga	atc	cgc	tca	gta	aca	aga	ctg	gag	aat	ctg	atg	tgg	2658
	Gly	Ile	Cys	Gly	Ile	Arg	Ser	Val	Thr	Arg	Leu	Glu	Asn	Leu	Met	Trp	
			840				845					850					
85	aaa	caa	ata	aca	cca	gaa	ttg	aat	cac	att	cta	tca	gaa	aat	gag	gtg	2706
	Lys	Gln	Ile	Thr	Pro	Glu	Leu	Asn	His	Ile	Leu	Ser	Glu	Asn	Glu	Val	
						860					865					870	
90	aag	tta	act	att	atg	aca	gga	gac	atc	aaa	gga	atc	atg	cag	gca	gga	2754
	Lys	Leu	Thr	Ile	Met	Thr	Gly	Asp	Ile	Lys	Gly	Ile	Met	Gln	Ala	Gly	

ES 2 554 254 T3

	875					880					885						
5	aaa Lys	cga Arg	tct Ser	ctg Leu 890	cgg Arg	cct Pro	cag Gln	ccc Pro	act Thr 895	gag Glu	ctg Leu	aag Lys	tat Tyr	tca Ser 900	tgg Trp	aaa Lys	2802
10	aca Thr	tgg Trp	ggc Gly 905	aaa Lys	gca Ala	aaa Lys	atg Met	ctc Leu 910	tct Ser	aca Thr	gag Glu	tct Ser	cat His 915	aac Asn	cag Gln	acc Thr	2850
15	ttt Phe	ctc Leu 920	att Ile	gat Asp	ggc Gly	ccc Pro	gaa Val 925	aca Thr	gca Ala	gaa Glu	tgc Cys	ccc Pro 930	aac Asn	aca Thr	aat Asn	aga Arg	2898
20	gct Ala 935	tgg Trp	aat Asn	tcg Ser	ttg Leu	gaa Val 940	gtt Val	gaa Glu	gac Asp	tat Tyr	ggc Gly 945	ttt Phe	gga Gly	gta Val	ttc Phe	acc Thr 950	2946
25	acc Thr	aat Asn	ata Ile	tgg Trp	cta Leu 955	aaa Lys	ttg Leu	aaa Lys	gaa Glu	aaa Lys 960	cag Gln	gat Asp	gta Val	ttc Phe	tgc Cys 965	gac Asp	2994
30	tca Ser	aaa Lys	ctc Leu	atg Met 970	tca Ser	gcg Ala	gcc Ala	ata Ile	aaa Lys 975	gac Asp	aac Asn	aga Arg	gcc Ala	gtc Val 980	cat His	gcc Ala	3042
35	gat Asp	atg Met	ggc Gly 985	tat Tyr	tgg Trp	ata Ile	gaa Glu	agt Ser 990	gca Ala	ctc Leu	aat Asn	gac Asp	aca Thr 995	tgg Trp	aag Lys	ata Ile	3090
40	gag Glu	aaa Lys 1000	gcc Ala	tct Ser	ttc Phe	att Ile	gaa Val 1005	ggt Val	aaa Lys	aac Asn	tgc Cys	cac His 1010	tgg Trp	cca Pro	aaa Lys	tca Ser	3138
45	cac His 1015	acc Thr	ctc Leu	tgg Trp	agc Ser	aat Asn 1020	gga Gly	gtg Val	cta Leu	gaa Glu	agt Ser 1025	gag Glu	atg Met	ata Ile	att Ile	cca Pro 1030	3186
50	aag Lys	aat Asn	ctc Leu	gct Ala	gga Gly 1035	cca Pro	gtg Val	tct Ser	caa Gln	cac His 1040	aac Asn	tat Tyr	aga Arg	cca Pro	ggc Gly 1045	tac Tyr	3234
55	cat His	aca Thr	caa Gln	ata Ile 1050	aca Thr	gga Gly	cca Pro	tgg Trp	cat His 1055	cta Leu	ggc Gly	aag Lys	ctt Leu	gag Glu 1060	atg Met	gac Asp	3282
60	ttt Phe	gat Asp	ttc Phe	tgt Cys	gat Asp	gga Gly	aca Thr	aca Thr 1070	gtg Val	gta Val	gtg Val	act Thr	gag Glu 1075	gac Asp	tgc Cys	gga Gly	3330
65	aat Asn	aga Arg 1080	gga Gly	ccc Pro	tct Ser	ttg Leu	aga Arg 1085	aca Thr	acc Thr	act Thr	gcc Ala	tct Ser 1090	gga Gly	aaa Lys	ctc Leu	ata Ile	3378
70	aca Thr 1095	gaa Glu	tgg Trp	tgc Cys	tgc Cys	cga Arg 1100	tct Ser	tgc Cys	aca Thr	tta Leu	cca Pro 1105	ccg Pro	cta Leu	aga Arg	tac Tyr	aga Arg 1110	3426
75	ggc Gly	gag Glu	gat Asp	ggg Gly 1115	tgc Cys 1115	tgg Trp	tac Tyr	ggg Gly	atg Met	gaa Glu 1120	atc Ile	aga Arg	cca Pro	ttg Leu 1125	aag Lys	gag Glu	3474
80	aaa Lys	gaa Glu	gag Glu	aat Asn 1130	ttg Leu	gtc Val	aac Asn	tcc Ser	ttg Leu 1135	gtc Val	aca Thr	gct Ala	gga Gly	cat His 1140	ggg Gly	cag Gln	3522
85	gtc Val	gac Asp	aac Asn	ttt Phe	tca Ser	cta Leu	gga Gly	gtc Val 1150	ttg Leu	gga Gly	atg Met	gca Ala	ttg Leu 1155	ttc Phe	ctg Leu	gag Glu	3570
90	gaa Glu	atg Met 1160	ctt Leu	agg Arg	acc Thr	cga Arg	gta Val 1165	gga Gly	acg Thr	aaa Lys	cat His	gca Ala 1170	ata Ile	cta Leu	cta Leu	gtt Val	3618

ES 2 554 254 T3

	gca gtt tct ttt gtg aca ttg atc aca ggg aac atg tcc ttt aga gac	3666
	Ala Val Ser Phe Val Thr Leu Ile Thr Gly Asn Met Ser Phe Arg Asp	1175 1180 1185 1190
5	ctg gga aga gtg atg gtt atg gta ggc gcc act atg acg gat gac ata	3714
	Leu Gly Arg Val Met Val Met Val Gly Ala Thr Met Thr Asp Asp Ile	1195 1200 1205
10	ggg atg ggc gtg act tat ctt gcc cta cta gca gcc ttc aaa gtc aga	3762
	Gly Met Gly Val Thr Tyr Leu Ala Leu Leu Ala Ala Phe Lys Val Arg	1210 1215 1220
15	cca act ttt gca gct gga cta ctc ttg aga aag ctg acc tcc aag gaa	3810
	Pro Thr Phe Ala Ala Gly Leu Leu Leu Arg Lys Leu Thr Ser Lys Glu	1225 1230 1235
20	ttg atg atg act act ata gga att gta ctc ctc tcc cag agc acc ata	3858
	Leu Met Met Thr Thr Ile Gly Ile Val Leu Leu Ser Gln Ser Thr Ile	1240 1245 1250
25	cca gag acc att ctt gag ttg act gat gcg tta gcc tta ggc atg atg	3906
	Pro Glu Thr Ile Leu Glu Leu Thr Asp Ala Leu Ala Leu Gly Met Met	1255 1260 1265 1270
30	gtc ctc aaa atg gtg aga aat atg gaa aag tat caa ttg gca gtg act	3954
	Val Leu Lys Met Val Arg Asn Met Glu Lys Tyr Gln Leu Ala Val Thr	1275 1280 1285
35	atc atg gct atc ttg tgc gtc cca aac gca gtg ata tta caa aac gca	4002
	Ile Met Ala Ile Leu Cys Val Pro Asn Ala Val Ile Leu Gln Asn Ala	1290 1295 1300
40	tgg aaa gtg agt tgc aca ata ttg gca gtg gtg tcc gtt tcc cca ctg	4050
	Trp Lys Val Ser Cys Thr Ile Leu Ala Val Val Ser Val Ser Pro Leu	1305 1310 1315
45	ctc tta aca tcc tca cag caa aaa aca gat tgg ata cca tta gca ttg	4098
	Leu Leu Thr Ser Ser Gln Gln Lys Thr Asp Trp Ile Pro Leu Ala Leu	1320 1325 1330
50	acg atc aaa ggt ctc aat cca aca gct att ttt cta aca acc ctc tca	4146
	Thr Ile Lys Gly Leu Asn Pro Thr Ala Ile Phe Leu Thr Thr Leu Ser	1335 1340 1345 1350
55	aga acc agc aag aaa agg agc tgg cca tta aat gag gct atc atg gca	4194
	Arg Thr Ser Lys Lys Arg Ser Trp Pro Leu Asn Glu Ala Ile Met Ala	1355 1360 1365
60	gtc ggg atg gtg agc att tta gcc agt tct ctc cta aaa aat gat att	4242
	Val Gly Met Val Ser Ile Leu Ala Ser Ser Leu Leu Lys Asn Asp Ile	1370 1375 1380
65	ccc atg aca gga cca tta gtg gct gga ggg ctc ctc act gtg tgc tac	4290
	Pro Met Thr Gly Pro Leu Val Ala Gly Gly Leu Leu Thr Val Cys Tyr	1385 1390 1395
70	gtg ctc act gga cga tgc gcc gat ttg gaa ctg gag aga gca gcc gat	4338
	Val Leu Thr Gly Arg Ser Ala Asp Leu Glu Leu Glu Arg Ala Ala Asp	1400 1405 1410
75	gtc aaa tgg gaa gac cag gca gag ata tca gga agc agt cca atc ctg	4386
	Val Lys Trp Glu Asp Gln Ala Glu Ile Ser Gly Ser Ser Pro Ile Leu	1415 1420 1425 1430
80	tca ata aca ata tca gaa gat ggt agc atg tgc ata aaa aat gaa gag	4434
	Ser Ile Thr Ile Ser Glu Asp Gly Ser Met Ser Ile Lys Asn Glu Glu	1435 1440 1445
85	gaa gaa caa aca ctg acc ata ctc att aga aca gga ttg ctg gtg atc	4482
	Glu Glu Gln Thr Leu Thr Ile Leu Ile Arg Thr Gly Leu Leu Val Ile	1450 1455 1460
90	tca gga ctt ttt cct gta tca ata cca atc acg gca gca gca tgg tac	4530
	Ser Gly Leu Phe Pro Val Ser Ile Pro Ile Thr Ala Ala Ala Trp Tyr	1465 1470 1475

ES 2 554 254 T3

ctg tgg gaa gtg aag aaa caa cgg gcc gga gta ttg tgg gat gtt cct 4578
 Leu Trp Glu Val Lys Lys Gln Arg Ala Gly Val Leu Trp Asp Val Pro
 1480 1485 1490

5 tca ccc cca ccc atg gga aag gct gaa ctg gaa gat gga gcc tat aga 4626
 Ser Pro Pro Pro Met Gly Lys Ala Glu Leu Glu Asp Gly Ala Tyr Arg
 1495 1500 1505 1510

10 att aag caa aaa ggg att ctt gga tat tcc cag atc gga gcc gga gtt 4674
 Ile Lys Gln Lys Gly Ile Leu Gly Tyr Ser Gln Ile Gly Ala Gly Val
 1515 1520 1525

15 tac aaa gaa gga aca ttc cat aca atg tgg cat gtc aca cgt ggc gct 4722
 Tyr Lys Glu Gly Thr Phe His Thr Met Trp His Val Thr Arg Gly Ala
 1530 1535 1540

20 gtt cta atg cat aaa gga aag agg att gaa cca tca tgg gcg gac gtc 4770
 Val Leu Met His Lys Gly Lys Arg Ile Glu Pro Ser Trp Ala Asp Val
 1545 1550 1555

25 aag aaa gac cta ata tca tat gga gga ggc tgg aag tta gaa gga gaa 4818
 Lys Lys Asp Leu Ile Ser Tyr Gly Gly Trp Lys Leu Glu Gly Glu
 1560 1565 1570

30 tgg aag gaa gga gaa gaa gtc cag gta ttg gca ctg gag cct gga aaa 4866
 Trp Lys Glu Gly Glu Glu Val Gln Val Leu Ala Leu Glu Pro Gly Lys
 1575 1580 1585 1590

35 aat cca aga gcc gtc caa acg aaa cct ggt ctt ttc aaa acc aac gcc 4914
 Asn Pro Arg Ala Val Gln Thr Lys Pro Gly Leu Phe Lys Thr Asn Ala
 1595 1600 1605

35 gga aca ata ggt gct gta tct ctg gac ttt tct cct gga acg tca gga 4962
 Gly Thr Ile Gly Ala Val Ser Leu Asp Phe Ser Pro Gly Thr Ser Gly
 1610 1615 1620

40 tct cca att atc gac aaa aaa gga aaa gtt gtg ggt ctt tat ggt aat 5010
 Ser Pro Ile Ile Asp Lys Lys Gly Lys Val Val Gly Leu Tyr Gly Asn
 1625 1630 1635

45 ggt gtt gtt aca agg agt gga gca tat gtg agt gct ata gcc cag act 5058
 Gly Val Val Thr Arg Ser Gly Ala Tyr Val Ser Ala Ile Ala Gln Thr
 1640 1645 1650

50 gaa aaa agc att gaa gac aac cca gag atc gaa gat gac att ttc cga 5106
 Glu Lys Ser Ile Glu Asp Asn Pro Glu Ile Glu Asp Asp Ile Phe Arg
 1655 1660 1665 1670

50 aag aga aga ctg acc atc atg gac ctc cac cca gga gcg gga aag acg 5154
 Lys Arg Arg Leu Thr Ile Met Asp Leu His Pro Gly Ala Gly Lys Thr
 1675 1680 1685

55 aag aga tac ctt ccg gcc ata gtc aga gaa gct ata aaa cgg ggt ttg 5202
 Lys Arg Tyr Leu Pro Ala Ile Val Arg Glu Ala Ile Lys Arg Gly Leu
 1690 1695 1700

60 aga aca tta atc ttg gcc ccc act aga gtt gtg gca gct gaa atg gag 5250
 Arg Thr Leu Ile Leu Ala Pro Thr Arg Val Val Ala Ala Glu Met Glu
 1705 1710 1715

65 gaa gcc ctt aga gga ctt cca ata aga tac cag acc cca gcc atc aga 5298
 Glu Ala Leu Arg Gly Leu Pro Ile Arg Tyr Gln Thr Pro Ala Ile Arg
 1720 1725 1730

70 gct gag cac acc ggg cgg gag att gtg gac cta atg tgt cat gcc aca 5346
 Ala Glu His Thr Gly Arg Glu Ile Val Asp Leu Met Cys His Ala Thr
 1735 1740 1745 1750

70 ttt acc atg agg ctg cta tca cca gtt aga gtg cca aac tac aac ctg 5394
 Phe Thr Met Arg Leu Leu Ser Pro Val Arg Val Pro Asn Tyr Asn Leu
 1755 1760 1765

75 att atc atg gac gaa gcc cat ttc aca gac cca gca agt ata gca gct 5442
 Ile Ile Met Asp Glu Ala His Phe Thr Asp Pro Ala Ser Ile Ala Ala

ES 2 554 254 T3

	1770	1775	1780	
5	aga gga tac atc tca act cga gtg gag atg ggt gag gca gct ggg att Arg Gly Tyr Ile Ser Thr Arg Val Glu Met Gly Glu Ala Ala Gly Ile 1785 1790 1795			5490
10	ttt atg aca gcc act ccc ccg gga agc aga gac cca ttt cct cag agc Phe Met Thr Ala Thr Pro Pro Gly Ser Arg Asp Pro Phe Pro Gln Ser 1800 1805 1810			5538
15	aat gca cca atc ata gat gaa gaa aga gaa atc cct gaa cgt tcg tgg Asn Ala Pro Ile Ile Asp Glu Glu Arg Glu Ile Pro Glu Arg Ser Trp 1815 1820 1825			5586
20	aat tcc gga cat gaa tgg gtc acg gat ttt aaa ggg aag act gtt tgg Asn Ser Gly His Glu Trp Val Thr Asp Phe Lys Gly Lys Thr Val Trp 1835 1840 1845			5634
25	ttc gtt cca agt ata aaa gca gga aat gat ata gca gct tgc ctg agg Phe Val Pro Ser Ile Lys Ala Gly Asn Asp Ile Ala Ala Cys Leu Arg 1850 1855 1860			5682
30	aaa aat gga aag aaa gtg ata caa ctc agt agg aag acc ttt gat tct Lys Asn Gly Lys Lys Val Ile Gln Leu Ser Arg Lys Thr Phe Asp Ser 1865 1870 1875			5730
35	gag tat gtc aag act aga acc aat gat tgg gac ttc gtg gtt aca act Glu Tyr Val Lys Thr Arg Thr Asn Asp Trp Asp Phe Val Val Thr Thr 1880 1885 1890			5778
40	gac att tca gaa atg ggt gcc aat ttc aag gct gag agg gtt ata gac Asp Ile Ser Glu Met Gly Ala Asn Phe Lys Ala Glu Arg Val Ile Asp 1895 1900 1905 1910			5826
45	ccc aga cgc tgc atg aaa cca gtc ata cta aca gat ggt gaa gag cgg Pro Arg Arg Cys Met Lys Pro Val Ile Leu Thr Asp Gly Glu Glu Arg 1915 1920 1925			5874
50	gtg att ctg gca gga cct atg cca gtg acc cac tct agt gca gca caa Val Ile Leu Ala Gly Pro Met Pro Val Thr His Ser Ser Ala Ala Gln 1930 1935 1940			5922
55	aga aga ggg aga ata gga aga aat cca aaa aat gag aat gac cag tac Arg Arg Gly Arg Ile Gly Arg Asn Pro Lys Asn Glu Asn Asp Gln Tyr 1945 1950 1955			5970
60	ata tac atg ggg gaa cct ctg gaa aat gat gaa gac tgt gca cac tgg Ile Tyr Met Gly Glu Pro Leu Glu Asn Asp Glu Asp Cys Ala His Trp 1960 1965 1970			6018
65	aaa gaa gct aaa atg ctc cta gat aac atc aac acg cca gaa gga atc Lys Glu Ala Lys Met Leu Leu Asp Asn Ile Asn Thr Pro Glu Gly Ile 1975 1980 1985 1990			6066
70	att cct agc atg ttc gaa cca gag cgt gaa aag gtg gat gcc att gat Ile Pro Ser Met Phe Glu Pro Glu Arg Glu Lys Val Asp Ala Ile Asp 1995 2000 2005			6114
75	ggc gaa tac cgc ttg aga gga gaa gca agg aaa acc ttt gta gac tta Gly Glu Tyr Arg Leu Arg Gly Glu Ala Arg Lys Thr Phe Val Asp Leu 2010 2015 2020			6162
80	atg aga aga gga gac cta cca gtc tgg ttg gcc tac aga gtg gca gct Met Arg Arg Gly Asp Leu Pro Val Trp Leu Ala Tyr Arg Val Ala Ala 2025 2030 2035			6210
85	gaa ggc atc aac tac gca gac aga agg tgg tgt ttt gat gga gtc aag Glu Gly Ile Asn Tyr Ala Asp Arg Arg Trp Cys Phe Asp Gly Val Lys 2040 2045 2050			6258
90	aac aac caa atc cta gaa gaa aac gtg gaa gtt gaa atc tgg aca aaa Asn Asn Gln Ile Leu Glu Glu Asn Val Glu Val Glu Ile Trp Thr Lys 2055 2060 2065 2070			6306

ES 2 554 254 T3

	gaa ggg gaa agg aag aaa ttg aaa ccc aga tgg ttg gat gct agg atc	6354
	Glu Gly Glu Arg Lys Lys Leu Lys Pro Arg Trp Leu Asp Ala Arg Ile	
	2075 2080 2085	
5	tat tct gac cca ctg gcg cta aaa gaa ttt aag gaa ttt gca gcc gga	6402
	Tyr Ser Asp Pro Leu Ala Leu Lys Glu Phe Lys Glu Phe Ala Ala Gly	
	2090 2095 2100	
10	aga aag tct ctg acc ctg aac cta atc aca gaa atg ggt agg ctc cca	6450
	Arg Lys Ser Leu Thr Leu Asn Leu Ile Thr Glu Met Gly Arg Leu Pro	
	2105 2110 2115	
15	acc ttc atg act cag aag gca aga gac gca ctg gac aac tta gca gtg	6498
	Thr Phe Met Thr Gln Lys Ala Arg Asp Ala Leu Asp Asn Leu Ala Val	
	2120 2125 2130	
20	ctg cac acg gct gag gca ggt gga agg gcg tac aac cat gct ctc agt	6546
	Leu His Thr Ala Glu Ala Gly Gly Arg Ala Tyr Asn His Ala Leu Ser	
	2135 2140 2145 2150	
25	gaa ctg ccg gag acc ctg gag aca ttg ctt tta ctg aca ctt ctg gct	6594
	Glu Leu Pro Glu Thr Leu Glu Thr Leu Leu Leu Thr Leu Leu Ala	
	2155 2160 2165	
30	aca gtc acg gga ggg atc ttt tta ttc ttg atg agc gga agg ggc ata	6642
	Thr Val Thr Gly Gly Ile Phe Leu Phe Leu Met Ser Gly Arg Gly Ile	
	2170 2175 2180	
35	ggg aag atg acc ctg gga atg tgc tgc ata atc acg gct agc atc ctc	6690
	Gly Lys Met Thr Leu Gly Met Cys Cys Ile Ile Thr Ala Ser Ile Leu	
	2185 2190 2195	
40	cta tgg tac gca caa ata cag cca cac tgg ata gca gct tca ata ata	6738
	Leu Trp Tyr Ala Gln Ile Gln Pro His Trp Ile Ala Ala Ser Ile Ile	
	2200 2205 2210	
45	ctg gag ttt ttt ctc ata gtt ttg ctt att cca gaa cct gaa aaa cag	6786
	Leu Glu Phe Phe Leu Ile Val Leu Leu Ile Pro Glu Pro Glu Lys Gln	
	2215 2220 2225 2230	
50	aga aca ccc caa gac aac caa ctg acc tac gtt gtc ata gcc atc ctc	6834
	Arg Thr Pro Gln Asp Asn Gln Leu Thr Tyr Val Val Ile Ala Ile Leu	
	2235 2240 2245	
55	aca gtg gtg gcc gca acc atg gca aac gag atg ggt ttc cta gaa aaa	6882
	Thr Val Val Ala Ala Thr Met Ala Asn Glu Met Gly Phe Leu Glu Lys	
	2250 2255 2260	
60	acg aag aaa gat ctc gga ttg gga agc att gca acc cag caa ccc gag	6930
	Thr Lys Lys Asp Leu Gly Leu Gly Ser Ile Ala Thr Gln Gln Pro Glu	
	2265 2270 2275	
65	agc aac atc ctg gac ata gat cta cgt cct gca tca gca tgg acg ctg	6978
	Ser Asn Ile Leu Asp Ile Asp Leu Arg Pro Ala Ser Ala Trp Thr Leu	
	2280 2285 2290	
70	tat gcc gtg gcc aca aca ttt gtt aca cca atg ttg aga cat agc att	7026
	Tyr Ala Val Ala Thr Thr Phe Val Thr Pro Met Leu Arg His Ser Ile	
	2295 2300 2305 2310	
75	gaa aat tcc tca gtg aat gtg tcc cta aca gct ata gcc aac caa gcc	7074
	Glu Asn Ser Ser Val Asn Val Ser Leu Thr Ala Ile Ala Asn Gln Ala	
	2315 2320 2325	
80	aca gtg tta atg ggt ctc ggg aaa gga tgg cca ttg tca aag atg gac	7122
	Thr Val Leu Met Gly Leu Gly Lys Gly Trp Pro Leu Ser Lys Met Asp	
	2330 2335 2340	
85	atc gga gtt ccc ctt ctc gcc att gga tgc tac tca caa gtc aac ccc	7170
	Ile Gly Val Pro Leu Leu Ala Ile Gly Cys Tyr Ser Gln Val Asn Pro	
	2345 2350 2355	
90	ata act ctc aca gca gct ctt ttc tta ttg gta gca cat tat gcc atc	7218
	Ile Thr Leu Thr Ala Ala Leu Phe Leu Leu Val Ala His Tyr Ala Ile	
	2360 2365 2370	

ES 2 554 254 T3

ata ggg cca gga ctc caa gca aaa gca acc aga gaa gct cag aaa aga 7266
 Ile Gly Pro Gly Leu Gln Ala Lys Ala Thr Arg Glu Ala Gln Lys Arg 2375 2380 2385 2390
 5 gca gcg gcg ggc atc atg aaa aac cca act gtc gat gga ata aca gtg 7314
 Ala Ala Ala Gly Ile Met Lys Asn Pro Thr Val Asp Gly Ile Thr Val 2395 2400 2405
 10 att gac cta gat cca ata cct tat gat cca aag ttt gaa aag cag ttg 7362
 Ile Asp Leu Asp Pro Ile Pro Tyr Asp Pro Lys Phe Glu Lys Gln Leu 2410 2415 2420
 15 gga caa gta atg ctc cta gtc ctc tgc gtg act caa gta ttg atg atg 7410
 Gly Gln Val Met Leu Leu Val Leu Cys Val Thr Gln Val Leu Met Met 2425 2430 2435
 20 agg act aca tgg gct ctg tgt gag gct tta acc tta gct acc ggg ccc 7458
 Arg Thr Thr Trp Ala Leu Cys Glu Ala Leu Thr Leu Ala Thr Gly Pro 2440 2445 2450
 25 atc tcc aca ttg tgg gaa gga aat cca ggg agg ttt tgg aac act acc 7506
 Ile Ser Thr Leu Trp Glu Gly Asn Pro Gly Arg Phe Trp Asn Thr Thr 2455 2460 2465 2470
 att gcg gtg tca atg gct aac att ttt aga ggg agt tac ttg gcc gga 7554
 Ile Ala Val Ser Met Ala Asn Ile Phe Arg Gly Ser Tyr Leu Ala Gly 2475 2480 2485
 30 gct gga ctt ctc ttt tct att atg aag aac aca acc aac aca aga agg 7602
 Ala Gly Leu Leu Phe Ser Ile Met Lys Asn Thr Thr Asn Thr Arg Arg 2490 2495 2500
 35 gga act ggc aac ata gga gag acg ctt gga gag aaa tgg aaa agc cga 7650
 Gly Thr Gly Asn Ile Gly Glu Thr Leu Gly Glu Lys Trp Lys Ser Arg 2505 2510 2515
 40 ttg aac gca ttg gga aaa agt gaa ttc cag atc tac aag aaa agt gga 7698
 Leu Asn Ala Leu Gly Lys Ser Glu Phe Gln Ile Tyr Lys Lys Ser Gly 2520 2525 2530
 45 atc cag gaa gtg gat aga acc tta gca aaa gaa ggc att aaa aga gga 7746
 Ile Gln Glu Val Asp Arg Thr Leu Ala Lys Glu Gly Ile Lys Arg Gly 2535 2540 2545 2550
 gaa acg gac cat cac gct gtg tcg cga ggc tca gca aaa ctg aga tgg 7794
 Glu Thr Asp His His Ala Val Ser Arg Gly Ser Ala Lys Leu Arg Trp 2555 2560 2565
 50 ttc gtt gag aga aac atg gtc aca cca gaa ggg aaa gta gtg gac ctc 7842
 Phe Val Glu Arg Asn Met Val Thr Pro Glu Gly Lys Val Val Asp Leu 2570 2575 2580
 55 ggt tgt ggc aga gga ggc tgg tca tac tat tgt gga gga cta aag aat 7890
 Gly Cys Gly Arg Gly Gly Trp Ser Tyr Tyr Cys Gly Gly Leu Lys Asn 2585 2590 2595
 60 gta aga gaa gtc aaa ggc cta aca aaa gga gga cca gga cac gaa gaa 7938
 Val Arg Glu Val Lys Gly Leu Thr Lys Gly Gly Pro Gly His Glu Glu 2600 2605 2610
 65 ccc atc ccc atg tca aca tat ggg tgg aat cta gtg cgt ctt caa agt 7986
 Pro Ile Pro Met Ser Thr Tyr Gly Trp Asn Leu Val Arg Leu Gln Ser 2615 2620 2625 2630
 gga gtt gac gtt ttc ttc atc ccg cca gaa aag tgt gac aca tta ttg 8034
 Gly Val Asp Val Phe Phe Ile Pro Pro Glu Lys Cys Asp Thr Leu Leu 2635 2640 2645
 70 tgt gac ata ggg gag tca tca cca aat ccc aca gtg gaa gca gga cga 8082
 Cys Asp Ile Gly Glu Ser Ser Pro Asn Pro Thr Val Glu Ala Gly Arg 2650 2655 2660
 75 aca ctc aga gtc ctt aac tta gta gaa aat tgg ttg aac aac aac act 8130
 Thr Leu Arg Val Leu Asn Leu Val Glu Asn Trp Leu Asn Asn Asn Thr

ES 2 554 254 T3

	2665	2670	2675		
5	caa ttt tgc ata aag gtt Gln Phe Cys Ile Lys Val 2680	ctc aac cca tat atg Leu Asn Pro Tyr Met 2685	ccc tca gtc ata gaa Pro Ser Val Ile Glu 2690	8178	
10	aaa atg gaa gca cta caa agg Lys Met Glu Ala Leu Gln Arg 2695	aaa tat gga gga gcc tta gtg agg aat Lys Tyr Gly Gly Ala Leu Val Arg Asn 2700	2705	8226	
	cca ctc tca cga aac tcc aca cat gag atg tac tgg gta tcc aat gct Pro Leu Ser Arg Asn Ser Thr His Glu Met Tyr Trp Val Ser Asn Ala 2715	2720	2725	8274	
15	tcc ggg aac ata gtg tca tca gtg aac atg att tca agg atg ttg atc Ser Gly Asn Ile Val Ser Ser Val Asn Met Ile Ser Arg Met Leu Ile 2730	2735	2740	8322	
20	aac aga ttt aca atg aga tac aag aaa gcc act tac gag ccg gat gtt Asn Arg Phe Thr Met Arg Tyr Lys Lys Ala Thr Tyr Glu Pro Asp Val 2745	2750	2755	8370	
25	gac ctc gga agc gga acc cgt aac atc ggg att gaa agt gag ata cca Asp Leu Gly Ser Gly Thr Arg Asn Ile Gly Ile Glu Ser Glu Ile Pro 2760	2765	2770	8418	
30	aac cta gat ata att ggg aaa aga ata gaa aaa ata aag caa gag cat Asn Leu Asp Ile Ile Gly Lys Arg Ile Glu Lys Ile Lys Gln Glu His 2775	2780	2785	8466	
	gaa aca tca tgg cac tat gac caa gac cac cca tac aaa acg tgg gca Glu Thr Ser Trp His Tyr Asp Gln Asp His Pro Tyr Lys Thr Trp Ala 2795	2800	2805	8514	
35	tac cat ggt agc tat gaa aca aaa cag act gga tca gca tca tcc atg Tyr His Gly Ser Tyr Glu Thr Lys Gln Thr Gly Ser Ala Ser Ser Met 2810	2815	2820	8562	
40	gtc aac gga gtg gtc agg ctg ctg aca aaa cct tgg gac gtc gtc ccc Val Asn Gly Val Val Arg Leu Leu Thr Lys Pro Trp Asp Val Val Pro 2825	2830	2835	8610	
45	atg gtg aca cag atg gca atg aca gac acg act cca ttt gga caa cag Met Val Thr Gln Met Ala Met Thr Asp Thr Thr Pro Phe Gly Gln Gln 2840	2845	2850	8658	
50	cgc gtt ttt aaa gag aaa gtg gac acg aga acc caa gaa ccg aaa gaa Arg Val Phe Lys Glu Lys Val Asp Thr Arg Thr Gln Glu Pro Lys Glu 2855	2860	2865	2870	8706
55	ggc acg aag aaa cta atg aaa ata aca gca gag tgg ctt tgg aaa gaa Gly Thr Lys Lys Leu Met Lys Ile Thr Ala Glu Trp Leu Trp Lys Glu 2875	2880	2885	8754	
60	tta ggg aag aaa aag aca ccc agg atg tgc acc aga gaa gaa ttc aca Leu Gly Lys Lys Lys Thr Pro Arg Met Cys Thr Arg Glu Glu Phe Thr 2890	2895	2900	8802	
	aga aag gtg aga agc aat gca gcc ttg ggg gcc ata ttc act gat gag Arg Lys Val Arg Ser Asn Ala Ala Leu Gly Ala Ile Phe Thr Asp Glu 2905	2910	2915	8850	
65	aac aag tgg aag tcg gca cgt gag gct gtt gaa gat agt agg ttt tgg Asn Lys Trp Lys Ser Ala Arg Glu Ala Val Glu Asp Ser Arg Phe Trp 2920	2925	2930	8898	
70	gag ctg gtt gac aag gaa agg aat ctc cat ctt gaa gga aag tgt gaa Glu Leu Val Asp Lys Glu Arg Asn Leu His Leu Glu Gly Lys Cys Glu 2935	2940	2945	2950	8946
75	aca tgt gtg tac aac atg atg gga aaa aga gag aag aag cta ggg gaa Thr Cys Val Tyr Asn Met Met Gly Lys Arg Glu Lys Lys Leu Gly Glu 2955	2960	2965	8994	

ES 2 554 254 T3

	ttc ggc aag gca aaa ggc agc aga gcc ata tgg tac atg tgg ctt gga	9042
	Phe Gly Lys Ala Lys Gly Ser Arg Ala Ile Trp Tyr Met Trp Leu Gly	
	2970 2975 2980	
5	gca cgc ttc tta gag ttt gaa gcc cta gga ttc tta aat gaa gat cac	9090
	Ala Arg Phe Leu Glu Phe Glu Ala Leu Gly Phe Leu Asn Glu Asp His	
	2985 2990 2995	
10	tgg ttc tcc aga gag aac tcc ctg agt gga gtg gaa gga gaa ggg ctg	9138
	Trp Phe Ser Arg Glu Asn Ser Leu Ser Gly Val Glu Gly Glu Gly Leu	
	3000 3005 3010	
15	cac aag cta ggt tac att cta aga gac gtg agc aag aaa gag gga gga	9186
	His Lys Leu Gly Tyr Ile Leu Arg Asp Val Ser Lys Lys Glu Gly Gly	
	3015 3020 3025 3030	
20	gca atg tat gcc gat gac acc gca gga tgg gat aca aga atc aca cta	9234
	Ala Met Tyr Ala Asp Asp Thr Ala Gly Trp Asp Thr Arg Ile Thr Leu	
	3035 3040 3045	
25	gaa gac cta aaa aat gaa gaa atg gta aca aac cac atg gaa gga gaa	9282
	Glu Asp Leu Lys Asn Glu Glu Met Val Thr Asn His Met Glu Gly Glu	
	3050 3055 3060	
30	cac aag aaa cta gcc gag gcc att ttc aaa cta acg tac caa aac aag	9330
	His Lys Lys Leu Ala Glu Ala Ile Phe Lys Leu Thr Tyr Gln Asn Lys	
	3065 3070 3075	
35	gtg gtg cgt gtg caa aga cca aca cca aga ggc aca gta atg gac atc	9378
	Val Val Arg Val Gln Arg Pro Thr Pro Arg Gly Thr Val Met Asp Ile	
	3080 3085 3090	
40	ata tcg aga aga gac caa aga ggt agt gga caa gtt ggc acc tat gga	9426
	Ile Ser Arg Arg Asp Gln Arg Gly Ser Gly Gln Val Gly Thr Tyr Gly	
	3095 3100 3105 3110	
45	ctc aat act ttc acc aat atg gaa gcc caa cta atc aga cag atg gag	9474
	Leu Asn Thr Phe Thr Asn Met Glu Ala Gln Leu Ile Arg Gln Met Glu	
	3115 3120 3125	
50	gga gaa gga gtc ttt aaa agc att cag cac cta aca atc aca gaa gaa	9522
	Gly Glu Gly Val Phe Lys Ser Ile Gln His Leu Thr Ile Thr Glu Glu	
	3130 3135 3140	
55	atc gct gtg caa aac tgg tta gca aga gtg ggg cgc gaa agg tta tca	9570
	Ile Ala Val Gln Asn Trp Leu Ala Arg Val Gly Arg Glu Arg Leu Ser	
	3145 3150 3155	
60	aga atg gcc atc agt gga gat gat tgt gtt gtg aaa cct tta gat gac	9618
	Arg Met Ala Ile Ser Gly Asp Asp Cys Val Val Lys Pro Leu Asp Asp	
	3160 3165 3170	
65	agg ttc gca agc gct tta aca gct cta aat gac atg gga aag att agg	9666
	Arg Phe Ala Ser Ala Leu Thr Ala Leu Asn Asp Met Gly Lys Ile Arg	
	3175 3180 3185 3190	
70	aaa gac ata caa caa tgg gaa cct tca aga gga tgg aat gat tgg aca	9714
	Lys Asp Ile Gln Gln Trp Glu Pro Ser Arg Gly Trp Asn Asp Trp Thr	
	3195 3200 3205	
75	caa gtg ccc ttc tgt tca cac cat ttc cat gag tta atc atg aaa gac	9762
	Gln Val Pro Phe Cys Ser His His Phe His Glu Leu Ile Met Lys Asp	
	3210 3215 3220	
80	ggt cgc gta ctc gtt gtt cca tgt aga aac caa gat gaa ctg att ggc	9810
	Gly Arg Val Leu Val Val Pro Cys Arg Asn Gln Asp Glu Leu Ile Gly	
	3225 3230 3235	
85	aga gcc cga atc tcc caa gga gca ggg tgg tct ttg cgg gag acg gcc	9858
	Arg Ala Arg Ile Ser Gln Gly Ala Gly Trp Ser Leu Arg Glu Thr Ala	
	3240 3245 3250	
90	tgt ttg ggg aag tct tac gcc caa atg tgg agc ttg atg tac ttc cac	9906
	Cys Leu Gly Lys Ser Tyr Ala Gln Met Trp Ser Leu Met Tyr Phe His	
	3255 3260 3265 3270	

ES 2 554 254 T3

5 aga cgc gac ctc agg ctg gcg gca aat gct att tgc tcg gca gta cca 9954
 Arg Arg Asp Leu Arg Leu Ala Ala Asn Ala Ile Cys Ser Ala Val Pro
 3275 3280 3285
 tca cat tgg gtt cca aca agt cga aca acc tgg tcc ata cat gct aaa 10002
 Ser His Trp Val Pro Thr Ser Arg Thr Thr Trp Ser Ile His Ala Lys
 3290 3300
 10 cat gaa tgg atg aca acg gaa gac atg ctg aca gtc tgg aac agg gtg 10050
 His Glu Trp Met Thr Thr Glu Asp Met Leu Thr Val Trp Asn Arg Val
 3305 3310 3315
 15 tgg att caa gaa aac cca tgg atg gaa gac aaa act cca gtg gaa tca 10098
 Trp Ile Gln Glu Asn Pro Trp Met Glu Asp Lys Thr Pro Val Glu Ser
 3320 3325 3330
 20 tgg gag gaa atc cca tac ttg ggg aaa aga gaa gac caa tgg tgc ggc 10146
 Trp Glu Glu Ile Pro Tyr Leu Gly Lys Arg Glu Asp Gln Trp Cys Gly
 3335 3340 3345 3350
 25 tca ttg att ggg tta aca agc agg gcc acc tgg gca aag aac atc caa 10194
 Ser Leu Ile Gly Leu Thr Ser Arg Ala Thr Trp Ala Lys Asn Ile Gln
 3355 3360 3365
 30 gca gca ata aat caa gtt aga tcc ctt ata ggc aat gaa gaa tac aca 10242
 Ala Ala Ile Asn Gln Val Arg Ser Leu Ile Gly Asn Glu Glu Tyr Thr
 3370 3375 3380
 gat tac atg cca tcc atg aaa aga ttc aga aga gaa gag gaa gaa gca 10290
 Asp Tyr Met Pro Ser Met Lys Arg Phe Arg Arg Glu Glu Glu Glu Ala
 3385 3390 3395
 35 gga gtt ctg tgg tag aaagcaaac taacatgaaa caaggctaga agtcaggctcg 10345
 Gly Val Leu Trp *
 3400
 40 gattaagcca tagtacgga aaaactatgc tacctgtgag ccccgctcaa ggacgttaaa 10405
 agaagtcagg ccatcataaa tgccatagct tgagtaaact atgcagcctg tagctccacc 10465
 tgagaagggtg taaaaaatcc gggaggccac aaaccatgga agctgtacgc atggcgtagt 10525
 ggactagcgg ttagaggaga cccctccctt acaaatcgca gcaacaatgg gggcccaagg 10585
 cgagatgaag ctgtagtctc gctggaagga ctagaggtta gaggagacc ccccgaaaca 10645
 aaaaacagca tattgacgct gggaagacc agagatcctg ctgtctcctc agcatcattc 10705
 45 caggcacaga acgccagaaa atggaatggt gctgttgaat caacaggttc t 10756

 <210> SEQ ID NO: 5
 <211> LONGITUD: 3402
 <212> TIPO: PRT
 50 <213> ORGANISMO: Secuencia artificial

 <220> CARACTERÍSTICA:
 <223> OTRA INFORMACIÓN: Descripción de la secuencia artificial:/Nota = construcción sintética

 55 <400> SECUENCIA 18
 Met Asn Asn Gln Arg Lys Lys Ala Lys Asn Thr Pro Phe Asn Met Leu
 1 5 10
 Lys Arg Glu Arg Asn Arg Val Ser Thr Val Gln Gln Leu Thr Lys Arg
 20 25 30
 60 Phe Ser Leu Gly Met Leu Gln Gly Arg Gly Pro Leu Lys Leu Phe Met
 35 40 45
 Ala Leu Val Ala Phe Leu Arg Phe Leu Thr Ile Pro Pro Thr Ala Gly
 50 55 60
 65 Ile Leu Lys Arg Trp Gly Thr Ile Lys Lys Ser Lys Ala Ile Asn Val
 65 70 75 80
 Leu Arg Gly Phe Arg Lys Glu Ile Gly Arg Met Leu Asn Ile Leu Asn
 85 90 95
 Arg Arg Arg Arg Ser Ala Gly Thr Gly Ile Ala Val Met Ile Gly Leu
 100 105 110
 70 Ile Ala Ser Val Gly Ala Val Thr Leu Ser Asn Phe Gln Gly Lys Val
 115 120 125
 Met Met Thr Val Asn Ala Thr Asp Val Thr Asp Val Ile Thr Ile Pro
 130 135 140
 Thr Ala Ala Gly Lys Asn Leu Cys Ile Val Arg Ala Met Asp Val Gly

ES 2 554 254 T3

	145					150					155					160
	Tyr	Met	Cys	Asp	Asp	Thr	Ile	Thr	Tyr	Glu	Cys	Pro	Val	Leu	Ser	Ala
					165					170					175	
5	Gly	Asn	Asp	Pro	Glu	Asp	Ile	Asp	Cys	Trp	Cys	Thr	Lys	Ser	Ala	Val
				180					185					190		
	Tyr	Val	Arg	Tyr	Gly	Arg	Cys	Thr	Lys	Thr	Arg	His	Ser	Arg	Arg	Ser
			195					200					205			
	Arg	Arg	Ser	Leu	Thr	Val	Gln	Thr	His	Gly	Glu	Ser	Thr	Leu	Ala	Asn
		210					215					220				
10	Lys	Lys	Gly	Ala	Trp	Met	Asp	Ser	Thr	Lys	Ala	Thr	Arg	Tyr	Leu	Val
						230					235				240	
	Lys	Thr	Glu	Ser	Trp	Ile	Leu	Arg	Asn	Pro	Gly	Tyr	Ala	Leu	Val	Ala
					245				250					255		
15	Ala	Val	Ile	Gly	Trp	Met	Leu	Gly	Ser	Asn	Thr	Met	Gln	Arg	Val	Val
				260					265					270		
	Phe	Val	Val	Leu	Leu	Leu	Leu	Val	Ala	Pro	Ala	Tyr	Ser	Phe	Asn	Cys
			275					280					285			
	Leu	Gly	Met	Ser	Asn	Arg	Asp	Phe	Leu	Glu	Gly	Val	Ser	Gly	Ala	Thr
		290					295					300				
20	Trp	Val	Asp	Leu	Val	Leu	Glu	Gly	Asp	Ser	Cys	Val	Thr	Ile	Met	Ser
					310						315				320	
	Lys	Asp	Lys	Pro	Thr	Ile	Asp	Val	Lys	Met	Met	Asn	Met	Glu	Ala	Ala
					325					330				335		
25	Asn	Leu	Ala	Glu	Val	Arg	Ser	Tyr	Cys	Tyr	Leu	Ala	Thr	Val	Ser	Asp
				340					345					350		
	Leu	Ser	Thr	Lys	Ala	Ala	Cys	Pro	Thr	Met	Gly	Glu	Ala	His	Asn	Asp
			355					360					365			
	Lys	Arg	Ala	Asp	Pro	Ala	Phe	Val	Cys	Arg	Gln	Gly	Val	Val	Asp	Arg
		370					375					380				
30	Gly	Trp	Gly	Asn	Gly	Cys	Gly	Leu	Phe	Gly	Lys	Gly	Ser	Ile	Asp	Thr
					390						395				400	
	Cys	Ala	Lys	Phe	Ala	Cys	Ser	Thr	Lys	Ala	Ile	Gly	Arg	Thr	Ile	Leu
				405						410				415		
35	Lys	Glu	Asn	Ile	Lys	Tyr	Glu	Val	Ala	Ile	Phe	Val	His	Gly	Pro	Thr
				420					425					430		
	Thr	Val	Glu	Ser	His	Gly	Asn	Tyr	Ser	Thr	Gln	Val	Gly	Ala	Thr	Gln
			435					440					445			
40	Ala	Gly	Arg	Phe	Ser	Ile	Thr	Pro	Ala	Ala	Pro	Ser	Tyr	Thr	Leu	Lys
		450					455					460				
	Leu	Gly	Glu	Tyr	Gly	Glu	Val	Thr	Val	Asp	Cys	Glu	Pro	Arg	Ser	Gly
					470						475				480	
	Ile	Asp	Thr	Asn	Ala	Tyr	Tyr	Val	Met	Thr	Val	Gly	Thr	Lys	Thr	Phe
				485						490				495		
45	Leu	Val	His	Arg	Glu	Trp	Phe	Met	Asp	Leu	Asn	Leu	Pro	Trp	Ser	Ser
				500					505					510		
	Ala	Gly	Ser	Thr	Val	Trp	Arg	Asn	Arg	Glu	Thr	Leu	Met	Glu	Phe	Glu
			515					520					525			
50	Glu	Pro	His	Ala	Thr	Lys	Gln	Ser	Val	Ile	Ala	Leu	Gly	Ser	Gln	Glu
		530					535					540				
	Gly	Ala	Leu	His	Gln	Ala	Leu	Ala	Gly	Ala	Ile	Pro	Val	Glu	Phe	Ser
					550						555				560	
	Ser	Asn	Thr	Val	Lys	Leu	Thr	Ser	Gly	His	Leu	Lys	Cys	Arg	Val	Lys
				565						570				575		
55	Met	Glu	Lys	Leu	Gln	Leu	Lys	Gly	Thr	Tyr	Gly	Val	Cys	Ser	Lys	
				580					585				590			
	Ala	Phe	Lys	Phe	Leu	Gly	Thr	Pro	Ala	Asp	Thr	Gly	His	Gly	Thr	Val
			595					600					605			
60	Val	Leu	Glu	Leu	Gln	Tyr	Thr	Gly	Thr	Asp	Gly	Pro	Cys	Lys	Val	Pro
		610					615					620				
	Ile	Ser	Ser	Val	Ala	Ser	Leu	Asn	Asp	Leu	Thr	Pro	Val	Gly	Arg	Leu
					630					635				640		
	Val	Thr	Val	Asn	Pro	Phe	Val	Ser	Val	Ala	Thr	Ala	Asn	Ala	Lys	Val
				645						650				655		
65	Leu	Ile	Glu	Leu	Glu	Pro	Pro	Phe	Gly	Asp	Ser	Tyr	Ile	Val	Val	Gly
				660					665					670		
	Arg	Gly	Glu	Gln	Gln	Ile	Asn	His	His	Trp	His	Lys	Ser	Gly	Ser	Ser
			675					680					685			
70	Ile	Gly	Lys	Ala	Phe	Thr	Thr	Thr	Leu	Lys	Gly	Ala	Gln	Arg	Leu	Ala
		690					695					700				
	Ala	Leu	Gly	Asp	Thr	Ala	Trp	Asp	Phe	Gly	Ser	Val	Gly	Gly	Val	Phe
					710						715				720	
	Thr	Ser	Val	Gly	Lys	Ala	Val	His	Gln	Val	Phe	Gly	Gly	Ala	Phe	Arg
				725						730				735		
75	Ser	Leu	Phe	Gly	Gly	Met	Ser	Trp	Ile	Thr	Gln	Gly	Leu	Leu	Gly	Ala
				740					745					750		

ES 2 554 254 T3

Leu Leu Leu Trp Met Gly Ile Asn Ala Arg Asp Arg Ser Ile Ala Leu
 755 760 765
 Thr Phe Leu Ala Ala Gly Ile Val Thr Leu Tyr Leu Gly Val Met Val
 770 775 780
 5 Gln Ala Asp Ser Gly Cys Val Val Ser Trp Lys Asn Lys Glu Leu Lys
 785 790 795 800
 Cys Gly Ser Gly Ile Phe Ile Thr Asp Asn Val His Thr Trp Thr Glu
 805 810 815
 10 Gln Tyr Lys Phe Gln Pro Glu Ser Pro Ser Lys Leu Ala Ser Ala Ile
 820 825 830
 Gln Lys Ala His Glu Glu Gly Ile Cys Gly Ile Arg Ser Val Thr Arg
 835 840 845
 Leu Glu Asn Leu Met Trp Lys Gln Ile Thr Pro Glu Leu Asn His Ile
 850 855 860
 15
 Leu Ser Glu Asn Glu Val Lys Leu Thr Ile Met Thr Gly Asp Ile Lys
 865 870 875 880
 Gly Ile Met Gln Ala Gly Lys Arg Ser Leu Arg Pro Gln Pro Thr Glu
 885 890 895
 20 Leu Lys Tyr Ser Trp Lys Thr Trp Gly Lys Ala Lys Met Leu Ser Thr
 900 905 910
 Glu Ser His Asn Gln Thr Phe Leu Ile Asp Gly Pro Glu Thr Ala Glu
 915 920 925
 25 Cys Pro Asn Thr Asn Arg Ala Trp Asn Ser Leu Glu Val Glu Asp Tyr
 930 935 940
 Gly Phe Gly Val Phe Thr Thr Asn Ile Trp Leu Lys Leu Lys Glu Lys
 945 950 955 960
 Gln Asp Val Phe Cys Asp Ser Lys Leu Met Ser Ala Ala Ile Lys Asp
 965 970 975
 30 Asn Arg Ala Val His Ala Asp Met Gly Tyr Trp Ile Glu Ser Ala Leu
 980 985 990
 Asn Asp Thr Trp Lys Ile Glu Lys Ala Ser Phe Ile Glu Val Lys Asn
 995 1000 1005
 35 Cys His Trp Pro Lys Ser His Thr Leu Trp Ser Asn Gly Val Leu Glu
 1010 1015 1020
 Ser Glu Met Ile Ile Pro Lys Asn Leu Ala Gly Pro Val Ser Gln His
 1025 1030 1035 1040
 Asn Tyr Arg Pro Gly Tyr His Thr Gln Ile Thr Gly Pro Trp His Leu
 1045 1050 1055
 40 Gly Lys Leu Glu Met Asp Phe Asp Phe Cys Asp Gly Thr Thr Val Val
 1060 1065 1070
 Val Thr Glu Asp Cys Gly Asn Arg Gly Pro Ser Leu Arg Thr Thr Thr
 1075 1080 1085
 45 Ala Ser Gly Lys Leu Ile Thr Glu Trp Cys Cys Arg Ser Cys Thr Leu
 1090 1095 1100
 Pro Pro Leu Arg Tyr Arg Gly Glu Asp Gly Cys Trp Tyr Gly Met Glu
 1105 1110 1115 1120
 Ile Arg Pro Leu Lys Glu Lys Glu Glu Asn Leu Val Asn Ser Leu Val
 1125 1130 1135
 50 Thr Ala Gly His Gly Gln Val Asp Asn Phe Ser Leu Gly Val Leu Gly
 1140 1145 1150
 Met Ala Leu Phe Leu Glu Glu Met Leu Arg Thr Arg Val Gly Thr Lys
 1155 1160 1165
 55 His Ala Ile Leu Leu Val Ala Val Ser Phe Val Thr Leu Ile Thr Gly
 1170 1175 1180
 Asn Met Ser Phe Arg Asp Leu Gly Arg Val Met Val Met Val Gly Ala
 1185 1190 1195 1200
 Thr Met Thr Asp Asp Ile Gly Met Gly Val Thr Tyr Leu Ala Leu Leu
 1205 1210 1215
 60 Ala Ala Phe Lys Val Arg Pro Thr Phe Ala Ala Gly Leu Leu Arg
 1220 1225 1230
 Lys Leu Thr Ser Lys Glu Leu Met Met Thr Thr Ile Gly Ile Val Leu
 1235 1240 1245
 Leu Ser Gln Ser Thr Ile Pro Glu Thr Ile Leu Glu Leu Thr Asp Ala
 1250 1255 1260
 65 Leu Ala Leu Gly Met Met Val Leu Lys Met Val Arg Asn Met Glu Lys
 1265 1270 1275 1280
 Tyr Gln Leu Ala Val Thr Ile Met Ala Ile Leu Cys Val Pro Asn Ala
 1285 1290 1295
 70
 Val Ile Leu Gln Asn Ala Trp Lys Val Ser Cys Thr Ile Leu Ala Val
 1300 1305 1310
 Val Ser Val Ser Pro Leu Leu Leu Thr Ser Ser Gln Gln Lys Thr Asp
 1315 1320 1325
 75 Trp Ile Pro Leu Ala Leu Thr Ile Lys Gly Leu Asn Pro Thr Ala Ile
 1330 1335 1340

ES 2 554 254 T3

Phe Leu Thr Thr Leu Ser Arg Thr Ser Lys Lys Arg Ser Trp Pro Leu
 1345 1350 1355 1360
 Asn Glu Ala Ile Met Ala Val Gly Met Val Ser Ile Leu Ala Ser Ser
 1365 1370 1375
 5 Leu Leu Lys Asn Asp Ile Pro Met Thr Gly Pro Leu Val Ala Gly Gly
 1380 1385 1390
 Leu Leu Thr Val Cys Tyr Val Leu Thr Gly Arg Ser Ala Asp Leu Glu
 1395 1400 1405
 10 Leu Glu Arg Ala Ala Asp Val Lys Trp Glu Asp Gln Ala Glu Ile Ser
 1410 1415 1420
 Gly Ser Ser Pro Ile Leu Ser Ile Thr Ile Ser Glu Asp Gly Ser Met
 1425 1430 1435 1440
 Ser Ile Lys Asn Glu Glu Glu Glu Gln Thr Leu Thr Ile Leu Ile Arg
 1445 1450 1455
 15 Thr Gly Leu Leu Val Ile Ser Gly Leu Phe Pro Val Ser Ile Pro Ile
 1460 1465 1470
 Thr Ala Ala Ala Trp Tyr Leu Trp Glu Val Lys Lys Gln Arg Ala Gly
 1475 1480 1485
 20 Val Leu Trp Asp Val Pro Ser Pro Pro Met Gly Lys Ala Glu Leu
 1490 1495 1500
 Glu Asp Gly Ala Tyr Arg Ile Lys Gln Lys Gly Ile Leu Gly Tyr Ser
 1505 1510 1515 1520
 Gln Ile Gly Ala Gly Val Tyr Lys Glu Gly Thr Phe His Thr Met Trp
 1525 1530 1535
 25 His Val Thr Arg Gly Ala Val Leu Met His Lys Gly Lys Arg Ile Glu
 1540 1545 1550
 Pro Ser Trp Ala Asp Val Lys Lys Asp Leu Ile Ser Tyr Gly Gly Gly
 1555 1560 1565
 30 Trp Lys Leu Glu Gly Glu Trp Lys Glu Gly Glu Glu Val Gln Val Leu
 1570 1575 1580
 Ala Leu Glu Pro Gly Lys Asn Pro Arg Ala Val Gln Thr Lys Pro Gly
 1585 1590 1595 1600
 Leu Phe Lys Thr Asn Ala Gly Thr Ile Gly Ala Val Ser Leu Asp Phe
 1605 1610 1615
 35 Ser Pro Gly Thr Ser Gly Ser Pro Ile Ile Asp Lys Lys Gly Lys Val
 1620 1625 1630
 Val Gly Leu Tyr Gly Asn Gly Val Val Thr Arg Ser Gly Ala Tyr Val
 1635 1640 1645
 40 Ser Ala Ile Ala Gln Thr Glu Lys Ser Ile Glu Asp Asn Pro Glu Ile
 1650 1655 1660
 Glu Asp Asp Ile Phe Arg Lys Arg Arg Leu Thr Ile Met Asp Leu His
 1665 1670 1675 1680
 Pro Gly Ala Gly Lys Thr Lys Arg Tyr Leu Pro Ala Ile Val Arg Glu
 1685 1690 1695
 45 Ala Ile Lys Arg Gly Leu Arg Thr Leu Ile Leu Ala Pro Thr Arg Val
 1700 1705 1710
 Val Ala Ala Glu Met Glu Glu Ala Leu Arg Gly Leu Pro Ile Arg Tyr
 1715 1720 1725
 50 Gln Thr Pro Ala Ile Arg Ala Glu His Thr Gly Arg Glu Ile Val Asp
 1730 1735 1740
 Leu Met Cys His Ala Thr Phe Thr Met Arg Leu Leu Ser Pro Val Arg
 1745 1750 1755 1760
 Val Pro Asn Tyr Asn Leu Ile Ile Met Asp Glu Ala His Phe Thr Asp
 1765 1770 1775
 55 Pro Ala Ser Ile Ala Ala Arg Gly Tyr Ile Ser Thr Arg Val Glu Met
 1780 1785 1790
 Gly Glu Ala Ala Gly Ile Phe Met Thr Ala Thr Pro Pro Gly Ser Arg
 1795 1800 1805
 60 Asp Pro Phe Pro Gln Ser Asn Ala Pro Ile Ile Asp Glu Glu Arg Glu
 1810 1815 1820
 Ile Pro Glu Arg Ser Trp Asn Ser Gly His Glu Trp Val Thr Asp Phe
 1825 1830 1835 1840
 Lys Gly Lys Thr Val Trp Phe Val Pro Ser Ile Lys Ala Gly Asn Asp
 1845 1850 1855
 65 Ile Ala Ala Cys Leu Arg Lys Asn Gly Lys Lys Val Ile Gln Leu Ser
 1860 1865 1870
 Arg Lys Thr Phe Asp Ser Glu Tyr Val Lys Thr Arg Thr Asn Asp Trp
 1875 1880 1885
 70 Asp Phe Val Val Thr Thr Asp Ile Ser Glu Met Gly Ala Asn Phe Lys
 1890 1895 1900
 Ala Glu Arg Val Ile Asp Pro Arg Arg Cys Met Lys Pro Val Ile Leu
 1905 1910 1915 1920
 Thr Asp Gly Glu Glu Arg Val Ile Leu Ala Gly Pro Met Pro Val Thr
 1925 1930 1935
 75 His Ser Ser Ala Ala Gln Arg Arg Gly Arg Ile Gly Arg Asn Pro Lys

ES 2 554 254 T3

1940 1945 1950
 Asn Glu Asn Asp Gln Tyr Ile Tyr Met Gly Glu Pro Leu Glu Asn Asp
 1955 1960 1965
 5 Glu Asp Cys Ala His Trp Lys Glu Ala Lys Met Leu Leu Asp Asn Ile
 1970 1975 1980
 Asn Thr Pro Glu Gly Ile Ile Pro Ser Met Phe Glu Pro Glu Arg Glu
 1985 1990 1995 2000
 Lys Val Asp Ala Ile Asp Gly Glu Tyr Arg Leu Arg Gly Glu Ala Arg
 2005 2010 2015
 10 Lys Thr Phe Val Asp Leu Met Arg Arg Gly Asp Leu Pro Val Trp Leu
 2020 2025 2030
 Ala Tyr Arg Val Ala Ala Glu Gly Ile Asn Tyr Ala Asp Arg Arg Trp
 2035 2040 2045
 15 Cys Phe Asp Gly Val Lys Asn Asn Gln Ile Leu Glu Glu Asn Val Glu
 2050 2055 2060
 Val Glu Ile Trp Thr Lys Glu Gly Glu Arg Lys Lys Leu Lys Pro Arg
 2065 2070 2075 2080
 Trp Leu Asp Ala Arg Ile Tyr Ser Asp Pro Leu Ala Leu Lys Glu Phe
 2085 2090 2095
 20 Lys Glu Phe Ala Ala Gly Arg Lys Ser Leu Thr Leu Asn Leu Ile Thr
 2100 2105 2110
 Glu Met Gly Arg Leu Pro Thr Phe Met Thr Gln Lys Ala Arg Asp Ala
 2115 2120 2125
 25 Leu Asp Asn Leu Ala Val Leu His Thr Ala Glu Ala Gly Gly Arg Ala
 2130 2135 2140
 Tyr Asn His Ala Leu Ser Glu Leu Pro Glu Thr Leu Glu Thr Leu Leu
 2145 2150 2155 2160
 30 Leu Leu Thr Leu Leu Ala Thr Val Thr Gly Gly Ile Phe Leu Phe Leu
 2165 2170 2175
 Met Ser Gly Arg Gly Ile Gly Lys Met Thr Leu Gly Met Cys Cys Ile
 2180 2185 2190
 Ile Thr Ala Ser Ile Leu Leu Trp Tyr Ala Gln Ile Gln Pro His Trp
 2195 2200 2205
 35 Ile Ala Ala Ser Ile Ile Leu Glu Phe Phe Leu Ile Val Leu Leu Ile
 2210 2215 2220
 Pro Glu Pro Glu Lys Gln Arg Thr Pro Gln Asp Asn Gln Leu Thr Tyr
 2225 2230 2235 2240
 Val Val Ile Ala Ile Leu Thr Val Val Ala Ala Thr Met Ala Asn Glu
 2245 2250 2255
 40 Met Gly Phe Leu Glu Lys Thr Lys Lys Asp Leu Gly Leu Gly Ser Ile
 2260 2265 2270
 Ala Thr Gln Gln Pro Glu Ser Asn Ile Leu Asp Ile Asp Leu Arg Pro
 2275 2280 2285
 45 Ala Ser Ala Trp Thr Leu Tyr Ala Val Ala Thr Thr Phe Val Thr Pro
 2290 2295 2300
 Met Leu Arg His Ser Ile Glu Asn Ser Ser Val Asn Val Ser Leu Thr
 2305 2310 2315 2320
 Ala Ile Ala Asn Gln Ala Thr Val Leu Met Gly Leu Gly Lys Gly Trp
 2325 2330 2335
 50 Pro Leu Ser Lys Met Asp Ile Gly Val Pro Leu Leu Ala Ile Gly Cys
 2340 2345 2350
 Tyr Ser Gln Val Asn Pro Ile Thr Leu Thr Ala Ala Leu Phe Leu Leu
 2355 2360 2365
 55 Val Ala His Tyr Ala Ile Ile Gly Pro Gly Leu Gln Ala Lys Ala Thr
 2370 2375 2380
 Arg Glu Ala Gln Lys Arg Ala Ala Ala Gly Ile Met Lys Asn Pro Thr
 2385 2390 2395 2400
 Val Asp Gly Ile Thr Val Ile Asp Leu Asp Pro Ile Pro Tyr Asp Pro
 2405 2410 2415
 60 Lys Phe Glu Lys Gln Leu Gly Gln Val Met Leu Leu Val Leu Cys Val
 2420 2425 2430
 Thr Gln Val Leu Met Met Arg Thr Thr Trp Ala Leu Cys Glu Ala Leu
 2435 2440 2445
 65 Thr Leu Ala Thr Gly Pro Ile Ser Thr Leu Trp Glu Gly Asn Pro Gly
 2450 2455 2460
 Arg Phe Trp Asn Thr Thr Ile Ala Val Ser Met Ala Asn Ile Phe Arg
 2465 2470 2475 2480
 Gly Ser Tyr Leu Ala Gly Ala Gly Leu Leu Phe Ser Ile Met Lys Asn
 2485 2490 2495
 70 Thr Thr Asn Thr Arg Arg Gly Thr Gly Asn Ile Gly Glu Thr Leu Gly
 2500 2505 2510
 Glu Lys Trp Lys Ser Arg Leu Asn Ala Leu Gly Lys Ser Glu Phe Gln
 2515 2520 2525
 75 Ile Tyr Lys Lys Ser Gly Ile Gln Glu Val Asp Arg Thr Leu Ala Lys
 2530 2535 2540

ES 2 554 254 T3

Glu Gly Ile Lys Arg Gly Glu Thr Asp His His Ala Val Ser Arg Gly
 2545 2550 2555 2560
 Ser Ala Lys Leu Arg Trp Phe Val Glu Arg Asn Met Val Thr Pro Glu
 2565 2570 2575
 5 Gly Lys Val Val Asp Leu Gly Cys Gly Arg Gly Gly Trp Ser Tyr Tyr
 2580 2585 2590

 Cys Gly Gly Leu Lys Asn Val Arg Glu Val Lys Gly Leu Thr Lys Gly
 2595 2600 2605
 10 Gly Pro Gly His Glu Glu Pro Ile Pro Met Ser Thr Tyr Gly Trp Asn
 2610 2615 2620
 Leu Val Arg Leu Gln Ser Gly Val Asp Val Phe Phe Ile Pro Pro Glu
 2625 2630 2635 2640
 15 Lys Cys Asp Thr Leu Leu Cys Asp Ile Gly Glu Ser Ser Pro Asn Pro
 2645 2650 2655
 Thr Val Glu Ala Gly Arg Thr Leu Arg Val Leu Asn Leu Val Glu Asn
 2660 2665 2670
 Trp Leu Asn Asn Asn Thr Gln Phe Cys Ile Lys Val Leu Asn Pro Tyr
 2675 2680 2685
 20 Met Pro Ser Val Ile Glu Lys Met Glu Ala Leu Gln Arg Lys Tyr Gly
 2690 2695 2700
 Gly Ala Leu Val Arg Asn Pro Leu Ser Arg Asn Ser Thr His Glu Met
 2705 2710 2715 2720
 25 Tyr Trp Val Ser Asn Ala Ser Gly Asn Ile Val Ser Ser Val Asn Met
 2725 2730 2735
 Ile Ser Arg Met Leu Ile Asn Arg Phe Thr Met Arg Tyr Lys Lys Ala
 2740 2745 2750
 Thr Tyr Glu Pro Asp Val Asp Leu Gly Ser Gly Thr Arg Asn Ile Gly
 2755 2760 2765
 30 Ile Glu Ser Glu Ile Pro Asn Leu Asp Ile Ile Gly Lys Arg Ile Glu
 2770 2775 2780
 Lys Ile Lys Gln Glu His Glu Thr Ser Trp His Tyr Asp Gln Asp His
 2785 2790 2795 2800
 35 Pro Tyr Lys Thr Trp Ala Tyr His Gly Ser Tyr Glu Thr Lys Gln Thr
 2805 2810 2815
 Gly Ser Ala Ser Ser Met Val Asn Gly Val Val Arg Leu Leu Thr Lys
 2820 2825 2830
 Pro Trp Asp Val Val Pro Met Val Thr Gln Met Ala Met Thr Asp Thr
 2835 2840 2845
 40 Thr Pro Phe Gly Gln Gln Arg Val Phe Lys Glu Lys Val Asp Thr Arg
 2850 2855 2860
 Thr Gln Glu Pro Lys Glu Gly Thr Lys Lys Leu Met Lys Ile Thr Ala
 2865 2870 2875 2880
 45 Glu Trp Leu Trp Lys Glu Leu Gly Lys Lys Lys Thr Pro Arg Met Cys
 2885 2890 2895
 Thr Arg Glu Glu Phe Thr Arg Lys Val Arg Ser Asn Ala Ala Leu Gly
 2900 2905 2910
 Ala Ile Phe Thr Asp Glu Asn Lys Trp Lys Ser Ala Arg Glu Ala Val
 2915 2920 2925
 50 Glu Asp Ser Arg Phe Trp Glu Leu Val Asp Lys Glu Arg Asn Leu His
 2930 2935 2940
 Leu Glu Gly Lys Cys Glu Thr Cys Val Tyr Asn Met Met Gly Lys Arg
 2945 2950 2955 2960
 55 Glu Lys Lys Leu Gly Glu Phe Gly Lys Ala Lys Gly Ser Arg Ala Ile
 2965 2970 2975
 Trp Tyr Met Trp Leu Gly Ala Arg Phe Leu Glu Phe Glu Ala Leu Gly
 2980 2985 2990
 Phe Leu Asn Glu Asp His Trp Phe Ser Arg Glu Asn Ser Leu Ser Gly
 2995 3000 3005
 60 Val Glu Gly Glu Gly Leu His Lys Leu Gly Tyr Ile Leu Arg Asp Val
 3010 3015 3020

 Ser Lys Lys Glu Gly Gly Ala Met Tyr Ala Asp Asp Thr Ala Gly Trp
 3025 3030 3035 3040
 65 Asp Thr Arg Ile Thr Leu Glu Asp Leu Lys Asn Glu Glu Met Val Thr
 3045 3050 3055
 Asn His Met Glu Gly Glu His Lys Lys Leu Ala Glu Ala Ile Phe Lys
 3060 3065 3070
 70 Leu Thr Tyr Gln Asn Lys Val Val Arg Val Gln Arg Pro Thr Pro Arg
 3075 3080 3085
 Gly Thr Val Met Asp Ile Ile Ser Arg Arg Asp Gln Arg Gly Ser Gly
 3090 3095 3100
 Gln Val Gly Thr Tyr Gly Leu Asn Thr Phe Thr Asn Met Glu Ala Gln
 3105 3110 3115 3120
 75 Leu Ile Arg Gln Met Glu Gly Glu Gly Val Phe Lys Ser Ile Gln His
 3125 3130 3135

ES 2 554 254 T3

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

<210> SEQ ID NO: 27
 <211> LONGITUD: 10723
 <212> TIPO: ADN
 <213> ORGANISMO: Secuencia artificial

<220> CARACTERÍSTICA:
 <223> OTRA INFORMACIÓN: Descripción de la secuencia artificial:/Nota = construcción sintética

<220> CARACTERÍSTICA:
 45 <221> NOMBRE/CLAVE: CDS
 <222> LOCALIZACIÓN: (97)... (10272)

<400> SECUENCIA 27

50	agttgtagt ctacgtggac cgacaaagac agattctttg agggagctaa gctcaatgta	60
	gttctaacag tttttaatt agagagcaga tctctg atg aat aac caa cgg aaa	114
	Met Asn Asn Gln Arg Lys	
	1 5	
55	aag gcg aaa aac acg cct ttc aat atg ctg aaa cgc gag aga aac cgc	162
	Lys Ala Lys Asn Thr Pro Phe Asn Met Leu Lys Arg Glu Arg Asn Arg	
	10 15 20	
60	gtg tcg act gtg caa cag ctg aca aag aga ttc tca ctt gga atg ctg	210
	Val Ser Thr Val Gln Gln Leu Thr Lys Arg Phe Ser Leu Gly Met Leu	
	25 30 35	
65	cag gga cga gga cca tta aaa ctg ttc atg gcc ctg gtg gcg ttc ctt	258
	Gln Gly Arg Gly Pro Leu Lys Leu Phe Met Ala Leu Val Ala Phe Leu	
	40 45 50	
70	cgt ttc cta aca atc cca cca aca gca ggg ata ttg aag aga tgg gga	306
	Arg Phe Leu Thr Ile Pro Pro Thr Ala Gly Ile Leu Lys Arg Trp Gly	
	55 60 65 70	
75	aca att aaa aaa tca aaa gct att aat gtt ttg aga ggg ttc agg aaa	354
	Thr Ile Lys Lys Ser Lys Ala Ile Asn Val Leu Arg Gly Phe Arg Lys	
	75 80 85	
	gag att gga agg atg ctg aac atc ttg aat agg aga cgc aga tct gca	402

ES 2 554 254 T3

	Glu	Ile	Gly	Arg	Met	Leu	Asn	Ile	Leu	Asn	Arg	Arg	Arg	Arg	Ser	Ala	
				90					95					100			
5	ggc	atg	atc	att	atg	ctg	att	cca	aca	gtg	atg	gcg	ttc	cat	tta	acc	450
	Gly	Met	Ile	Ile	Met	Leu	Ile	Pro	Thr	Val	Met	Ala	Phe	His	Leu	Thr	
			105					110					115				
10	acg	cgt	ggg	gga	gag	ccg	cat	atg	ata	gtt	agc	aag	cag	gaa	aga	gga	498
	Thr	Arg	Gly	Gly	Glu	Pro	His	Met	Ile	Val	Ser	Lys	Gln	Glu	Arg	Gly	
		120					125					130					
15	aag	tca	ctt	ttg	ttc	aag	acc	tct	gca	ggt	gtc	aac	atg	tgc	acc	ctc	546
	Lys	Ser	Leu	Leu	Phe	Lys	Thr	Ser	Ala	Gly	Val	Asn	Met	Cys	Thr	Leu	
						140					145					150	
20	att	gcg	atg	gat	ttg	gga	gag	ttg	tgt	gag	gac	acg	atg	acc	tac	aaa	594
	Ile	Ala	Met	Asp	Leu	Gly	Glu	Leu	Cys	Glu	Asp	Thr	Met	Thr	Tyr	Lys	
					155					160					165		
25	tgc	ccc	cgg	atc	act	gag	gcg	gaa	cca	gat	gac	gtt	gac	tgt	tgg	tgc	642
	Cys	Pro	Arg	Ile	Thr	Glu	Ala	Glu	Pro	Asp	Asp	Val	Asp	Cys	Trp	Cys	
				170					175					180			
30	aat	gcc	acg	gac	aca	tgg	gtg	acc	tat	gga	acg	tgc	tct	caa	act	ggc	690
	Asn	Ala	Thr	Asp	Thr	Trp	Val	Thr	Tyr	Gly	Thr	Cys	Ser	Gln	Thr	Gly	
			185					190					195				
35	gaa	cac	cga	cga	gac	aaa	cgt	tcc	gtc	gca	ttg	gcc	cca	cac	gtg	ggg	738
	Glu	His	Arg	Arg	Asp	Lys	Arg	Ser	Val	Ala	Leu	Ala	Pro	His	Val	Gly	
		200					205					210					
40	ctt	ggc	cta	gaa	aca	aga	gcc	gaa	acg	tgg	atg	tcc	tct	gaa	ggt	gct	786
	Leu	Gly	Leu	Glu	Thr	Arg	Ala	Glu	Thr	Trp	Met	Ser	Ser	Glu	Gly	Ala	
						220					225					230	
45	tgg	aaa	cag	ata	caa	aaa	gta	gag	act	tgg	gct	ctg	aga	cat	cca	gga	834
	Trp	Lys	Gln	Ile	Gln	Lys	Val	Glu	Thr	Trp	Ala	Leu	Arg	His	Pro	Gly	
					235					240					245		
50	ttc	acg	gtg	ata	gcc	ctt	ttt	cta	gca	cat	gcc	ata	gga	aca	tcc	atc	882
	Phe	Thr	Val	Ile	Ala	Leu	Phe	Leu	Ala	His	Ala	Ile	Gly	Thr	Ser	Ile	
				250					255					260			
55	acc	cag	aaa	ggg	atc	att	ttc	att	ttg	ctg	atg	ctg	gta	aca	cca	tct	930
	Thr	Gln	Lys	Gly	Ile	Ile	Phe	Ile	Leu	Leu	Met	Leu	Val	Thr	Pro	Ser	
			265				270						275				
60	atg	gcc	atg	cga	tgc	gtg	gga	ata	ggc	aac	aga	gac	ttc	gtg	gaa	gga	978
	Met	Ala	Met	Arg	Cys	Val	Gly	Ile	Gly	Asn	Arg	Asp	Phe	Val	Glu	Gly	
		280					285					290					
65	ctg	tca	gga	gca	aca	tgg	gtg	gat	gtg	gta	ctg	gag	cat	gga	agt	tgc	1026
	Leu	Ser	Gly	Ala	Thr	Trp	Val	Asp	Val	Val	Leu	Glu	His	Gly	Ser	Cys	
						300					305					310	
70	gtc	acc	acc	atg	gca	aaa	aac	aaa	cca	aca	ctg	gac	att	gaa	ctc	ttg	1074
	Val	Thr	Thr	Met	Ala	Lys	Asn	Lys	Pro	Thr	Leu	Asp	Ile	Glu	Leu	Leu	
					315						320				325		
75	aag	acg	gag	gtc	aca	aac	cct	gca	gtt	ctg	cg	aaa	ttg	tgc	att	gaa	1122
	Lys	Thr	Glu	Val	Thr	Asn	Pro	Ala	Val	Leu	Arg	Lys	Leu	Cys	Ile	Glu	
				330					335					340			
80	gct	aaa	ata	tca	aac	acc	acc	acc	gat	tcg	aga	tgt	cca	aca	caa	gga	1170
	Ala	Lys	Ile	Ser	Asn	Thr	Thr	Thr	Asp	Ser	Arg	Cys	Pro	Thr	Gln	Gly	
			345					350					355				
85	gaa	gcc	aca	ctg	gtg	gaa	gaa	caa	gac	gcg	aac	ttt	gtg	tgc	cga	cga	1218
	Glu	Ala	Thr	Leu	Val	Glu	Glu	Gln	Asp	Ala	Asn	Phe	Val	Cys	Arg	Arg	
		360					365					370					
90	acg	ttc	gtg	gac	aga	ggc	tgg	ggc	aat	ggc	tgt	ggg	cta	ttc	gga	aaa	1266
	Thr	Phe	Val	Asp	Arg	Gly	Trp	Gly	Asn	Gly	Cys	Gly	Leu	Phe	Gly	Lys	
						380					385					390	
95	ggc	agg	ctg	ata	acg	tgt	gcc	aag	ttt	aag	tgt	gtg	aca	aaa	cta	gaa	1314
	Gly	Arg	Gly	Ala	Arg	Leu	Ala	Ala	Ala	Ala	Ala	Ala	Ala	Ala	Ala	Ala	

ES 2 554 254 T3

	Gly	Ser	Leu	Ile	Thr 395	Cys	Ala	Lys	Phe	Lys 400	Cys	Val	Thr	Lys	Leu 405	Glu	
5	gga Gly	aag Lys	ata Ile	ggt Val 410	caa Gln	tat Tyr	gaa Glu	aac Asn	cta Leu 415	aaa Lys	tat Tyr	tca Ser	gtg Val 420	ata Ile	gtc Val	acc Thr	1362
10	gtc Val	cac His	act Thr 425	gga Gly	gat Asp	cag Gln	cac His	cag Gln 430	gtg Val	gga Gly	aat Asn	gag Glu	act Thr 435	aca Thr	gaa Glu	cat His	1410
15	gga Gly	aca Thr 440	act Thr	gca Ala	acc Thr	ata Ile	aca Thr 445	cct Pro	caa Gln	gct Ala	cct Pro	acg Thr 450	tcg Ser	gaa Glu	ata Ile	cag Gln	1458
	ctg Leu 455	acc Thr	gac Asp	tac Tyr	gga Gly	acc Thr 460	ctt Leu	aca Thr	tta Leu	gat Asp	tgt Cys 465	tca Ser	cct Pro	agg Arg	aca Thr	ggg Gly 470	1506
20	cta Leu	gat Asp	ttt Phe	aac Asn	gag Glu 475	atg Met	gtg Val	ttg Leu	ctg Leu	aca Thr 480	atg Met	aaa Lys	gaa Glu	aga Arg	tca Ser 485	tgg Trp	1554
25	ctt Leu	gtc Val	cac His 490	aaa Lys	caa Gln	tgg Trp	ttc Phe	cta Leu	gac Asp 495	tta Leu	cca Pro	ctg Leu	cct Pro	tgg Trp 500	acc Thr	tct Ser	1602
30	ggg Gly	gct Ala	tca Ser 505	aca Thr	tcc Ser	caa Gln	gag Glu	act Thr 510	tgg Trp	aac Asn	aga Arg	caa Gln	gat Asp 515	tta Leu	ctg Leu	gtc Val	1650
35	aca Thr	ttt Phe 520	aag Lys	aca Thr	gct Ala	cat His	gca Ala 525	aag Lys	aag Lys	cag Gln	gaa Glu	gta Val 530	gtc Val	gta Val	cta Leu	gga Gly	1698
	tca Ser 535	caa Gln	gaa Glu	gga Gly	gca Ala	atg Met 540	cac His	act Thr	gcg Ala	ctg Leu	act Thr 545	gga Gly	gcg Ala	aca Thr	gaa Glu	atc Ile 550	1746
40	caa Gln	acg Thr	tca Ser	gga Gly	acg Thr 555	aca Thr	aca Thr	att Ile	ttc Phe	gca Ala 560	gga Gly	cac His	cta Leu	aaa Lys	tgc Cys 565	aga Arg	1794
45	cta Leu	aaa Lys	atg Met	gac Asp 570	aaa Lys	cta Leu	act Thr	tta Leu	aaa Lys 575	ggg Gly	atg Met	tca Ser	tat Tyr	gtg Val 580	atg Met	tgc Cys	1842
50	aca Thr	ggc Gly	tca Ser 585	ttc Phe	aag Lys	tta Leu	gag Glu	aaa Lys 590	gaa Glu	gtg Val	gct Ala	gag Glu	acc Thr 595	cag Gln	cat His	gga Gly	1890
55	act Thr	gtt Val 600	ctg Leu	gtg Val	cag Gln	ggt Val	aaa Lys 605	tat Tyr	gaa Glu	gga Gly	aca Thr	gac Asp 610	gca Ala	cca Pro	tgc Cys	aag Lys	1938
60	att Ile 615	ccc Pro	ttt Phe	tcg Ser	acc Thr	caa Gln 620	gat Asp	gag Glu	aaa Lys	gga Gly	gca Ala 625	acc Thr	cag Gln	aat Asn	ggg Gly	aga Arg 630	1986
65	tta Leu	ata Ile	aca Thr	gcc Ala	aac Asn 635	ccc Pro	ata Ile	gtc Val	act Thr	gac Asp 640	aaa Lys	gaa Glu	aaa Lys	cca Pro	gtc Val 645	aat Asn	2034
	att Ile	gag Glu	gca Ala	gaa Glu 650	cca Pro	ccc Pro	ttt Phe	ggt Gly	gag Glu 655	agc Ser	tac Tyr	atc Ile	gtg Val 660	gta Val	gga Gly	gca Ala	2082
70	ggt Gly	gaa Glu	aaa Lys 665	gct Ala	ttg Leu	aaa Lys	cta Leu	agc Ser 670	tgg Trp	ttc Phe	aag Lys	aaa Lys	gga Gly 675	agc Ser	agc Ser	ata Ile	2130
75	ggg Gly	aaa Lys 680	atg Met	ttt Phe	gaa Glu	gca Ala	act Thr 685	gcc Ala	cga Arg	gga Gly	gca Ala	cga Arg 690	agg Arg	atg Met	gcc Ala	att Ile	2178

ES 2 554 254 T3

	ctg	gga	gac	acc	gca	tgg	gac	ttc	ggt	tct	ata	gga	gga	gtg	ttc	acg	2226
	Leu	Gly	Asp	Thr	Ala	Trp	Asp	Phe	Gly	Ser	Ile	Gly	Gly	Val	Phe	Thr	
5						700					705					710	
	tct	atg	gga	aaa	ctg	gta	cac	cag	gtt	ttt	gga	act	gca	tat	gga	gtt	2274
	Ser	Met	Gly	Lys	Leu	Val	His	Gln	Val	Phe	Gly	Thr	Ala	Tyr	Gly	Val	
					715					720					725		
10	ttg	ttt	agc	gga	gtt	tct	tgg	acc	atg	aaa	ata	gga	ata	ggg	att	ctg	2322
	Leu	Phe	Ser	Gly	Val	Ser	Trp	Thr	Met	Lys	Ile	Gly	Ile	Gly	Ile	Leu	
				730					735					740			
15	ctg	aca	tgg	cta	gga	tta	aat	tca	agg	aac	acg	tcc	ctt	tcg	atg	atg	2370
	Leu	Thr	Trp	Leu	Gly	Leu	Asn	Ser	Arg	Asn	Thr	Ser	Leu	Ser	Met	Met	
			745					750					755				
20	tgc	atc	gca	gcc	ggc	att	gtg	aca	ctg	tat	ttg	gga	gtc	atg	gtg	cag	2418
	Cys	Ile	Ala	Ala	Gly	Ile	Val	Thr	Leu	Tyr	Leu	Gly	Val	Met	Val	Gln	
		760					765					770					
25	gcc	gat	agt	ggt	tgc	gtt	gtg	agc	tgg	aaa	aac	aaa	gaa	ctg	aaa	tgt	2466
	Ala	Asp	Ser	Gly	Cys	Val	Val	Ser	Trp	Lys	Asn	Lys	Glu	Leu	Lys	Cys	
					775		780				785					790	
	ggc	agt	ggg	att	ttc	atc	aca	gac	aac	gtg	cac	aca	tgg	aca	gaa	caa	2514
	Gly	Ser	Gly	Ile	Phe	Ile	Thr	Asp	Asn	Val	His	Thr	Trp	Thr	Glu	Gln	
					795					800					805		
30	tac	aag	ttc	caa	cca	gaa	tcc	cct	tca	aaa	cta	gct	tca	gct	atc	cag	2562
	Tyr	Lys	Phe	Gln	Pro	Glu	Ser	Pro	Ser	Lys	Leu	Ala	Ser	Ala	Ile	Gln	
				810					815					820			
35	aaa	gcc	cat	gaa	gag	gac	att	tgt	gga	atc	cgc	tca	gta	aca	aga	ctg	2610
	Lys	Ala	His	Glu	Glu	Asp	Ile	Cys	Gly	Ile	Arg	Ser	Val	Thr	Arg	Leu	
			825					830					835				
40	gag	aat	ctg	atg	tgg	aaa	caa	ata	aca	cca	gaa	ttg	aat	cac	att	cta	2658
	Glu	Asn	Leu	Met	Trp	Lys	Gln	Ile	Thr	Pro	Glu	Leu	Asn	His	Ile	Leu	
			840				845					850					
45	tca	gaa	aat	gag	gtg	aag	tta	act	att	atg	aca	gga	gac	atc	aaa	gga	2706
	Ser	Glu	Asn	Glu	Val	Lys	Leu	Thr	Ile	Met	Thr	Gly	Asp	Ile	Lys	Gly	
					855		860			865						870	
	atc	atg	cag	gca	gga	aaa	cga	tct	ctg	cgg	cct	cag	ccc	act	gag	ctg	2754
	Ile	Met	Gln	Ala	Gly	Lys	Arg	Ser	Leu	Arg	Pro	Gln	Pro	Thr	Glu	Leu	
					875					880					885		
50	aag	tat	tca	tgg	aaa	aca	tgg	ggc	aaa	gca	aaa	atg	ctc	tct	aca	gag	2802
	Lys	Tyr	Ser	Trp	Lys	Thr	Trp	Gly	Lys	Ala	Lys	Met	Leu	Ser	Thr	Glu	
				890					895					900			
55	tct	cat	aac	cag	acc	ttt	ctc	att	gat	ggc	ccc	gaa	aca	gca	gaa	tgc	2850
	Ser	His	Asn	Gln	Thr	Phe	Leu	Ile	Asp	Gly	Pro	Glu	Thr	Ala	Glu	Cys	
			905					910					915				
60	ccc	aac	aca	aat	aga	gct	tgg	aat	tcg	ttg	gaa	gtt	gaa	gac	tat	ggc	2898
	Pro	Asn	Thr	Asn	Arg	Ala	Trp	Asn	Ser	Leu	Glu	Val	Glu	Asp	Tyr	Gly	
			920				925					930					
65	ttt	gga	gta	ttc	acc	acc	aat	ata	tgg	cta	aaa	ttg	aaa	gaa	aaa	cag	2946
	Phe	Gly	Val	Phe	Thr	Thr	Asn	Ile	Trp	Leu	Lys	Leu	Lys	Glu	Lys	Gln	
					935		940				945					950	
	gat	gta	ttc	tgc	gac	tca	aaa	ctc	atg	tca	gcg	gcc	ata	aaa	gac	aac	2994
	Asp	Val	Phe	Cys	Asp	Ser	Lys	Leu	Met	Ser	Ala	Ala	Ile	Lys	Asp	Asn	
					955					960					965		
70	aga	gcc	gtc	cat	gcc	gat	atg	ggt	tat	tgg	ata	gaa	agt	gca	ctc	aat	3042
	Arg	Ala	Val	His	Ala	Asp	Met	Gly	Tyr	Trp	Ile	Glu	Ser	Ala	Leu	Asn	
				970					975					980			
75	gac	aca	tgg	aag	ata	gag	aaa	gcc	tct	ttc	att	gaa	gtt	aaa	aac	tgc	3090
	Asp	Thr	Trp	Lys	Ile	Glu	Lys	Ala	Ser	Phe	Ile	Glu	Val	Lys	Asn	Cys	
			985					990					995				

ES 2 554 254 T3

	cac	tgg	cca	aaa	tca	cac	acc	ctc	tgg	agc	aat	gga	gtg	cta	gaa	agt	3138
	His	Trp	Pro	Lys	Ser	His	Thr	Leu	Trp	Ser	Asn	Gly	Val	Leu	Glu	Ser	
		1000					1005					1010					
5																	
	gag	atg	ata	att	cca	aag	aat	ctc	gct	gga	cca	gtg	tct	caa	cac	aac	3186
	Glu	Met	Ile	Ile	Pro	Lys	Asn	Leu	Ala	Gly	Pro	Val	Ser	Gln	His	Asn	
	1015					1020					1025					1030	
10																	
	tat	aga	cca	ggc	tac	cat	aca	caa	ata	aca	gga	cca	tgg	cat	cta	ggt	3234
	Tyr	Arg	Pro	Gly	Tyr	His	Thr	Gln	Ile	Thr	Gly	Pro	Trp	His	Leu	Gly	
					1035					1040					1045		
15																	
	aag	ctt	gag	atg	gac	ttt	gat	ttc	tgt	gat	gga	aca	aca	gtg	gta	gtg	3282
	Lys	Leu	Glu	Met	Asp	Phe	Asp	Phe	Cys	Asp	Gly	Thr	Thr	Val	Val	Val	
				1050					1055					1060			
20																	
	act	gag	gac	tgc	gga	aat	aga	gga	ccc	tct	ttg	aga	aca	acc	act	gcc	3330
	Thr	Glu	Asp	Cys	Gly	Asn	Arg	Gly	Pro	Ser	Leu	Arg	Thr	Thr	Thr	Ala	
			1065					1070					1075				
25																	
	tct	gga	aaa	ctc	ata	aca	gaa	tgg	tgc	tgc	cga	tct	tgc	aca	tta	cca	3378
	Ser	Gly	Lys	Leu	Ile	Thr	Glu	Trp	Cys	Cys	Arg	Ser	Cys	Thr	Leu	Pro	
		1080					1085					1090					
30																	
	ccg	cta	aga	tac	aga	ggt	gag	gat	ggg	tgc	tgg	tac	ggg	atg	gaa	atc	3426
	Pro	Leu	Arg	Tyr	Arg	Gly	Glu	Asp	Gly	Cys	Trp	Tyr	Gly	Met	Glu	Ile	
	1095					1100					1105					1110	
35																	
	aga	cca	ttg	aag	gag	aaa	gaa	gag	aat	ttg	gtc	aac	tcc	ttg	gtc	aca	3474
	Arg	Pro	Leu	Lys	Glu	Lys	Glu	Glu	Asn	Leu	Val	Asn	Ser	Leu	Val	Thr	
					1115					1120					1125		
40																	
	gct	gga	cat	ggg	cag	gtc	gac	aac	ttt	tca	cta	gga	gtc	ttg	gga	atg	3522
	Ala	Gly	His	Gly	Gln	Val	Asp	Asn	Phe	Ser	Leu	Gly	Val	Leu	Gly	Met	
				1130					1135					1140			
45																	
	gca	ata	cta	cta	gtt	gca	gtt	tct	ttt	gtg	aca	ttg	atc	aca	ggg	aac	3618
	Ala	Ile	Leu	Leu	Val	Ala	Val	Ser	Phe	Val	Thr	Leu	Ile	Thr	Gly	Asn	
		1160				1165						1170					
50																	
	atg	tcc	ttt	aga	gac	ctg	gga	aga	gtg	atg	gtt	atg	gta	ggc	gcc	act	3666
	Met	Ser	Phe	Arg	Asp	Leu	Gly	Arg	Val	Met	Val	Met	Val	Gly	Ala	Thr	
	1175				1180					1185						1190	
55																	
	atg	acg	gat	gac	ata	ggt	atg	ggc	gtg	act	tat	ctt	gcc	cta	cta	gca	3714
	Met	Thr	Asp	Asp	Ile	Gly	Met	Gly	Val	Thr	Tyr	Leu	Ala	Leu	Leu	Ala	
					1195					1200					1205		
60																	
	gcc	ttc	aaa	gtc	aga	cca	act	ttt	gca	gct	gga	cta	ctc	ttg	aga	aag	3762
	Ala	Phe	Lys	Val	Arg	Pro	Thr	Phe	Ala	Ala	Gly	Leu	Leu	Leu	Arg	Lys	
				1210					1215					1220			
65																	
	tcc	cag	agc	acc	ata	cca	gag	acc	att	ctt	gag	ttg	act	gat	gcg	tta	3858
	Ser	Gln	Ser	Thr	Ile	Pro	Glu	Thr	Ile	Leu	Glu	Leu	Thr	Asp	Ala	Leu	
		1240					1245					1250					
70																	
	gcc	tta	ggc	atg	atg	gtc	ctc	aaa	atg	gtg	aga	aat	atg	gaa	aag	tat	3906
	Ala	Leu	Gly	Met	Met	Val	Leu	Lys	Met	Val	Arg	Asn	Met	Glu	Lys	Tyr	
	1255					1260					1265					1270	
75																	
	caa	ttg	gca	gtg	act	atc	atg	gct	atc	ttg	tgc	gtc	cca	aac	gca	gtg	3954
	Gln	Leu	Ala	Val	Thr	Ile	Met	Ala	Ile	Leu	Cys	Val	Pro	Asn	Ala	Val	
					1275					1280					1285		
80																	
	ata	tta	caa	aac	gca	tgg	aaa	gtg	agt	tgc	aca	ata	ttg	gca	gtg	gtg	4002

ES 2 554 254 T3

	Ile	Leu	Gln	Asn	Ala	Trp	Lys	Val	Ser	Cys	Thr	Ile	Leu	Ala	Val	Val	
				1290					1295					1300			
5	tcc	ggt	tcc	cca	ctg	ttc	tta	aca	tcc	tca	cag	caa	aaa	aca	gat	tgg	4050
	Ser	Val	Ser	Pro	Leu	Phe	Leu	Thr	Ser	Ser	Gln	Gln	Lys	Thr	Asp	Trp	
			1305				1310						1315				
10	ata	cca	tta	gca	ttg	acg	atc	aaa	ggt	ctc	aat	cca	aca	gct	att	ttt	4098
	Ile	Pro	Leu	Ala	Leu	Thr	Ile	Lys	Gly	Leu	Asn	Pro	Thr	Ala	Ile	Phe	
		1320					1325					1330					
15	cta	aca	acc	ctc	tca	aga	acc	agc	aag	aaa	agg	agc	tgg	cca	tta	aat	4146
	Leu	Thr	Thr	Leu	Ser	Arg	Thr	Ser	Lys	Lys	Arg	Ser	Trp	Pro	Leu	Asn	
						1340					1345					1350	
20	gag	gct	atc	atg	gca	gtc	ggg	atg	gtg	agc	att	tta	gcc	agt	tct	ctc	4194
	Glu	Ala	Ile	Met	Ala	Val	Gly	Met	Val	Ser	Ile	Leu	Ala	Ser	Ser	Leu	
					1355					1360					1365		
25	cta	aaa	aat	gat	att	ccc	atg	aca	gga	cca	tta	gtg	gct	gga	ggg	ctc	4242
	Leu	Lys	Asn	Asp	Ile	Pro	Met	Thr	Gly	Pro	Leu	Val	Ala	Gly	Gly	Leu	
				1370					1375					1380			
30	ctc	act	gtg	tgc	tac	gtg	ctc	act	gga	cga	tcg	gcc	gat	ttg	gaa	ctg	4290
	Leu	Thr	Val	Cys	Tyr	Val	Leu	Thr	Gly	Arg	Ser	Ala	Asp	Leu	Glu	Leu	
			1385					1390					1395				
35	gag	aga	gca	gcc	gat	gtc	aaa	tgg	gaa	gac	cag	gca	gag	ata	tca	gga	4338
	Glu	Arg	Ala	Ala	Asp	Val	Lys	Trp	Glu	Asp	Gln	Ala	Glu	Ile	Ser	Gly	
		1400					1405					1410					
40	agc	agt	cca	atc	ctg	tca	ata	aca	ata	tca	gaa	gat	ggt	agc	atg	tcg	4386
	Ser	Ser	Pro	Ile	Leu	Ser	Ile	Thr	Ile	Ser	Glu	Asp	Gly	Ser	Met	Ser	
						1420					1425					1430	
45	ata	aaa	aat	gaa	gag	gaa	gaa	caa	aca	ctg	acc	ata	ctc	att	aga	aca	4434
	Ile	Lys	Asn	Glu	Glu	Glu	Glu	Gln	Thr	Leu	Thr	Ile	Leu	Ile	Arg	Thr	
					1435					1440					1445		
50	gga	ttg	ctg	gtg	atc	tca	gga	ctt	ttt	cct	gta	tca	ata	cca	atc	acg	4482
	Gly	Leu	Leu	Val	Ile	Ser	Gly	Leu	Phe	Pro	Val	Ser	Ile	Pro	Ile	Thr	
				1450					1455					1460			
55	gca	gca	gca	tgg	tac	ctg	tgg	gaa	gtg	aag	aaa	caa	cgg	gcc	gga	gta	4530
	Ala	Ala	Ala	Trp	Tyr	Leu	Trp	Glu	Val	Lys	Lys	Gln	Arg	Ala	Gly	Val	
				1465				1470					1475				
60	ttg	tgg	gat	gtt	cct	tca	ccc	cca	ccc	atg	gga	aag	gct	gaa	ctg	gaa	4578
	Leu	Trp	Asp	Val	Pro	Ser	Pro	Pro	Pro	Met	Gly	Lys	Ala	Glu	Leu	Glu	
			1480				1485					1490					
65	gat	gga	gcc	tat	aga	att	aag	caa	aaa	ggg	att	ctt	gga	tat	tcc	cag	4626
	Asp	Gly	Ala	Tyr	Arg	Ile	Lys	Gln	Lys	Gly	Ile	Leu	Gly	Tyr	Ser	Gln	
					1500						1505					1510	
70	atc	gga	gcc	gga	gtt	tac	aaa	gaa	gga	aca	ttc	cat	aca	atg	tgg	cat	4674
	Ile	Gly	Ala	Gly	Val	Tyr	Lys	Glu	Gly	Thr	Phe	His	Thr	Met	Trp	His	
					1515					1520					1525		
75	gtc	aca	cgT	ggc	gct	gtt	cta	atg	cat	aaa	gga	aag	agg	att	gaa	cca	4722
	Val	Thr	Arg	Gly	Ala	Val	Leu	Met	His	Lys	Gly	Lys	Arg	Ile	Glu	Pro	
				1530					1535					1540			
80	tca	tgg	gcg	gac	gtc	aag	aaa	gac	cta	ata	tca	tat	gga	gga	ggc	tgg	4770
	Ser	Trp	Ala	Asp	Val	Lys	Lys	Asp	Leu	Ile	Ser	Tyr	Gly	Gly	Gly	Trp	
			1545					1550					1555				
85	aag	tta	gaa	gga	gaa	tgg	aag	gaa	gga	gaa	gaa	gtc	cag	gta	ttg	gca	4818
	Lys	Leu	Glu	Gly	Glu	Trp	Lys	Glu	Gly	Glu	Glu	Val	Gln	Val	Leu	Ala	
			1560				1565					1570					
90	ctg	gag	cct	gga	aaa	aat	cca	aga	gcc	gtc	caa	acg	aaa	cct	ggt	ctt	4866
	Leu	Glu	Pro	Gly	Lys	Asn	Pro	Arg	Ala	Val	Gln	Thr	Lys	Pro	Gly	Leu	
						1580					1585					1590	

ES 2 554 254 T3

ttc aaa acc aac gcc gga aca ata ggt gct gta tct ctg gac ttt tct 4914
 Phe Lys Thr Asn Ala Gly Thr Ile Gly Ala Val Ser Leu Asp Phe Ser
 1595 1600 1605
 5
 cct gga acg tca gga tct cca att atc gac aaa aaa gga aaa gtt gtg 4962
 Pro Gly Thr Ser Gly Ser Pro Ile Ile Asp Lys Lys Gly Lys Val Val
 1610 1615 1620
 10
 ggt ctt tat ggt aat ggt gtt gtt aca agg agt gga gca tat gtg agt 5010
 Gly Leu Tyr Gly Asn Gly Val Val Thr Arg Ser Gly Ala Tyr Val Ser
 1625 1630
 15
 gct ata gcc cag act gaa aaa agc att gaa gac aac cca gag atc gaa 5058
 Ala Ile Ala Gln Thr Glu Lys Ser Ile Glu Asp Asn Pro Glu Ile Glu
 1640 1645 1650
 20
 gat gac att ttc cga aag aga aga ctg acc atc atg gac ctc cac cca 5106
 Asp Asp Ile Phe Arg Lys Arg Arg Leu Thr Ile Met Asp Leu His Pro
 1655 1660 1665 1670
 25
 gga gcg gga aag acg aag aga tac ctt ccg gcc ata gtc aga gaa gct 5154
 Gly Ala Gly Lys Thr Lys Arg Tyr Leu Pro Ala Ile Val Arg Glu Ala
 1675 1680 1685
 30
 ata aaa cgg ggt ttg aga aca tta atc ttg gcc ccc act aga gtt gtg 5202
 Ile Lys Arg Gly Leu Arg Thr Leu Ile Leu Ala Pro Thr Arg Val Val
 1690 1695
 35
 gca gct gaa atg gag gaa gcc ctt aga gga ctt cca ata aga tac cag 5250
 Ala Ala Glu Met Glu Glu Ala Leu Arg Gly Leu Pro Ile Arg Tyr Gln
 1705 1710 1715
 40
 acc cca gcc atc aga gct gtg cac acc ggg cgg gag att gtg gac cta 5298
 Thr Pro Ala Ile Arg Ala Val His Thr Gly Arg Glu Ile Val Asp Leu
 1720 1725 1730
 45
 atg tgt cat gcc aca ttt acc atg agg ctg cta tca cca gtt aga gtg 5346
 Met Cys His Ala Thr Phe Thr Met Arg Leu Leu Ser Pro Val Arg Val
 1735 1740 1745 1750
 50
 cca aac tac aac ctg att atc atg gac gaa gcc cat ttc aca gac cca 5394
 Pro Asn Tyr Asn Leu Ile Ile Met Asp Glu Ala His Phe Thr Asp Pro
 1755 1760 1765
 55
 gca agt ata gca gct aga gga tac atc tca act cga gtg gag atg ggt 5442
 Ala Ser Ile Ala Ala Arg Gly Tyr Ile Ser Thr Arg Val Glu Met Gly
 1770 1775 1780
 60
 gag gca gct ggg att ttt atg aca gcc act ccc ccg gga agc aga gac 5490
 Glu Ala Ala Gly Ile Phe Met Thr Ala Thr Pro Pro Gly Ser Arg Asp
 1785 1790 1795
 65
 cca ttt cct cag agc aat gca cca atc ata gat gaa gaa aga gaa atc 5538
 Pro Phe Pro Gln Ser Asn Ala Pro Ile Ile Asp Glu Glu Arg Glu Ile
 1800 1805 1810
 70
 cct gaa cgc tcg tgg aat tcc gga cat gaa tgg gtc acg gat ttt aaa 5586
 Pro Glu Arg Ser Trp Asn Ser Gly His Glu Trp Val Thr Asp Phe Lys
 1815 1820 1825 1830
 75
 ggg aag act gtt tgg ttc gtt cca agt ata aaa gca gga aat gat ata 5634
 Gly Lys Thr Val Trp Phe Val Pro Ser Ile Lys Ala Gly Asn Asp Ile
 1835 1840 1845
 80
 gca gct tgc ctg agg aaa aat gga aag aaa gtg ata caa ctc agt agg 5682
 Ala Ala Cys Leu Arg Lys Asn Gly Lys Lys Val Ile Gln Leu Ser Arg
 1850 1855 1860
 85
 aag acc ttt gat tct gag tat gtc aag act aga acc aat gat tgg gac 5730
 Lys Thr Phe Asp Ser Glu Tyr Val Lys Thr Arg Thr Asn Asp Trp Asp
 1865 1870 1875
 90
 ttc gtg gtt aca act gac att tca gaa atg ggt gcc aat ttc aag gct 5778
 Phe Val Val Thr Thr Asp Ile Ser Glu Met Gly Ala Asn Phe Lys Ala
 1880 1885 1890

ES 2 554 254 T3

gag agg gtt ata gac ccc aga cgc tgc atg aaa cca gtc ata cta aca 5826
 Glu Arg Val Ile Asp Pro Arg Arg Cys Met Lys Pro Val Ile Leu Thr
 1895 1900 1905 1910
 5
 gat ggt gaa gag cgg gtg att ctg gca gga cct atg cca gtg acc cac 5874
 Asp Gly Glu Glu Arg Val Ile Leu Ala Gly Pro Met Pro Val Thr His
 1915 1920 1925
 10
 tct agt gca gca caa aga aga ggg aga ata gga aga aat cca aaa aat 5922
 Ser Ser Ala Ala Gln Arg Arg Gly Arg Ile Gly Arg Asn Pro Lys Asn
 1930 1935 1940
 15
 gag aat gac cag tac ata tac atg ggg gaa cct ctg gaa aat gat gaa 5970
 Glu Asn Asp Gln Tyr Ile Tyr Met Gly Glu Pro Leu Glu Asn Asp Glu
 1945 1950 1955
 20
 gac tgt gca cac tgg aaa gaa gct aaa atg ctc cta gat aac atc aac 6018
 Asp Cys Ala His Trp Lys Glu Ala Lys Met Leu Leu Asp Asn Ile Asn
 1960 1965 1970
 25
 acg cca gaa gga atc att cct agc atg ttc gaa cca gag cgt gaa aag 6066
 Thr Pro Glu Gly Ile Ile Pro Ser Met Phe Glu Pro Glu Arg Glu Lys
 1975 1980 1985 1990
 30
 gtg gat gcc att gat ggc gaa tac cgc ttg aga gga gaa gca agg aaa 6114
 Val Asp Ala Ile Asp Gly Glu Tyr Arg Leu Arg Gly Glu Ala Arg Lys
 1995 2000 2005
 35
 acc ttt gta gac tta atg aga aga gga gac cta cca gtc tgg ttg gcc 6162
 Thr Phe Val Asp Leu Met Arg Arg Gly Asp Leu Pro Val Trp Leu Ala
 2010 2015 2020
 40
 tac aga gtg gca gct gaa ggc atc aac tac gca gac aga agg tgg tgt 6210
 Tyr Arg Val Ala Ala Glu Gly Ile Asn Tyr Ala Asp Arg Arg Trp Cys
 2025 2030 2035
 45
 ttt gat gga gtc aag aac aac caa atc cta gaa gaa aac gtg gaa gtt 6258
 Phe Asp Gly Val Lys Asn Asn Gln Ile Leu Glu Glu Asn Val Glu Val
 2040 2045 2050
 50
 gaa atc tgg aca aaa gaa ggg gaa agg aag aaa ttg aaa ccc aga tgg 6306
 Glu Ile Trp Thr Lys Glu Gly Glu Arg Lys Lys Leu Lys Pro Arg Trp
 2055 2060 2065 2070
 55
 ttg gat gct agg atc tat tct gac cca ctg gcg cta aaa gaa ttt aag 6354
 Leu Asp Ala Arg Ile Tyr Ser Asp Pro Leu Ala Leu Lys Glu Phe Lys
 2075 2080 2085
 60
 gaa ttt gca gcc gga aga aag tct ctg acc ctg aac cta atc aca gaa 6402
 Glu Phe Ala Ala Gly Arg Lys Ser Leu Thr Leu Asn Leu Ile Thr Glu
 2090 2095 2100
 65
 atg ggt agg ctc cca acc ttc atg act cag aag gca aga gac gca ctg 6450
 Met Gly Arg Leu Pro Thr Phe Met Thr Gln Lys Ala Arg Asp Ala Leu
 2105 2110 2115
 70
 gac aac tta gca gtg ctg cac acg gct gag gca ggt gga agg gcg tac 6498
 Asp Asn Leu Ala Val Leu His Thr Ala Glu Ala Gly Gly Arg Ala Tyr
 2120 2125 2130
 75
 aac cat gct ctc agt gaa ctg ccg gag acc ctg gag aca ttg ctt tta 6546
 Asn His Ala Leu Ser Glu Leu Pro Glu Thr Leu Glu Thr Leu Leu Leu
 2135 2140 2145 2150
 ctg aca ctt ctg gct aca gtc acg gga ggg atc ttt tta ttc ttg atg 6594
 Leu Thr Leu Leu Ala Thr Val Thr Gly Gly Ile Phe Leu Phe Leu Met
 2155 2160 2165
 agc gca agg ggc ata ggg aag atg acc ctg gga atg tgc tgc ata atc 6642
 Ser Ala Arg Gly Ile Gly Lys Met Thr Leu Gly Met Cys Cys Ile Ile
 2170 2175 2180
 acg gct agc atc ctc cta tgg tac gca caa ata cag cca cac tgg ata 6690

ES 2 554 254 T3

	Thr	Ala	Ser	Ile	Leu	Leu	Trp	Tyr	Ala	Gln	Ile	Gln	Pro	His	Trp	Ile	
			2185					2190					2195				
5	gca	gct	tca	ata	ata	ctg	gag	ttt	ttt	ctc	ata	gtt	ttg	ctt	att	cca	6738
	Ala	Ala	Ser	Ile	Ile	Leu	Glu	Phe	Phe	Leu	Ile	Val	Leu	Leu	Ile	Pro	
			2200				2205					2210					
10	gaa	cct	gaa	aaa	cag	aga	aca	ccc	caa	gac	aac	caa	ctg	acc	tac	gtt	6786
	Glu	Pro	Glu	Lys	Gln	Arg	Thr	Pro	Gln	Asp	Asn	Gln	Leu	Thr	Tyr	Val	
	2215				2220						2225					2230	
15	gtc	ata	gcc	atc	ctc	aca	gtg	gtg	gcc	gca	acc	atg	gca	aac	gag	atg	6834
	Val	Ile	Ala	Ile	Leu	Thr	Val	Val	Ala	Ala	Thr	Met	Ala	Asn	Glu	Met	
					2235					2240					2245		
20	ggt	ttc	cta	gaa	aaa	acg	aag	aaa	gat	ctc	gga	ttg	gga	agc	att	gca	6882
	Gly	Phe	Leu	Glu	Lys	Thr	Lys	Lys	Asp	Leu	Gly	Leu	Gly	Ser	Ile	Ala	
				2250					2255					2260			
25	acc	cag	caa	ccc	gag	agc	aac	atc	ctg	gac	ata	gat	cta	cg	cct	gca	6930
	Thr	Gln	Gln	Pro	Glu	Ser	Asn	Ile	Leu	Asp	Ile	Asp	Leu	Arg	Pro	Ala	
			2265					2270					2275				
30	tca	gca	tgg	acg	ctg	tat	gcc	gtg	gcc	aca	aca	ttt	ggt	aca	cca	atg	6978
	Ser	Ala	Trp	Thr	Leu	Tyr	Ala	Val	Ala	Thr	Thr	Phe	Val	Thr	Pro	Met	
			2280				2285					2290					
35	ttg	aga	cat	agc	att	gaa	aat	tcc	tca	gtg	aat	gtg	tcc	cta	aca	gct	7026
	Leu	Arg	His	Ser	Ile	Glu	Asn	Ser	Ser	Val	Asn	Val	Ser	Leu	Thr	Ala	
	2295				2300						2305					2310	
40	ata	gcc	aac	caa	gcc	aca	gtg	tta	atg	ggt	ctc	ggg	aaa	gga	tgg	cca	7074
	Ile	Ala	Asn	Gln	Ala	Thr	Val	Leu	Met	Gly	Leu	Gly	Lys	Gly	Trp	Pro	
				2315						2320					2325		
45	ttg	tca	aag	atg	gac	atc	gga	ggt	ccc	ctt	ctc	gcc	att	gga	tgc	tac	7122
	Leu	Ser	Lys	Met	Asp	Ile	Gly	Val	Pro	Leu	Leu	Ala	Ile	Gly	Cys	Tyr	
				2330					2335					2340			
50	tca	caa	gtc	aac	ccc	ata	act	ctc	aca	gca	gct	ctt	ttc	tta	ttg	gta	7170
	Ser	Gln	Val	Asn	Pro	Ile	Thr	Leu	Thr	Ala	Ala	Leu	Phe	Leu	Leu	Val	
			2345					2350					2355				
55	gca	cat	tat	gcc	atc	ata	ggg	cca	gga	ctc	caa	gca	aaa	gca	acc	aga	7218
	Ala	His	Tyr	Ala	Ile	Ile	Gly	Pro	Gly	Leu	Gln	Ala	Lys	Ala	Thr	Arg	
			2360				2365					2370					
60	gaa	gct	cag	aaa	aga	gca	gcg	gcg	ggc	atc	atg	aaa	aac	cca	act	gtc	7266
	Glu	Ala	Gln	Lys	Arg	Ala	Ala	Ala	Gly	Ile	Met	Lys	Asn	Pro	Thr	Val	
	2375				2380					2385						2390	
65	gat	gga	ata	aca	gtg	att	gac	cta	gat	cca	ata	cct	tat	gat	cca	aag	7314
	Asp	Gly	Ile	Thr	Val	Ile	Asp	Leu	Asp	Pro	Ile	Pro	Tyr	Asp	Pro	Lys	
					2395				2400					2405			
70	ttt	gaa	aag	cag	ttg	gga	caa	gta	atg	ctc	cta	gtc	ctc	tgc	gtg	act	7362
	Phe	Glu	Lys	Gln	Leu	Gly	Gln	Val	Met	Leu	Leu	Val	Leu	Cys	Val	Thr	
				2410				2415						2420			
75	caa	gta	ttg	atg	atg	agg	act	aca	tgg	gct	ctg	tgt	gag	gct	tta	acc	7410
	Gln	Val	Leu	Met	Met	Arg	Thr	Thr	Trp	Ala	Leu	Cys	Glu	Ala	Leu	Thr	
			2425					2430					2435				
80	tta	gct	acc	ggg	ccc	atc	tcc	aca	ttg	tgg	gaa	gga	aat	cca	ggg	agg	7458
	Leu	Ala	Thr	Gly	Pro	Ile	Ser	Thr	Leu	Trp	Glu	Gly	Asn	Pro	Gly	Arg	
			2440				2445					2450					
85	ttt	tgg	aac	act	acc	att	gcg	gtg	tca	atg	gct	aac	att	ttt	aga	ggg	7506
	Phe	Trp	Asn	Thr	Thr	Ile	Ala	Val	Ser	Met	Ala	Asn	Ile	Phe	Arg	Gly	
	2455				2460						2465					2470	
90	agt	tac	ttg	gcc	gga	gct	gga	ctt	ctc	ttt	tct	att	atg	aag	aac	aca	7554
	Ser	Tyr	Leu	Ala	Gly	Ala	Gly	Leu	Leu	Phe	Ser	Ile	Met	Lys	Asn	Thr	
				2475						2480					2485		

ES 2 554 254 T3

acc aac aca aga agg gga act ggc aac ata gga gag acg ctt gga gag 7602
 Thr Asn Thr Arg Arg Gly Thr Gly Asn Ile Gly Glu Thr Leu Gly Glu
 2490 2495 2500
 5
 aaa tgg aaa agc cga ttg aac gca ttg gga aaa agt gaa ttc cag atc 7650
 Lys Trp Lys Ser Arg Leu Asn Ala Leu Gly Lys Ser Glu Phe Gln Ile
 2505 2510 2515
 10 tac aag aaa agt gga atc cag gaa gtg gat aga acc tta gca aaa gaa 7698
 Tyr Lys Lys Ser Gly Ile Gln Glu Val Asp Arg Thr Leu Ala Lys Glu
 2520 2525 2530
 15 ggc att aaa aga gga gaa acg gac cat cac gct gtg tcg cga ggc tca 7746
 Gly Ile Lys Arg Gly Glu Thr Asp His His Ala Val Ser Arg Gly Ser
 2535 2540 2545 2550
 20 gca aaa ctg aga tgg ttc gtt gag aga aac atg gtc aca cca gaa ggg 7794
 Ala Lys Leu Arg Trp Phe Val Glu Arg Asn Met Val Thr Pro Glu Gly
 2555 2560 2565
 25 aaa gta gtg gac ctc ggt tgt ggc aga gga ggc tgg tca tac tat tgt 7842
 Lys Val Val Asp Leu Gly Cys Gly Arg Gly Gly Trp Ser Tyr Tyr Cys
 2570 2575 2580
 30 gga gga cta aag aat gta aga gaa gtc aaa ggc cta aca aaa gga gga 7890
 Gly Gly Leu Lys Asn Val Arg Glu Val Lys Gly Leu Thr Lys Gly Gly
 2585 2590 2595
 35 cca gga cac gaa gaa ccc atc ccc atg tca aca tat ggg tgg aat cta 7938
 Pro Gly His Glu Glu Pro Ile Pro Met Ser Thr Tyr Gly Trp Asn Leu
 2600 2605 2610
 40 gtg cgt ctt caa agt gga gtt gac gtt ttc ttc atc ccg cca gaa aag 7986
 Val Arg Leu Gln Ser Gly Val Asp Val Phe Phe Ile Pro Pro Glu Lys
 2615 2620 2625 2630
 45 tgt gac aca tta ttg tgt gac ata ggg gag tca tca cca aat ccc aca 8034
 Cys Asp Thr Leu Leu Cys Asp Ile Gly Glu Ser Ser Pro Asn Pro Thr
 2635 2640 2645
 50 gtg gaa gca gga cga aca ctc aga gtc ctt aac tta gta gaa aat tgg 8082
 Val Glu Ala Gly Arg Thr Leu Arg Val Leu Asn Leu Val Glu Asn Trp
 2650 2655 2660
 55 ttg aac aac aac act caa ttt tgc ata aag gtt ctc aac cca tat atg 8130
 Leu Asn Asn Asn Thr Gln Phe Cys Ile Lys Val Leu Asn Pro Tyr Met
 2665 2670 2675
 60 ccc tca gtc ata gaa aaa atg gaa gca cta caa agg aaa tat gga gga 8178
 Pro Ser Val Ile Glu Lys Met Glu Ala Leu Gln Arg Lys Tyr Gly Gly
 2680 2685 2690
 65 gcc tta gtg agg aat cca ctc tca cga aac tcc aca cat gag atg tac 8226
 Ala Leu Val Arg Asn Pro Leu Ser Arg Asn Ser Thr His Glu Met Tyr
 2695 2700 2705 2710
 70 tgg gta tcc aat gct tcc ggg aac ata gtg tca tca gtg aac atg att 8274
 Trp Val Ser Asn Ala Ser Gly Asn Ile Val Ser Ser Val Asn Met Ile
 2715 2720 2725
 75 tca agg atg ttg atc aac aga ttt aca atg aga tac aag aaa gcc act 8322
 Ser Arg Met Leu Ile Asn Arg Phe Thr Met Arg Tyr Lys Lys Ala Thr
 2730 2735 2740
 80 tac gag ccg gat gtt gac ctc gga agc gga acc cggt aac atc ggg att 8370
 Tyr Glu Pro Asp Val Asp Leu Gly Ser Gly Thr Arg Asn Ile Gly Ile
 2745 2750 2755
 85 gaa agt gag ata cca aac cta gat ata att ggg aaa aga ata gaa aaa 8418
 Glu Ser Glu Ile Pro Asn Leu Asp Ile Ile Gly Lys Arg Ile Glu Lys
 2760 2765 2770
 90 ata aag caa gag cat gaa aca tca tgg cac tat gac caa gac cac cca 8466

ES 2 554 254 T3

	Ile	Lys	Gln	Glu	His	Glu	Thr	Ser	Trp	His	Tyr	Asp	Gln	Asp	His	Pro	
	2775					2780					2785					2790	
5	tac	aaa	acg	tgg	gca	tac	cat	ggt	agc	tat	gaa	aca	aaa	cag	act	gga	8514
	Tyr	Lys	Thr	Trp	Ala	Tyr	His	Gly	Ser	Tyr	Glu	Thr	Lys	Gln	Thr	Gly	
					2795					2800					2805		
10	tca	gca	tca	tcc	atg	gtc	aac	gga	gtg	gtc	agg	ctg	ctg	aca	aaa	cct	8562
	Ser	Ala	Ser	Ser	Met	Val	Asn	Gly	Val	Val	Arg	Leu	Leu	Thr	Lys	Pro	
				2810					2815					2820			
15	tgg	gac	gtc	gtc	ccc	atg	gtg	aca	cag	atg	gca	atg	aca	gac	acg	act	8610
	Trp	Asp	Val	Val	Pro	Met	Val	Thr	Gln	Met	Ala	Met	Thr	Asp	Thr	Thr	
			2825					2830					2835				
20	cca	ttt	gga	caa	cag	cgc	gtt	ttt	aaa	gag	aaa	gtg	gac	acg	aga	acc	8658
	Pro	Phe	Gly	Gln	Gln	Arg	Val	Phe	Lys	Glu	Lys	Val	Asp	Thr	Arg	Thr	
		2840					2845					2850					
25	caa	gaa	ccg	aaa	gaa	ggc	acg	aag	aaa	cta	atg	aaa	ata	aca	gca	gag	8706
	Gln	Glu	Pro	Lys	Glu	Gly	Thr	Lys	Lys	Leu	Met	Lys	Ile	Thr	Ala	Glu	
						2860					2865					2870	
30	tgg	ctt	tgg	aaa	gaa	tta	ggg	aag	aaa	aag	aca	ccc	agg	atg	tgc	acc	8754
	Trp	Leu	Trp	Lys	Glu	Leu	Gly	Lys	Lys	Lys	Thr	Pro	Arg	Met	Cys	Thr	
					2875					2880					2885		
35	aga	gaa	gaa	ttc	aca	aga	aag	gtg	aga	agc	aat	gca	gcc	ttg	ggg	gcc	8802
	Arg	Glu	Glu	Phe	Thr	Arg	Lys	Val	Arg	Ser	Asn	Ala	Ala	Leu	Gly	Ala	
				2890					2895					2900			
40	ata	ttc	act	gat	gag	aac	aag	tgg	aag	tcg	gca	cg	gag	gct	g	gaa	8850
	Ile	Phe	Thr	Asp	Glu	Asn	Lys	Trp	Lys	Ser	Ala	Arg	Glu	Ala	Val	Glu	
			2905					2910					2915				
45	gat	agt	agg	ttt	tgg	gag	ctg	g	gac	aag	gaa	agg	aat	ctc	cat	ctt	8898
	Asp	Ser	Arg	Phe	Trp	Glu	Leu	Val	Asp	Lys	Glu	Arg	Asn	Leu	His	Leu	
			2920				2925					2930					
50	gaa	gga	aag	tgt	gaa	aca	tgt	gtg	tac	aac	atg	atg	gga	aaa	aga	gag	8946
	Glu	Gly	Lys	Cys	Glu	Thr	Cys	Val	Tyr	Asn	Met	Met	Gly	Lys	Arg	Glu	
						2940					2945					2950	
55	aag	aag	cta	ggg	gaa	ttc	ggc	aag	gca	aaa	ggc	agc	aga	gcc	ata	tgg	8994
	Lys	Lys	Leu	Gly	Glu	Phe	Gly	Lys	Ala	Lys	Gly	Ser	Arg	Ala	Ile	Trp	
					2955					2960					2965		
60	tac	atg	tgg	ctt	gga	gca	cg	ttc	tta	gag	ttt	gaa	gcc	cta	gga	ttc	9042
	Tyr	Met	Trp	Leu	Gly	Ala	Arg	Phe	Leu	Glu	Phe	Glu	Ala	Leu	Gly	Phe	
				2970					2975					2980			
65	tta	aat	gaa	gat	cac	tgg	ttc	tcc	aga	gag	aac	tcc	ctg	agt	gga	gtg	9090
	Leu	Asn	Glu	Asp	His	Trp	Phe	Ser	Arg	Glu	Asn	Ser	Leu	Ser	Gly	Val	
			2985				2990						2995				
70	gaa	gga	gaa	ggg	ctg	cac	aag	cta	ggt	tac	att	cta	aga	gac	gtg	agc	9138
	Glu	Gly	Glu	Gly	Leu	His	Lys	Leu	Gly	Tyr	Ile	Leu	Arg	Asp	Val	Ser	
			3000				3005					3010					
75	aag	aaa	gag	gga	gga	gca	atg	tat	gcc	gat	gac	acc	gca	gga	tgg	gat	9186
	Lys	Lys	Glu	Gly	Gly	Ala	Met	Tyr	Ala	Asp	Asp	Thr	Ala	Gly	Trp	Asp	
						3020					3025					3030	
80	aca	aga	atc	aca	cta	gaa	gac	cta	aaa	aat	gaa	gaa	atg	gta	aca	aac	9234
	Thr	Arg	Ile	Thr	Leu	Glu	Asp	Leu	Lys	Asn	Glu	Glu	Met	Val	Thr	Asn	
					3035					3040				3045			
85	cac	atg	gaa	gga	gaa	cac	aag	aaa	cta	gcc	gag	gcc	att	ttc	aaa	cta	9282
	His	Met	Glu	Gly	Glu	His	Lys	Lys	Leu	Ala	Glu	Ala	Ile	Phe	Lys	Leu	
				3050					3055					3060			
90	acg	tac	caa	aac	aag	gtg	gtg	cg	gtg	caa	aga	cca	aca	cca	aga	ggc	9330
	Thr	Tyr	Gln	Asn	Lys	Val	Val	Arg	Val	Gln	Arg	Pro	Thr	Pro	Arg	Gly	
			3065					3070					3075				
95	aca	gta	atg	gac	atc	ata	tcg	aga	aga	gac	caa	aga	ggt	agt	gga	caa	9378

ES 2 554 254 T3

	Thr	Val	Met	Asp	Ile	Ile	Ser	Arg	Arg	Asp	Gln	Arg	Gly	Ser	Gly	Gln	
		3080					3085					3090					
5	ggt	ggt	acc	tat	gga	ctc	aat	act	ttc	acc	aat	atg	gaa	gcc	caa	cta	9426
	Val	Gly	Thr	Tyr	Gly	Leu	Asn	Thr	Phe	Thr	Asn	Met	Glu	Ala	Gln	Leu	
	3095				3100					3105						3110	
10	atc	aga	cag	atg	gag	gga	gaa	gga	gtc	ttt	aaa	agc	att	cag	cac	cta	9474
	Ile	Arg	Gln	Met	Glu	Gly	Glu	Gly	Val	Phe	Lys	Ser	Ile	Gln	His	Leu	
					3115					3120					3125		
15	aca	atc	aca	gaa	gaa	atc	gct	gtg	caa	aac	tgg	tta	gca	aga	gtg	ggg	9522
	Thr	Ile	Thr	Glu	Glu	Ile	Ala	Val	Gln	Asn	Trp	Leu	Ala	Arg	Val	Gly	
				3130					3135					3140			
20	cgc	gaa	agg	tta	tca	aga	atg	gcc	atc	agt	gga	gat	gat	tgt	gtt	gtg	9570
	Arg	Glu	Arg	Leu	Ser	Arg	Met	Ala	Ile	Ser	Gly	Asp	Asp	Cys	Val	Val	
			3145					3150					3155				
25	aaa	cct	tta	gat	gac	agg	ttc	gca	agc	gct	tta	aca	gct	cta	aat	gac	9618
	Lys	Pro	Leu	Asp	Asp	Arg	Phe	Ala	Ser	Ala	Leu	Thr	Ala	Leu	Asn	Asp	
		3160					3165					3170					
30	atg	gga	aag	att	agg	aaa	gac	ata	caa	caa	tgg	gaa	cct	tca	aga	gga	9666
	Met	Gly	Lys	Ile	Arg	Lys	Asp	Ile	Gln	Gln	Trp	Glu	Pro	Ser	Arg	Gly	
	3175				3180						3185					3190	
35	tgg	aat	gat	tgg	aca	caa	gtg	ccc	ttc	tgt	tca	cac	cat	ttc	cat	gag	9714
	Trp	Asn	Asp	Trp	Thr	Gln	Val	Pro	Phe	Cys	Ser	His	His	Phe	His	Glu	
					3195					3200					3205		
40	tta	atc	atg	aaa	gac	ggt	cgc	gta	ctc	gtt	ggt	cca	tgt	aga	aac	caa	9762
	Leu	Ile	Met	Lys	Asp	Gly	Arg	Val	Leu	Val	Val	Pro	Cys	Arg	Asn	Gln	
				3210					3215					3220			
45	gat	gaa	ctg	att	ggc	aga	gcc	cga	atc	tcc	caa	gga	gca	ggg	tgg	tct	9810
	Asp	Glu	Leu	Ile	Gly	Arg	Ala	Arg	Ile	Ser	Gln	Gly	Ala	Gly	Trp	Ser	
			3225					3230					3235				
50	ttg	cgg	gag	acg	gcc	tgt	ttg	ggg	aag	tct	tac	gcc	caa	atg	tgg	agc	9858
	Leu	Arg	Glu	Thr	Ala	Cys	Leu	Gly	Lys	Ser	Tyr	Ala	Gln	Met	Trp	Ser	
		3240					3245					3250					
55	ttg	atg	tac	ttc	cac	aga	cgc	gac	ctc	agg	ctg	gcg	gca	aat	gct	att	9906
	Leu	Met	Tyr	Phe	His	Arg	Arg	Asp	Leu	Arg	Leu	Ala	Ala	Asn	Ala	Ile	
		3255			3260					3265					3270		
60	tgc	tcg	gca	gta	cca	tca	cat	tgg	ggt	cca	aca	agt	cga	aca	acc	tgg	9954
	Cys	Ser	Ala	Val	Pro	Ser	His	Trp	Val	Pro	Thr	Ser	Arg	Thr	Thr	Trp	
				3275					3280						3285		
65	tcc	ata	cat	gct	aaa	cat	gaa	tgg	atg	aca	acg	gaa	gac	atg	ctg	aca	10002
	Ser	Ile	His	Ala	Lys	His	Glu	Trp	Met	Thr	Thr	Glu	Asp	Met	Leu	Thr	
				3290					3295					3300			
70	gtc	tgg	aac	agg	gtg	tgg	att	caa	gaa	aac	cca	tgg	atg	gaa	gac	aaa	10050
	Val	Trp	Asn	Arg	Val	Trp	Ile	Gln	Glu	Asn	Pro	Trp	Met	Glu	Asp	Lys	
			3305					3310					3315				
75	act	cca	gtg	gaa	tca	tgg	gag	gaa	atc	cca	tac	ttg	ggg	aaa	aga	gaa	10098
	Thr	Pro	Val	Glu	Ser	Trp	Glu	Glu	Ile	Pro	Tyr	Leu	Gly	Lys	Arg	Glu	
		3320					3325					3330					
80	gac	caa	tgg	tgc	ggc	tca	ttg	att	ggg	tta	aca	agc	agg	gcc	acc	tgg	10146
	Asp	Gln	Trp	Cys	Gly	Ser	Leu	Ile	Gly	Leu	Thr	Ser	Arg	Ala	Thr	Trp	
				3335		3340					3345				3350		
85	gca	aag	aac	atc	caa	gca	gca	ata	aat	caa	ggt	aga	tcc	ctt	ata	ggc	10194
	Ala	Lys	Asn	Ile	Gln	Ala	Ala	Ile	Asn	Gln	Val	Arg	Ser	Leu	Ile	Gly	
				3355					3360						3365		
90	aat	gaa	gaa	tac	aca	gat	tac	atg	cca	tcc	atg	aaa	aga	ttc	aga	aga	10242
	Asn	Glu	Glu	Tyr	Thr	Asp	Tyr	Met	Pro	Ser	Met	Lys	Arg	Phe	Arg	Arg	
				3370				3375						3380			

ES 2 554 254 T3

gaa gag gaa gaa gca gga gtt ctg tgg tag aaagcaaac taacatgaaa 10292
 Glu Glu Glu Glu Ala Gly Val Leu Trp *
 3385 3390

5 caaggctaga agtcaggtcg gattaagcca tagtacggaa aaaactatgc tacctgtgag 10352
 ccccgctcaa ggacgttaaa agaagtcagg ccatcataaa tgccatagct tgagtaaact 10412
 atgcagcctg tagctccacc tgagaagggtg taaaaaatcc gggaggccac aaaccatgga 10472
 agctgtacgc atggcgtagt ggactagcgg ttagaggaga cccctcctt acaaatcgca 10532
 10 gcaacaatgg gggccaagg cgagatgaag ctgtagtctc gctggaagga ctagaggta 10592
 gaggagacc cccgaaaca aaaaacagca tattgacgct gggaaagacc agagatcctg 10652
 ctgtctctc agcatcattc caggcacaga acgccagaaa atggaatggt gctggtgaa 10712
 caacagttc t 10723

15 <210> SEQ ID NO: 28
 <211> LONGITUD: 3391
 <212> TIPO: PRT
 <213> ORGANISMO: Secuencia artificial

20 <220> CARACTERÍSTICA:
 <223> OTRA INFORMACIÓN: Descripción de la secuencia artificial:/Nota = construcción sintética

<400> SECUENCIA 28

Met Asn Asn Gln Arg Lys Lys Ala Lys Asn Thr Pro Phe Asn Met Leu
 25 1 5 10 15
 Lys Arg Glu Arg Asn Arg Val Ser Thr Val Gln Gln Leu Thr Lys Arg
 20 25 30
 Phe Ser Leu Gly Met Leu Gln Gly Arg Gly Pro Leu Lys Leu Phe Met
 35 35 40 45
 Ala Leu Val Ala Phe Leu Arg Phe Leu Thr Ile Pro Pro Thr Ala Gly
 50 55 60
 Ile Leu Lys Arg Trp Gly Thr Ile Lys Lys Ser Lys Ala Ile Asn Val
 65 70 75 80
 Leu Arg Gly Phe Arg Lys Glu Ile Gly Arg Met Leu Asn Ile Leu Asn
 85 90 95
 35 Arg Arg Arg Arg Ser Ala Gly Met Ile Ile Met Leu Ile Pro Thr Val
 100 105 110
 Met Ala Phe His Leu Thr Thr Arg Gly Gly Glu Pro His Met Ile Val
 115 120 125
 40 Ser Lys Gln Glu Arg Gly Lys Ser Leu Leu Phe Lys Thr Ser Ala Gly
 130 135 140
 Val Asn Met Cys Thr Leu Ile Ala Met Asp Leu Gly Glu Leu Cys Glu
 145 150 155 160
 Asp Thr Met Thr Tyr Lys Cys Pro Arg Ile Thr Glu Ala Glu Pro Asp
 165 170 175
 45 Asp Val Asp Cys Trp Cys Asn Ala Thr Asp Thr Trp Val Thr Tyr Gly
 180 185 190
 Thr Cys Ser Gln Thr Gly Glu His Arg Arg Asp Lys Arg Ser Val Ala
 195 200 205
 50 Leu Ala Pro His Val Gly Leu Gly Leu Glu Thr Arg Ala Glu Thr Trp
 210 215 220
 Met Ser Ser Glu Gly Ala Trp Lys Gln Ile Gln Lys Val Glu Thr Trp
 225 230 235 240
 Ala Leu Arg His Pro Gly Phe Thr Val Ile Ala Leu Phe Leu Ala His
 245 250 255
 55 Ala Ile Gly Thr Ser Ile Thr Gln Lys Gly Ile Ile Phe Ile Leu Leu
 260 265 270
 Met Leu Val Thr Pro Ser Met Ala Met Arg Cys Val Gly Ile Gly Asn
 275 280 285
 60 Arg Asp Phe Val Glu Gly Leu Ser Gly Ala Thr Trp Val Asp Val Val
 290 295 300
 Leu Glu His Gly Ser Cys Val Thr Thr Met Ala Lys Asn Lys Pro Thr
 305 310 315 320
 65 Leu Asp Ile Glu Leu Leu Lys Thr Glu Val Thr Asn Pro Ala Val Leu
 325 330 335
 Arg Lys Leu Cys Ile Glu Ala Lys Ile Ser Asn Thr Thr Thr Asp Ser
 340 345 350
 Arg Cys Pro Thr Gln Gly Glu Ala Thr Leu Val Glu Glu Gln Asp Ala
 355 360 365
 70 Asn Phe Val Cys Arg Arg Thr Phe Val Asp Arg Gly Trp Gly Asn Gly
 370 375 380
 Cys Gly Leu Phe Gly Lys Gly Ser Leu Ile Thr Cys Ala Lys Phe Lys
 385 390 395 400
 Cys Val Thr Lys Leu Glu Gly Lys Ile Val Gln Tyr Glu Asn Leu Lys

ES 2 554 254 T3

				405					410				415			
	Tyr	Ser	Val	Ile	Val	Thr	Val	His	Thr	Gly	Asp	Gln	His	Gln	Val	Gly
				420					425				430			
5	Asn	Glu	Thr	Thr	Glu	His	Gly	Thr	Thr	Ala	Thr	Ile	Thr	Pro	Gln	Ala
			435					440					445			
	Pro	Thr	Ser	Glu	Ile	Gln	Leu	Thr	Asp	Tyr	Gly	Thr	Leu	Thr	Leu	Asp
		450					455					460				
10	Cys	Ser	Pro	Arg	Thr	Gly	Leu	Asp	Phe	Asn	Glu	Met	Val	Leu	Leu	Thr
	465				470						475					480
	Met	Lys	Glu	Arg	Ser	Trp	Leu	Val	His	Lys	Gln	Trp	Phe	Leu	Asp	Leu
				485					490						495	
	Pro	Leu	Pro	Trp	Thr	Ser	Gly	Ala	Ser	Thr	Ser	Gln	Glu	Thr	Trp	Asn
				500					505					510		
15	Arg	Gln	Asp	Leu	Leu	Val	Thr	Phe	Lys	Thr	Ala	His	Ala	Lys	Lys	Gln
			515					520					525			
	Glu	Val	Val	Val	Leu	Gly	Ser	Gln	Glu	Gly	Ala	Met	His	Thr	Ala	Leu
		530					535					540				
	Thr	Gly	Ala	Thr	Glu	Ile	Gln	Thr	Ser	Gly	Thr	Thr	Thr	Ile	Phe	Ala
		545			550						555					560
20	Gly	His	Leu	Lys	Cys	Arg	Leu	Lys	Met	Asp	Lys	Leu	Thr	Leu	Lys	Gly
				565						570					575	
	Met	Ser	Tyr	Val	Met	Cys	Thr	Gly	Ser	Phe	Lys	Leu	Glu	Lys	Glu	Val
				580					585					590		
25	Ala	Glu	Thr	Gln	His	Gly	Thr	Val	Leu	Val	Gln	Val	Lys	Tyr	Glu	Gly
			595					600					605			
	Thr	Asp	Ala	Pro	Cys	Lys	Ile	Pro	Phe	Ser	Thr	Gln	Asp	Glu	Lys	Gly
		610					615					620				
30	Ala	Thr	Gln	Asn	Gly	Arg	Leu	Ile	Thr	Ala	Asn	Pro	Ile	Val	Thr	Asp
				625		630					635					640
	Lys	Glu	Lys	Pro	Val	Asn	Ile	Glu	Ala	Glu	Pro	Pro	Phe	Gly	Glu	Ser
				645						650					655	
	Tyr	Ile	Val	Val	Gly	Ala	Gly	Glu	Lys	Ala	Leu	Lys	Leu	Ser	Trp	Phe
				660					665					670		
35	Lys	Lys	Gly	Ser	Ser	Ile	Gly	Lys	Met	Phe	Glu	Ala	Thr	Ala	Arg	Gly
			675					680					685			
	Ala	Arg	Arg	Met	Ala	Ile	Leu	Gly	Asp	Thr	Ala	Trp	Asp	Phe	Gly	Ser
		690					695					700				
	Ile	Gly	Gly	Val	Phe	Thr	Ser	Met	Gly	Lys	Leu	Val	His	Gln	Val	Phe
		705			710						715					720
40	Gly	Thr	Ala	Tyr	Gly	Val	Leu	Phe	Ser	Gly	Val	Ser	Trp	Thr	Met	Lys
				725						730					735	
	Ile	Gly	Ile	Gly	Ile	Leu	Leu	Thr	Trp	Leu	Gly	Leu	Asn	Ser	Arg	Asn
				740					745					750		
45	Thr	Ser	Leu	Ser	Met	Met	Cys	Ile	Ala	Ala	Gly	Ile	Val	Thr	Leu	Tyr
			755					760					765			
	Leu	Gly	Val	Met	Val	Gln	Ala	Asp	Ser	Gly	Cys	Val	Val	Ser	Trp	Lys
		770					775					780				
50	Asn	Lys	Glu	Leu	Lys	Cys	Gly	Ser	Gly	Ile	Phe	Ile	Thr	Asp	Asn	Val
		785				790					795					800
	His	Thr	Trp	Thr	Glu	Gln	Tyr	Lys	Phe	Gln	Pro	Glu	Ser	Pro	Ser	Lys
				805						810					815	
	Leu	Ala	Ser	Ala	Ile	Gln	Lys	Ala	His	Glu	Glu	Asp	Ile	Cys	Gly	Ile
				820					825					830		
55	Arg	Ser	Val	Thr	Arg	Leu	Glu	Asn	Leu	Met	Trp	Lys	Gln	Ile	Thr	Pro
			835					840						845		
	Glu	Leu	Asn	His	Ile	Leu	Ser	Glu	Asn	Glu	Val	Lys	Leu	Thr	Ile	Met
		850					855					860				
60	Thr	Gly	Asp	Ile	Lys	Gly	Ile	Met	Gln	Ala	Gly	Lys	Arg	Ser	Leu	Arg
		865				870					875					880
	Pro	Gln	Pro	Thr	Glu	Leu	Lys	Tyr	Ser	Trp	Lys	Thr	Trp	Gly	Lys	Ala
				885						890					895	
	Lys	Met	Leu	Ser	Thr	Glu	Ser	His	Asn	Gln	Thr	Phe	Leu	Ile	Asp	Gly
				900					905					910		
65	Pro	Glu	Thr	Ala	Glu	Cys	Pro	Asn	Thr	Asn	Arg	Ala	Trp	Asn	Ser	Leu
			915					920					925			
	Glu	Val	Glu	Asp	Tyr	Gly	Phe	Gly	Val	Phe	Thr	Thr	Asn	Ile	Trp	Leu
		930					935					940				
70	Lys	Leu	Lys	Glu	Lys	Gln	Asp	Val	Phe	Cys	Asp	Ser	Lys	Leu	Met	Ser
		945				950					955					960
	Ala	Ala	Ile	Lys	Asp	Asn	Arg	Ala	Val	His	Ala	Asp	Met	Gly	Tyr	Trp
				965						970					975	
	Ile	Glu	Ser	Ala	Leu	Asn	Asp	Thr	Trp	Lys	Ile	Glu	Lys	Ala	Ser	Phe
				980					985					990		
75	Ile	Glu	Val	Lys	Asn	Cys	His	Trp	Pro	Lys	Ser	His	Thr	Leu	Trp	Ser
			995					1000						1005		

ES 2 554 254 T3

Asn Gly Val Leu Glu Ser Glu Met Ile Ile Pro Lys Asn Leu Ala Gly
 1010 1015 1020
 Pro Val Ser Gln His Asn Tyr Arg Pro Gly Tyr His Thr Gln Ile Thr
 1025 1030 1035 1040
 5 Gly Pro Trp His Leu Gly Lys Leu Glu Met Asp Phe Asp Phe Cys Asp
 1045 1050 1055
 Gly Thr Thr Val Val Thr Glu Asp Cys Gly Asn Arg Gly Pro Ser
 1060 1065 1070
 10 Leu Arg Thr Thr Thr Ala Ser Gly Lys Leu Ile Thr Glu Trp Cys Cys
 1075 1080 1085
 Arg Ser Cys Thr Leu Pro Pro Leu Arg Tyr Arg Gly Glu Asp Gly Cys
 1090 1095 1100
 Trp Tyr Gly Met Glu Ile Arg Pro Leu Lys Glu Lys Glu Glu Asn Leu
 1105 1110 1115 1120
 15 Val Asn Ser Leu Val Thr Ala Gly His Gly Gln Val Asp Asn Phe Ser
 1125 1130 1135
 Leu Gly Val Leu Gly Met Ala Leu Phe Leu Glu Glu Met Leu Arg Thr
 1140 1145 1150
 20 Arg Val Gly Thr Lys His Ala Ile Leu Leu Val Ala Val Ser Phe Val
 1155 1160 1165
 Thr Leu Ile Thr Gly Asn Met Ser Phe Arg Asp Leu Gly Arg Val Met
 1170 1175 1180
 Val Met Val Gly Ala Thr Met Thr Asp Asp Ile Gly Met Gly Val Thr
 1185 1190 1195 1200
 25 Tyr Leu Ala Leu Leu Ala Ala Phe Lys Val Arg Pro Thr Phe Ala Ala
 1205 1210 1215
 Gly Leu Leu Leu Arg Lys Leu Thr Ser Lys Glu Leu Met Met Thr Thr
 1220 1225 1230
 30 Ile Gly Ile Val Leu Leu Ser Gln Ser Thr Ile Pro Glu Thr Ile Leu
 1235 1240 1245
 Glu Leu Thr Asp Ala Leu Ala Leu Gly Met Met Val Leu Lys Met Val
 1250 1255 1260
 35 Arg Asn Met Glu Lys Tyr Gln Leu Ala Val Thr Ile Met Ala Ile Leu
 1265 1270 1275 1280
 Cys Val Pro Asn Ala Val Ile Leu Gln Asn Ala Trp Lys Val Ser Cys
 1285 1290 1295
 Thr Ile Leu Ala Val Val Ser Val Ser Pro Leu Phe Leu Thr Ser Ser
 1300 1305 1310
 40 Gln Gln Lys Thr Asp Trp Ile Pro Leu Ala Leu Thr Ile Lys Gly Leu
 1315 1320 1325
 Asn Pro Thr Ala Ile Phe Leu Thr Thr Leu Ser Arg Thr Ser Lys Lys
 1330 1335 1340
 45 Arg Ser Trp Pro Leu Asn Glu Ala Ile Met Ala Val Gly Met Val Ser
 1345 1350 1355 1360
 Ile Leu Ala Ser Ser Leu Leu Lys Asn Asp Ile Pro Met Thr Gly Pro
 1365 1370 1375
 Leu Val Ala Gly Gly Leu Leu Thr Val Cys Tyr Val Leu Thr Gly Arg
 1380 1385 1390
 50 Ser Ala Asp Leu Glu Leu Glu Arg Ala Ala Asp Val Lys Trp Glu Asp
 1395 1400 1405
 Gln Ala Glu Ile Ser Gly Ser Ser Pro Ile Leu Ser Ile Thr Ile Ser
 1410 1415 1420
 55 Glu Asp Gly Ser Met Ser Ile Lys Asn Glu Glu Glu Glu Gln Thr Leu
 1425 1430 1435 1440
 Thr Ile Leu Ile Arg Thr Gly Leu Leu Val Ile Ser Gly Leu Phe Pro
 1445 1450 1455
 Val Ser Ile Pro Ile Thr Ala Ala Ala Trp Tyr Leu Trp Glu Val Lys
 1460 1465 1470
 60 Lys Gln Arg Ala Gly Val Leu Trp Asp Val Pro Ser Pro Pro Pro Met
 1475 1480 1485
 Gly Lys Ala Glu Leu Glu Asp Gly Ala Tyr Arg Ile Lys Gln Lys Gly
 1490 1495 1500
 Ile Leu Gly Tyr Ser Gln Ile Gly Ala Gly Val Tyr Lys Glu Gly Thr
 1505 1510 1515 1520
 65 Phe His Thr Met Trp His Val Thr Arg Gly Ala Val Leu Met His Lys
 1525 1530 1535
 Gly Lys Arg Ile Glu Pro Ser Trp Ala Asp Val Lys Lys Asp Leu Ile
 1540 1545 1550
 70 Ser Tyr Gly Gly Gly Trp Lys Leu Glu Gly Glu Trp Lys Glu Gly Glu
 1555 1560 1565
 Glu Val Gln Val Leu Ala Leu Glu Pro Gly Lys Asn Pro Arg Ala Val
 1570 1575 1580
 75 Gln Thr Lys Pro Gly Leu Phe Lys Thr Asn Ala Gly Thr Ile Gly Ala
 1585 1590 1595 1600
 Val Ser Leu Asp Phe Ser Pro Gly Thr Ser Gly Ser Pro Ile Ile Asp

ES 2 554 254 T3

					1605					1610				1615		
	Lys	Lys	Gly	Lys	Val	Val	Gly	Leu	Tyr	Gly	Asn	Gly	Val	Val	Thr	Arg
				1620					1625					1630		
5	Ser	Gly	Ala	Tyr	Val	Ser	Ala	Ile	Ala	Gln	Thr	Glu	Lys	Ser	Ile	Glu
			1635					1640					1645			
	Asp	Asn	Pro	Glu	Ile	Glu	Asp	Asp	Ile	Phe	Arg	Lys	Arg	Arg	Leu	Thr
		1650					1655					1660				
10	Ile	Met	Asp	Leu	His	Pro	Gly	Ala	Gly	Lys	Thr	Lys	Arg	Tyr	Leu	Pro
		1665				1670					1675					1680
	Ala	Ile	Val	Arg	Glu	Ala	Ile	Lys	Arg	Gly	Leu	Arg	Thr	Leu	Ile	Leu
					1685					1690					1695	
	Ala	Pro	Thr	Arg	Val	Val	Ala	Ala	Glu	Met	Glu	Glu	Ala	Leu	Arg	Gly
			1700						1705					1710		
15	Leu	Pro	Ile	Arg	Tyr	Gln	Thr	Pro	Ala	Ile	Arg	Ala	Val	His	Thr	Gly
			1715					1720					1725			
	Arg	Glu	Ile	Val	Asp	Leu	Met	Cys	His	Ala	Thr	Phe	Thr	Met	Arg	Leu
		1730					1735					1740				
20	Leu	Ser	Pro	Val	Arg	Val	Pro	Asn	Tyr	Asn	Leu	Ile	Ile	Met	Asp	Glu
		1745				1750					1755					1760
	Ala	His	Phe	Thr	Asp	Pro	Ala	Ser	Ile	Ala	Ala	Arg	Gly	Tyr	Ile	Ser
					1765					1770					1775	
	Thr	Arg	Val	Glu	Met	Gly	Glu	Ala	Ala	Gly	Ile	Phe	Met	Thr	Ala	Thr
			1780						1785					1790		
25	Pro	Pro	Gly	Ser	Arg	Asp	Pro	Phe	Pro	Gln	Ser	Asn	Ala	Pro	Ile	Ile
			1795					1800					1805			
	Asp	Glu	Arg	Glu	Ile	Pro	Glu	Arg	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	His	Glu	
		1810					1815					1820				
30	Trp	Val	Thr	Asp	Phe	Lys	Gly	Lys	Thr	Val	Trp	Phe	Val	Pro	Ser	Ile
					1830						1835					1840
	Lys	Ala	Gly	Asn	Asp	Ile	Ala	Ala	Cys	Leu	Arg	Lys	Asn	Gly	Lys	Lys
					1845					1850					1855	
	Val	Ile	Gln	Leu	Ser	Arg	Lys	Thr	Phe	Asp	Ser	Glu	Tyr	Val	Lys	Thr
				1860					1865					1870		
35	Arg	Thr	Asn	Asp	Trp	Asp	Phe	Val	Val	Thr	Thr	Asp	Ile	Ser	Glu	Met
			1875				1880						1885			
	Gly	Ala	Asn	Phe	Lys	Ala	Glu	Arg	Val	Ile	Asp	Pro	Arg	Arg	Cys	Met
		1890					1895					1900				
40	Lys	Pro	Val	Ile	Leu	Thr	Asp	Gly	Glu	Glu	Arg	Val	Ile	Leu	Ala	Gly
					1910						1915					1920
	Pro	Met	Pro	Val	Thr	His	Ser	Ser	Ala	Ala	Gln	Arg	Arg	Gly	Arg	Ile
					1925						1930				1935	
	Gly	Arg	Asn	Pro	Lys	Asn	Glu	Asn	Asp	Gln	Tyr	Ile	Tyr	Met	Gly	Glu
			1940						1945					1950		
45	Pro	Leu	Glu	Asn	Asp	Glu	Asp	Cys	Ala	His	Trp	Lys	Glu	Ala	Lys	Met
			1955					1960					1965			
	Leu	Leu	Asp	Asn	Ile	Asn	Thr	Pro	Glu	Gly	Ile	Ile	Pro	Ser	Met	Phe
			1970				1975						1980			
50	Glu	Pro	Glu	Arg	Glu	Lys	Val	Asp	Ala	Ile	Asp	Gly	Glu	Tyr	Arg	Leu
					1990						1995					2000
	Arg	Gly	Glu	Ala	Arg	Lys	Thr	Phe	Val	Asp	Leu	Met	Arg	Arg	Gly	Asp
					2005					2010					2015	
	Leu	Pro	Val	Trp	Leu	Ala	Tyr	Arg	Val	Ala	Ala	Glu	Gly	Ile	Asn	Tyr
			2020						2025					2030		
55	Ala	Asp	Arg	Arg	Trp	Cys	Phe	Asp	Gly	Val	Lys	Asn	Asn	Gln	Ile	Leu
			2035					2040					2045			
	Glu	Glu	Asn	Val	Glu	Val	Glu	Ile	Trp	Thr	Lys	Glu	Gly	Glu	Arg	Lys
			2050				2055						2060			
60	Lys	Leu	Lys	Pro	Arg	Trp	Leu	Asp	Ala	Arg	Ile	Tyr	Ser	Asp	Pro	Leu
						2070					2075					2080
	Ala	Leu	Lys	Glu	Phe	Lys	Glu	Phe	Ala	Ala	Gly	Arg	Lys	Ser	Leu	Thr
					2085					2090					2095	
65	Leu	Asn	Leu	Ile	Thr	Glu	Met	Gly	Arg	Leu	Pro	Thr	Phe	Met	Thr	Gln
					2100				2105					2110		
	Lys	Ala	Arg	Asp	Ala	Leu	Asp	Asn	Leu	Ala	Val	Leu	His	Thr	Ala	Glu
			2115					2120					2125			
	Ala	Gly	Gly	Arg	Ala	Tyr	Asn	His	Ala	Leu	Ser	Glu	Leu	Pro	Glu	Thr
			2130				2135					2140				
70	Leu	Glu	Thr	Leu	Leu	Leu	Leu	Thr	Leu	Leu	Ala	Thr	Val	Thr	Gly	Gly
					2150						2155					2160
	Ile	Phe	Leu	Phe	Leu	Met	Ser	Ala	Arg	Gly	Ile	Gly	Lys	Met	Thr	Leu
					2165					2170					2175	
	Gly	Met	Cys	Cys	Ile	Ile	Thr	Ala	Ser	Ile	Leu	Leu	Trp	Tyr	Ala	Gln
			2180						2185					2190		
75	Ile	Gln	Pro	His	Trp	Ile	Ala	Ala	Ser	Ile	Ile	Leu	Glu	Phe	Phe	Leu

ES 2 554 254 T3

2195 2200 2205
 Ile Val Leu Leu Ile Pro Glu Pro Glu Lys Gln Arg Thr Pro Gln Asp
 2210 2215 2220
 5 Asn Gln Leu Thr Tyr Val Val Ile Ala Ile Leu Thr Val Val Ala Ala
 2225 2230 2235 2240
 Thr Met Ala Asn Glu Met Gly Phe Leu Glu Lys Thr Lys Lys Asp Leu
 2245 2250 2255
 Gly Leu Gly Ser Ile Ala Thr Gln Gln Pro Glu Ser Asn Ile Leu Asp
 2260 2265 2270
 10 Ile Asp Leu Arg Pro Ala Ser Ala Trp Thr Leu Tyr Ala Val Ala Thr
 2275 2280 2285
 Thr Phe Val Thr Pro Met Leu Arg His Ser Ile Glu Asn Ser Ser Val
 2290 2295 2300
 15 Asn Val Ser Leu Thr Ala Ile Ala Asn Gln Ala Thr Val Leu Met Gly
 2305 2310 2315 2320
 Leu Gly Lys Gly Trp Pro Leu Ser Lys Met Asp Ile Gly Val Pro Leu
 2325 2330 2335
 Leu Ala Ile Gly Cys Tyr Ser Gln Val Asn Pro Ile Thr Leu Thr Ala
 2340 2345 2350
 20 Ala Leu Phe Leu Leu Val Ala His Tyr Ala Ile Ile Gly Pro Gly Leu
 2355 2360 2365
 Gln Ala Lys Ala Thr Arg Glu Ala Gln Lys Arg Ala Ala Ala Gly Ile
 2370 2375 2380
 25 Met Lys Asn Pro Thr Val Asp Gly Ile Thr Val Ile Asp Leu Asp Pro
 2385 2390 2395 2400
 Ile Pro Tyr Asp Pro Lys Phe Glu Lys Gln Leu Gly Gln Val Met Leu
 2405 2410 2415
 Leu Val Leu Cys Val Thr Gln Val Leu Met Met Arg Thr Thr Trp Ala
 2420 2425 2430
 30 Leu Cys Glu Ala Leu Thr Leu Ala Thr Gly Pro Ile Ser Thr Leu Trp
 2435 2440 2445
 Glu Gly Asn Pro Gly Arg Phe Trp Asn Thr Thr Ile Ala Val Ser Met
 2450 2455 2460
 35 Ala Asn Ile Phe Arg Gly Ser Tyr Leu Ala Gly Ala Gly Leu Leu Phe
 2465 2470 2475 2480
 Ser Ile Met Lys Asn Thr Thr Asn Thr Arg Arg Gly Thr Gly Asn Ile
 2485 2490 2495
 40 Gly Glu Thr Leu Gly Glu Lys Trp Lys Ser Arg Leu Asn Ala Leu Gly
 2500 2505 2510
 Lys Ser Glu Phe Gln Ile Tyr Lys Lys Ser Gly Ile Gln Glu Val Asp
 2515 2520 2525
 Arg Thr Leu Ala Lys Glu Gly Ile Lys Arg Gly Glu Thr Asp His His
 2530 2535 2540
 45 Ala Val Ser Arg Gly Ser Ala Lys Leu Arg Trp Phe Val Glu Arg Asn
 2545 2550 2555 2560
 Met Val Thr Pro Glu Gly Lys Val Val Asp Leu Gly Cys Gly Arg Gly
 2565 2570 2575
 50 Gly Trp Ser Tyr Tyr Cys Gly Gly Leu Lys Asn Val Arg Glu Val Lys
 2580 2585 2590
 Gly Leu Thr Lys Gly Gly Pro Gly His Glu Glu Pro Ile Pro Met Ser
 2595 2600 2605
 Thr Tyr Gly Trp Asn Leu Val Arg Leu Gln Ser Gly Val Asp Val Phe
 2610 2615 2620
 55 Phe Ile Pro Pro Glu Lys Cys Asp Thr Leu Leu Cys Asp Ile Gly Glu
 2625 2630 2635 2640
 Ser Ser Pro Asn Pro Thr Val Glu Ala Gly Arg Thr Leu Arg Val Leu
 2645 2650 2655
 60 Asn Leu Val Glu Asn Trp Leu Asn Asn Thr Gln Phe Cys Ile Lys
 2660 2665 2670
 Val Leu Asn Pro Tyr Met Pro Ser Val Ile Glu Lys Met Glu Ala Leu
 2675 2680 2685
 Gln Arg Lys Tyr Gly Gly Ala Leu Val Arg Asn Pro Leu Ser Arg Asn
 2690 2695 2700
 65 Ser Thr His Glu Met Tyr Trp Val Ser Asn Ala Ser Gly Asn Ile Val
 2705 2710 2715 2720
 Ser Ser Val Asn Met Ile Ser Arg Met Leu Ile Asn Arg Phe Thr Met
 2725 2730 2735
 70 Arg Tyr Lys Lys Ala Thr Tyr Glu Pro Asp Val Asp Leu Gly Ser Gly
 2740 2745 2750
 Thr Arg Asn Ile Gly Ile Glu Ser Glu Ile Pro Asn Leu Asp Ile Ile
 2755 2760 2765
 Gly Lys Arg Ile Glu Lys Ile Lys Gln Glu His Glu Thr Ser Trp His
 2770 2775 2780
 75 Tyr Asp Gln Asp His Pro Tyr Lys Thr Trp Ala Tyr His Gly Ser Tyr
 2785 2790 2795 2800

ES 2 554 254 T3

Glu Thr Lys Gln Thr Gly Ser Ala Ser Ser Met Val Asn Gly Val Val
 2805 2810 2815
 Arg Leu Leu Thr Lys Pro Trp Asp Val Val Pro Met Val Thr Gln Met
 2820 2825 2830
 5 Ala Met Thr Asp Thr Thr Pro Phe Gly Gln Gln Arg Val Phe Lys Glu
 2835 2840 2845
 Lys Val Asp Thr Arg Thr Gln Glu Pro Lys Glu Gly Thr Lys Lys Leu
 2850 2855 2860
 10 Met Lys Ile Thr Ala Glu Trp Leu Trp Lys Glu Leu Gly Lys Lys Lys
 2865 2870 2875 2880
 Thr Pro Arg Met Cys Thr Arg Glu Glu Phe Thr Arg Lys Val Arg Ser
 2885 2890 2895
 Asn Ala Ala Leu Gly Ala Ile Phe Thr Asp Glu Asn Lys Trp Lys Ser
 2900 2905 2910
 15 Ala Arg Glu Ala Val Glu Asp Ser Arg Phe Trp Glu Leu Val Asp Lys
 2915 2920 2925

 Glu Arg Asn Leu His Leu Glu Gly Lys Cys Glu Thr Cys Val Tyr Asn
 2930 2935 2940
 20 Met Met Gly Lys Arg Glu Lys Lys Leu Gly Glu Phe Gly Lys Ala Lys
 2945 2950 2955 2960
 Gly Ser Arg Ala Ile Trp Tyr Met Trp Leu Gly Ala Arg Phe Leu Glu
 2965 2970 2975
 25 Phe Glu Ala Leu Gly Phe Leu Asn Glu Asp His Trp Phe Ser Arg Glu
 2980 2985 2990
 Asn Ser Leu Ser Gly Val Glu Gly Glu Gly Leu His Lys Leu Gly Tyr
 2995 3000 3005
 Ile Leu Arg Asp Val Ser Lys Lys Glu Gly Gly Ala Met Tyr Ala Asp
 3010 3015 3020
 30 Asp Thr Ala Gly Trp Asp Thr Arg Ile Thr Leu Glu Asp Leu Lys Asn
 3025 3030 3035 3040
 Glu Glu Met Val Thr Asn His Met Glu Gly Glu His Lys Lys Leu Ala
 3045 3050 3055
 35 Glu Ala Ile Phe Lys Leu Thr Tyr Gln Asn Lys Val Val Arg Val Gln
 3060 3065 3070
 Arg Pro Thr Pro Arg Gly Thr Val Met Asp Ile Ile Ser Arg Arg Asp
 3075 3080 3085
 Gln Arg Gly Ser Gly Gln Val Gly Thr Tyr Gly Leu Asn Thr Phe Thr
 3090 3095 3100
 40 Asn Met Glu Ala Gln Leu Ile Arg Gln Met Glu Gly Glu Gly Val Phe
 3105 3110 3115 3120
 Lys Ser Ile Gln His Leu Thr Ile Thr Glu Glu Ile Ala Val Gln Asn
 3125 3130 3135
 45 Trp Leu Ala Arg Val Gly Arg Glu Arg Leu Ser Arg Met Ala Ile Ser
 3140 3145 3150
 Gly Asp Asp Cys Val Val Lys Pro Leu Asp Asp Arg Phe Ala Ser Ala
 3155 3160 3165
 Leu Thr Ala Leu Asn Asp Met Gly Lys Ile Arg Lys Asp Ile Gln Gln
 3170 3175 3180
 50 Trp Glu Pro Ser Arg Gly Trp Asn Asp Trp Thr Gln Val Pro Phe Cys
 3185 3190 3195 3200
 Ser His His Phe His Glu Leu Ile Met Lys Asp Gly Arg Val Leu Val
 3205 3210 3215
 55 Val Pro Cys Arg Asn Gln Asp Glu Leu Ile Gly Arg Ala Arg Ile Ser
 3220 3225 3230
 Gln Gly Ala Gly Trp Ser Leu Arg Glu Thr Ala Cys Leu Gly Lys Ser
 3235 3240 3245
 Tyr Ala Gln Met Trp Ser Leu Met Tyr Phe His Arg Arg Asp Leu Arg
 3250 3255 3260
 60 Leu Ala Ala Asn Ala Ile Cys Ser Ala Val Pro Ser His Trp Val Pro
 3265 3270 3275 3280
 Thr Ser Arg Thr Thr Trp Ser Ile His Ala Lys His Glu Trp Met Thr
 3285 3290 3295
 65 Thr Glu Asp Met Leu Thr Val Trp Asn Arg Val Trp Ile Gln Glu Asn
 3300 3305 3310
 Pro Trp Met Glu Asp Lys Thr Pro Val Glu Ser Trp Glu Glu Ile Pro
 3315 3320 3325
 Tyr Leu Gly Lys Arg Glu Asp Gln Trp Cys Gly Ser Leu Ile Gly Leu
 3330 3335 3340
 70 Thr Ser Arg Ala Thr Trp Ala Lys Asn Ile Gln Ala Ala Ile Asn Gln
 3345 3350 3355 3360

 Val Arg Ser Leu Ile Gly Asn Glu Glu Tyr Thr Asp Tyr Met Pro Ser
 3365 3370 3375
 75 Met Lys Arg Phe Arg Arg Glu Glu Glu Ala Gly Val Leu Trp
 3380 3385 3390

ES 2 554 254 T3

- <210> SEQ ID NO: 31
 <211> LONGITUD: 17
 <212> TIPO: ADN
 5 <213> ORGANISMO: Secuencia artificial

 <220> CARACTERÍSTICA:
 <223> OTRA INFORMACIÓN: Descripción de la secuencia artificial:/Nota = construcción sintética
- 10 <400> SECUENCIA 31. tagagagcag atctctg 17

 <210> SEQ ID NO: 32
 <211> LONGITUD: 32
 <212> TIPO: ADN
 15 <213> ORGANISMO: Secuencia artificial

 <220> CARACTERÍSTICA:
 <223> OTRA INFORMACIÓN: Descripción de la secuencia artificial:/Nota = construcción sintética
- 20 <400> SECUENCIA 32: tgtgaccatg ccggctgcga tgcactcacc ga 32

 <210> SEQ ID NO: 33
 <211> LONGITUD: 38
 <212> TIPO: ADN
 25 <213> ORGANISMO: Secuencia artificial

 <220> CARACTERÍSTICA:
 <223> OTRA INFORMACIÓN: Descripción de la secuencia artificial:/Nota = construcción sintética
- 30 <400> SECUENCIA 33: tgctggccac ttaactacgc gtgatggaga gccgcgca 38

 <210> SEQ ID NO: 34
 <211> LONGITUD: 33
 <212> TIPO: ADN
 35 <213> ORGANISMO: Secuencia artificial

 <220> CARACTERÍSTICA:
 <223> OTRA INFORMACIÓN: Descripción de la secuencia artificial:/Nota = construcción sintética
- 40 <400> SECUENCIA 34: tgtaatgatg ccggccgcga tgcataaaa tga 33

 <210> SEQ ID NO: 35
 <211> LONGITUD: 38
 <212> TIPO: ADN
 45 <213> ORGANISMO: Secuencia artificial

 <220> CARACTERÍSTICA:
 <223> OTRA INFORMACIÓN: Descripción de la secuencia artificial:/Nota = construcción sintética
- 50 <400> SECUENCIA 35: ggcgtttcac ttgtcaacgc gtgatggcga acccctca 38

 <210> SEQ ID NO: 36
 <211> LONGITUD: 36
 <212> TIPO: ADN
 55 <213> ORGANISMO: Secuencia artificial

 <220> CARACTERÍSTICA:
 <223> OTRA INFORMACIÓN: Descripción de la secuencia artificial:/Nota = construcción sintética
- 60 <400> SECUENCIA 36: agtgattccg ccggcagcta tgcacgtcat agccat 36

 <210> SEQ ID NO: 37
 <211> LONGITUD: 39
 <212> TIPO: ADN
 65 <213> ORGANISMO: Secuencia artificial

ES 2 554 254 T3

<220> CARACTERÍSTICA:
 <223> OTRA INFORMACIÓN: Descripción de la secuencia artificial:/Nota = construcción sintética

5 <400> SECUENCIA 37: ggagcagtta ccctctctac gcgtcaaggg aaggtgatg 39

<210> SEQ ID NO: 38
 <211> LONGITUD: 44
 <212> TIPO: ADN
 <213> ORGANISMO: Secuencia artificial

10 <220> CARACTERÍSTICA:
 <223> OTRA INFORMACIÓN: Descripción de la secuencia artificial:/Nota = construcción sintética

15 <400> SECUENCIA 38 gaagagcaga actccgccgg ctgcgagaaa cgtgagagct atgg 44

<210> SEQ ID NO: 39
 <211> LONGITUD: 28
 <212> TIPO: PRT
 <213> ORGANISMO: Secuencia artificial

20 <220> CARACTERÍSTICA:
 <223> OTRA INFORMACIÓN: Descripción de la secuencia artificial:/Nota = construcción sintética

25 <400> SECUENCIA 39
 Ser Ala Gly Met Ile Ile Met Leu Ile Pro Thr Val Met Ala Phe His
 1 5 10 15
 Leu Thr Thr Arg Gln Gly Lys Val Met Met Thr Val
 20 25

30 <210> SEQ ID NO: 40
 <211> LONGITUD: 8
 <212> TIPO: PRT
 <213> ORGANISMO: Secuencia artificial

35 <220> CARACTERÍSTICA:
 <223> OTRA INFORMACIÓN: Descripción de la secuencia artificial:/Nota = construcción sintética

<400> SECUENCIA 40

40 Gln Gly Lys Val Met Met Thr Val
 1 5

<210> SEQ ID NO: 41
 <211> LONGITUD: 56

45 <212> TIPO: ADN
 <213> ORGANISMO: Secuencia artificial

<220> CARACTERÍSTICA:
 <223> OTRA INFORMACIÓN: Descripción de la secuencia artificial:/Nota = construcción sintética

50 <400> SECUENCIA 41 aattcaacgc gtacatccgc gggcaccgga attgcagtca tgattggcct gatggc 56

<210> SEQ ID NO: 42
 <211> LONGITUD: 32

55 <212> TIPO: PRT
 <213> ORGANISMO: Secuencia artificial

<220> CARACTERÍSTICA:
 <223> OTRA INFORMACIÓN: Descripción de la secuencia artificial:/Nota = construcción sintética

60 <400> SECUENCIA 42
 Ser Ala Gly Thr Gly Ile Ala Val Met Ile Gly Leu Ile Ala Ser Val
 1 5 10 15
 Gly Ala Val Thr Leu Ser Asn Phe Gln Gly Lys Val Met Met Thr Val
 20 25 30

65 <210> SEQ ID NO: 43

ES 2 554 254 T3

<211> LONGITUD: 29

<212> TIPO: PRT

<213> ORGANISMO: Secuencia artificial

5 <220> CARACTERÍSTICA:

<223> OTRA INFORMACIÓN: Descripción de la secuencia artificial:/Nota = construcción sintética

<400> SECUENCIA 43

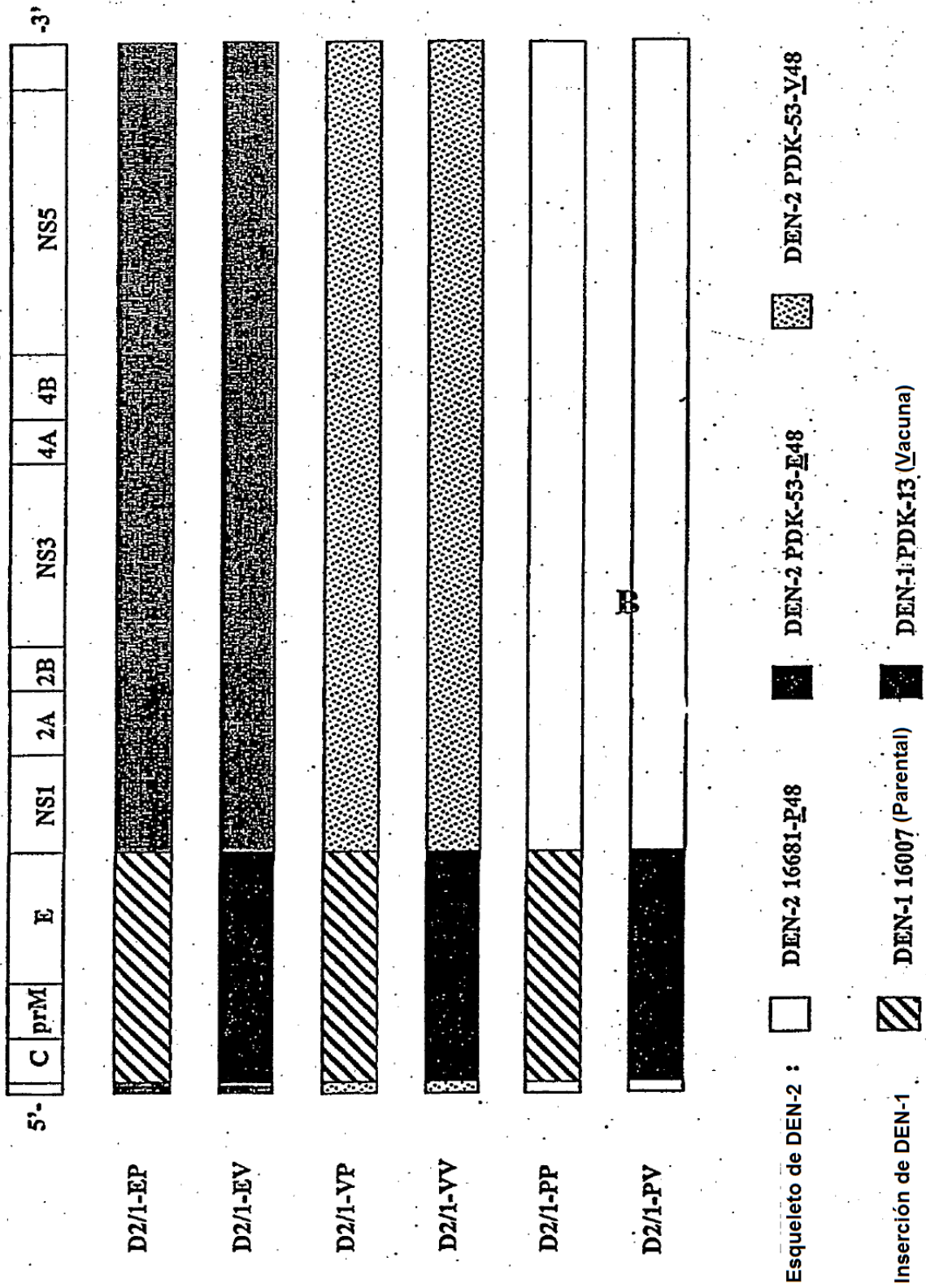
10 Thr Gly Ile Ala Val Met Ile Gly Leu Ile Ala Ser Val Gly Ala Val
1 5 10 15
Thr Leu Ser Asn Phe Gln Gly Lys Val Met Met Thr Val
20 25

15

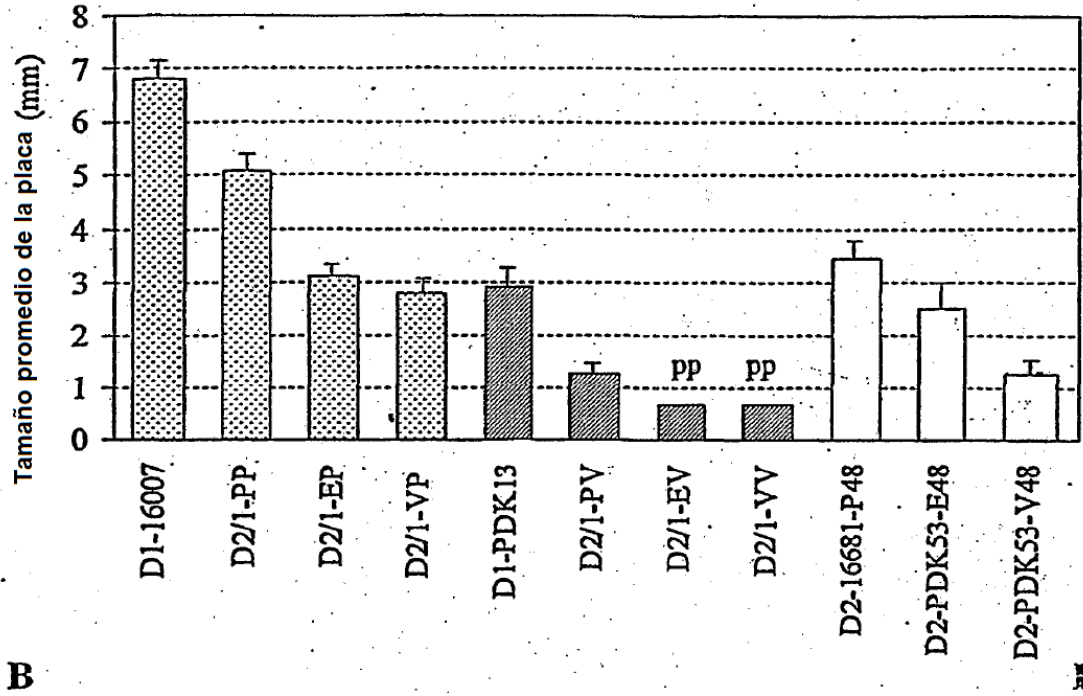
REIVINDICACIONES

1. Composición de flavivirus inmunógena, que comprende
- 5 (i) una quimera de ácido nucleico que comprende una primera secuencia de nucleótidos que codifica proteínas no estructurales y una proteína de cápside (C) de un virus del dengue 2, en la que la proteína C no incluye el péptido señal C-terminal de la proteína C del dengue 2, y una segunda secuencia de nucleótidos que codifica el péptido señal C-terminal de la proteína C, una proteína de premembrana (prM) y una proteína de la cubierta (E) de un virus del Nilo occidental, o;
- 10 (ii) un primer ácido nucleico que comprende una secuencia de nucleótidos que codifica una cepa PDK53 del virus del dengue 2 atenuado; un segundo ácido nucleico que comprende una secuencia de nucleótidos que codifica proteínas no estructurales y una proteína de cápside (C) de una cepa PDK53 del virus del dengue 2 atenuado y una secuencia de nucleótidos que codifica las proteínas de premembrana (prM) y de la cubierta (E) del virus del dengue 1 o que comprende una secuencia de nucleótidos que codifica proteínas no estructurales de una cepa PDK53 del
- 15 virus del dengue 2 atenuado y una secuencia de nucleótidos que codifica las proteínas C, prM y E del virus del dengue 1;
- un tercer ácido nucleico que comprende una secuencia de nucleótidos que codifica proteínas no estructurales y una proteína C de una cepa PDK53 del virus del dengue 2 atenuado y una secuencia de nucleótidos que codifica las proteínas prM y E del virus del dengue 3, en el que la proteína E contiene una leucina en la posición del aminoácido
- 20 345; y
- un cuarto ácido nucleico que comprende una secuencia de nucleótidos que codifica proteínas no estructurales y una proteína C de una cepa PDK53 del virus del dengue 2 atenuado y una secuencia de nucleótidos que codifica las proteínas prM y E del virus del dengue 4, en el que la proteína E contiene una leucina en la posición del aminoácido 447 y en el que la proteína C contiene una serina en la posición 100; en la que la composición inmunógena
- 25 comprende un portador o vehículo farmacéuticamente aceptable, o un adyuvante.
2. Composición, según la reivindicación 1, parte (i), en la que el virus del dengue 2 es el virus del dengue 2 16681.
3. Composición, según la reivindicación 1, parte (i), que codifica la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 18.
- 30 4. Composición, según la reivindicación 3, que comprende la secuencia de ácidos nucleicos de SEQ ID NO: 17.
5. Composición, según la reivindicación 1, parte (i), en la que el virus del dengue 2 es un virus del dengue 2 atenuado.
- 35 6. Composición, según la reivindicación 5, en la que el virus del dengue 2 atenuado es la cepa de vacuna PEDK-53.
7. Composición, según la reivindicación 1, parte (ii), en la que la primera molécula de ácido nucleico codifica la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 16, y/o la segunda molécula de ácido nucleico codifica la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NO: 6, 8 y 28, y/o la tercera molécula de ácido nucleico codifica la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 10, y/o la cuarta molécula de ácido nucleico codifica la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 12.
- 40 8. Composición, según la reivindicación 7, en la que la primera molécula de ácido nucleico comprende la secuencia de ácidos nucleicos de SEQ ID NO: 15, y/o la segunda molécula de ácido nucleico comprende la secuencia de ácidos nucleicos de cualquiera de las SEQ ID NO: 5, 7 y 27, y/o la tercera molécula de ácido nucleico comprende la secuencia de ácidos nucleicos de SEQ ID NO: 9, y/o la cuarta molécula de ácido nucleico comprende la secuencia de ácidos nucleicos de SEQ ID NO: 11.
- 45 9. Composición, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, que comprende además una composición de inmunización seleccionada del grupo que consiste en una vacuna contra el virus del dengue, una vacuna contra el virus de la fiebre amarilla, una vacuna contra el virus de la encefalitis transmitida por garrapatas, una vacuna contra el virus de la encefalitis japonesa, una vacuna contra el virus del Nilo occidental, una vacuna contra el virus de la hepatitis C, y cualquier combinación de las mismas.
- 50 10. Composición, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, para utilizar en un procedimiento para inducir una respuesta inmune en un sujeto, comprendiendo el procedimiento administrar una cantidad eficaz de la composición, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, al sujeto.
- 55 11. Utilización de la composición, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en la fabricación de una vacuna para inducir una respuesta inmune a un flavivirus.
- 60

Figura 1



A



B

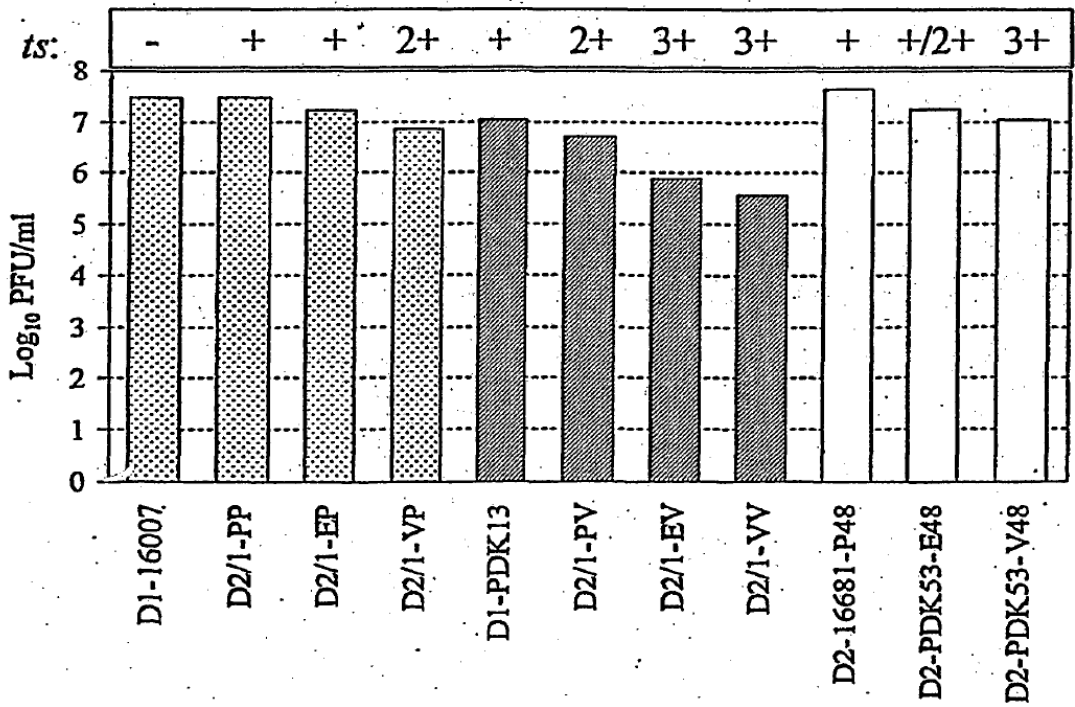


Figura 2

Figura 3

