(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 613 489**

(51) Int. CI.:

C07K 16/40 (2006.01)
C12N 9/64 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
A61P 3/06 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.12.2009 PCT/US2009/068013**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **08.07.2010 WO2010077854**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.12.2009 E 09793408 (7)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.01.2017 EP 2358756**

(54) Título: **Anticuerpos humanos de alta afinidad contra PCSK9**

(30) Prioridad:

13.04.2009 US 168753 P
15.12.2008 US 122482 P
06.10.2009 US 249135 P
18.03.2009 US 210566 P
18.06.2009 US 218136 P
17.11.2009 US 261776 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
24.05.2017

(73) Titular/es:

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

(72) Inventor/es:

SLEEMAN, MARK, W.;
MARTIN, JOEL, H.;
HUANG, TAMMY, T. y
MACDONALD, DOUGLAS

(74) Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

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

DESCRIPCIÓN

Anticuerpos humanos de alta afinidad contra PCSK9

Campo de la invención

La presente invención está relacionada con anticuerpos humanos y fragmentos de unión al antígeno de anticuerpos humanos que se unen específicamente a la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9) humana, y métodos terapéuticos de uso de aquellos anticuerpos.

Declaración de la técnica relacionada

La proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9) es una proproteína convertasa que pertenece a la subfamilia de la proteinasa K de la familia subtilasa secretora. La proteína codificada se sintetiza como un zimógeno soluble que experimenta procesamiento intramolecular autocatalítico en el retículo endoplásmico. La evidencia sugiere que PCSK9 aumenta el colesterol LDL en plasma, promoviendo la degradación del receptor de LDL, que media en la endocitosis de LDL en el hígado, la principal vía de eliminación de LDL de la circulación. La estructura de la proteína PCSK9 muestra que tiene una secuencia señal, seguida de un prodominio, un dominio catalítico que contiene una tríada conservada de restos (D186, H226 y S386) y un dominio del extremo C. Se sintetiza como un precursor de 74 kDa soluble que experimenta escisión autocatalítica en el ER, generando un prodomonio de 14 kDa y fragmento catalítico de 60 kDa. Se ha mostrado que la actividad autocatalítica se requiere para la secreción. Después de la escisión, el prodominio sigue fuertemente asociado al dominio catalítico.

Los anticuerpos contra PCSK9 se describen en, por ejemplo, los documentos WO 2008/057457, WO 2008/057458, WO 2008/057459, WO 2008/063382, WO 2008/125623 y US 2008/0008697.

Breve sumario de la invención

En un primer aspecto, la invención proporciona anticuerpos monoclonales completamente humanos (mAb) y fragmentos de unión al antígeno de los mismos como se define en las reivindicaciones que se unen específicamente y neutralizan la actividad de PCSK9 humana (hPCSK9).

Específicamente, la invención proporciona un anticuerpo humano o fragmento de unión al antígeno de un anticuerpo humano que se une específicamente a la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 humana (hPCSK9) que comprende una HCVR de SEQ ID NO:90 y una LCVR de SEQ ID NO: 92.

En el presente documento se describen anticuerpos o fragmentos de unión al antígeno de anticuerpos que se unen específicamente a hPCSK9 y se caracterizan por al menos uno de:

(i) capaz de reducir el colesterol total en suero al menos aproximadamente el 25-35 % y mantener la reducción durante al menos un periodo de 24 días con respecto a un nivel de predosis, preferentemente la reducción en el colesterol total en suero es al menos aproximadamente el 30-40 %;
(ii) capaz de reducir el colesterol LDL en suero al menos aproximadamente el 65-80 % y mantener la reducción durante al menos un periodo de 24 días con respecto a un nivel de predosis o capaz de reducir el colesterol LDL en suero al menos aproximadamente el 40-70 % y mantener la reducción durante al menos un periodo de 60 a 90 días con respecto a un nivel de predosis;
(iii) capaz de reducir el triglicérido en suero al menos aproximadamente el 25-40 % con respecto al nivel de predosis;

El anticuerpo puede lograr uno o más de (i) - (iii) sin reducir el colesterol HDL en suero o reduciendo el colesterol HDL en suero no más del 5 % con respecto al nivel de predosis; con poco efecto o ningún efecto medible sobre la función hepática, como se ha determinado por mediciones de ALT y AST.

En una realización, el anticuerpo o fragmento del mismo se caracteriza por unirse a un epítope que comprende el resto de aminoácido 238 de hPCSK9 (SEQ ID NO:755). En una realización más específica, el anticuerpo o fragmento del mismo se une al epítope que comprende uno o más del resto de aminoácido 238, 153, 159 y 343 de hPCSK9 (SEQ ID NO:755). En una realización más específica, el anticuerpo o fragmento del mismo se caracteriza por unirse a un epítope que no comprende un resto de aminoácido en la posición 192, 194, 197 y/o 237 de SEQ ID NO:755.

También se describe en el presente documento un anticuerpo o fragmento del mismo caracterizado por unirse a un epítope que comprende el resto de aminoácido 366 de hPCSK9 (SEQ ID NO:755). En el presente documento se describe un anticuerpo fragmento del mismo que se une al epítope que comprende uno o más del resto de aminoácido en la posición 147, 366 y 380 de SEQ ID NO:755. Más específicamente, el anticuerpo o fragmento del mismo puede caracterizarse por unirse a un epítope que no comprende un resto de aminoácido en la posición 215 y/o 238 de SEQ ID NO:755.

En una realización, el anticuerpo o fragmento del mismo se caracteriza por presentar una afinidad de unión potenciada (K_D) por hPCSK9 a pH 5,5 con respecto a la K_D a pH 7,4, como se mide por resonancia de plasmones superficiales. En una realización específica, el anticuerpo o fragmento del mismo presenta una afinidad potenciada al menos 20 veces, al menos 40 veces o al menos 50 veces por PCSK9 a un pH ácido con respecto a un pH neutro, como se mide por resonancia de plasmones superficiales.

En el presente documento se describen anticuerpos o fragmentos de los mismos caracterizados por no presentar una afinidad de unión potenciada por PCSK9 a un pH ácido con respecto a un pH neutro, como se mide por resonancia de plasmones superficiales. La unión a un pH ácido puede ser menos y el $T_{1/2}$ más corto que a un pH neutro.

En otra realización, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno se une a PCSK9 humana, con mutación GOF humana D374Y, de mono cinomolgo, mono rhesus, ratón, rata y hámster.

En el presente documento se describen anticuerpos o fragmentos de unión al antígeno que se unen a PCSK9 humana y de mono, pero no se unen a PCSK9 de ratón, rata o hámster

Los mAb pueden ser de longitud completa (por ejemplo, un anticuerpo IgG1 o IgG4) o pueden comprender solo una porción de unión al antígeno (por ejemplo, un fragmento Fab, $F(ab')_2$ o scFv), y pueden modificarse para afectar la funcionalidad, por ejemplo, para eliminar funciones efectoras residuales (Reddy et al. (2000) J. Immunol. 164:1925-1933).

En el presente documento se describe un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de un anticuerpo que comprende una región variable de la cadena pesada (HCVR) seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO:2, 18, 22, 26, 42, 46, 50, 66, 70, 74, 90, 94, 98, 114, 118, 122, 138, 142, 146, 162, 166, 170, 186, 190, 194, 210, 214, 218, 234, 238, 242, 258, 262, 266, 282, 286, 290, 306, 310, 314, 330, 334, 338, 354, 358, 362, 378, 382, 386, 402, 406, 410, 426, 430, 434, 450, 454, 458, 474, 478, 482, 498, 502, 506, 522, 526, 530, 546, 550, 554, 570, 574, 578, 594, 598, 602, 618, 622, 626, 642, 646, 650, 666, 670, 674, 690, 694, 698, 714, 718, 722, 738 y 742, o una secuencia sustancialmente similar del mismo que tiene al menos el 90 %, al menos el 95 %, al menos el 98 % o al menos 99 % de identidad de secuencia. La HCVR puede tener una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO:50, 66, 70, 74, 90, 94, 122, 138, 142, 218, 234, 238, 242, 258, 262, 314, 330 y 334. En la invención reivindicada, la HCVR comprende SEQ ID NO:90.

El anticuerpo o fragmento del mismo como se describe en el presente documento puede comprender además una región variable de la cadena ligera (LCVR) seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO:10, 20, 24, 34, 44, 48, 58, 68, 72, 82, 92, 96, 106, 116, 120, 130, 140, 144, 154, 164, 168, 178, 188, 192, 202, 212, 216, 226, 236, 240, 250, 260, 264, 274, 284, 288, 298, 308, 312, 322, 332, 336, 346, 356, 360, 370, 380, 384, 394, 404, 408, 418, 428, 432, 442, 452, 456, 466, 476, 480, 490, 500, 504, 514, 524, 528, 538, 548, 552, 562, 572, 576, 586, 596, 600, 610, 620, 624, 634, 644, 648, 658, 668, 672, 682, 692, 696, 706, 716, 720, 730, 740 y 744, o una secuencia sustancialmente similar del mismo que tiene al menos el 90 %, al menos el 95 %, al menos el 98 % o al menos el 99 % de identidad de secuencia. La LCVR puede tener una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 58, 68, 72, 82, 92, 96, 130, 140, 144, 226, 236, 240, 250, 260, 264, 322, 332 y 336. En la invención reivindicada, la LCVR comprende SEQ ID NO:92.

El anticuerpo o fragmento del mismo descrito en el presente documento puede comprender un par de secuencias de HCVR y LCVR (HCVR/LCVR) seleccionado del grupo que consiste en SEQ ID NO: 2/10, 18/20, 22/24, 26/34, 42/44, 46/48, 50/58, 66/68, 70/72, 74/82, 90/92, 94/96, 98/106, 114/116, 118/120, 122/130, 138/140, 142/144, 146/154, 162/164, 166/168, 170/178, 186/188, 190/192, 194/202, 210/212, 214/216, 218/226, 234/236, 238/240, 242/250, 258/260, 262/264, 266/274, 282/284, 286/288, 290/298, 306/308, 310/312, 314/322, 330/332, 334/336, 338/346, 354/356, 358/360, 362/370, 378/380, 382/384, 386/394, 402/404, 406/408, 410/418, 426/428, 430/432, 434/442, 450/452, 454/456, 458/466, 474/476, 478/480, 482/490, 498/500, 502/504, 506/514, 522/524, 526/528, 530/538, 546/548, 550/552, 554/562, 570/572, 574/576, 578/586, 594/596, 598/600, 602/610, 618/620, 622/624, 626/634, 642/644, 646/648, 650/658, 666/668, 670/672, 674/682, 690/692, 694/696, 698/706, 714/716, 718/720, 722/730, 738/740 y 742/744. HCVR y LCVR pueden seleccionarse de los pares de secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 50/58, 66/68, 70/72, 74/82, 90/92, 94/96, 122/130, 138/140, 142/144, 218/226, 234/236, 238/240, 242/250, 258/260, 262/264, 314/322, 330/332 y 334/336. En la invención reivindicada, el par de HCVR/LCVR comprende SEQ ID NO:90/92.

También se describe en el presente documento un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de un anticuerpo que comprende un dominio de CDR3 de cadena pesada (HCDR3) seleccionado del grupo que consiste en SEQ ID NO:8, 32, 56, 80, 104, 128, 152, 176, 200, 224, 248, 272, 296, 320, 344, 368, 392, 416, 440, 464, 488, 512, 536, 560, 584, 608, 632, 656, 680, 704 y 728, o una secuencia sustancialmente similar del mismo que tiene al menos el 90 %, al menos el 95 %, al menos el 98 % o al menos el 99 % de identidad de secuencia; y un dominio de CDR3 de cadena ligera (LCDR3) seleccionado del grupo que consiste en SEQ ID NO:16, 40, 64, 88, 112, 136, 160, 184, 208, 232, 256, 280, 304, 328, 352, 376, 400, 424, 448, 472, 496, 520, 544, 568, 592, 616, 640, 664, 688, 712 y 736, o secuencias sustancialmente similares del mismo que tienen al menos el 90 %, al menos el 95 %, al menos el 98 % o

al menos el 99 % de identidad de secuencia. Los pares de secuencias de HCDR3/LCDR3 pueden ser SEQ ID NO:56/64, 80/88, 128/136, 224/232, 248/256 o 320/328. HCDR3/LCDR3 puede comprender SEQ ID NO:80/88 o 224/232.

También se describe en el presente documento un anticuerpo o fragmento del mismo que comprende además un dominio de CDR1 de cadena pesada (HCDR1) seleccionado del grupo que consiste en SEQ ID NO:4, 28, 52, 76, 100, 124, 148, 172, 196, 220, 244, 268, 292, 316, 340, 364, 388, 412, 436, 460, 484, 508, 532, 556, 580, 604, 628, 652, 676, 700 y 724, o una secuencia sustancialmente similar del mismo que tiene al menos el 90 %, al menos el 95 %, al menos el 98 % o al menos el 99 % de identidad de secuencia; un dominio de CDR2 de cadena pesada (HCDR2) seleccionado del grupo que consiste en SEQ ID NO:6, 30, 54, 78, 102, 126, 150, 174, 198, 222, 246, 270, 294, 318, 342, 366, 390, 414, 438, 462, 486, 510, 534, 558, 582, 606, 630, 654, 678, 702 y 726, o una secuencia sustancialmente similar del mismo que tiene al menos el 90 %, al menos el 95 %, al menos el 98 % o al menos el 99 % de identidad de secuencia; un dominio de CDR1 de cadena ligera (LCDR1) seleccionado del grupo que consiste en SEQ ID NO:12, 36, 60, 84, 108, 132, 156, 180, 204, 228, 252, 276, 300, 324, 348, 372, 396, 420, 444, 468, 492, 516, 540, 564, 588, 612, 636, 660, 684, 708 y 732, o una secuencia sustancialmente similar del mismo que tiene al menos el 90 %, al menos el 95 %, al menos el 98 % o al menos el 99 % de identidad de secuencia; y un dominio de CDR2 de cadena ligera (LCDR2) seleccionado del grupo que consiste en SEQ ID NO:14, 38, 62, 86, 110, 134, 158, 182, 206, 230, 254, 278, 302, 326, 350, 374, 398, 422, 446, 470, 494, 518, 542, 566, 590, 614, 638, 662, 686, 710 y 734, o una secuencia sustancialmente similar del mismo que tiene al menos el 90 %, al menos el 95 %, al menos el 98 % o al menos el 99 % de identidad de secuencia. Las secuencias de CDR de cadena pesada y ligera pueden ser SEQ ID NO:52, 54, 56, 60, 62, 64; 76, 78, 80, 84, 86, 88; 124, 126, 128, 132, 134, 136; 220, 222, 224, 228, 230, 232; 244, 246, 248, 252, 254, 256; y 316, 318, 320, 324, 326, 328. Las secuencias de CDR de cadena pesada y ligera pueden ser SEQ ID NO: 76, 78, 80, 84, 86, 88; o 220, 222, 224, 228, 230, 232.

También se describe en el presente documento un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de un anticuerpo que se une específicamente a hPCSK9, en el que el anticuerpo o fragmento comprende dominios de CDR de cadena pesada y ligera contenidos dentro de pares de secuencias de cadena pesada y ligera seleccionados del grupo que consiste en SEQ ID NO: 2/10, 18/20, 22/24, 26/34, 42/44, 46/48, 50/58, 66/68, 70/72, 74/82, 90/92, 94/96, 98/106, 114/116, 118/120, 122/130, 138/140, 142/144, 146/154, 162/164, 166/168, 170/178, 186/188, 190/192, 194/202, 210/212, 214/216, 218/226, 234/236, 238/240, 242/250, 258/260, 262/264, 266/274, 282/284, 286/288, 290/298, 306/308, 310/312, 314/322, 330/332, 334/336, 338/346, 354/356, 358/360, 362/370, 378/380, 382/384, 386/394, 402/404, 406/408, 410/418, 426/428, 430/432, 434/442, 450/452, 454/456, 458/466, 474/476, 478/480, 482/490, 498/500, 502/504, 506/514, 522/524, 526/528, 530/538, 546/548, 550/552, 554/562, 570/572, 574/576, 578/586, 594/596, 598/600, 602/610, 618/620, 622/624, 626/634, 642/644, 646/648, 650/658, 666/668, 670/672, 674/682, 690/692, 694/696, 698/706, 714/716, 718/720, 722/730, 738/740 y 742/744. Las secuencias de CDR contenidas dentro de HCVR y LCVR pueden seleccionarse de los pares de secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 50/58, 66/68, 70/72, 74/82, 90/92, 94/96, 122/130, 138/140, 142/144, 218/226, 234/236, 238/240, 242/250, 258/260, 262/264, 314/322, 330/332 y 334/336. En realizaciones específicas, las secuencias de CDR contenidas dentro de HCVR y LCVR se seleccionan de los pares de secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 90/92.

También se describe en el presente documento un anticuerpo monoclonal completamente humano o fragmento de unión al antígeno del mismo que se une específicamente para neutralizar actividad de hPCSK9, en el que el anticuerpo o fragmento del mismo presenta una o más de las siguientes características:

(i) capaz de reducir el colesterol total en suero al menos aproximadamente el 25-35 % y mantener la reducción durante al menos un periodo de 24 días con respecto a un nivel de predosis, preferentemente la reducción en el colesterol total en suero es al menos aproximadamente el 30-40 %;
(ii) capaz de reducir el colesterol LDL en suero al menos aproximadamente el 65-80 % y mantener la reducción durante al menos un periodo de 24 días con respecto a un nivel de predosis;
(iii) capaz de reducir el triglicérido en suero al menos aproximadamente el 25-40 % con respecto al nivel de predosis;
(iv) no reduce el colesterol HDL en suero o reduce el colesterol HDL en suero no más del 5 % con respecto al nivel de predosis;
(v) se une al epítope que comprende el resto de aminoácido 238 de hPCSK9 (SEQ ID NO:755);
(vi) presenta una afinidad de unión (K_D) potenciada por hPCSK9 a pH 5,5 con respecto a la K_D a pH 7,4, como se mide por resonancia de plasmones superficiales, en el que la afinidad potenciada es al menos aproximadamente un aumento de 20 a 50 veces en la afinidad;
(vii) se une a PCSK9humana, con mutación GOF humana D374Y, de mono cinomolgo, mono rhesus, ratón, rata y hámster;
(viii) comprende secuencias de CDR3 de cadena pesada y ligera que comprenden SEQ ID NO:80 y 88;
(ix) comprende secuencias de CDR de SEQ ID NO:90 y 92.

También se describe en el presente documento un anticuerpo monoclonal completamente humano o fragmento de unión al antígeno del mismo que se une específicamente y neutraliza la actividad de hPCSK9, en el que el anticuerpo o fragmento del mismo presenta una o más de las siguientes características:

(i) capaz de reducir el colesterol LDL en suero al menos aproximadamente el 40-70 % y mantener la reducción durante al menos un periodo de 60 o 90 días con respecto a un nivel de predosis;
(ii) capaz de reducir el triglicérido en suero al menos aproximadamente el 25-40 % con respecto al nivel de predosis;
(iii) no reduce el colesterol HDL en suero o reduce el colesterol HDL en suero no más del 5 % con respecto al nivel de predosis;
(iv) se une al epítope que comprende el resto de aminoácido 366 de hPCSK9 (SEQ ID NO:755);
(v) no presenta una afinidad potenciada de unión por PCSK9 a un pH ácido con respecto a un pH neutro, como se mide por resonancia de plasmones superficiales;
(vi) se une a PCSK9 humana y de mono, pero no se une a PCSK9 de ratón, rata o hámster;
(vii) comprende secuencias de CDR3 de cadena pesada y ligera que comprenden SEQ ID NO:224 y 232; y
(viii) comprende secuencias de CDR de SEQ ID NO:218 y 226.

En un tercer aspecto, la invención proporciona moléculas de ácidos nucleicos que codifican anticuerpos anti-PCSK9 o fragmentos de los mismos. También están englobados por la invención vectores de expresión recombinantes que llevan los ácidos nucleicos de la invención, y células huésped en las que se han introducido tales vectores. También se describen métodos de producción de los anticuerpos cultivando las células huésped en condiciones que permiten la producción de los anticuerpos, y recuperando los anticuerpos producidos.

También se describe en el presente documento un anticuerpo o fragmento del mismo que comprende una HCVR codificada por una secuencia de ácidos nucleicos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 1, 17, 21, 25, 41, 45, 49, 65, 69, 73, 89, 93, 97, 113, 117, 121, 137, 141, 145, 161, 165, 169, 185, 189, 193, 209, 213, 217, 233, 237, 241, 257, 261, 265, 281, 285, 289, 305, 309, 313, 329, 333, 337, 353, 357, 361, 377, 381, 385, 401, 405, 409, 425, 429, 433, 449, 453, 457, 473, 477, 481, 497, 501, 505, 521, 525, 529, 545, 549, 553, 569, 573, 577, 593, 597, 601, 617, 621, 625, 641, 645, 649, 665, 669, 673, 689, 693, 697, 713, 717, 721, 737 y 741, o una secuencia sustancialmente idéntica que tiene al menos el 90 %, al menos el 95 %, al menos el 98 %, o al menos el 99 % de homología de la misma. La HCVR puede codificarse por una secuencia de ácidos nucleicos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 49, 65, 69, 73, 89, 93, 121, 137, 141, 217, 233, 237, 241, 257, 261, 313, 329 y 333. La HCVR puede codificarse por una secuencia de ácidos nucleicos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 89 y 217.

El anticuerpo o fragmento del mismo puede comprender además una LCVR codificada por una secuencia de ácidos nucleicos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 9, 19, 23, 33, 43, 47, 57, 67, 71, 81, 91, 95, 105, 115, 119, 129, 139, 143, 153, 163, 167, 177, 187, 191, 201, 211, 215, 225, 235, 239, 249, 259, 263, 273, 283, 287, 297, 307, 311, 321, 331, 335, 345, 355, 359, 369, 379, 383, 393, 403, 407, 417, 427, 431, 441, 451, 455, 465, 475, 479, 489, 499, 503, 513, 523, 527, 537, 547, 551, 561, 571, 575, 585, 595, 599, 609, 619, 623, 633, 643, 647, 657, 667, 671, 681, 691, 695, 705, 715, 719, 729, 739 y 743, o una secuencia sustancialmente idéntica que tiene al menos el 90 %, al menos el 95 %, al menos el 98 %, o al menos el 99 % de homología de la misma. La LCVR puede codificarse por una secuencia de ácidos nucleicos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 57, 67, 71, 81, 91, 95, 129, 139, 143, 225, 235, 239, 249, 259, 263, 321, 331 y 335. La LCVR puede codificarse por una secuencia de ácidos nucleicos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 91 y 225.

También se describe en el presente documento un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de un anticuerpo que comprende un dominio de HCDR3 codificado por una secuencia de nucleótidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO:7, 31, 55, 79, 103, 127, 151, 175, 199, 223, 247, 271, 295, 319, 343, 367, 391, 415, 439, 463, 487, 511, 535, 559, 583, 607, 631, 655, 679, 703 y 727, o una secuencia sustancialmente idéntica que tiene al menos el 90 %, al menos el 95 %, al menos el 98 %, o al menos el 99 % de homología de la misma; y un dominio de LCDR3 codificado por una secuencia de nucleótidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 15, 39, 63, 87, 111, 135, 159, 183, 207, 231, 255, 279, 303, 327, 351, 375, 399, 423, 447, 471, 495, 519, 543, 567, 591, 615, 639, 663, 687, 711 y 735, o una secuencia sustancialmente idéntica que tiene al menos el 90 %, al menos el 95 %, al menos el 98 %, o al menos el 99 % de homología de la misma. Las secuencias de HCDR3 y LCDR3 pueden codificarse por la secuencia de ácidos nucleicos de SEQ ID NO: 55/63, 79/87, 127/135, 223/231, 247/255 y 319/327, respectivamente. El par de secuencias de HCDR3 y LCDR3 puede codificarse por la secuencia de ácidos nucleicos de SEQ ID NO: 79/87 y 223/231.

El anticuerpo o fragmento del mismo puede comprender además un dominio de HCDR1 codificado por una secuencia de nucleótidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 3, 27, 51, 75, 99, 123, 147, 171, 195, 219, 243, 267, 291, 315, 339, 363, 387, 411, 435, 459, 483, 507, 531, 555, 579, 603, 627, 651, 675, 699 y 723, o una secuencia sustancialmente idéntica que tiene al menos el 90 %, al menos el 95 %, al menos el 98 %, o al menos el 99 % de homología de la misma; un dominio de HCDR2 codificado por una secuencia de nucleótidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO:5, 29, 53, 77, 101, 125, 149, 173, 197, 221, 245, 269, 293, 317, 341, 365, 389, 413, 437, 461, 485, 509, 533, 557, 581, 605, 629, 653, 677, 701 y 725, o una secuencia sustancialmente idéntica que tiene al menos el 90 %, al menos el 95 %, al menos el 98 %, o al menos el 99 % de homología de la misma; un dominio de LCDR1 codificado por una secuencia de nucleótidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 11, 35, 59, 83, 107, 131, 155, 179, 203, 227, 251, 275, 299, 323, 347, 371, 395, 419, 443, 467, 491, 515, 539, 563, 587, 611, 635, 659, 683, 707 y 731, o una secuencia sustancialmente idéntica que tiene al menos el 90 %, al

menos el 95 %, al menos el 98 %, o al menos el 99 % de homología de la misma; y un dominio de LCDR2 codificado por una secuencia de nucleótidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 13, 37, 61, 85, 109, 133, 157, 181, 205, 229, 253, 277, 301, 325, 349, 373, 397, 421, 445, 469, 493, 517, 541, 565, 589, 613, 637, 661, 685, 709 y 733, o una secuencia sustancialmente idéntica que tiene al menos el 90 %, al menos el 95 %, al menos el 98 %, o al menos el 99 % de homología de la misma. Las secuencias de CDR de cadena pesada y ligera pueden codificarse por las secuencias de ácidos nucleicos de SEQ ID NO: 51, 53, 55, 59, 61, 63; 75, 77, 79, 83, 85, 87; 123, 125, 127, 131, 133, 135; 219, 221, 223, 227, 229, 231; 243, 245, 247, 251, 253, 255; y 315, 317, 319, 323, 325, 327. Las secuencias de CDR de cadena pesada y ligera pueden codificarse por las secuencias de ácidos nucleicos de SEQ ID NO: 75, 77, 79, 83, 85, 87; y 219, 221, 223, 227, 229, 231.

También se describe en el presente documento un anticuerpo aislado o fragmento de unión al antígeno de un anticuerpo que se une específicamente a hPCSK9, que comprende una HCDR3 y una LCDR3, en el que la HCDR3 comprende una secuencia de aminoácidos de fórmula X^1 - X^2 - X^3 - X^4 - X^5 - X^6- X^7 - X^8 - X^9 - X^{10} - X^{11} - X^{12} - X^{13} - X^{14} - X^{15} - X^{16} - X^{17} - X^{18} - X^{19} - X^{20} (SEQ ID NO:747) en la que X^1 es Ala, X^2 es Arg o Lys, X^3 es Asp, X^4 es Ser o Ile, X^5 es Asn o Val, X^6 es Leu o Trp, X^7 es Gly o Met, X^8 es Asn o Val, X^9 es Phe o Tyr, X^{10} es Asp, X^{11} es Leu o Met, X^{12} es Asp o ausente, X^{13} es Tyr o ausente, X^{14} es Tyr o ausente, X^{15} es Tyr o ausente, X^{16} es Tyr o ausente, X^{17} es Gly o ausente, X^{18} es Met o ausente, X^{19} es Asp o ausente, y X^{20} es Val o ausente; y la LCDR3 comprende una secuencia de aminoácidos de fórmula X^1 - X^2 - X^3 - X^4 - X^5 - X^6 - X^7 - X^8 - X^9 (SEQ ID NO:750) en la que X^1 es Gin o Met, X^2 es Gin, X^3 es Tyr o Thr, X^4 es Tyr o Leu, X^5 es Thr o Gin, X^6 es Thr, X^7 es Pro, X^8 es Tyr o Leu, y X^9 es Thr.

El anticuerpo o fragmento del mismo puede comprender además una secuencia de HCDR1 de fórmula X^1 - X^2 - X^3 - X^4 - X^5 - X^6 - X^7 - X^8 (SEQ ID NO:745), en la que X^1 es Gly, X^2 es Phe, X^3 es Thr, X^4 es Phe, X^5 es Ser o Asn, X^6 es Ser o Asn, X^7 es Tyr o His, y X^8 es Ala o Trp; una secuencia de HCDR2 de fórmula X^1 - X^2 - X^3 - X^4 - X^5 - X^6 - X^7 - X^8 (SEQ ID NO:746), en la que X^1 es Ile, X^2 es Ser o Asn, X^3 es Gly o Gin, X^4 es Asp o Ser, X^5 es Gly, X^6 es Ser o Gly, X^7 es Thr o Glu, y X^8 es Thr o Lys; una secuencia de LCDR1 de fórmula X^1 - X^2 - X^3 - X^4 - X^5 - X^{6-} X^7 - X^8 - X^9 - X^{10} - X^{11} - X^{12} (SEQ ID NO:748) en la que X^1 es Gin, X^2 es Ser, X^3 es Val o Leu, X^4 es Leu, X^5 es His o Tyr, X^6 es Arg o Ser, X^7 es Ser o Asn, X^8 es Asn o Gly, X^9 es Asn, X^{10} es Arg o Asn, X^{11} es Asn o Tyr, y X^{12} es Phe o ausente; una secuencia de LCDR2 de fórmula X^1 - X^2 - X^3 (SEQ ID NO:749) en la que X^1 es Trp o Leu, X^2 es Ala o Gly, y X^3 es Ser. La Fig. 1 muestra el alineamiento de secuencias de regiones variables de las cadenas pesadas y ligeras para los mAb 316P y 300N.

También se describe en el presente documento un anticuerpo anti-PCSK9 humano o fragmento de unión al antígeno de un anticuerpo que comprende una región variable de la cadena pesada (HCVR) codificada por segmentos de secuencia de nucleótidos derivados de las secuencias de la línea germinal V_H, D_H y J_H, y una región variable de la cadena ligera (LCVR) codificada por segmentos de secuencia de nucleótidos derivados de secuencias de la línea germinal V_K y J_K, en el que las secuencias de la línea germinal son (a) segmento del gen V_H 3-23, segmento del gen D_H 7-27, segmento del gen J_H 2, segmento del gen V_K 4-1 y segmento del gen J_K 2; o (b) segmento del gen V_H 3-7, segmento del gen D_H 2-8, segmento del gen J_H 6, segmento del gen V_K 2-28 y segmento del gen J_K 4.

En algunas realizaciones, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo se une a una proteína PCSK9 de SEQ ID NO:755, en el que la unión del anticuerpo o fragmento del mismo a una proteína PCSK9 de variante es inferior al 50 % de la unión entre el anticuerpo o fragmento del mismo y la proteína PCSK9 de SEQ ID NO:755. En una realización específica, el anticuerpo o fragmento del mismo se une a la proteína PCSK9 de variante con una afinidad de unión (K_D) que es inferior a aproximadamente el 50 %, inferior a aproximadamente el 60 %, inferior a aproximadamente el 70 %, inferior a aproximadamente el 80 %, inferior a aproximadamente el 90 % o inferior a aproximadamente el 95 % en comparación con la unión a PCSK9 (SEQ ID NO:755).

En una realización, la proteína PCSK9 de variante comprende al menos una mutación en la posición 238 de SEQ ID NO:755. En una realización más específica, la mutación es D238R. En una realización, la afinidad de unión del anticuerpo o fragmento de anticuerpo por la proteína PCSK9 de variante es al menos el 90 % menos con respecto a la proteína natural de SEQ ID NO:755, en la que la proteína de variante comprende una mutación en el resto 238. En una realización, la afinidad de unión del anticuerpo o fragmento de anticuerpo por la proteína PCSK9 de variante es al menos el 80 % menos con respecto a la proteína natural de SEQ ID NO:755, en la que la proteína de variante comprende una mutación en uno o más del resto 153, 159, 238 y 343. En una realización más específica, la mutación es una de S153R, E159R, D238R y D343R.

También descrito en el presente documento, la proteína PCSK9 de variante comprende al menos una mutación en la posición 366 de SEQ ID NO:755. La mutación puede ser E366K. La afinidad de unión del anticuerpo o fragmento de anticuerpo por la proteína PCSK9 de variante puede ser al menos el 95 % menos con respecto a la proteína natural de SEQ ID NO:755, en la que la proteína de variante comprende una mutación en el resto 366. La afinidad de unión del anticuerpo o fragmento de anticuerpo por la proteína PCSK9 de variante puede ser al menos el 70 %, 80 % o el 90 % menos con respecto a la proteína natural de SEQ ID NO:755, en la que la proteína de variante comprende una mutación en uno o más del resto 147, 366 y/o 380. La mutación puede ser una de S147F, E366K y V380M.

La invención engloba anticuerpos anti-PCSK9 que tienen un patrón de glucosilación modificado. En algunas aplicaciones, puede ser útil la modificación para eliminar sitios de glucosilación no deseables, o por ejemplo, la

eliminación de un resto de fucosa para aumentar la función de citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo (ADCC) (véase Shield et al. (2002) JBC 277:26733). En otras aplicaciones, puede hacerse modificación de la galactosilación con el fin de modificar la citotoxicidad dependiente de complemento (CDC).

En un aspecto adicional, la invención caracteriza una composición farmacéutica que comprende un anticuerpo humano recombinante o fragmento del mismo como se define en las reivindicaciones que se une específicamente a hPCSK9 y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En una realización, la invención caracteriza una composición que es una combinación de un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de un anticuerpo de la invención, y un segundo agente terapéutico. El segundo agente terapéutico puede ser cualquier agente que se combine ventajosamente con el anticuerpo o fragmento del mismo de la invención, por ejemplo, un agente capaz de inducir un agotamiento celular de la síntesis de colesterol inhibiendo la 3-hidroxi-3-metilglutaril (HMG)-coenzima A (CoA) reductasa, tal como, por ejemplo, cerovastatina, atorvastatina, simvastatina, pitavastina, rosuvastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina, etc.; capaz de inhibir la captación de colesterol y o la re-absorción de ácidos biliares; capaz de aumentar el catabolismo de lipoproteínas (tales como niacina); y/o activadores del factor de transcripción de LXR que desempeña una función en la eliminación de colesterol tal como 22-hidroxicolesterol.

En el presente documento también se describen métodos de inhibición de la actividad de hPCSK9 usando el anticuerpo anti-PCSK9 o porción de unión al antígeno del anticuerpo de la invención, en el que los métodos terapéuticos comprenden administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprende un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de un anticuerpo de la invención. El trastorno tratado es cualquier enfermedad o afección que se corrija, mejore, inhiba o prevenga por eliminación, inhibición o reducción de la actividad de PCSK9. Poblaciones específicas tratables por los métodos terapéuticos de la invención incluyen sujetos indicados para aféresis de LDL, sujetos con mutaciones activantes de PCSK9 (mutaciones de ganancia de función, "GOF"), sujetos con hipercolesterolemia familiar heterocigótica (heFH); sujetos con hipercolesterolemia primaria que son intolerantes a las estatinas o incontrolada por estatinas; y sujetos en riesgo de desarrollar hipercolesterolemia que puede ser tratada preventivamente. Otras indicaciones incluyen dislipidemia asociada a causas secundarias tales como diabetes 2 mellitus de tipo, enfermedades hepáticas colestásicas (cirrosis biliar primaria), síndrome nefrótico, hipotiroidismo, obesidad; y la prevención y el tratamiento de aterosclerosis y enfermedades cardiovasculares.

El anticuerpo anti-hPCSK9 o fragmento de anticuerpo de la invención puede ser útil para reducir colesterol total elevado, colesterol no HDL, colesterol LDL y/o apolipoproteína B (apolipoproteína B100).

El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de la invención puede usarse solo o en combinación con un segundo agente, por ejemplo, un inhibidor de HMG-CoA reductasa y/u otros fármacos hipolipemiantes.

Realizaciones adicionales incluyen un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de un anticuerpo como se ha definido anteriormente para su uso para atenuar o inhibir la enfermedad o afección mediada por PCSK9.

La invención engloba el uso de un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de un anticuerpo como se ha definido anteriormente en la fabricación de un medicamento para su uso para atenuar o inhibir una enfermedad o afección mediada por PCSK9. En realizaciones específicas, en las que la enfermedad o afección mediada por PCSK9 es hipercolesterolemia, hiperlipidemia, aféresis de LDL, hipercolesterolemia familiar heterocigótica, intolerante a las estatinas, incontrolada por estatinas, el riesgo de desarrollar hipercolesterolemia, dislipidemia, enfermedad hepática colestásica, síndrome nefrótico, hipotiroidismo, obesidad, aterosclerosis y enfermedades cardiovasculares.

Otras realizaciones serán evidentes a partir de una revisión de la descripción detallada resultante.

Breve descripción de la figura

Fig. 1. Tablas de comparación de secuencias de regiones variables de cadena pesada (A) y cadena ligera (B) y CDR de anticuerpos H1H316P y H1M300N.
Fig. 2. Concentraciones de anticuerpo en suero con el tiempo. 316P 5 mg/kg (□); 300N 5 mg/kg (□); 316P 15 mg/kg (v); 300N 15 mg/kg (●).
Fig. 3. Nivel de colesterol total en suero como un porcentaje del cambio con respecto al control de tampón. Control (T); 316P 5 mg/kg (v); 300N 5 mg/kg (σ); 316P 15 mg/kg (□); 300N 15 mg/kg (Δ).
Fig. 4. Nivel de colesterol LDL en suero como un porcentaje del cambio con respecto al control de tampón. Control (T); 316P 5 mg/kg (v); 300N 5 mg/kg (σ); 316P 15 mg/kg (□); 300N 15 mg/kg (Δ).
Fig. 5. Nivel de colesterol LDL en suero normalizado al control de tapón. Control de tapón (T); 316P 5 mg/kg (v); 300N 5 mg/kg (σ); 316P 15 mg/kg (□); 300N 15 mg/kg (Δ).
Fig. 6. Nivel de colesterol HDL en suero como un porcentaje del cambio con respecto al control de tampón. Control (T); 316P 5 mg/kg (v); 300N 5 mg/kg (σ); 316P 15 mg/kg (□); 300N 15 mg/kg (Δ).
Fig. 7. Nivel de triglicéridos en suero como un porcentaje del cambio con respecto al control de tampón. Control de tampón (T); 316P 5 mg/kg (v); 300N 5 mg/kg (σ); 316P 15 mg/kg (□); 300N 15 mg/kg (Δ).
Fig. 8. Nivel de colesterol LDL en suero expresado como un porcentaje del cambio con respecto al nivel inicial

tras una administración subcutánea de dosis única. 316P 5 mg/kg (v); 300N 5 mg/kg (●).

Fig. 9. Concentraciones de anticuerpo en suero con el tiempo tras una administración subcutánea de dosis única. 316P 5 mg/kg (●); 300N 5 mg/kg (σ).

Fig. 10. Transferencia Western para receptor de LDL de ratón de homogeneizados de hígado total. Las muestras se tomaron 24 horas después de la administración de PBS (carriles 1-3), 5 mg/kg 316P (carriles 4-6) o 5 mg/kg de mAb no específico de PCSK9 (carriles 7-8) y 4 horas después de 1,2 mg/kg de hPCSK9-mmh (todos los carriles).

Fig. 11. Efectos de 316P sobre el nivel de colesterol LDL en suero en ratones *PCSK9*$^{hu/hu}$. Control de tampón (▤); 316P 1 mg/kg (▤); 316P 5 mg/kg (▦); 316P 10 mg/kg (▦).

Fig. 12. Perfil farmacocinético en suero de mAb anti-hPCSK9 en ratones C57BL/6. Dosis única de mAb de Control I (λ) a 10 mg/kg; 316P (σ) a 10 mg/kg y 300N (v) a 10 mg/kg.

Fig. 13. Perfil farmacocinético en suero de mAb anti-hPCSK9 en ratones heterocigóticos para hPCSK9: dosis única a 10 mg/kg: mAb de Control I (λ); 316P (σ) y 300N (v).

Fig. 14. Efecto de 316P sobre los niveles de colesterol LDL en suero en hámster sirio alimentado con una dieta normal. Control de tampón (●); 316P 1 mg/kg (v); 316P 3 mg/kg (σ); 316P 5 mg/kg (τ).

Descripción detallada

Antes de que se describan los presentes métodos, debe entenderse que la presente invención no se limita a métodos particulares, y condiciones experimentales descritas, ya que tales métodos y condiciones pueden variar. También debe entenderse que la terminología usada en el presente documento es con el fin de describir realizaciones particulares solo, y no pretende ser limitante, ya que el alcance de la presente invención se limitará solo por las reivindicaciones adjuntas.

A menos que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado que comúnmente es entendido por un experto habitual en la materia a la que pertenece la presente invención. Aunque puede usarse cualquier método y material similar o equivalente a aquellos descritos en el presente documento en la práctica o prueba de la presente invención, ahora se describen métodos y materiales preferidos.

Definiciones

El término "proproteína humana convertasa subtilisina/kexina tipo 9" o "hPCSK9", como se usa en el presente documento, se refiere a hPCSK9 que tiene la secuencia de ácidos nucleicos mostrada en SEQ ID NO:754 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:755, o un fragmento biológicamente activo de la misma.

El término "anticuerpo", como se usa en el presente documento, pretende referirse a moléculas de inmunoglobulina que comprenden cuatro cadenas polipeptídicas, dos cadenas pesadas (H) y dos cadenas ligeras (L) interconectadas por enlaces disulfuro. Cada cadena pesada comprende una región variable de la cadena pesada ("HCVR" o "VH") y una región constante de la cadena pesada (que comprende los dominios CH1, CH2 y CH3). Cada cadena ligera comprende una región variable de la cadena ligera ("LCVR o "VL") y una región constante de la cadena ligera (CL). Las regiones VH y VL pueden subdividirse además en regiones de hipervariabilidad, denominadas regiones determinantes de la complementariedad (CDR), intercaladas con regiones que están más conservadas, denominadas regiones estructurales (FR). Cada VH y VL está compuesta por tres CDR y cuatro FR, dispuestas de extremo amino a extremo carboxi en el siguiente orden: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4.

También es posible la sustitución de uno o más restos de CDR o la omisión de una o más CDR. Se han descrito anticuerpos en la bibliografía científica en los que puede prescindirse de una o dos CDR para la unión. Padlan et al. (1995 FASEB J. 9:133-139) analizaron las regiones de contacto entre anticuerpos y sus antígenos, basándose en estructuras cristalinas publicadas, y llegaron a la conclusión de que solo aproximadamente de un quinto a un tercio de los restos de CDR están en realidad en contacto con el antígeno. Padlan también encontró muchos anticuerpos en los que una o dos CDR no tenían aminoácidos en contacto con un antígeno (véase, por tanto, Vajdos et al. 2002 J Mol Biol 320:415-428).

Pueden identificarse restos de CDR que no están en contacto con antígeno basándose en estudios previos (por ejemplo, los restos H60-H65 en CDRH2 son frecuentemente no requeridos), de regiones de Kabat CDR que se encuentran fuera de CDR de Chothia, por modelado molecular y/o empíricamente. Si una CDR o resto(s) de la misma se omite, normalmente se sustituye con un aminoácido que ocupa la posición correspondiente en otra secuencia de anticuerpo humano o una consenso de tales secuencias. También puede seleccionarse empíricamente posiciones para la sustitución dentro de CDR y aminoácidos a sustituir. Las sustituciones empíricas pueden ser sustituciones conservativas o no conservativas.

El término "anticuerpo humano", como se usa en el presente documento, pretende incluir anticuerpos que tienen regiones variables y constantes derivadas de secuencias de inmunoglobulina de la línea germinal humana. Los mAb humanos de la invención pueden incluir restos de aminoácidos no codificados por secuencias de inmunoglobulina de

la línea germinal humana (por ejemplo, mutaciones introducidas por mutagénesis al azar o específica del sitio *in vitro o* por mutación somática *in vivo*), por ejemplo en las CDR y en particular CDR3. Sin embargo, el término "anticuerpo humano", como se usa en el presente documento, no pretende incluir mAb en los que las secuencias de CDR derivadas de la línea germinal de otras especies de mamífero (por ejemplo, ratón) han sido injertadas en secuencias de FR humana.

El término "se une específicamente a", o similares, significa que un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo forma un complejo con un antígeno que es relativamente estable en condiciones fisiológicas. La unión específica puede caracterizarse por una constante de disociación en equilibrio de al menos aproximadamente $1x10^{-6}$ M o menos (por ejemplo, una K_D más pequeña indica una unión más ajustada). Métodos de determinación de si dos moléculas se unen específicamente son muy conocidos en la técnica e incluyen, por ejemplo, diálisis de equilibrio, resonancia de plasmones superficiales, y similares. Un anticuerpo aislado que se une específicamente a hPCSK9 puede, sin embargo, presentar reactividad cruzada con otros antígenos tales como moléculas de PCSK9 de otras especies. Además, anticuerpos multi-específicos (por ejemplo, biespecíficos) que se unen a hPCSK9 y uno o más antígenos adicionales se consideran, sin embargo, anticuerpos que "se unen específicamente" a hPCSK9, como se usa en el presente documento.

El término anticuerpo de "alta afinidad" se refiere a aquellos mAb que tienen una afinidad de unión por hPCSK9 de al menos 10^{-10} M; preferentemente 10^{-11} M; incluso más preferentemente 10^{-12} M, como se mide por resonancia de plasmones superficiales, por ejemplo, BIACORE™ o ELISA de afinidad por solución.

Por el término "constante de disociación", "Kdis" o "kd" se indica un anticuerpo que se disocia de hPCSK9 con una velocidad constante de 1×10^{-3} s^{-1} o menos, preferentemente 1×10^{-4} s^{-1} o menos, como se ha determinado por resonancia de plasmones superficiales, por ejemplo, BIACORE™.

El término "porción de unión al antígeno" de un anticuerpo (o simplemente "fragmento de anticuerpo"), como se usa en el presente documento, se refiere a uno o más fragmentos de un anticuerpo que retienen la capacidad de unirse específicamente a hPCSK9. Un fragmento de anticuerpo puede incluir un fragmento Fab, un fragmento $F(ab')_2$, un fragmento Fv, un fragmento dAb, un fragmento que contiene una CDR, o una CDR aislada.

Las realizaciones específicas, el anticuerpo o fragmentos de anticuerpos de la invención pueden conjugarse con un resto terapéutico ("inmunoconjugado"), tal como una citotoxina, un fármaco quimioterapéutico, un inmunosupresor o un radioisótopo.

Un "anticuerpo aislado", como se usa en el presente documento, pretende referirse a un anticuerpo que está sustancialmente libre de otros mAb que tienen especificidades antigénicas diferentes (por ejemplo, un anticuerpo aislado que se une específicamente a hPCSK9 está sustancialmente libre de mAb que se unen específicamente a antígenos distintos de hPCSK9). Un anticuerpo aislado que se une específicamente a hPCSK9 puede, sin embargo, tener reactividad cruzada con otros antígenos, tales como moléculas de PCSK9 de otras especies.

Un "anticuerpo neutralizante", como se usa en el presente documento (o un "anticuerpo que neutraliza actividad de PCSK9"), pretende referirse a un anticuerpo cuya unión a hPCSK9 produce la inhibición de al menos un actividad biológica de PCSK9. Esta inhibición de la actividad biológica de PCSK9 puede evaluarse midiendo uno o más indicadores de la actividad biológica de PCSK9 por uno o más de varios ensayos *in vitro* o *in vivo* convencionales conocidos en la técnica (véase los ejemplos más adelante).

El término "resonancia de plasmones superficiales", como se usa en el presente documento, se refiere a un fenómeno óptico que permite el análisis de interacciones bioespecíficas en tiempo real mediante la detección de alteraciones en las concentraciones de proteína dentro de una matriz biosensora, por ejemplo usando el sistema BIACORE™ (Pharmacia Biosensor AB, Uppsala, Suecia y Piscataway, NJ).

El término "K_D", como se usa en el presente documento, pretende referirse a la constante de disociación en equilibrio de una interacción anticuerpo-antígeno particular.

El término "epítope" es una región de un antígeno que se une por un anticuerpo. Los epítopes pueden definirse como estructurales o funcionales. Los epítopes funcionales son generalmente un subconjunto de los epítopes estructurales y tienen aquellos restos que contribuyen directamente a la afinidad de la interacción. Los epítopes también pueden ser conformacionales, es decir, compuestos de aminoácidos no lineales. En ciertas realizaciones, los epítopes pueden incluir determinantes que son agrupaciones superficiales químicamente activas de moléculas tales como aminoácidos, cadenas laterales de azúcar, grupos fosforilo o grupos sulfonilo, y, en ciertas realizaciones, pueden tener características estructurales tridimensionales específicas, y/o características de carga específica.

El término “identidad sustancial” o “sustancialmente idéntico”, cuando se refiere a un ácido nucleico o fragmento del mismo, indica que, cuando se alinea de manera óptima con inserciones o deleciones de nucleótidos apropiadas con otro ácido nucleico (o su hebra complementaria), hay identidad de la secuencia nucleotídica en al menos aproximadamente el 90 %, y más preferentemente al menos aproximadamente el 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 %

de las bases de nucleótidos, como se mide por cualquier algoritmo muy conocido de identidad de secuencia, tal como FASTA, BLAST o GAP, como se trata más adelante.

Como se aplica a polipéptidos, el término “similitud sustancial” o “sustancialmente similar” significa que dos secuencias peptídicas, cuando están alineadas de forma óptima, tal como por los programas GAP o BESTFIT usando pesos de huecos por defecto, comparten al menos el 90 % de identidad de secuencia, incluso más preferiblemente al menos el 95 %, 98 % o el 99 % de identidad de secuencia. Preferiblemente, las posiciones de restos que no son idénticas difieren por sustituciones conservativas de aminoácidos. Una “sustitución conservativa de aminoácido” es aquella en la que un resto de aminoácido se sustituye con otro resto de aminoácido que tiene una cadena lateral (grupo R) con propiedades químicas similares (por ejemplo, carga o hidrofobicidad). En general, una sustitución conservativa de aminoácido no cambiará sustancialmente las propiedades funcionales de una proteína. En los casos en que dos o más secuencias de aminoácidos difieren una de la otra por sustituciones conservativas, el porcentaje o grado de similitud puede ajustarse hacia arriba para corregir la naturaleza conservativa de la sustitución. Los medios para realizar este ajuste son bien conocidos por los expertos en la técnica. Véase, por ejemplo, Pearson (1994) Methods Mol. Biol. 24: 307-331. Ejemplos de grupos de aminoácidos que tienen cadenas laterales con propiedades químicas similares incluyen 1) cadenas laterales alifáticas: glicina, alanina, valina, leucina e isoleucina; 2) cadenas laterales de hidroxilo alifáticas: serina y treonina; 3) cadenas laterales que contienen amida: asparagina y glutamina; 4) cadenas laterales aromáticas: fenilalanina, tirosina y triptófano; 5) cadenas laterales básicas: lisina, arginina e histidina; 6) cadenas laterales ácidas: aspartato y glutamato, y 7) cadenas laterales que contienen azufre: cisteína y metionina. Grupos preferidos de sustitución conservativa de aminoácidos son: valina-leucina-isoleucina, fenilalanina-tirosina, lisina-arginina, alanina-valina, glutamato-aspartato y asparagina-glutamina. Alternativamente, un reemplazo conservativo es cualquier cambio que tenga un valor positivo en la matriz PAM250 de verosimilitud logarítmica desvelada en Gonnet et al. (1992) Science 256: 1443 45. Un reemplazo “moderadamente conservativo” es cualquier cambio que tenga un valor no negativo en la matriz PAM250 de verosimilitud logarítmica.

La similitud de secuencia para los polipéptidos se mide normalmente usando un software de análisis de secuencias. El software de análisis de proteínas compara secuencias similares usando medidas de similitud asignada a diferentes sustituciones, deleciones y otras modificaciones, incluyendo las sustituciones conservativas de aminoácidos. Por ejemplo, el software GCG contiene programas tales como GAP y BESTFIT que pueden usarse con parámetros por defecto para determinar la homología de secuencia o la identidad de secuencia entre los polipéptidos estrechamente relacionados, tales como los polipéptidos homólogos de diferentes especies de organismos o entre una proteína no mutante y una muteína de la misma. Véase, por ejemplo, GCG Versión 6.1. También pueden compararse secuencias polipeptídicas usando FASTA con parámetros por defecto o recomendados: un programa en GCG Versión 6.1. FASTA (por ejemplo, FASTA2 y FASTA3) proporciona alineaciones y porcentaje de identidad de secuencia de las regiones de mejor solapamiento entre las secuencias de búsqueda e investigación (Pearson (2000) arriba). Otro algoritmo preferido cuando se compara una secuencia de la invención con una base de datos que contiene un gran número de secuencias de diferentes organismos es el programa informático BLAST, especialmente BLASTP o TBLASTN, usando parámetros por defecto. Véase, por ejemplo, Altschul et al. (1990) J. Mol. Biol. 215:403 410 y (1997) Nucleic Acids Res. 25:3389 402.

En realizaciones específicas, el anticuerpo o fragmento de anticuerpo para su uso en el método de la invención puede ser monoespecífico, biespecífico o multiespecífico. Los anticuerpos multiespecíficos pueden ser específicos para diferentes epítopes de un polipéptido diana o pueden contener dominios de unión al antígeno específicos para epítopes de más de un polipéptido diana. Un formato de anticuerpo biespecífico a modo de ejemplo que puede usarse en el contexto de la presente invención implica el uso de un primer dominio CH3 de inmunoglobulina (Ig) y un segundo dominio CH3 de Ig, en el que el primero y segundo dominios CH3 de Ig se diferencian el uno del otro por al menos un aminoácido, y en el que al menos una diferencia de aminoácidos reduce la unión del anticuerpo biespecífico a la proteína A en comparación con un anticuerpo biespecífico que carece de la diferencia de aminoácidos. En una realización, el primer dominio CH3 de Ig se une a la proteína A y el segundo dominio CH3 de Ig contiene una mutación que reduce o suprime la unión a la proteína A tal como una modificación H95R (por la numeración de exones de IMGT; H435R por la numeración de EU). El segundo CH3 puede comprender además una modificación Y96F (por IMGT; Y436F por EU). Modificaciones adicionales que pueden encontrarse dentro del segundo CH3 incluyen: D16E, L18M, N44S, K52N, V57M y V82I (por IMGT; D356E, L358M, N384S, K392N, V397M, y V422I por EU) en el caso de mAb IgG1; N44S, K52N y V82I (IMGT; N384S, K392N y V422I por EU) en el caso de mAb IgG2; y Q15R, N44S, K52N, V57M, R69K, E79Q y V82I (por IMGT; Q355R, N384S, K392N, V397M, R409K, E419Q y V422I por EU) en el caso de mAb IgG4. Las variaciones en el formato de anticuerpo biespecífico descrito anteriormente se contemplan dentro del alcance de la presente invención.

Por la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se indica una cantidad que produce el efecto deseado para el que se administra. La cantidad exacta dependerá del fin del tratamiento, y podrá ser determinada por un experto en la materia usando técnicas conocidas (véase, por ejemplo, Lloyd (1999) The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding).

Preparación de anticuerpos humanos

Se conocen métodos de generación de anticuerpos humanos en ratones transgénicos (véase, por ejemplo, el documento US 6.596.541, Regeneron Pharmaceuticals, VELOCIMMUNE™). La tecnología VELOCIMMUNE™ implica la generación de un ratón transgénico que tiene un genoma que comprende regiones variables de las cadenas pesadas y ligeras humanas operativamente unidas a loci de región constante de ratón endógeno de forma que el ratón produzca un anticuerpo que comprende una región variable humana y una región constante de ratón en respuesta a estimulación antigénica. El ADN que codifica las regiones variables de las cadenas pesadas y ligeras del anticuerpo se aísla y une operativamente a ADN que codifica las regiones constantes de las cadenas pesada y ligera humanas. El ADN se expresa entonces en una célula capaz de expresar el anticuerpo completamente humano. En una realización específica, la célula es una célula CHO.

Los anticuerpos pueden ser terapéuticamente útiles en bloquear una interacción ligando-receptor o inhibir la interacción del componente del receptor, en vez de destruir células mediante fijación del complemento y participación en la citotoxicidad dependiente de complemento (CDC), o destruir células mediante citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo (ADCC). La región constante de un anticuerpo es así importante en la capacidad de un anticuerpo para fijar el complemento y mediar en la citotoxicidad dependiente de célula. Así, el isotipo de un anticuerpo puede seleccionarse basándose en si se desea que el anticuerpo medie en la citotoxicidad.

Los anticuerpos humanos pueden existir en dos formas que están asociadas a heterogeneidad de la bisagra. En una forma, una molécula de anticuerpo comprende una construcción de cuatro cadenas estable de aproximadamente 150-160 kDa en la que los dímeros se mantienen juntos por un enlace disulfuro de cadena pesada intercatenario. En una segunda forma, los dímeros no están unidos mediante enlaces disulfuro intercatenarios y se forma una molécula de aproximadamente 75-80 kDa compuesta de una cadena ligera y pesada acopladas covalentemente (semi-anticuerpo). Estas formas han sido extremadamente difíciles de separar, incluso después de purificación por afinidad.

La frecuencia de aparición de la segunda forma en diversos isotipos de IgG intacta es debida a, pero no se limita a, diferencias estructurales asociadas al isotipo de región bisagra del anticuerpo. Una simple sustitución de aminoácidos en la región bisagra de la bisagra de IgG4 humana puede reducir significativamente la aparición de la segunda forma (Angal et al. (1993) Molecular Immunology 30:105) hasta niveles normalmente observados usando una bisagra de IgG1 humana. La presente invención engloba anticuerpos que tienen una o más mutaciones en la región bisagra, C_H2 o C_H3, que pueden ser deseables, por ejemplo, en la producción, para mejorar el rendimiento de la forma de anticuerpo deseada.

Generalmente, un ratón VELOCIMMUNE™ se expone al antígeno de interés, y células linfáticas (tales como linfocitos B) se recuperan de los ratones que expresan los anticuerpos. Las células linfáticas pueden fisionarse con una línea de células de mieloma para preparar líneas celulares de hibridoma inmortales, y tales líneas celulares de hibridoma se criban y seleccionan para identificar líneas celulares de hibridoma que producen anticuerpos específicos para el antígeno de interés. El ADN que codifica las regiones variables de la cadena pesada y cadena ligera puede aislarse y unirse a regiones constantes isotípicas deseables de la cadena pesada y cadena ligera. Una proteína de anticuerpo tal puede producirse en una célula, tal como una célula CHO. Alternativamente, el ADN que codifica los anticuerpos quiméricos específicos de antígeno o los dominios variables de las cadenas ligeras y pesadas pueden aislarse directamente de linfocitos específicos de antígeno.

Inicialmente, se aíslan anticuerpos quiméricos de alta afinidad que tienen una región variable humana y una región constante de ratón. Como se describe más adelante, los anticuerpos se caracterizan y se seleccionan por características deseables, incluyendo afinidad, selectividad, epítope, etc. Las regiones constantes de ratón se reemplazan con una región constante humana deseada para generar el anticuerpo humano completo de la invención, por ejemplo, IgG1 o IgG4 no mutante o modificado (por ejemplo, SEQ ID NO:751, 752, 753). Aunque la región constante seleccionada puede variar según el uso específico, la unión al antígeno con alta afinidad y las características de especificidad por diana residen en la región variable.

Mapeo de epítopes y tecnologías relacionadas

Para seleccionar anticuerpos que se unen a un epítope particular (por ejemplo, aquellos que bloquean la unión de IgE a su receptor de alta afinidad), puede realizarse un ensayo de bloqueo cruzado rutinario tal como el descrito en Antibodies, Harlow and Lane (Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harb., NY). Otros métodos incluyen mutantes de barrido con alanina, transferencias de péptidos (Reineke (2004) Methods Mol Biol 248:443-63), o análisis por escisión de péptidos. Además, pueden emplearse métodos tales como escisión de epítopes, extracción de epítopes y modificación química de antígenos (Tomer (2000) Protein Science 9: 487-496).

El término “epítope” se refiere a un sitio sobre un antígeno al que responden los linfocitos B y/o T. Pueden formarse epítopes de linfocitos B tanto a partir tanto de aminoácidos contiguos como de aminoácidos no contiguos yuxtapuestos mediante el plegamiento terciario de una proteína. Los epítopes formados a partir de aminoácidos contiguos son normalmente retenidos por exposición a disolventes desnaturalizantes, mientras que los epítopes

formados por plegamiento terciario normalmente se pierden en el tratamiento con disolventes desnaturalizantes. Un epítope normalmente incluye al menos 3, y más usualmente, al menos 5 u 8-10 aminoácidos en una única conformación espacial.

El perfilado asistido por modificación (MAP), también conocido como perfilado de anticuerpo basado en la estructura del antígeno (ASAP), es un método que clasifica grandes números de anticuerpos monoclonales (mAb) dirigidos frente al mismo antígeno según las similitudes del perfil de unión de cada anticuerpo a las superficies del antígeno modificadas química o enzimáticamente (documento US 2004/0101920). Cada categoría puede reflejar un epítope único bien claramente diferente de o bien parcialmente solapante con el epítope representado por otra categoría. Esta tecnología permite el filtrado rápido de mAb genéticamente idénticos, tal que la caracterización pueda basarse en mAb genéticamente distintos. Cuando se aplica al cribado del hibridoma, el MAP puede facilitar la identificación de clones raros de hibridoma que producen mAb que tienen las características deseadas. El MAP puede usarse para clasificar los mAb anti- PCSK9 de la invención en grupos de mAb que se unen a diferentes epítopes.

En el presente documento se describen anticuerpos anti-hPCSK9 o fragmentos de unión al antígeno que se unen a un epítope dentro del dominio catalítico, que es aproximadamente 153 a 425 de SEQ ID NO:755); más específicamente, un epítope de aproximadamente 153 a aproximadamente 250 o de aproximadamente 250 a aproximadamente 425; más específicamente, el anticuerpo o fragmento de anticuerpo se une al epítope dentro del fragmento de aproximadamente 153 a aproximadamente 208, de aproximadamente 200 a aproximadamente 260, de aproximadamente 250 a aproximadamente 300, de aproximadamente 275 a aproximadamente 325, de aproximadamente 300 a aproximadamente 360, de aproximadamente 350 a aproximadamente 400, y/o de aproximadamente 375 a aproximadamente 425.

El anticuerpo anti-hPCSK9 o fragmento de unión al antígeno de un anticuerpo descrito en el presente documento puede unirse a un epítope dentro del dominio de propéptido (restos 31 a 152 de SEQ ID NO:755); más específicamente, un epítope de aproximadamente el resto 31 a aproximadamente el resto 90 o de aproximadamente el resto 90 a aproximadamente el resto 152; más específicamente, el anticuerpo o fragmento de anticuerpo se une al epítope dentro del fragmento de aproximadamente el resto 31 a aproximadamente el resto 60, de aproximadamente el resto 60 a aproximadamente el resto 90, de aproximadamente el resto 85 a aproximadamente el resto 110, de aproximadamente el resto 100 a aproximadamente el resto 130, de aproximadamente el resto 125 a aproximadamente el resto 150, de aproximadamente el resto 135 a aproximadamente el resto 152, y/o de aproximadamente el resto 140 a aproximadamente el resto 152.

El anticuerpo anti-hPCSK9 o fragmento de unión al antígeno de un anticuerpo puede unirse a un epítope dentro del dominio del extremo C (restos 426 a 692 de SEQ ID NO:755); más específicamente, un epítope de aproximadamente el resto 426 a aproximadamente el resto 570 o de aproximadamente el resto 570 a aproximadamente el resto 692; más específicamente, el anticuerpo o fragmento de anticuerpo puede unirse a un epítope dentro del fragmento de aproximadamente el resto 450 a aproximadamente el resto 500, de aproximadamente el resto 500 a aproximadamente el resto 550, de aproximadamente el resto 550 a aproximadamente el resto 600, y/o de aproximadamente el resto 600 a aproximadamente el resto 692.

El anticuerpo o fragmento de anticuerpo puede unirse a un epítope que incluye más de uno de los epítopes enumerados dentro del dominio catalítico, de propéptido o del extremo C, y/o dentro de dos o tres dominios diferentes (por ejemplo, epítopes dentro de los dominios catalítico y del extremo C, o dentro de los dominios del propéptido y catalíticos, o dentro de los dominios del propéptido, catalítico y del extremo C.

En algunas realizaciones, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno se une al epítope en hPCSK9 que comprende el resto de aminoácido 238 de hPCSK9 (SEQ ID NO:755). Resultados experimentales (Tabla 27) muestran que cuando D238 se mutó, la K_D de mAb 316P presentó una reducción de >400 veces en la afinidad de unión (~1 x10^{-9} M a ~410 x10^{-9} M) y $T_{1/2}$ disminuyó >30 veces (de -37 a -1 min). En una realización específica, la mutación fue D238R. En realizaciones específicas, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de la invención se une al epítope de hPCSK9 que comprende dos o más de los restos de aminoácidos en las posiciones 153, 159, 238 y 343.

Como se muestra a continuación, una mutación en el resto de aminoácido 153, 159 o 343 produjo aproximadamente una disminución de 5 a 10 veces en la afinidad o acortamiento similar en $T_{1/2}$. En realizaciones específicas, la mutación fue S153R, E159R y/o D343R.

El anticuerpo o fragmentos de unión al antígeno descritos en el presente documento puede unirse a un epítope en hPCSK9 que comprende el resto de aminoácido 366 de hPCSK9 (SEQ ID NO:755). Resultados experimentales (Tabla 27) muestran que cuando E366 se mutó, la afinidad del mAb 300N presentó una disminución de aproximadamente 50 veces (-0,7 x10^{-9} M a ~36 x10^{-9} M) y un acortamiento similar en $T_{1/2}$ (de -120 a -2 min). En una realización específica, la mutación es E366K.

En el presente documento se describen anticuerpos anti-PCSK9 que se unen al mismo epítope que cualquiera de los anticuerpos a modo de ejemplo específicos descritos en el presente documento. También en el presente

documento se describen anticuerpos anti-PCSK9 que compiten para unirse a PCSK9 o un fragmento de PCSK9 con cualquiera de los anticuerpos a modo de ejemplo específicos descritos en el presente documento.

Puede determinarse fácilmente si un anticuerpo se une al mismo epítope o no, o compite por la unión con un anticuerpo anti-PCSK9 de referencia usando métodos rutinarios conocidos en la técnica. Por ejemplo, para determinar si un anticuerpo de prueba se une al mismo epítope que un anticuerpo anti-PCSK9 de referencia de la invención, se deja que el anticuerpo de referencia se una a una proteína o péptido PCSK9 en condiciones de saturación. A continuación, se evalúa la capacidad de un anticuerpo de prueba para unirse a la molécula de PCSK9. Si el anticuerpo de prueba es capaz de unirse a PCSK9 tras la unión de saturación con el anticuerpo anti-PCSK9 de referencia, se puede sacar la conclusión de que el anticuerpo de prueba se une con un epítope diferente que el anticuerpo anti-PCSK9 de referencia. Por otro lado, si el anticuerpo de prueba no es capaz de unirse a la molécula de PCSK9 tras la unión de saturación con el anticuerpo anti-PCSK9 de referencia, entonces el anticuerpo de prueba puede unirse al mismo epítope que el epítope unido por el anticuerpo anti-PCSK9 de referencia de la invención.

Para determinar si un anticuerpo compite por la unión con un anticuerpo anti-PCSK9 de referencia, la metodología de unión anteriormente descrita se realiza en dos orientaciones: En una primera orientación, se deja que el anticuerpo de referencia se una a una molécula de PCSK9 en condiciones de saturación, seguido por la evaluación de la unión del anticuerpo de prueba a la molécula de PCSK9. En una segunda orientación, se deja que el anticuerpo de prueba se una a una molécula de PCSK9 en condiciones de saturación, seguido por la evaluación de la unión del anticuerpo de referencia a la molécula de PCSK9. Si, en ambas orientaciones, solamente el primer anticuerpo (de saturación) es capaz de unión a la molécula de PCSK9, entonces se llega a la conclusión de que el anticuerpo de prueba y el anticuerpo de referencia compiten por la unión a la PCSK9. Como se apreciará por un experto habitual en la materia, un anticuerpo que compite por la unión con un anticuerpo de referencia puede no unirse necesariamente al epítope idéntico que el anticuerpo de referencia, pero puede bloquear estéricamente la unión del anticuerpo de referencia mediante la unión con un epítope solapante o adyacente.

Dos anticuerpos se unen al mismo epítope o epítope de solapamiento si cada uno inhibe (bloquea) competitivamente la unión del otro al antígeno. Es decir, un exceso de 1, 5, 10, 20 o 100 veces de un anticuerpo inhibe la unión del otro al menos el 50 %, pero preferentemente el 75 %, 90 % o incluso el 99 % como se mide en un ensayo de unión competitiva (véase, por ejemplo, Junghans et al., Cancer Res. 1990 50: 1495-1502). Alternativamente, dos anticuerpos tienen el mismo epítope si esencialmente todas las mutaciones de aminoácidos en el antígeno que reducen o eliminan la unión de un anticuerpo reducen o eliminan la unión del otro. Dos anticuerpos tienen epítopes de solapamiento si algunas mutaciones de aminoácidos que reducen o eliminan la unión de un anticuerpo reducen o eliminan la unión del otro.

Puede entonces llevarse a cabo experimentación rutinaria adicional (por ejemplo, mutación de péptidos y análisis de unión) para confirmar si la ausencia observada de unión del anticuerpo de prueba es de hecho debida a la unión al mismo epítope que el anticuerpo de referencia o si el bloqueo estérico (u otro fenómeno) es el responsable de la ausencia de unión observada. Pueden realizarse experimentos de este tipo usando ELISA, RIA, resonancia de plasmones superficiales, citometría de flujo o cualquier otro ensayo de unión de anticuerpo cuantitativo o cualitativo disponible en la materia.

En una realización específica, la invención comprende un anticuerpo anti-PCSK9 o fragmento de unión al antígeno de un anticuerpo que se une a una proteína PCSK9 de SEQ ID NO:755, en el que la unión entre el anticuerpo o fragmento del mismo a PCSK9 y una proteína PCSK9 de variante es inferior al 50 % de la unión entre el anticuerpo o fragmento y la proteína PCSK9 de SEQ ID NO:755. En una realización específica, la proteína PCSK9 de variante comprende al menos una mutación de un resto en una posición seleccionada del grupo que consiste en 153, 159, 238 y 343. En una realización más específica, la al menos una mutación es S153R, E159R, D238R y D343R. La proteína PCSK9 de variante puede comprender al menos una mutación de un resto en una posición seleccionada del grupo que consiste en 366. La proteína PCSK9 de variante puede comprender al menos una mutación de un resto en una posición seleccionada del grupo que consiste en 147, 366 y 380. La mutación puede ser S147F, E366K y/o V380M.

Inmunoconjugados

La invención engloba un anticuerpo monoclonal anti-PCSK9 humano conjugado con un resto terapéutico (“inmunoconjugado”) tal como una citotoxina, un fármaco quimioterapéutico, un inmunosupresor o un radioisótopo. Agentes de citotoxina incluyen cualquier agente que sea perjudicial para las células. Ejemplos de agentes de citotoxina y agentes quimioterapéuticos adecuados para formar inmunoconjugados son conocidos en la técnica, véase, por ejemplo el documento WO 05/103081.

Biespecíficos

Los anticuerpos de la presente invención pueden ser monoespecíficos, biespecíficos o multiespecíficos. Los mAb multiespecíficos pueden ser específicos para diferentes epítopes de un polipéptido diana o pueden contener dominios de unión al antígeno específicos para más de un polipéptido diana. Véase, por ejemplo, Tutt et al. (1991) J.

Immunol. 147:60-69. Los mAb anti-PCSK9 humanos pueden unirse o co-expresarse con otra molécula funcional, por ejemplo, otro péptido o proteína. Por ejemplo, un anticuerpo o fragmento del mismo puede unirse funcionalmente (por ejemplo, por acoplamiento químico, fusión genética, asociación no covalente o de otra forma) a una o más de otras entidades moleculares; tales como otro anticuerpo o fragmento de anticuerpo, para producir un anticuerpo biespecífico o multiespecífico con una segunda especificidad de unión.

Un formato de anticuerpo biespecífico a modo de ejemplo que puede usarse en el contexto de la presente invención implica el uso de un primer dominio C_H3 de inmunoglobulina (Ig) y un segundo dominio C_H3 de Ig, en el que el primer y segundo dominios C_H3 de Ig difieren entre sí en al menos un aminoácido, y en el que la diferencia de al menos un aminoácido reduce la unión del anticuerpo biespecífico a la proteína A en comparación con un anticuerpo biespecífico que carece de la diferencia de aminoácido. En una realización, el primer dominio C_H3 de Ig se une a la proteína A y el segundo dominio C_H3 de Ig contiene una mutación que reduce o suprime la unión a la proteína A tal como una modificación de H95R (por numeración de exones de IMGT; H435R por numeración EU). El segundo C_H3 puede comprender además una modificación Y96F (por IMGT; Y436F por EU). Modificaciones adicionales que se pueden encontrar dentro del segundo C_H3 incluyen; D16E, L18M, N44S, K52N, V57M y V82I (por IMGT; D356E, L358M, N384S, K392N, V397M y V422I por EU) en el caso de anticuerpos IgG1; N44S, K52N y V82I (IMGT; N384S, K392N y V422I por EU) en el caso de anticuerpos IgG2; y Q15R, N44S, K52N, V57M, R69K, E79Q y V82I (por IMGT; Q355R, N384S, K392N, V397M, R409K, E419Q y V422I por EU) en el caso de anticuerpos IgG4. Variaciones del formato de anticuerpo bi-específico descrito anteriormente se contemplan dentro del alcance de la presente invención.

Bioequivalentes

Los anticuerpos anti-PCSK9 y fragmentos de anticuerpos de la presente invención engloban proteínas que tienen secuencias de aminoácidos que varían de aquellas de los mAb descritos, pero que retienen la capacidad de unirse a PCSK9 humana. Tales mAb de variante y fragmentos de anticuerpos comprenden una o más adiciones, deleciones o sustituciones de aminoácidos cuando se comparan con la secuencia de origen, pero presentan actividad biológica que es esencialmente equivalente a la de los mAb descritos. Asimismo, las secuencias de ADN que codifican el anticuerpo anti-PCSK9 de la presente invención engloban secuencias que comprenden una o más adiciones, deleciones o sustituciones de nucleótidos cuando se comparan con la secuencia desvelada, pero que codifican un anticuerpo anti-PCSK9 o fragmento de anticuerpo que es esencialmente bioequivalente a un anticuerpo anti-PCSK9 o fragmento de anticuerpo de la invención. Ejemplos de tales secuencias de aminoácidos y de ADN de variante se tratan anteriormente.

Dos proteínas de unión al antígeno, o anticuerpos, se consideran bioequivalentes si, por ejemplo, son equivalentes farmacéuticos o alternativas farmacéuticas cuya tasa y grado de absorción no muestran una diferencia significativa cuando se administran a la misma dosis molar bajo condiciones experimentales similares, tanto dosis únicas como dosis múltiples. Algunos anticuerpos se considerarán equivalentes o alternativas farmacéuticas si son equivalentes en el grado de su absorción, pero no en su tasa de absorción, y aún pueden considerarse bioequivalentes debido a que tales diferencias en la tasa de absorción son intencionadas y se reflejan en el marcado, no son esenciales para la obtención de concentraciones de fármaco en el cuerpo eficaces en, por ejemplo, uso crónico, y se consideran médicamente insignificativas para el medicamento particular estudiado. En una realización, dos proteínas de unión al antígeno son bioequivalentes si no hay diferencias clínicamente significativas en su seguridad, pureza y potencia.

En una realización, dos proteínas de unión al antígeno son bioequivalentes si un paciente puede cambiarse una o más veces entre el producto de referencia y el producto biológico sin un aumento esperado en el riesgo de efectos adversos, que incluyen un cambio clínicamente significativo en la inmunogenicidad, o eficacia reducida, en comparación con la terapia continuada sin tal cambio.

En una realización, dos proteínas de unión al antígeno son bioequivalentes si ambas actúan por un mecanismo o mecanismos de acción comunes para la condición o condiciones de uso, hasta el punto que tales mecanismos sean conocidos.

La bioequivalencia puede demostrarse por métodos *in vivo* e *in vitro*. Las medidas de bioequivalencia incluyen, por ejemplo, (a) una prueba *in vivo* en seres humanos u otros mamíferos, en la que la concentración de anticuerpo o sus metabolitos se mide en sangre, plasma, suero, u otro fluido biológico en función del tiempo; (b) una prueba *in vitro* que se ha correlacionado con y es razonablemente predictiva de datos de biodisponibilidad humana *in vivo*; (c) una prueba *in vivo* en seres humanos u otros mamíferos en la que se mide el efecto farmacológico agudo apropiado del anticuerpo (o su diana) en función del tiempo; y (d) en un ensayo clínico bien controlado que establece la seguridad, eficacia, o biodisponibilidad o bioequivalencia de un anticuerpo.

Pueden construirse variantes bioequivalentes de anticuerpos anti-PCSK9 de la invención, por ejemplo, haciendo diversas sustituciones de restos o secuencias o delecionando restos terminales o internos o secuencias no necesarias para la actividad biológica. Por ejemplo, pueden delecionarse o sustituirse restos de cisteína no esenciales para la actividad biológica con otros aminoácidos para prevenir la formación de puentes disulfuro intramoleculares innecesarios o incorrectos tras la renaturalización.

Población de tratamiento

La invención se refiere a métodos terapéuticos para tratar un paciente humano en necesidad de una composición de la invención. Aunque modificaciones en el estilo de vida y el tratamiento con fármacos convencionales son frecuentemente satisfactorios en reducir los niveles de colesterol, no todos los pacientes son capaces de lograr los niveles de colesterol objetivo recomendados con tales enfoques. Diversas afecciones, tales como la hipercolesterolemia familiar (FH), parecen ser resistentes a reducir los niveles de LDL-C, a pesar del uso agresivo de terapia convencional. La hipercolesterolemia familiar homocigótica y heterocigótica (hoFH, heFH) es una afección asociada a enfermedad vascular aterosclerótica prematura. Sin embargo, los pacientes diagnosticados con hoFH son muy insensibles a la terapia con fármacos convencional y tienen opciones de tratamiento limitadas. Específicamente, el tratamiento con estatinas, que reducen LDL-C inhibiendo la síntesis del colesterol y regulando por incremento el receptor de LDL hepático, puede tener poco efecto en pacientes cuyos receptores de LDL son no existentes o defectuosos. Se ha informado recientemente de una reducción de LDL-C media de solo menos de aproximadamente el 20 % en pacientes con hoFH confirmada por genotipo tratados con la dosis máxima de estatinas. La adición de ezetimiba 10 mg/día a esta pauta produjo una reducción total de los niveles de LDL-C del 27 %, que está todavía muy lejos de la óptima. Asimismo, muchos pacientes son no sensibles a las estatinas, están poco controlados con la terapia con estatinas, o no pueden tolerar la terapia con estatinas; en general, estos pacientes son incapaces de lograr el control del colesterol con tratamientos alternativos. Hay una gran necesidad médica sin cumplir de nuevos tratamientos que puedan tratar los inconvenientes de las actuales opciones de tratamiento.

Poblaciones específicas tratables por los métodos terapéuticos incluyen pacientes indicados para aféresis de LDL, sujetos con mutaciones (GOF) activantes de PCSK9, hipercolesterolemia familiar heterocigótica (heFH); sujetos con hipercolesterolemia primaria que son intolerantes a las estatinas o incontrolada por estatinas; y sujetos en riesgo de desarrollar hipercolesterolemia que puede ser tratada preventivamente.

Administración terapéutica y formulaciones

La invención proporciona composiciones terapéuticas que comprenden los anticuerpos anti-PCSK9 o fragmentos de unión al antígeno de los mismos de la presente invención. La administración de composiciones terapéuticas según la invención se administrarán con vehículos adecuados, excipientes, y otros agentes que se incorporan en las formulaciones para proporcionar transferencia mejorada, administración, tolerancia, y similares. Puede encontrarse una multitud de formulaciones apropiadas en el formulario conocido para todos los químicos farmacéuticos: Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PA. Estas formulaciones incluyen, por ejemplo, polvos, pastas, pomadas, gelatinas, ceras, aceites, lípidos, vesículas que contienen lípidos (catiónicos o aniónico) (tales como LIPOFECTIN™), conjugados de ADN, pastas de absorción anhidras, emulsiones de aceite en agua y de agua en aceite, emulsiones Carbowax (polietilenglicoles de diversos pesos moleculares), geles semi-sólidos y mezclas semi-sólidas que contienen Carbowax. Véase también Powell et al. "Compendium of excipients for parenteral formulations" PDA (1998) J Pharm Sci Technol 52:238-311.

La dosis puede variar dependiendo de la edad y el tamaño de un sujeto que va a administrarse, enfermedad objetivo, afecciones, vía de administración, y similares. Cuando el anticuerpo de la presente invención se usa para tratar diversas afecciones y enfermedades asociadas a PCSK9, que incluyen hipercolesterolemia, trastornos asociados a LDL y apolipoproteína B, y trastornos del metabolismo de los lípidos, y similares, en un paciente adulto, es ventajoso administrar por vía intravenosa el anticuerpo de la presente invención normalmente a una dosis única de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 20 mg/kg de peso corporal, más preferentemente aproximadamente 0,02 a aproximadamente 7, aproximadamente 0,03 a aproximadamente 5, o aproximadamente 0,05 a aproximadamente 3 mg/kg de peso corporal. Dependiendo de la gravedad de la afección, pueden ajustarse la frecuencia y la duración del tratamiento.

Se conocen diversos sistemas de administración y pueden usarse para administrar la composición farmacéutica de la invención, por ejemplo, encapsulación en liposomas, micropartículas, microcápsulas, células recombinantes capaces de expresar los virus mutantes, endocitosis mediada por receptor (véase, por ejemplo, Wu et al. (1987) J. Biol. Chem. 262:4429-4432). Los métodos de introducción incluyen, pero no se limitan a, vías intradérmica, intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, subcutánea, intranasal, epidural y oral. La composición puede administrarse por cualquier vía conveniente, por ejemplo por infusión o inyección en bolo, por absorción a través de los revestimientos epiteliales o mucocutáneos (por ejemplo, mucosa oral, mucosa rectal e intestinal, etc.) y puede administrarse junto con otros agentes biológicamente activos. La administración puede ser sistémica o local.

La composición farmacéutica también puede administrarse en una vesícula, en particular un liposoma (véase Langer (1990) Science 249:1527-1533; Treat et al. (1989) en Liposomes in the Therapy of Infectious Disease and Cancer, Lopez Berestein and Fidler (eds.), Liss, New York, pp. 353-365; Lopez-Berestein, arriba, pp. 317-327; véase generalmente arriba).

En ciertas situaciones, la composición farmacéutica puede administrarse en un sistema de liberación controlada. En una realización, puede usarse una bomba (véase Sefton (1987) CRC Crit. Ref. Biomed. Eng. 14:201). En otra

realización, pueden usarse materiales poliméricos; véase, Medical Applications of Controlled Release, Langer and Wise (eds.), CRC Pres., Boca Raton, Florida (1974). En otra realización más, un sistema de liberación controlada puede colocarse en proximidad de la diana de la composición, requiriendo así solo una fracción de la dosis sistémica (véase, por ejemplo, Goodson, en Medical Applications of Controlled Release, arriba, vol. 2, pp. 115-138, 1984).

Las preparaciones inyectables pueden incluir formas de dosificación para inyecciones intravenosa, subcutánea, intracutánea e intramuscular, infusiones por goteo, etc. Estas preparaciones inyectables pueden prepararse por métodos públicamente conocidos. Por ejemplo, las preparaciones inyectables pueden prepararse, por ejemplo, disolviendo, suspendiendo o emulsionando el anticuerpo o su sal descrito anteriormente en un medio acuoso estéril o un medio aceitoso convencionalmente usado para inyecciones. Como medio acuoso para inyecciones, están, por ejemplo, solución salina fisiológica, una solución isotónica que contiene glucosa y otros agentes auxiliares, etc., que pueden usarse en combinación con un agente solubilizante apropiado tal como un alcohol (por ejemplo, etanol), un polialcohol (por ejemplo, propilenglicol, polietilenglicol), un tensioactivo no iónico [por ejemplo, polisorbato 80, HCO-50 (aducto de polioxietileno (50 moles) de aceite de ricino hidrogenado)], etc. Como medio aceitoso se emplean, por ejemplo, aceite de sésamo, aceite de soja, etc., que pueden usarse en combinación con un agente solubilizante tal como benzoato de bencilo, alcohol bencílico, etc. La inyección así preparada se llena preferentemente en una ampolla apropiada. Una composición farmacéutica de la presente invención puede administrarse por vía subcutánea o por vía intravenosa con una aguja y jeringa convencionales. Además, con respecto a la administración subcutánea, un dispositivo de administración de pluma tiene fácilmente aplicaciones en la administración de una composición farmacéutica de la presente invención. Un dispositivo de administración de pluma tal puede ser reutilizable o desechable. Un dispositivo de administración de pluma reutilizable generalmente utiliza un cartucho reemplazable que contiene una composición farmacéutica. Una vez se ha administrado toda la composición farmacéutica dentro del cartucho y el cartucho está vacío, el cartucho vacío puede desecharse fácilmente y sustituirse con un cartucho nuevo que contiene la composición farmacéutica. El dispositivo de administración de pluma puede entonces reutilizarse. En un dispositivo de administración de pluma desechable, no hay cartucho sustituible. Más bien, el dispositivo de administración de pluma desechable viene precargado con la composición farmacéutica contenida en un recipiente dentro del dispositivo. Una vez se vacía el recipiente de la composición, se desecha el dispositivo entero.

Numerosos dispositivos de administración de pluma y auto-inyección reutilizables tienen aplicaciones en la administración subcutánea de una composición farmacéutica de la presente invención. Ejemplos incluyen, pero ciertamente no se limitan a, AUTOPEN™ (Owen Mumford, Inc., Woodstock, RU), pluma DISETRONIC™ (Disetronic Medical Systems, Burghdorf, Suiza), pluma HUMALOG MIX 75/25™, pluma HUMALOG™, pluma HUMALIN 70/30™ (Eli Lilly and Co., Indianápolis, IN), NOVOPEN™ I, II y III (Novo Nordisk, Copenhague, Dinamarca), NOVOPEN JUNIOR™ (Novo Nordisk, Copenhague, Dinamarca), pluma BD™ (Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ), OPTIPEN™, OPTIPEN PRO™, OPTIPEN STARLET™ y OPTICLIK™ (sanofi-aventis, Frankfurt, Alemania), por nombrar algunos. Ejemplos de dispositivos de administración de pluma desechables que tienen aplicaciones en la administración subcutánea de una composición farmacéutica de la presente invención incluyen, pero ciertamente no se limitan a, pluma SOLOSTAR™ (sanofi-aventis), FLEXPEN™ (Novo Nordisk) y KWIKPEN™ (Eli Lilly).

Ventajosamente, las composiciones farmacéuticas para uso oral o parenteral descritas anteriormente se preparan en formas de dosificación en una dosis unitaria adecuada para adecuarse a una dosis de los principios activos. Tales formas de dosificación en una dosis unitaria incluyen, por ejemplo, comprimidos, píldoras, cápsulas, inyecciones (ampollas), supositorios, etc. La cantidad del anticuerpo anteriormente dicho contenida es generalmente aproximadamente 5 a aproximadamente 500 mg por forma de dosificación en una dosis unitaria; especialmente en forma de inyección, se prefiere que el anticuerpo anteriormente dicho esté contenido en aproximadamente 5 a aproximadamente 100 mg y en aproximadamente 10 a aproximadamente 250 mg para las otras formas de dosificación.

La invención se refiere a métodos terapéuticos en los que el anticuerpo o fragmento de anticuerpo de la invención es útil para tratar hipercolesterolemia asociada a una variedad de afecciones que implican a hPCSK9. Los anticuerpos anti-PCSK9 o fragmentos de anticuerpos de la invención son particularmente útiles para el tratamiento de hipercolesterolemia y similares. Las terapias de combinación pueden incluir el anticuerpo anti-PCSK9 de la invención con, por ejemplo, uno o más de cualquier agente que (1) induce un agotamiento celular de la síntesis de colesterol inhibiendo la 3-hidroxi-3-metilglutaril (HMG)-coenzima A (CoA) reductasa, tal como cerivastatina, atorvastatina, simvastatina, pitavastatina, rosuvastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina; (2) inhibe la captación de colesterol y o re-absorción de ácidos biliares; (3) aumenta el catabolismo de lipoproteínas (tales como niacina); y activadores del factor de transcripción de LXR que desempeña una función en la eliminación de colesterol tales como 22-hidroxicolesterol o combinaciones fijas tales como ezetimiba más simvastatina; una estatina con una resina biliar (por ejemplo, colestiramina, colestipol, colesevelam), una combinación fija de niacina más una estatina (por ejemplo, niacina con lovastatina); o con otros agentes hipolipemiantes tales como ésteres etílicos de ácidos grasos omega-3 (por ejemplo, omacor).

Ejemplos

Los siguientes ejemplos se exponen de manera que se proporcione a aquellos expertos habituales en la materia de

una divulgación y descripción completas de cómo preparar y usar los métodos y composiciones de la invención, y no pretenden limitar el alcance de lo que los inventores consideran como su invención. Se han hecho esfuerzos para garantizar la exactitud con respecto a los números usados, pero deben tenerse en cuenta algunos errores experimentales y desviaciones. A menos que se indique lo contrario, el peso molecular es peso molecular promedio, la temperatura es en grados centígrados y la presión es atmosférica o próxima a atmosférica.

Ejemplo 1: Generación de anticuerpos humanos contra PCSK9 humana

Se inmunizaron ratones VELOCIMMUNE™ con PCSK9 humana, y se monitorizó la respuesta inmunitaria del anticuerpo por inmunoensayo específico de antígeno usando suero obtenido de estos ratones. Se fusionaron linfocitos B que expresaban anti-hPCSK9 recogidos de los bazos de ratones inmunizados que se mostró que tenían elevados títulos de anticuerpos anti-hPCSK9 con células de mieloma de ratón para formar hibridomas. Los hibridomas se cribaron y se seleccionaron para identificar líneas celulares que expresaban anticuerpos específicos de hPCSK9 usando ensayos como se describen a continuación. Los ensayos identificaron varias líneas celulares que produjeron anticuerpos anti-hPCSK9 quiméricos designados H1M300, H1M504, H1M505, H1M500, H1M497, H1M498, H1M494, H1M309, H1M312, H1M499, H1M493, H1M496, H1M503, H1M502, H1M508, H1M495 y H1M492.

También se aislaron anticuerpos específicos de PCSK9 humana directamente de linfocitos B inmunizados con antígeno sin fusión con células de mieloma, como se describe en el documento U.S. 2007/0280945A1. Se clonaron las regiones variables de las cadenas pesadas y ligeras para generar anticuerpos anti-hPCSK9 completamente humanos designados H1H313, H1H314, H1H315, H1H316, H1H317, H1H318, H1H320, H1H321 y H1H334. Se establecieron líneas celulares CHO que expresaban anticuerpos recombinantes estables que expresaban estos anticuerpos.

Ejemplo 2. Análisis de utilización de genes

Para analizar la estructura de los mAb producidos, se clonaron y secuenciaran los ácidos nucleicos que codificaban las regiones variables del anticuerpo. Las secuencias de aminoácidos predichas de las regiones variables se confirmaron por secuenciación de aminoácidos del extremo N. A partir de la secuencia de ácidos nucleicos y la secuencia de aminoácidos predicha de los mAb, se identificó el uso de genes para cada cadena de anticuerpo.

Tabla 1

Anticuerpo	Región variable de la cadena pesada			Región variable de la cadena ligera	
	VH	D	JH	VK	JK
H1H313	3-13	1-26	4	3-15	3
H1H314	3-33	3-3	4	1-5	2
H1H315	3-33	3-3	4	4-1	1
H1H316	3-23	7-27	2	4-1	2
H1H317	3-13	1-26	4	1-6	1
H1H318	4-59	3-10	6	1-9	1
H1H320	1-18	2-2	6	2-30	1
H1H321	2-5	1-7	6	2-28	4
H1H334	2-5	6-6	6	2-28	4
H1M300	3-7	2-8	6	2-28	4
H1M504	3-30	2-8	6	2-28	4
H1M505	3-30	2-8	6	2-28	4
H1M500	2-5	5-5	6	2-28	4
H1M497	1-18	2-2	6	2-30	2
H1M498	3-21	2-2	4	1-5	2
H1M494	3-11	5-12	6	3-20	4
H1M309	3-21	6-13	4	1-5	1
H1M312	3-21	6-13	4	1-5	1
H1M499	3-21	6-13	4	1-5	1
H1M493	3-21	6-13	4	1-5	1
H1M496	3-13	6-19	4	3-15	3
H1M503	1-18	2-2	6	2-28	1
H1M502	3-13	6-13	4	3-15	3
H1M508	3-13	6-13	4	3-15	3
H1M495	3-9	4-17	6	1-9	3
H1M492	3-23	3-3	2	3-20	4

Ejemplo 3. Determinación de la afinidad de unión al antígeno

Se determinaron las constantes de disociación en equilibrio (K_D) para la unión de hPCSK9 a mAb generados por las líneas celulares de hibridoma descritas anteriormente por cinética superficial en un ensayo biosensor en tiempo real de resonancia de plasmones superficiales (BIACORE™ T100). Cada anticuerpo se capturó a un caudal de 4 µl/min durante 90 s sobre una superficie de anticuerpo policlonal de cabra anti-IgG de ratón creada mediante acoplamiento químico directo al chip BIACORE™ para formar una superficie de anticuerpo capturado. Se inyectó hPCSK9-myc-myc-his (hPCSK9-mmh) a una concentración de 50 nM o 12,5 nM sobre las superficies de anticuerpo capturado a un caudal de 50 µl/min durante 300 s, y se monitorizó la disociación antígeno-anticuerpo durante 15 min a tanto 25 ºC como 37 ºC (K_D = pM; $T_{1/2}$ = min).

Tabla 2

Anticuerpo	25 ºC		37 ºC	
	K_D	$T_{1/2}$	K_D	$T_{1/2}$
H1M300	399	170	1510	32
H1M309	29,9	7461	537	326
H1M312	0,225	15568	432	392
H1M493	46,5	4921	522	341
H1M494	870	114	2350	30
H1M495	440	222	7500	19
H1M496	254	257	421	118
H1M497	20,1	5801	480	290
H1M498	6400	30	7500	14
H1M499	106	2253	582	316
H1M500	1400	91	6010	15
H1M502	78,3	958	411	151
H1M503	510	118	1880	30
H1M504	3470	35	11200	6
H1M505	2740	42	9200	6
H1M508	138	572	442	139
H1M510	1070	68	3960	10

Se determinaron las constantes de disociación en equilibrio (K_D) para la unión de hPCSK9 a mAb generados mediante aislamiento directo de esplenocitos por cinética superficial en un ensayo biosensor en tiempo real de resonancia de plasmones superficiales (BIACORE™ T100). Cada anticuerpo seleccionado se capturó a un caudal de 2 ul/min durante 6 min sobre una superficie de anticuerpo policlonal de cabra anti-IgG humana creada mediante acoplamiento químico directo a un chip BIACORE™ para formar una superficie de anticuerpo capturado. Se inyectó PCSK9-mmh humana a una concentración de 50 nM o 12,5 nM sobre la superficie de anticuerpo capturado a un caudal de 70 ul/min durante 5 min, y se monitorizó la disociación antígeno-anticuerpo durante 15 min a tanto 25 ºC como 37 ºC (K_D = pM; $T_{1/2}$ = min).

Tabla 3

Anticuerpo	25 ºC		37 ºC	
	K_D	$T_{1/2}$	K_D	$T_{1/2}$
H1H313P	244	230	780	60
H1H314P	3990	65	3560	43
H1H315P	129	151	413	35
H1H316P	377	42	1080	11
H1H317P	30400	137	18600	70
H1H318P	972	59	1690	28
H1H320P	771	28	1930	8
H1H321P	865	106	3360	23
H1H334P	3750	46	15900	8

Se determinó la velocidad de disociación (kd) de mAb seleccionados para PCSK9 de mono rhesus (*Macaca mulata*) marcada (mmPCSK9; SEQ ID NO:756) (mmPCSK9-mmh) a 25 ºC como se ha descrito anteriormente.

Tabla 4

Anticuerpo	kd (1/s)	$T_{1/2}$ (min)
H1H313P	$2,92 \times 10^{-5}$	396
H1H318P	$3,69 \times 10^{-3}$	3
H1H334P	$8,06 \times 10^{-3}$	1
H1H315P	$2,29 \times 10^{-4}$	51
H1H316P	$2,29 \times 10^{-4}$	51

Anticuerpo	kd (1/s)	$T_{1/2}$ (min)
H1H320P	$3,17 \times 10^{-4}$	36
H1M300	$1,52 \times 10^{-4}$	76
H1M504	$5,04 \times 10^{-4}$	23
H1M497	$6,60 \times 10^{-5}$	175
H1M503	$8,73 \times 10^{-5}$	132
H1M496	$4,45 \times 10^{-5}$	260

Ejemplo 4. Efecto del pH sobre la afinidad de unión al antígeno

Se evaluaron los efectos del pH sobre la afinidad de unión al antígeno por mAb anti-hPCSK9 completamente humanos producidos por células CHO como se ha descrito anteriormente. Los mAb probados son versiones completamente humanas de H1H316P ("316P") (HCVR/LCVR SEQ ID NO: 90/92; secuencias de CDR SEQ ID NO: 76/78/80 y 84/86/88) y H1M300N ("300N") (HCVR/LCVR SEQ ID NO: 218/226; secuencias de CDR SEQ ID NO:220/222/224 y 228/230/232). Se capturó hPCSK9-mmh sobre una superficie de mAb anti-myc tanto a una densidad alta (aproximadamente 35 a 45 unidades de resonancia) (UR) como a una densidad baja (aproximadamente 5 a 14 UR). Cada anticuerpo, a 50 nM en HBST (pH 7,4 o pH 5,5), se inyectó sobre la superficie de hPCSK9 capturada a un caudal de 100 µl/min durante 1,5 min a 25 ºC y se monitorizó la disociación antígeno-anticuerpo durante 10 min. Control I: mAb anti-hPCSK9 SEQ ID NO:79/101 (documento WO 2008/063382) (K_D = pM; $T_{1/2}$ = min).

Tabla 5

Anticuerpo	Superficie de hPCSK9 Alta densidad				Superficie de hPCSK9 Baja densidad			
	pH 7,4		pH 5,5		pH 7,4		pH 5,5	
	K_D	$T_{1/2}$	K_D	$T_{1/2}$	K_D	$T_{1/2}$	K_D	$T_{1/2}$
316P	191	74	144	83	339	45	188	**58**
300N	65	507	1180	26	310	119	1380	13
Control I	20000	29	ND	ND	ND	ND	ND	ND

Las propiedades de unión al antígeno de 316P y 300N a pH 7,4 o pH 5,5 se determinaron por un ensayo BIACORE™ modificado como se ha descrito anteriormente. Brevemente, los mAb se inmovilizaron sobre chips sensores CM5 de BIACORE™ mediante acoplamiento de amina. Se inyectaron concentraciones variables de hPCSK9 marcada con myc-myc-his, PCSK9 de ratón (mPCSK9, SEQ ID NO:757), hPCSK9 con una mutación puntual de ganancia de función (GOF) de D374Y (hPCSK9(D374Y)), PCSK9 de mono cinomolgo (*Macaca fascicularis*) (mfPCSK9, SEQ ID NO:761) (mfPCSK9), PCSK9 de rata (*Rattus norvegicus*) (rPCSK9, SEQ ID NO:763) y PCSK9 de hámster dorado sirio marcada con his (*Mesocricetus auratus*) (maPCSK9, SEQ ID NO:762) (maPCSK9), que oscilaban de 11 a 100 nM, sobre la superficie del anticuerpo a caudal de 100 µl/min durante 1,5 min y se monitorizó la disociación antígeno-anticuerpo en tiempo real durante 5 min a tanto 25 ºC (Tabla 6) como 37 ºC (Tabla 7). Control II: mAbs anti-hPCSK9 SEQ ID NO:67/12 (documento WO 2009/026558). NB: No se observó unión en la condición experimental (K_D = pM; $T_{1/2}$ = min).

Tabla 6. Efecto del pH a 25 ºC

Antígeno	316P			
	pH 7,4		pH 5,5	
	K_D	$T_{1/2}$	K_D	$T_{1/2}$
hPCSK9-mmh	1260	36	22	39
mPCSK9-mmh	4460	10	63	11
hPCSK9(D347Y)-mmh	2490	15	166	13
mfPCSK9-mmh	1420	42	8	23
maPCSK9-h	8350	8	87	8
rPCSK9-mmh	24100	2	349	5
	300N			
hPCSK9-mmh	1100	76	3100	5
mPCSK9-mmh	NB	NB	NB	NB
hPCSK9(D347Y)-mmh	1310	46	9030	3
mfPCSK9-mmh	2170	31	38500	,4
maPCSK9-h	NB	NB	NB	NB
rPCSK9-mmh	NB	NB	NB	NB
	Control I			
hPCSK9-mmh	33100	14	1740	31
mPCSK9-mmh	NB	NB	NB	NB
hPCSK9(D347Y)-mmh	71000	11	7320	30
mfPCSK9-mmh	362000	0,2	67200	3

Antígeno	316P			
	pH 7,4		pH 5,5	
	K_D	$T_{1/2}$	K_D	$T_{1/2}$
maPCSK9-h	NB	NB	NB	NB
rPCSK9-mmh	NB	NB	NB	NB
	Control II			
hPCSK9-mmh	143	266	2	212
mPCSK9-mmh	3500	11	33	12
hPCSK9(D347Y)-mmh	191	155	49	56
mfPCSK9-mmh	102	262	12	63
maPCSK9-h	6500	3	ND	ND
rPCSK9-mmh	22400	2	106	5

Tabla 7. Efecto del pH a 37 ºC

Antígeno	316P			
	pH 7,4		pH 5,5	
	K_D	$T_{1/2}$	K_D	$T_{1/2}$
hPCSK9-mmh	4000	9	142	11
mPCSK9-mmh	12200	3	13600	3
hPCSK9(D347Y)-mmh	6660	4	1560	5
mfPCSK9-mmh	3770	11	44	5
maPCSK9-h	21700	2	ND	ND
rPCSK9-mmh	55100	2	399	1
	300N			
hPCSK9-mmh	2470	20	11900	1
mPCSK9-mmh	NB	NB	NB	NB
hPCSK9(D347Y)-mmh	2610	14	28000	1
mfPCSK9-mmh	2170	31	38500	0,4
maPCSK9-h	NB	NB	NB	NB
rPCSK9-mmh	NB	NB	NB	NB
	Control I			
hPCSK9-mmh	45900	0,1	11300	3
mPCSK9-mmh	NB	NB	NB	NB
hPCSK9(D347Y)-mmh	169000	0,4	27000	3
mfPCSK9-mmh	500000	0,6	5360	0,3
maPCSK9-h	NB	NB	NB	NB
rPCSK9-mmh	NB	NB	NB	NB
	Control II			
hPCSK9-mmh	284	87	20	44
mPCSK9-mmh	8680	3	89	3
hPCSK9(D347Y)-mmh	251	57	483	26
mfPCSK9-mmh	180	127	214	65
maPCSK9-h	8830	0,5	ND	ND
rPCSK9-mmh	30200	1	233	1

Ejemplo 5. mAb anti-hPCSK9 que se unen a hPCSK9 con la mutación puntual D374Y

Se determinó la afinidad de unión de mAb anti-hPCSK9 seleccionados por hPCSK9 con una mutación puntual de ganancia de función (GOF) de D374Y (hPCSK9(D374Y)-mmh) como se ha descrito anteriormente. Cada anticuerpo se capturó a un caudal de 40 ul/min durante 8-30 s sobre una superficie de anticuerpo policlonal de cabra anti-IgG humana creada mediante acoplamiento químico directo a un chip BIACORE™ para formar una superficie de anticuerpo capturado. Se inyectó hPCSK9(D374Y)-mmh a concentraciones variables de 1,78 nM a 100 nM sobre la superficie de anticuerpo capturado a un caudal de 50 µl/min durante 5 min, y se monitorizó la disociación de hPCSK9(D374Y)-mmh y anticuerpo durante 15 min a 25 ºC. Control III: mAb anti-hPCSK9 SEQ ID NO:49/23 (documento WO 2009/026558) (K_D = pM; $T_{1/2}$ = min).

Tabla 8

Anticuerpo	K_D	$T_{1/2}$
316P	1780	14
300N	1060	49
Control I	23600	25
Control II	66	216
Control III	1020	126

Ejemplo 6. Especificidad de unión de mAb anti-hPCSK9

Se capturaron 316P, 300N y el mAb anti-hPCSK9 de Control I sobre un chip CM5 anti-hFc acoplado a amina en BIACORE™ 2000. Se inyectaron PCSK9 humana marcada (myc-myc-his), PCSK1 humana (hPCSK1) (SEQ ID NO:759), PCSK7 humana (hPCSK7) (SEQ ID NO:760) o PCSK9 de ratón (100 nM) sobre la superficie del mAb capturado y se dejó que se unieran a 25 ºC durante 5 min. Se registraron los cambios en UR. Resultados: 300N y Control I se unieron solo a hPCSK9, y 316P se unió tanto a hPCSK9 como a mPCSK9.

Se determinaron las especificidades de unión de los mAb anti-hPCSK9 por ELISA. Brevemente, se recubrió anticuerpo anti-hPCSK9 sobre una placa de 96 pocillos. Se añadieron PCSK9-mmh humana, mPCSK9-mmh, maPCSK9-h, hPCSK1-mmh o hPCSK7-mmh, a 1,2 nM, a placas recubiertas de anticuerpo y se incubaron a TA durante 1 h. Entonces se detectó proteína PCSK unida a la placa por anticuerpo anti-His conjugado con HRP. Los resultados muestran que 316P se une a PCSK9 humana, de ratón y hámster, mientras que 300N y Control I solo se unieron a hPCSK9. Ninguno de los mAb anti-hPCSK9 presentó unión significativa a hPCSK1 o hPCSK7.

Ejemplo 7. Reactividad cruzada de mAb anti-hPCSK9

Se determinó la reactividad cruzada de mAb anti-hPCSK9 con mmPCSK9, mfPCSK9, mPCSK9, maPCSK9 o rPCSK9 usando BIACORE™ 3000. Los mAb anti-hPCSK9 se capturaron en una superficie anti-hFc creada mediante acoplamiento químico directo a un chip BIACORE™. Se inyectó hPCSK9 marcado, hPCSK9(D374Y), mmPCSK9, mfPCSK9, mPCSK9, maPCSK9 o rPCSK9, cada uno a 1,56 nM a 50 nM, sobre la superficie del anticuerpo a tanto 25 ºC como a 37 ºC. Se determinaron la unión entre 316P, 300N, Control I, Control II, o Control III y las proteínas PCSK9 (K_D = pM; $T_{1/2}$ = min).

Tabla 9. mAb 316P

Antígeno	37 ºC		25 ºC	
	K_D	$T_{1/2}$	K_D	$T_{1/2}$
hPCSK9-mmh	1800	9	580	36
hPCSK9(D374Y)-mmh	4200	4	1690	15
mmPCSK9-mmh	1800	21	550	92
mfPCSK9-mmh	1800	11	520	60
mPCSK9-mmh	4700	3	2300	11
maPCSK9-h	19000	1	6810	5
rPCSK9-mmh	37500	1	14500	2

Tabla 10. mAb 300N

Antígeno	37 ºC		25 ºC	
	K_D	$T_{1/2}$	K_D	$T_{1/2}$
hPCSK9-mmh	2400	22	740	110
hPCSK9(D374Y)-mmh	2200	14	900	65
mmPCSK9-mmh	1600	26	610	79
mfPCSK9-mmh	3800	11	1500	45
mPCSK9-mmh	NB	NB	NB	NB
maPCSK9-h	NB	NB	NB	NB
rPCSK9-mmh	NB	NB	NB	NB

Tabla 11. mAb de Control I

Antígeno	37 ºC		25 ºC	
	K_D	$T_{1/2}$	K_D	$T_{1/2}$
hPCSK9-mmh	226000	2	27500	16
hPCSK9(D374Y)-mmh	ND	ND	23600	25
mmPCSK9-mmh	420000	3	291000	2
mfPCSK9-mmh	14300	10	24900	14
mPCSK9-mmh	NB	NB	NB	NB
maPCSK9-h	NB	NB	NB	NB
rPCSK9-mmh	NB	NB	NB	NB

Tabla 12. mAb de Control II

Antígeno	37 ºC		25 ºC	
	K_D	$T_{1/2}$	K_D	$T_{1/2}$
hPCSK9-mmh	91	162	61	372
hPCSK9(D374Y)-mmh	93	90	66	216
mfPCSK9-mmh	33	252	26	546
mPCSK9-mmh	4700	3	2300	11
maPCSK9-h	60800	0,4	25000	2

Antígeno	37 ºC		25 ºC	
	K_D	$T_{1/2}$	K_D	$T_{1/2}$
rPCSK9-mmh	14100	1	6900	3

Tabla 13. mAb de Control III

Antígeno	37 ºC		25 ºC	
	K_D	$T_{1/2}$	K_D	$T_{1/2}$
hPCSK9-mmh	380	378	490	450
hPCSK9(D374Y)-mmh	130	660	1000	126
mfPCSK9-mmh	110	750	340	396
mPCSK9-mmh	33500	1	10900	4
maPCSK9-h	780	107	2100	67
rPCSK9-mmh	NB	NB	33200	2

Ejemplo 8. Inhibición de la unión entre dominios de hPCSK9 y hLDLR

Se evaluó la capacidad de mAb anti-hPCSK9 seleccionados para bloquear la unión de hPCSK9 al dominio extracelular de longitud completa de LDLR humano (hLDLR-ecto SEQ ID NO:758), dominio EGF-A de hLDLR (aminoácidos 313-355 de SED ID NO:758) o dominios EGF-AB de hLDLR (aminoácidos de 314-393 de SEQ ID NO:758) (número de Genbank de LDLR NM_000527) usando BIACORE™ 3000. Brevemente, la proteína hLDLR-ecto, EGF-A-hFc o EGF-AB-hFc se acopló a amina en un chip CM5 para crear una superficie de receptor o de fragmento de receptor. Se premezclaron mAb anti-hPCSK9 seleccionados, a 62,5 nM (exceso de 2,5 veces con respecto al antígeno) con 25 nM de hPCSK9-mmh, seguido de 40 min de incubación a 25 ºC para permitir que la unión al antígeno del anticuerpo alcanzara el equilibrio para formar soluciones equilibradas. Las soluciones equilibradas se inyectaron sobre las superficies de receptor o de fragmento de receptor a 2 µl/min durante 40 min a 25 ºC. Se determinaron los cambios en UR debidos a la unión de los mAb anti-hPCSK9 a hLDLR-ecto, EGF-A-hFc o EGF-AB-hFc. Los resultados muestran que H1H316P y H1M300N bloquearon la unión de hPCSK9-mmh a hLDLR-ecto, dominio EGF-A de hLDLR y dominios EGF-AB de hLDLR; H1H320P bloqueó la unión de hPCSK9-mmh a hLDLR-ecto y dominio EGF-A de hLDLR; y H1H321P bloqueó la unión de hPCSK9-mmh al dominio EGF-A de hLDLR.

También se evaluó la capacidad de los mAb para bloquear la unión de hPCSK9 a hLDLR-ecto, dominio EGF-A de hLDLR, o dominios EGF-AB de hLDLR con un inmunoensayo basado en ELISA. Brevemente, se recubrieron hLDLR-ecto, EGF-A-hFc de hLDLR o EGF-AB-hFc de hLDLR, cada uno a 2 µg/ml, sobre una placa de 96 pocillos en tampón PBS durante la noche a 4 ºC, y los sitios de unión no específica se bloquearon con BSA. Esta placa se usó para medir hPCSK9-mmh libre en una solución de PCSK9-mmh pre-equilibrada con concentraciones variables de mAb anti-hPCSK9. Se premezcló una cantidad constante de hPCSK9-mmh (500 pM) con cantidades variables de anticuerpo, que oscilaban de 0 a -50 nM en diluciones sucesivas, seguido de 1 h de incubación a temperatura ambiente (TA) para permitir que la unión al antígeno del anticuerpo alcanzara el equilibrio. Las soluciones de muestra equilibradas se transfirieron a placas recubiertas de receptor o fragmento de receptor. Después de 1 hora de unión, las placas se lavaron y se unieron a hPCSK9-mmh detectada usando anticuerpo anti-myc conjugado con HRP. Se determinaron los valores de CI_{50} (en pM) como la cantidad de anticuerpo requerida para lograr el 50 % de reducción de hPCSK9-mmh unida al receptor o fragmento de receptor recubierto en la placa. Los resultados muestran que los mAb específicos bloquean funcionalmente que PCSK9 se una a tres receptores a tanto pH neutro (7,2) como a pH ácido (5,5).

Tabla 14

Ab	pH 7,2			pH 5,5		
	Superficie de recubrimiento de placa					
	hLDLR-ecto	EGF-A	EGF-AB	hLDLR-ecto	EGF-A	EGF-AB
316P	<125	<125	<125	<125	<125	<125
300N	144	146	<125	1492	538	447
Control I	-	>100.000	>100.000	-	>100.000	>100.000
Control II	288	510	274	411	528	508
Control III	303	635	391	742	787	1073

También se evaluó la capacidad de los mAb para bloquear la unión de hPCSK9(D374Y)-mmh mutante GOF de hPCSK9 al dominio EGF-A de hLDLR o dominio EGF-AB de hLDLR (valores de CI_{50} en pM) con el inmunoensayo basado en ELISA descrito anteriormente usando una cantidad constante de hPCSK9(D374Y)-mmh 0,05 nM.

Tabla 15

	pH 7,2		pH 5,5	
	Superficie de recubrimiento de placa			
	EGF-A	EGF-AB	EGF-A	EGF-AB
316P	203	139	1123	1139
300N	135	142	3463	3935
Control I	>100.000	>100.000	>100.000	>100.000
Control II	72	57	129	118
Control III	537	427	803	692

Se evaluó la capacidad de los mAb para bloquear tanto la unión de mmPCSK9 como de mPCSK9 al dominio hLDLR-ecto, dominio EGF-A de hLDLR o dominio EGF-AB de hLDLR (valores de CI_{50} en pM) a pH neutro (7,2) con el inmunoensayo basado en ELISA descrito anteriormente usando una cantidad constante de 1 nM de mmPCSK9 marcada con mmh o 1 nM de mPCSK9.

Tabla 16

	mmPCSK9-mmh 1 nM			mPCSK9-mmh 1 nM	
	hLDLR-ecto	EGF-A	EGF-AB	EGF-A	EGF-AB
316P	<250	<250	<250	<250	<250
300N	255	256	290	>33000	>33000

Se evaluó la capacidad de los mAb para bloquear la unión de hPCSK9, mmPCSK9, rPCSK9, maPCSK9, mfPCSK9, o mPCSK9 al dominio EGF-A de hLDLR (valores de CI_{50} en pM) a pH neutro (7,2) (Tabla 17) o pH ácido (5,5, Tabla 18) con el inmunoensayo basado en ELISA descrito anteriormente usando una cantidad constante de 0,5 nM de hPCSK9-mmh, 1 nM de mmPCSK9-mmh, 1 nM de rPCSK9-mmh, 1 nM de maPCSK9-h, 0,3 nM de mfPCSK9-mmh o 1 nM de mPCSK9-mmh.

Tabla 17

	hPCSK9	mmPCSK9	rPCSK9	maPCSK9	mfPCSK9	mPCSK9
316P	<125	<250	2662	349	75	305
300N	182	460	>100000	>100000	473	>100000
Control I	-	>100000	>100000	>100000	>100000	>100000
Control II	146	83	2572	2038	361	855
Control III	249	293	>100000	245	572	>100000

Tabla 18

	hPCSK9	mmPCSK9	rPCSK9	maPCSK9	mPCSK9
316P	<125	<250	42880	1299	991
300N	223	3704	>100000	>100000	>100000
Control I	>10000	>100000	>100000	>100000	>100000
Control II	154	<250	11640	8339	2826
Control III	390	376	>100000	414	>100000

También se determinó la capacidad de 316P y Control I para bloquear la unión de hPCSK9 a hLDLR. Brevemente, se inmovilizó tanto hLDLR recombinante coma hLDLR-EGFA-mFc sobre chips CM5 de BIACORE™ mediante acoplamiento de amina. Se incubó una mezcla de antígeno-anticuerpo de hPCSK9-mmh 100 nM y 316P, mAb de Control I, o un mAb no específico de hPCSK9 (cada uno a 250 nM) a TA durante 1 h, y entonces se inyectó sobre la superficie de hLDLR o hLDLR-EGFA al caudal de 10 µl/min durante 15 min a 25 ºC. Se registraron los cambios en UR debido a la unión entre hPCSK9-mmh libre en la mezcla a tanto hLDLR como hLDLR-EGFA. La unión de hPCSK9 a tanto hLDLR como a hLDLR-EGFA se bloqueó completamente por 316P y 300N, pero no por mAb de Control I.

Ejemplo 9. Mapeo de epítopes

Con el fin de determinar la especificidad de unión al epítope, se generaron tres proteínas PCSK9-mmh quiméricas en las que dominios específicos de PCSK9 humana se sustituyeron con dominios de PCSK9 de ratón. La proteína quimérica N.º 1 consiste en un pro-dominio de PCSK9 de ratón (restos de aminoácidos 1-155 de SEQ ID NO:757), seguido de un dominio catalítico de PCSK9 humana (restos 153-425 de SEQ ID NO:755) y un dominio del extremo C de PCSK9 de ratón (restos 429-694 SEQ ID NO:757) (mPro-hCat-mC-term-mmh). La proteína quimérica N.º 2 consiste en un pro-dominio de PCSK9 humana (restos 1-152 de SEQ ID NO:755), seguido de un dominio catalítico de PCSK9 de ratón (restos 156-428 de SEQ ID NO:757) y un extremo C de PCSK9 de ratón (hPro-mCat-mC-term-mmh). La proteína quimérica N.º 3 consiste en el pro-dominio de PCSK9 de ratón y un dominio catalítico de PCSK9 de ratón, seguido de un dominio del extremo C de PCSK9 humana (restos 426-692 de SEQ ID NO:755) (mPro-mCat-hC-term-mmh). Además, se generó hPCSK9 con una mutación puntual de D374Y (hPCSK9(D374Y)-mmh).

Se probaron al especificidad de unión de mAb para probar proteínas hPCSK9-mmh, PCSK9-mmh de ratón, las proteínas quiméricas N.º 1, N.º 2 y N.º 3, y hPCSK9(D374Y)-mmh del siguiente modo: los mAb se recubrieron sobre una placa de 96 pocillos durante la noche a 4 ºC, luego se añadió cada proteína de prueba (1,2 nM) a la placa. Después de 1 h de unión a TA, la placa se lavó y la proteína de prueba unida se detectó usando anticuerpo policlonal anti-myc conjugado con HRP (++ = DO>1,0; + = DO 0,4 - 1,0; - = DO < 0,4).

Tabla 19

Anticuerpo	hPCSK9	mPCSK9	Proteína quimérica			hPCSK9(D374Y)
			N.º 1	N.º 2	N.º 3	
H1M300	++	-	++	+	-	++
H1M309	++	-	-	-	++	++
H1M312	++	-	-	-	++	++
H1M492	++	-	-	-	-	+
H1M493	++	-	-	-	++	++
H1M494	++	-	-	+	++	++
H1M495	++	-	-	-	++	++
H1M496	++	-	-	-	++	++
H1M497	++	-	-	++	+	++
H1M498	++	-	-	-	+	++
H1M499	++	-	-	-	++	++
H1M500	++	-	++	-	-	++
H1M502	++	-	-	-	++	++
H1M503	++	-	-	++	-	++
H1M504	++	-	-	-	-	+
H1M505	++	-	++	+	-	++
H1M508	++	-	-	-	++	++
H1H318P	++	-	++	-	-	++
H1H334P	++	-	++	-	-	++
H1H316P	++	++	++	++	++	++
H1H320P	++	-	-	++	-	++
Control I	++	-	-	-	++	++

Se probaron la especificidad de unión de 316P, 300N y mAbs anti-hPCSK9 de control a hPCSK9-mmh, mPCSK9-mmh, mmPCSK9-mmh, mfPCSK9-mmh, rPCSK9-mmh, proteínas quiméricas N.º 1, N.º 2 y N.º 3, y hPCSK9(D374Y)-mmh como se ha descrito anteriormente, excepto que la concentración de proteína fue 1,7 nM (- = DO < 0,7; + = DO 0,7 - 1,5; ++ = DO > 1,5).

Tabla 20

	316P	300N	Control I	Control II	Control III
hPCSK9-mmh	++	++	++	++	++
mPCSK9-mmh	++	-	-	++	++
mmPCSK9-mmh	++	++	++	++	++
mfPCSK9-mmh	++	++	++	++	++
rPCSK9-mmh	++	-	-	++	+
Proteína quimérica N.º 1	++	++	-	++	++
Proteína quimérica N.º 2	++	++	-	++	++
Proteína quimérica N.º 3	++	+	++	++	++
hPCSK9(D374Y)	++	++	++	++	++

Se obtuvieron resultados similares para los mAb seleccionados por el ensayo de unión BIACORE™. Brevemente, se capturó 316P, 300N o mAb de Control I sobre un chip CM5 anti-hFc acoplado a amina y se inyectaron 100 nM de cada proteína sobre la superficie capturada por mAb. Se determinaron los cambios en UR debidos a la unión de cada proteína a la superficie de mAb.

Tabla 21

Anticuerpo	hPCSK9	mPCSK9	Proteína quimérica		
			N.º 1	N.º 2	N.º 3
316P	500	505	529	451	467
300N	320	13	243	76	10
Control I	65	7	4	3	69

Para evaluar además la especificidad de unión de 316P, que reacciona de forma cruzada con mPCSK9-mmh, se desarrolló un ensayo de ELISA de competición cruzada para determinar la especificidad del dominio de unión. Brevemente, los mAb específicos para la proteína quimérica N.º 1, N.º 2 o N.º 3 se recubrieron primero sobre una

placa de 96 pocillos durante la noche a 1 µg/ml. Entonces se añadió PCSK9-mmh humana (2 µg/ml) a cada pocillo seguido de 1 h de incubación a TA. Se añadió 316P (1 µg/ml) y se incubó durante otra hora a TA. Se detectó 316P unido a placa usando anticuerpo policlonal anti-hFc conjugado con HRP. Aunque la unión de 316P a hPCSK9-mmh no estuvo afectada por la presencia de mAb específicos para cualquier proteína quimérica N.º 2 o proteína quimérica N.º 3, la unión de 316P a hPCSK9-mmh se redujo enormemente por la presencia de anticuerpo específico para la proteína quimérica N.º 1.

Ejemplo 10. Evaluación del perfil de unión al antígeno basado en BIACORE™

También se establecieron perfiles de unión de anticuerpo para 316P, 300N, mAb de Control I, II y III usando BIACORE™ 1000. Brevemente, se capturó hPCSK9-mmh sobre una superficie anti-myc. Se inyectó un primer mAb anti-hPCSK9 (50 µg/ml) sobre la superficie unida a PCSK9 durante 10 min, a un caudal de 10 µl/min a 25 ºC. Entonces se inyectó un segundo mAb anti-hPCSK9 (50 µg/ml) sobre la superficie unida al primer mAb durante 10 min, a un caudal de 10 µl/min a 25 ºC. Se midió la capacidad del primer mAb para bloquear la unión del segundo mAb y se expresa como porcentaje de inhibición.

Tabla 22

Primer mAb	Segundo mAb				
	316P	**300N**	**Control I**	**Control II**	**Control III**
316P	100	101	27	99	101
300N	77	100	12	82	-2
Control I	6	12	100	6	9
Control II	91	102	-6	100	3
Control III	73	10	-12	1	100

Ejemplo 11. Aumento de la captación de LDL por anticuerpos anti-hPCSK9

Se determinó la capacidad de mAb anti-hPCSK9 para aumentar la captación de LDL *in vitro* usando una línea celular de carcinoma de hígado hepatocelular humano (HepG2). Se sembraron células HepG2 sobre placas de 96 pocillos a 9 x 10^4 células/pocillo en medio completo DMEM y se incubaron a 37 ºC, 5 % CO_2, durante 6 h para formar monocapas de HepG2. Se añadió PCSK9-mmh humana, a 50 nM en medio deficiente en lipoproteína (LPDS), y un mAb de prueba en diversas concentraciones de 500 nM a 0,98 nM en medio LPDS. Los datos se expresan como valores de CI_{50} para cada experimento (CI_{50} = concentración de anticuerpo a la que la captación de LDL aumenta el 50 %). Además, el experimento también mostró que tanto 316P como 300N fueron capaces de invertir completamente el efecto inhibidor de hPCSK9 sobre la captación de LDL, mientras que el mAb de Control I o el mAb anti-hPCSK9 H1M508 invirtieron el efecto inhibidor aproximadamente el 50 %.

Tabla 23

Anticuerpo	**CI_{50} (nM)**
316P	21,30
300N	22,12
Control I	>250
H1M508	>250

También se probó la capacidad de los mAb anti-hPCSK9 para invertir el efecto inhibidor sobre la captación de LDL por la proteína PCSK9 de diferentes especies de mamífero en una línea celular HepG2 como se ha descrito anteriormente. Brevemente, se incubaron las células HepG2 durante la noche con diluciones sucesivas de anticuerpo en medio LPDS (empezando con 500 nM) y 50 nM de hPCSK9-mmh, mfPCSK9-mmh, mPCSK9-mmh, rPCSK9-mmh o maPCSK9-h. También se incubaron células HepG2 durante la noche con diluciones sucesivas de anticuerpo en LPDS (empezando con 50 nM) y hPCSK9(D374Y) 1 nM. Como se muestra en la Tabla 24, aunque 316P fue capaz de invertir completamente el efecto inhibidor sobre LDL por todas las proteínas PCSK9 probadas, 300N solo fue capaz de invertir el efecto inhibidor sobre la captación de LDL por hPCSK9, hPCSK9(D374Y) y mfPCSK9. Los valores se expresan como CI_{50} en nM.

Tabla 24

	316P	**300N**	**Control I**	**Control II**	**Control III**
hPCSK9-mmh	14,1	12,6	>500	13,4	12,4
hPCSK9(D374Y)-mmh	2,1	1,1	>50	0,7	0,6
mfPCSK9-mmh	14,7	13,4	>500	14,2	13,6
mPCSK9-mmh	21,2	>500	>500	19	>500
rPCSK9-mmh	27,7	>500	>500	21,9	>500
maPCSK9-h	14,4	>500	>500	29,5	12,7

Ejemplo 12. Neutralización del efecto biológico de hPCSK9 *in vivo*

Para evaluar el efecto biológico de neutralizar PCSK9, hPCSK9 se expresó en exceso en ratones C57BL/6 por administración hidrodinámica (HDD) de construcciones de ADN que codificaban hPCSK9-mmh de longitud completa. Se inyectaron 4 ratones (C57BL/6) con vector vacío/solución salina (control), y 16 ratones se inyectaron con 50 µg de mezcla de ADN de hPCSK9-mmh/solución salina en la vena de la cola igual al 10 % de su peso corporal. En el día 7 después de HDD, la administración de hPCSK9 produjo una elevación de 1,6 veces del colesterol total, elevación de 3,4 veces en el colesterol LDL (LDL-C) y una elevación de 1,9 veces en el colesterol no HDL (con respecto al control). Los niveles de hPCSK9 en suero en el día 7 fueron todos superiores a 1 µg/ml, como se evalúa por ELISA cuantitativo.

La administración de H1M300N en el día 6 después de HDD a 3 grupos experimentales (1, 5 o 10 mg/kg) (n=4 por grupo) mediante inyección intraperitoneal (i.p.) produjo una atenuación significativa de los niveles de colesterol en suero. 18 horas después de la administración, el colesterol total se redujo el 9,8 %, 26,3 % y 26,8 %, LDL-C se redujo el 5,1 %, 52,3 % y 56,7 %, y el colesterol no HDL se redujo el 7,4 %, 33,8 % y 28,6 % en los grupos tratados con 1, 5 o 10 mg/kg de H1M300N, respectivamente.

Ejemplo 13. Estudio farmacocinético y de química del suero en monos

Se realizó un estudio farmacocinético (PK) en monos cinomolgos macho sin tratamiento previo *(Macaca fascicularis*) con un intervalo de peso corporal entre 5-7 kg y de edades entre 3-5 años.

Asignaciones de grupos. Los monos se asignaron en 5 grupos de tratamiento: Grupo de tratamiento 1 (n=3) recibió tampón de control (fosfato de sodio 10 mM, pH 6, 1 ml/kg); Grupo de tratamiento 2 (n=3) recibió 1 ml/kg de 316P (5 mg/ml); Grupo de tratamiento 3 (n=3) recibió 1 ml/kg de 300N (5 mg/ml); Grupo de tratamiento 4 (n=3) recibió 1 ml/kg de 316P (15 mg/ml); y Grupo de tratamiento 5 (n=3) recibió 1 ml/kg de 300N (15 mg/ml). Todos los tratamientos se administraron por bolo IV, seguido de un lavado con 1 ml de solución salina. El volumen de dosis total (ml) se calculó en el peso corporal más reciente (cada animal se pesó dos veces durante la aclimatación y una vez semanalmente durante todo el estudio). Se administró una dosis única de mAb de prueba o control de tampón en el día 1.

Cuidado de los animales. Los animales se alojaron en un entorno monitorizado de temperatura y humedad. El intervalo diana de temperatura y humedad relativa estuvo entre 18-29 ºC y 30-70 %, respectivamente. Un sistema de iluminación automático proporcionó un ciclo diurno de 12 horas. El ciclo oscuro podría interrumpirse para actividades relacionadas con el estudio o la instalación. Los animales se alojaron individualmente en jaulas que cumplieron las recomendaciones del Acta de Bienestar de los Animales y las recomendaciones expuestas en The Guide for the Care and Use of Laboratory Animals (National Research Council 1996).

Dieta y alimentación. Los animales se alimentaron dos veces al día según las SOP de SNBL USA. Los animales ayunaron si se requirió por procedimientos específicos (por ejemplo, antes de las extracciones de sangre para la química del suero, recogida de orina, o cuando se realizan procedimientos que implican sedación). La dieta se analizó rutinariamente para contaminantes y se encontró que estaba dentro de las especificaciones del fabricante.

Diseño experimental. Se seleccionó un número apropiado de animales de las existencias de SNBL USA. Se examinó la salud de los animales por el personal veterinario, y se sometieron a química del suero, hematología y cribado de coagulación. 16 machos, de salud confirmada, se asignaron al estudio. Se asignaron 15 machos a grupos de control específicos y el animal restante estuvo disponible como reserva. Se usó un esquema de aleatorización estratificado que incorpora nivel de colesterol en suero (basado en el promedio de dos extracciones en la aclimatación) para asignar animales a los grupos de estudio.

Periodo de aclimatación. Animales previamente en cuarentena se aclimataron a la sala del estudio durante un mínimo de 14 días antes del inicio de la dosificación. Se recogieron datos de la fase de aclimatación de todos los animales, que incluyeron la reserva. Todos los animales se evaluaron para anomalías del comportamiento que pudieran afectar el rendimiento en el estudio. El animal de reserva se devolvió a las existencias después de día 1.

Extracción de sangre. Se recogió sangre por venopunción de una vena periférica de animales conscientes inmovilizados. Siempre que fuera posible, la sangre se recogió mediante una única extracción y entonces se dividió apropiadamente.

Estudio PK. Se recogieron muestras de sangre (1,5 ml) pre-dosis, 2 min, 15, min, 30 min, 1 h, 2 h, 4 h, 8 h, 12 h, 24 h, y posteriormente una vez cada 24 h en tubos separadores de suero (SST). El suero de almacenamiento de especímenes se transfiere a 2 viales y se guarda a -60 ºC o por debajo.

Se analizaron muestras de suero usando un procedimiento de ELISA optimizado (enzimoinmunoanálisis de adsorción). Brevemente, se recubrió primero una placa de microtitulación con hPCSK9-mmh. El mAb de prueba 316P o 300N se capturó entonces sobre la placa de hPCSK9-mmh. Se detectó 316P o 300N capturado usando un

anti-hIgG4 de ratón biotinilado seguido de unir a NeutrAvidin-HRP. Se usaron concentraciones variables de 316P o 300N, que oscilaban de 100 a 1,56 ng/ml, como patrones. Se usó un porcentaje de suero de mono (matriz de ensayo) en ausencia de 316P o 300N como patrón de cero (0 ng/ml). Los resultados, mostrados en la Fig. 2, indican un aumento dependiente de la dosis en los niveles de 316P y 300N en suero. Se analizaron los parámetros PK usando el software WinNonlin (análisis no compartimental, administración en bolo modelo 201- IV).

Tabla 25

Parámetro PK	316P		300N	
	5 mg/kg	15 mg/kg	5 mg/kg	15 mg/kg
$T_{máx}$ (h)	0,428	0,105	4,02	0,428
$C_{máx}$ (µg/ml)	184	527	226	1223
$T_{1/2}$ (h)	83	184	215	366

Química del suero. Se recogieron muestras de sangre pre-dosis, 12 h, 48 h, y posteriormente una vez cada 48 h, para el análisis de la química clínica, en particular perfiles de lípidos (es decir, colesterol, LDL-C, HDL-C, triglicéridos). Con la excepción de la muestra 12 h post-dosis, todos los animales se sometieron a un ayuno durante la noche antes de la recogida de muestras. El volumen de muestra fue aproximadamente 1 ml. Los parámetros de química se determinaron usando un analizador automático de Olympus. Parámetros medidos (código de Xybion): Albúmina (ALB); Fosfatasa alcalina (ALP); Alanina aminotransferasa (ALT); Aspartato transaminasa (AST); Bilirrubina total (TBIL); Calcio (Ca); Colesterol total (TCho); Creatina cinasa (CK); Creatinina (CRN); Gamma-glutamiltransaminasa (GGT); Glucosa (GLU); Fósforo inorgánico (IP); Proteína total (TP); Triglicérido (TRIG); Nitrógeno ureico en sangre (BUN); Globulina (GLOB); Relación albúmina/globulina (A/G); Cloruro (Cl); Potasio (K); Sodio (Na); colesterol LDL y HDL. El suero residual se almacenó a -20 ºC o por debajo y se desechó no antes de una semana después del análisis.

Los resultados de las muestras hasta el momento de tiempo día 105 post-dosis se muestran en las Figs. 3-7. Hubo una reducción en el colesterol total y LDL-C en animales que recibieron 316P y 300N, independientemente de la dosis, en el plazo de 24 horas desde la primera dosis. El colesterol total en suero se redujo rápidamente y consistentemente (~ 35 %, Fig. 3). Se observó una disminución consistente de ~80 % en LDL-C (Figs. 4-5) en el día 6. En animales que recibieron una dosis de 15 mg/kg de 300N, la reducción en tanto el colesterol total (~10-15 % de reducción) como LDL-C (~40 % de reducción) continuó hasta al menos el día 80 del estudio. Además, HDL-C se elevó en animales que recibieron 316P a 15 mg/kg (Fig. 6). Los animales que recibieron una dosis mayor (15 mg/kg) de tanto 316P como 300N también mostraron una reducción en los triglicéridos durante el transcurso del estudio (Fig. 7). 316P presentó supresión máxima de los niveles de LDL-C de hasta el 80 % con respecto al nivel inicial. La longitud de esta supresión fue dependiente de la dosis con al menos el 60 % de supresión (con respecto a los niveles de LDL-C del nivel inicial) durando aproximadamente 18 días (5 mg/kg dosis) y aproximadamente 45 días (15 mg/kg dosis). 300N presenta un perfil farmacodinámico distinto de 316P. La supresión de LDL-C por 300N se mantuvo durante un periodo de tiempo mucho más largo a dosis comparables (50 % de supresión de LDL-C durante 28 días siguiendo una dosis de 5 mg/kg y 50 % de supresión de LDL-C durante aproximadamente 90 días siguiendo una dosis de 15 mg/kg). Hubo poco o ningún cambio medible en la función hepática como se ha determinado por mediciones de ALT y AST. Todos los animales que recibieron un anticuerpo anti-PCSK9 en el estudio presentaron una rápida supresión de colesterol LDL-C y total.

También se observó un efecto reductor de LDL-C similar de 316P y 300N en monos cinomolgos que recibieron una única administración subcutánea (SC) de tanto 5 mg/kg de 316P como 5 mg/kg de 300N (Fig. 8). Tanto 316P como 300N suprimieron espectacularmente los niveles de LDL-C y mantuvieron un efecto reductor de LDL-C durante aproximadamente 15 y 30 días, respectivamente (Fig. 8). El efecto farmacodinámico (aproximadamente 40 % de supresión de LDL-C) parece correlacionarse aproximadamente con los niveles de anticuerpo funcional en suero de mono (Fig. 9). A medida que disminuyen los niveles de anticuerpo por debajo de 10 µg/ml, pareció que la supresión de LDL-C disminuyó también. Además, 300N demostró una semivida en circulación sustancialmente más larga que 316P y, por lo tanto, una supresión de LDL-C observada más larga.

Tabla 26

Parámetro PK	316P	300N
$T_{máx}$ (h)	60	84
$C_{máx}$ (µg/ml)	46	63
$T_{1/2}$ (h)	64	286

Ejemplo 14. Atenuación de la degradación de receptores de LDL por anticuerpos anti-hPCSK9

Para evaluar el efecto biológico de PCSK9 sobre los niveles de receptor de LDL hepático y los posteriores efectos sobre los niveles de LDL-C en suero, se administró hPCSK9 a ratones que expresaban hPCSK9 pero no mPCSK9 (ratones *PCSK9*$^{hu/hu}$) mediante inyección intravenosa. Específicamente, se inyectaron ratones *PCSK9*$^{hu/hu}$ con PBS (control), o 1,2 mg/kg de hPCSK9-mmh mediante la vena de la cola. Seis horas después de la administración de hPCSK9, se observó una elevación de 1,4 veces (con respecto al nivel inicial) en el colesterol total y un elevación de

2,3 veces en LDL-C en suero. El análisis de los niveles de receptor de LDL hepático en una cohorte separada (n=3) de animales 4 horas después de la administración de hPCSK9 reveló una reducción significativa en el receptor de LDL detectable en homogeneizados de hígado.

Para evaluar el efecto biológico de anti-hPCSK9 en los niveles de receptor de LDL hepático y los posteriores efectos sobre los niveles de LDL-C en suero, se administraron 316P y un mAb no específico de hPCSK9 a ratones *PCSK9*$^{hu/hu}$ a dosis equivalentes (5 mg/kg i.p.) 20 horas antes de la inyección de la proteína hPCSK9-mmh descrita anteriormente. Cuatro horas después de la administración de hPCSK9, los ratones se sacrificaron y se recogió un total de ocho tejidos (hígado, cerebro, pulmón, riñón, corazón, íleon, adrenal y páncreas) y se determinaron los niveles de receptor de LDL por transferencia Western. Solo se observaron cambios en los niveles de receptor de LDL en el hígado. En comparación con la dosificación de control de PBS, la administración de 316P bloqueó significativamente el aumento mediado por PCSK9 en el colesterol total y el colesterol LDL (LDL-C = 2,49 mg/dl en el nivel inicial y 3,1 mg/dl 6 horas después de PCSK9; un aumento del 25 % en comparación con 135 % con vehículo). Antes de la administración del mAb no específico de hPCSK9 se bloquearon los aumentos de LDL-C por aproximadamente el 27 % de PBS solo (LDL-C = 4,1 mg/dl en comparación con PBS 5,6 mg/dl). El análisis de los niveles de receptor de LDL en una cohorte separada de ratones (n=3 por grupo) reveló una reducción significativa en los niveles de receptor de LDL con administración de PCSK9, que se bloqueó por 316P pero no por el mAb no específico de hPCSK9 (Fig. 10).

También se evaluó el efecto de diferentes dosis de 316P en ratones *PCSK9*$^{hu/hu}$ con tanto niveles de LDL-C elevados como de hPCSK9 elevada. Primero se pusieron ratones *PCSK9*$^{hu/hu}$ en una dieta rica en hidratos de carbono durante 8 semanas, produciendo una elevación de ~2 veces en tanto los niveles de LDL-C como de hPCSK9. Se administró a los ratones tanto el mAb 316P como uno no específico de hPCSK9, cada uno a 1 mg/kg, 5 mg/kg o 10 mg/kg. Los sueros se recogieron 24 horas después y se analizaron los niveles de LDL-C. 316P fue eficaz en disminuir los niveles de LDL-C de un modo dependiente de la dosis (Fig. 11). Además, 316P administrado a una dosis de 10 mg/kg redujo rápidamente los niveles de LDL-C de nuevo a los valores originales (pre-dieta) en el plazo de 24 horas (datos no mostrados).

Ejemplo 15. Estudios PK en ratón

Se realizó un estudio PK en ratones C57BL/6 de 6 semanas de edad y ratones heterocigóticos para hPCSK9 de 11-15 semanas de edad. Se administró SC una única inyección de Control I, 316P o 300N, cada una a 10 mg/kg. Se midieron sangrados de suero para niveles de hIgG a 0 h (pre-sangrado), 6 h, día 1, 3, 6, 10, 14, 21, 28, 35, 42 y 56, para un total de 12 momentos de tiempo, usando un ELISA de captura anti-hFc y de detección anti-hFc (Fig. 12 y 13). Todos los mAbs alcanzaron su $T_{máx}$ aproximadamente 3 días con niveles de $C_{máx}$ correspondientes de aproximadamente 47-115 µg/ml para ratones C57BL/6 y 55-196 µg/ml para los ratones heterocigóticos para hPCSK9. En el día 56, los niveles de mAb de Control I fueron aproximadamente 12 µg/ml y los niveles de 300N fueron aproximadamente 11 µg/ml, mientras que los niveles de 316P fueron aproximadamente inferiores a 0,02 µg/ml en ratones C57BL/6. En el día 56 en ratones heterocigóticos para hPCSK9, los niveles de mAb de Control I fueron aproximadamente 29 µg/ml, mientras que tanto los niveles de 300N como de 316P estuvieron por debajo del límite cuantificable (BQL) de 0,02 µg/ml.

Ejemplo 16. Unión del anticuerpo anti-hPCSK9 a hPCSK9 mutante/variante

Para evaluar además la unión entre hPCSK9 y los mAb anti-hPCSK9, se generaron 21 proteínas hPCSK9 de variante en las que cada variante contuvo una única mutación puntual y dos proteínas hPCSK9 de variante contuvieron cada una una mutación doble. Cada anticuerpo seleccionado se capturó en una superficie anti-hIgG de F(ab')2 creada mediante acoplamiento químico directo a un chip BIACORE™ para formar una superficie de anticuerpo capturado. Cada hPCSK9 de variante marcada con mmh a concentraciones variables de 100 nM a 25 nM se inyectó entonces sobre la superficie de anticuerpo capturado a un caudal de 60 µl/min durante 240 s, y la disociación de hPCSK9 de variante y el anticuerpo se monitorizó en tiempo real durante 20 min a 25 ºC. nb: no se observó unión en estas condiciones experimentales (K_D = M x10^{-9}; $T_{1/2}$ = min; WT = no mutante).

Tabla 27

	316P		**300N**		**Control I**		**Control II**		**Control III**	
	K_D	**$T_{1/2}$**	**K_D**	**$T_{1/2}$**	**K_D**	**$T_{1/2}$**	**K_D**	**$T_{1/2}$**	**K_D**	**$T_{1/2}$**
WT	1,00	37	0,69	120	30,6	16	0,10	333	0,60	481
P70A	1,42	32	1,68	80	19,0	16	0,24	168	0,90	325
S127R	2,40	36	1,87	110	25,0	18	0,26	288	0,55	550
D129G	1,27	36	1,40	88	22,9	18	0,19	257	0,75	445
S147F	1,29	32	9,07	24	21,1	15	0,22	178	0,23	1468
S153R	5,64	4	0,56	141	36,6	17	0,09	322	3,33	60
E159R	6,96	5	0,82	94	31,7	16	0,08	350	2,97	68
T162R	0,98	43	0,58	140	29,0	17	0,09	322	0,48	362
D192R	1,35	28	0,75	119	30,2	15	0,09	326	nb	nb

	316P		300N		Control I		Control II		Control III	
	K_D	$T_{1/2}$	K_D	$T_{1/2}$	K_D	$T_{1/2}$	K_D	$T_{1/2}$	K_D	$T_{1/2}$
R194E	0,38	71	0,65	129	31,4	16	0,07	389	nb	nb
E197R	1,42	27	0,67	115	30,2	17	0,09	339	nb	nb
R215H	0,86	41	1,03	98	37,8	17	0,65	49	0,74	272
R215E	0,90	43	1,81	77	44,0	16	4,48	12	0,78	276
F216L	1,83	32	0,99	121	21,2	15	1,35	39	0,33	880
R237E	2,48	15	1,03	109	29,6	15	0,07	481	5,89	43
D238R	410	1	0,78	123	25,9	19	0,24	144	0,14	1273
A341 R	1,54	21	0,34	190	28,7	18	0,08	340	0,88	200
D343R	7,88	6	1,18	89	27,0	16	0,08	402	4,13	66
R357H	6,26	30	6,53	66	26,4	13	0,63	165	1,91	896
E366K	2,92	13	36,0	2	28,8	18	0,46	69	0,38	808
D374Y	2,04	15	0,66	83	25,0	17	0,08	285	1,02	161
V380M	0,48	63	2,82	28	25,9	17	0,15	177	0,35	711
P70A,S147F	1,18	34	7,87	24	23,5	18	0,23	164	0,79	348
E366K, V380M	3,33	12	78,3	1	25,5	18	0,59	60	0,52	551

Los resultados muestran que cuando el resto D238 se mutó, la afinidad de unión de 316P por hPCSK9 se redujo >400 veces, de una K_D de 1 x 10^{-9} M a 410 x 10^{-9} M; y $T_{1/2}$ se acortó aproximadamente 30 veces, de 37 a 1 min, que indica que 316P se une al epítope en hPCSK9 que comprende D238 de hPCSK9 (SEQ ID NO:755). Adicionalmente, los ensayos BIACORE™ muestran que la afinidad de unión de 316P y $T_{1/2}$ se redujeron aproximadamente 5 a 10 veces cuando se mutó un resto en 153, 159 o 343. Específicamente, K_D se redujo de aproximadamente 1 x 10^{-9} M a entre aproximadamente 5 - 8 x 10^{-9} M cuando se mutaron uno cualquiera de S153, E159 o D343; mientras que $T_{1/2}$ disminuyó de aproximadamente 37 min a entre aproximadamente 4 - 6 min.

La unión de 300N a hPCSK9 se redujo aproximadamente 50 veces cuando se mutó el resto en la posición 366, produciendo una reducción de K_D de aproximadamente 0,7 x 10^{-9} M a aproximadamente 36 x 10^{-9} M y un $T_{1/2}$ más corto de aproximadamente 120 a 2 min. Estos resultados indican que 300N se une al epítope en hPCSK9, que comprende E366 de hPCSK9 (SEQ ID NO:755). Adicionalmente, los ensayos BIACORE™ muestran que la afinidad de unión de 300N y $T_{1/2}$ se redujeron entre 2 y >10 veces cuando se mutó un resto en 147 o 380. Específicamente, K_D se redujo de aproximadamente 0,69 x 10^{-9} M a entre aproximadamente 2 - 9 x 10^{-9} M cuando se mutaron cualquiera de S147 o V380; mientras que $T_{1/2}$ se acortó de aproximadamente 120 min a entre aproximadamente 24 - 66 min. En comparación con 316P, la unión de 300N a hPCSK9 no se redujo por una mutación en el resto 238.

A diferencia, el anticuerpo de Control I no presentó una afinidad de unión alterada o $T_{1/2}$ en respuesta a cualquiera de las mutaciones de posición probadas; el anticuerpo de Control II presentó una reducción de la afinidad de 40 veces cuando se mutó el resto 215 (R215E) (de ~0,1x10^{-9} a ~4,5x10^{-9}), y $T_{1/2}$ fue aproximadamente 27 veces más corto (de -333 a 12 min); mientras que el anticuerpo de Control III presentó una disminución de la afinidad cuando se mutó el resto 237 (K_D disminuyó de ~0,6x10^{-9} a -5,9 x10^{-9}, y $T_{1/2}$ disminuyó de -481 a -43 min).

Se probó la especificidad de unión de 316P, 300N y mAbs anti-hPCSK9 de control por variantes de hPCSK9 usando un inmunoensayo basado en ELISA. Los mAb anti-PCSK9 se recubrieron sobre una placa de 96 pocillos durante la noche a 4 ºC. Cada hPCSK9 de variante marcado con mmh en sobrenadantes de lisado de transfección transitoria de CHO-k1 se añadió a la placa recubierta de anticuerpo a diversas concentraciones que oscilaban de 0 a 5 nM. Después de 1 h de unión a TA, la placa se lavó y la hPCSK9 de variante unida se detectó usando anticuerpo policlonal anti-myc conjugado con HRP (- = DO < 0,7; + = DO 0,7 - 1,5; ++ = DO > 1,5).

Tabla 28

hPCSK9 o variante	316P	300N	Control I	Control II	Control III
hPCSK9(WT)	++	++	++	++	++
hPCSK9(S127R)	++	++	++	++	++
hPCSK9(D129G)	++	++	++	++	++
hPCSK9(S153R)	++	++	++	++	++
hPCSK9(R215H)	++	++	++	++	++
hPCSK9(F216L)	++	++	++	++	++
hPCSK9(R237E)	++	++	++	++	++
hPCSK9(D238R)	-	++	++	++	++
hPCSK9(A341 R)	++	++	++	++	++
hPCSK9(D343R)	++	++	++	++	++
hPCSK9(R357H)	++	++	++	++	++
hPCSK9(E159R)	++	++	++	++	++
hPCSK9(T162R)	++	++	++	++	++
HPCSK9(D192R)	++	++	++	++	-

hPCSK9 o variante	316P	300N	Control I	Control II	Control III
hPCSK9(R194E)	++	++	++	++	-
hPCSK9(E197R)	++	++	++	++	-
hPCSK9(R215E)	++	++	++	++	++
hPCSK9(P70A)	++	++	++	++	++
hPCSK9(S147F)	++	++	++	++	++
hPCSK9(E366K)	++	+	++	++	++
hPCSK9(V380M)	++	++	++	++	++
hPCSK9(P70A, S147F)	++	++	++	++	++
hPCSK9(E366K, V380M)	++	+	++	++	++

Ejemplo 17. Efecto de 316P sobre hámster normolipémico y hiperlipémico

Se probó la capacidad del mAb anti-PCSK9 316P para reducir LDL-C en suero en hámsteres sirios dorados normolipémicos o hiperlipémicos (*Mesocricetus auratus*). Se dejó que hámsteres sirios macho, de edad 6-8 semanas, que pesaban entre 80-100 gramos, se aclimataran durante un periodo de 7 días antes de la entrada en el estudio. Todos los animales se pusieron en tanto una dieta de pienso estándar como una dieta hiperlipémica de pienso complementado con 0,1 % de colesterol y 10 % de aceite de coco. El mAb 316P se administró a hámsteres por una única inyección subcutánea a la dosis de 1, 3 o 10 mg/kg para hámsteres normolipémicos y a la dosis de 3, 10 o 30 mg/kg para hámsteres hiperlipémicos. Se tomaron muestras de suero de todos los grupos 24 h y 7, 14 y 22 días después de la inyección, momento en el que se evaluaron los niveles de lípidos en suero y se compararon con los niveles iniciales tomados 7 días antes de la administración de los mAb. Se redujo significativamente el colesterol total circulante y LDL-C en hámsteres normolipémicos de un modo dependiente de la dosis en comparación con la inyección de vehículo. Como se muestra en la Fig. 14, la administración de 316P redujo eficazmente los niveles de LDL-C hasta el 60 % siete días después de la inyección a la mayor dosis (10 mg/kg) probada. No se observó efecto reductor del colesterol similar de 316P en hámsteres hiperlipémicos.
determinado por mediciones de ALT y AST.

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> Regeneron Pharmaceuticals, Inc.

<120> Anticuerpos humanos de alta afinidad contra PCSK9

<130> 7000A-WO

<140> A asignar
<141> Presentado con la presente

<150> 61/261.776
<151> 17-11-2009

<150> 61/249.135
<151> 06-10-2009

<150> 61/218.136
<151> 18-06-2009

<150> 61/168.753
<151> 13-04-2009

<150> 61/210.566
<151> 18-03-2009

<150> 61/122.482
<151> 15-12-2008

<160> 763

<170> FastSEQ para Windows Versión 4.0

<210> 1
<211> 351
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 1

caggtccagc tggtgcagtc tggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt tactctaagt agttacgaca tgcactgggt ccgccaatct 120
acaggaaaag gtctggagtg ggtctcagct attggttcta ccggtgacac atactatcca 180
ggctccgtga agggccgatt caccatcacc agagaaaaag ccaagaactc cgtgtatctt 240
caaatgaaca gcctgagagc cggggacacg gctgtgtatt actgtgtaag agaggggtgg 300
gaggtaccct ttgactactg gggccaggga accctggtca ctgtctcctc a 351

<210> 2
<211> 117
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 2

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Leu Ser Ser Tyr
20 25 30

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

<210> 3
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 3
ggatttactc taagtagtta cgac 24

<210> 4
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 4

Gly Phe Thr Leu Ser Ser Tyr Asp
1 5

<210> 5
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 5
attggttcta ccggtgacac a 21

<210> 6
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 6

Ile Gly Ser Thr Gly Asp Thr
1 5

<210> 7
<211> 33
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 7
gtaagagagg ggtgggaggt acccttgac tac 33

<210> 8
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 8

Val Arg Glu Gly Trp Glu Val Pro Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 9
<211> 327
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 9

```
gacatccaga tgacccagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccgcc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcaacttag cctggtacca ccagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180
aggttcagtg gcattgggtc tgggacagag ttcactctca ttatcagcag cctgcagtct 240
gaagattttg catttattt ctgtcagcag tataataact ggcctccatt cactttcggc 300
cctgggacca aggtggagat caaacga                                     327
```

<210> 10
<211> 109
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 10

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

<210> 11
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 11
cagagtgtta gcagcaac 18

<210> 12
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 12

```
Gln Ser Val Ser Ser Asn
 1               5
```

<210> 13
<211> 9
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 13
ggtgcatcc 9

<210> 14
<211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 14

Gly Ala Ser
1

<210> 15
<211> 30
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 15
cagcagtata ataactggcc tccattcact 30

<210> 16
<211> 10
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 16

Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Pro Phe Thr
1 5 10

<210> 17
<211> 351
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 17

gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt tactctaagt agttacgaca tgcactgggt ccgccaatct 120
acaggaaaag gtctggagtg ggtctcagct attggttcta ccggtgacac atactatcca 180
ggctccgtga agggccgatt caccatcacc agagaaaaag ccaagaactc cgtgtatctt 240
caaatgaaca gcctgagagc cggggacacg gctgtgtatt actgtgtaag agagggtgg 300
gaggtaccct ttgactactg gggccaggga accctggtca ccgtctcctc a 351

<210> 18
<211> 117
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 18

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

<210> 19
<211> 324
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 19

```
gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccgcc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcaacttag cctggtacca ccagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180
aggttcagtg gcattgggtc tgggacagag ttcactctca ttatcagcag cctgcagtct 240
gaagattttg cattttattt ctgtcagcag tataataact ggcctccatt cactttcggc 300
cctgggacca aagtggatat caaa                                        324
```

<210> 20
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 20

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

<210> 21
<211> 351
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 21

```
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt tactctaagt agttacgaca tgcactgggt ccgccaagct 120
acaggaaaag gtctggagtg ggtctcagct attggttcta ccggtgacac atactatcca 180
ggctccgtga agggccgatt caccatctcc agagaaaatg ccaagaactc cttgtatctt 240
caaatgaaca gcctgagagc cggggacacg gctgtgtatt actgtgtaag agaggggtgg 300
gaggtaccct ttgactactg gggccaggga accctggtca ccgtctcctc a          351
```

<210> 22
<211> 117
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 22

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

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

<210> 23
<211> 324
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 23

```
gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcaacttag cctggtacca gcagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataataact ggcctccatt cactttcggc 300
cctgggacca aagtggatat caaa                                        324
```

<210> 24
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 24

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

<210> 25
<211> 342
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 25

```
caggtgcagc tggtgcagtc tggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcgttt ataggatttg atggaagtaa tatacattat 180
ggagactccg tgaggggccg aatcatcata tccagagaca attccgagaa cacgttgtat 240
ctggaaatga acagcctgag agccgaggac acggcaatgt actattgtgc gagagagaag 300
ggtttagact ggggccaggg aaccacggtc accgtctcct ca                    342
```

<210> 26
<211> 114
<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 26

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

<210> 27
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 27
ggattcacct tcagtagcta tggc 24

<210> 28
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 28

```
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly
 1               5
```

<210> 29
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 29
ataggatttg atggaagtaa tata 24

<210> 30
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 30

Ile Gly Phe Asp Gly Ser Asn Ile
1 5

<210> 31
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 31
gcgagagaga agggtttaga c 21

<210> 32
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 32

Ala Arg Glu Lys Gly Leu Asp
1 5

<210> 33
<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 33

gccatccaga tgacccagtc tccttccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggccagtca gagtattagt agctggttgg cctggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctataag gcgtctagtt tagaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gatgattttg caacttatta ctgccaacag tataatagtt attacacttt tggccagggg 300
accaaggtgg aaatcaaacg a 321

<210> 34
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 34

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

<210> 35
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 35
cagagtatta gtagctgg 18

<210> 36
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 36

```
Gln Ser Ile Ser Ser Trp
 1               5
```

<210> 37
<211> 9
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 37
aaggcgtct 9

<210> 38
<211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 38

```
Lys Ala Ser
 1
```

<210> 39
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 39
caacagtata atagttatta cact 24

<210> 40
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 40

Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Tyr Thr
1 5

<210> 41
<211> 342
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 41

caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcgttt ataggatttg atggaagtaa tatacattat 180
ggagactccg tgaggggccg aatcatcata tccagagaca attccgagaa cacgttgtat 240
ctggaaatga acagcctgag agccgaggac acggcaatgt actattgtgc gagagagaag 300
ggtttagact ggggccaggg aaccctggtc accgtctcct ca 342

<210> 42
<211> 114
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 42

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

Leu Glu Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ala Arg Glu Lys Gly Leu Asp Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
            100                 105                 110
Ser Ser
```

<210> 43
<211> 318
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 43

```
gacatccaga tgacccagtc tccttccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggccagtca gagtattagt agctggttgg cctggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctataag gcgtctagtt tagaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gatgattttg caacttatta ctgccaacag tataatagtt attacacttt tggccagggg 300
accaagctgg agatcaaa                                              318
```

<210> 44
<211> 106
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 44

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

<210> 45
<211> 342

<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 45

caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt ataggatttg atggaagtaa tatatactat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagagaag 300
ggtttagact ggggccaggg aaccctggtc accgtctcct ca 342

<210> 46
<211> 114
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 46

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

<210> 47
<211> 319
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 47

gacatccaga tgacccagtc tccttccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggccagtca gagtattagt agctggttgg cctggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctataag gcgtctagtt tagaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gatgattttg caacttatta ctgccaacag tataatagtt attacacttt tggccagggg 300
accaagctgg agatcaaac 319

<210> 48
<211> 106
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 48

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

<210> 49
<211> 342
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 49

```
caggtgcagc tgcaggagtc tggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcgttt ataggatttg atggaagtaa tatatattat 180
ggagactccg tgaggggccg aatcatcata tccagagaca attccgagaa cacgttgtat 240
ctggaaatga acagcctgag agccgaggac acggcagtgt attattgtgc gagagagaag 300
ggtttagact ggggccaggg aaccctggtc actgtctcct ca                    342
```

<210> 50
<211> 114
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 50

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

<210> 51
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 51
ggattcacct tcagtagcta tggc 24

<210> 52
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 52

```
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly
 1               5
```

<210> 53
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 53
ataggatttg atggaagtaa tata 24

<210> 54
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 54

```
Ile Gly Phe Asp Gly Ser Asn Ile
 1               5
```

<210> 55
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 55
gcgagagaga agggtttaga c 21

<210> 56
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 56

Ala Arg Glu Lys Gly Leu Asp
1 5

<210> 57
<211> 342
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 57

gccatccaga tgacccagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctgggcga gagggccacc 60
atcaactgca agtccagcca gagtgttttt cacacctcca acaataagaa ctacttagtt 120
tggtatcagc agaaaccagg acagcctcct aagttgctcc tttactgggc ctctacccgg 180
gaatccgggg tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc 240
atcagcagcc tgcaggctga agatgtggca attattact gtcaccaata ttacagtatt 300
ccgtggacgt tcggccaagg gaccaaggtg gagatcaaac ga 342

<210> 58
<211> 114
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 58

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

<210> 59
<211> 36
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 59
cagagtgttt ttcacacctc caacaataag aactac 36

<210> 60
<211> 12
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 60

```
Gln Ser Val Phe His Thr Ser Asn Asn Lys Asn Tyr
 1               5                  10
```

<210> 61
<211> 9
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 61
tgggcctct 9

<210> 62
<211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 62

Trp Ala Ser
1

<210> 63
<211> 27
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 63

caccaatatt acagtattcc gtggacg 27

<210> 64
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 64

His Gln Tyr Tyr Ser Ile Pro Trp Thr
1 5

<210> 65
<211> 342
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 65

caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcgttt atatgaatttg atggaagtaa tatatattac 180
ggagactccg tgaggggccg aatcatcata tccagagaca attccgagaa cacgttgtat 240
ctggaaatga acagcctgag agccgaggac acggcagtgt attactgtgc gagagagaag 300
ggtttagact ggggccaggg aaccctggtc accgtctcct ca 342

<210> 66
<211> 114
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 66

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

<210> 67
<211> 339
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 67

```
gacatcgtga tgacccagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctgggcga gagggccacc 60
atcaactgca agtccagcca gagtgttttt cacacctcca acaataagaa ctacttagtt 120
tggtatcagc agaaaccagg acagcctcct aagttgctcc tttactgggc ctctacccgg 180
gaatccgggg tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc 240
atcagcagcc tgcaggctga agatgtggca aattattact gtcaccaata ttacagtatt 300
ccgtggacgt tcggccaagg gaccaaggtg gaaatcaaa                        339
```

<210> 68
<211> 113
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 68

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

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Asn Tyr Tyr Cys His Gln
                85                  90                  95
Tyr Tyr Ser Ile Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
            100                 105                 110
Lys
```

<210> 69

<211> 342
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 69

caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt ataggatttg atggaagtaa tatatactat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagagaag 300
ggtttagact ggggccaggg aaccctggtc accgtctcct ca 342

<210> 70
<211> 114
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 70

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

<210> 71
<211> 339
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 71

gacatcgtga tgacccagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctgggcga gagggccacc 60
atcaactgca agtccagcca gagtgttttt cacacctcca acaataagaa ctacttagct 120
tggtaccagc agaaaccagg acagcctcct aagctgctca tttactgggc atctacccgg 180
gaatccgggg tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc 240
atcagcagcc tgcaggctga agatgtggca gtttattact gtcaccaata ttacagtatt 300
ccgtggacgt tcggccaagg gaccaaggtg gaaatcaaa 339

<210> 72
<211> 113

<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 72

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

<210> 73
<211> 354
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 73

```
gaagtgcagc tggtgcagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttaac aactatgcca tgaactgggt ccgccaggct 120
ccaggaaagg gactggactg ggtctcaact attagtggta gcggtggtac tacaaactac 180
gcagactccg tgaagggccg tttcattatt tcccgagaca gttccaaaca cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagattct 300
aactggggaa atttcgatct ctggggccgt ggcaccacgg tcactgtctc ctca       354
```

<210> 74
<211> 118
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 74

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

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

<210> 75
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 75
ggattcacct ttaacaacta tgcc 24

<210> 76
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 76

```
Gly Phe Thr Phe Asn Asn Tyr Ala
 1               5
```

<210> 77
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 77
attagtggta gcggtggtac taca 24

<210> 78
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 78

```
Ile Ser Gly Ser Gly Gly Thr Thr
 1               5
```

<210> 79
<211> 33
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 79
gcgaaagatt ctaactgggg aaatttcgat ctc 33

<210> 80
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 80

Ala Lys Asp Ser Asn Trp Gly Asn Phe Asp Leu
1 5 10

<210> 81
<211> 342
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 81

gacatccaga tgacccagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctgggcga gagggccacc 60
atcaactgca agtccagcca gagtgtttta tacaggtcca acaataggaa cttcttaggt 120
tggtaccagc agaaaccagg gcagcctcct aatctactca tttactgggc atctacccgg 180
gaatccgggg tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc 240
atcagcagcc tgcaggctga agatgtggca gtttattact gtcaacaata ttatactact 300
ccgtacactt ttggccaggg gaccaaggtg gaaatcaaac ga 342

<210> 82
<211> 114
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 82

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

<210> 83
<211> 36

<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 83
cagagtgttt tatacaggtc caacaatagg aacttc 36

<210> 84
<211> 12
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 84

Gln Ser Val Leu Tyr Arg Ser Asn Asn Arg Asn Phe
1 5 10

<210> 85
<211> 9
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 85
tgggcatct 9

<210> 86
<211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 86

Trp Ala Ser
1

<210> 87
<211> 27
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 87
caacaatatt atactactcc gtacact 27

<210> 88
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 88

Gln Gln Tyr Tyr Thr Thr Pro Tyr Thr
1 5

<210> 89
<211> 354
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 89

gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttaac aactatgcca tgaactgggt ccgccaggct 120
ccaggaaagg gactggactg ggtctcaact attagtggta gcggtggtac tacaaactac 180
gcagactccg tgaagggccg tttcattatt tcccgagaca gttccaaaca cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagattct 300
aactggggaa atttcgatct ctggggccgt ggcaccctgg tcactgtctc ctca 354

<210> 90
<211> 118
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 90

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

<210> 91
<211> 339
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 91

```
gacatcgtga tgacccagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctgggcga gagggccacc 60
atcaactgca agtccagcca gagtgtttta tacaggtcca acaataggaa cttcttaggt 120

tggtaccagc agaaaccagg gcagcctcct aatctactca tttactgggc atctacccgg 180
gaatccgggg tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc 240
atcagcagcc tgcaggctga agatgtggca gtttattact gtcaacaata ttatactact 300
ccgtacactt ttggccaggg gaccaagctg gagatcaaa                        339
```

<210> 92
<211> 113
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 92

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

<210> 93
<211> 354
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 93

```
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttaac aactatgcca tgagctgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtctcagct attagtggta gcggtggtac tacatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagattct 300
aactggggaa atttcgatct ctggggccgt ggcaccctgg tcactgtctc ctca       354
```

<210> 94
<211> 118
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 94

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

<210> 95
<211> 339
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 95

```
gacatcgtga tgacccagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctgggcga gagggccacc 60
atcaactgca agtccagcca gagtgtttta tacaggtcca acaataggaa cttcttagct 120
tggtaccagc agaaaccagg acagcctcct aagctgctca tttactgggc atctacccgg 180
gaatccgggg tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc 240
atcagcagcc tgcaggctga agatgtggca gtttattact gtcaacaata ttatactact 300
ccgtacactt ttggccaggg gaccaagctg gagatcaaa                        339
```

<210> 96
<211> 113
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 96

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

<210> 97
<211> 351
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 97

caggtgcagc tggtgcagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag tctctggatt cacgctcagt agctacgata tgcactgggt ccgccaacct 120
acaggaaaag gtctggagtg ggtctcagct attggttcta ctggtgacac atactatcca 180
ggctccgtga agggccgatt caccatctcc agagaaaatg ccaagaactc cttgtatctt 240
caaatgaaca gcctgagagc cggggacacg gctgtgtatt actgtgcaag agagggatgg 300
gacgtaccct ttgacttctg gggccaggga accctggtca ccgtctcctc a 351

<210> 98
<211> 117
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 98

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

<210> 99
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 99
ggattcaccc tcagtagcta cgat 24

<210> 100
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 100

Gly Phe Thr Leu Ser Ser Tyr Asp
1 5

<210> 101
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 101
attggttcta ctggtgacac a 21

<210> 102
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 102

Ile Gly Ser Thr Gly Asp Thr
1 5

<210> 103
<211> 33
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 103
gcaagagagg gatgggacgt acccttgac ttc 33

<210> 104
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 104

Ala Arg Glu Gly Trp Asp Val Pro Phe Asp Phe
1 5 10

<210> 105
<211> 324
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 105

```
gccatccagt tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggacattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tacaaagtgg ggtcccatca 180
cggttcagcg gcagtggatc tggcacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgtctacaa gattacaatt acccgtggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggagatcaa acga                                        324
```

<210> 106
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 106

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

<210> 107
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 107
caggacatta gaaatgat 18

<210> 108
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 108

```
Gln Asp Ile Arg Asn Asp
 1               5
```

<210> 109
<211> 9
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 109
gctgcatcc 9

<210> 110
<211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 110

Ala Ala Ser
1

<210> 111
<211> 27
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 111
ctacaagatt acaattaccc gtggacg 27

<210> 112
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 112

Leu Gln Asp Tyr Asn Tyr Pro Trp Thr
1 5

<210> 113
<211> 351
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 113

gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag tctctggatt caccctcagt agctacgata tgcactgggt ccgccaacct 120
acaggaaaag gtctggagtg ggtctcagct attggttcta ctggtgacac atactatcca 180
ggctccgtga agggccgatt caccatctcc agagaaaatg ccaagaactc cttgtatctt 240
caaatgaaca gcctgagagc cggggacacg gctgtgtatt actgtgcaag agagggatgg 300
gacgtaccct ttgacttctg gggccaggga accctggtca ccgtctcctc a 351

<210> 114
<211> 117
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 114

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

<210> 115
<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 115

```
gccatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggacattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tacaaagtgg ggtcccatca 180
cggttcagcg gcagtggatc tggcacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgtctacaa gattacaatt acccgtggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa a                                          321
```

<210> 116
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 116

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

<210> 117
<211> 351

<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 117

```
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacgctcagt agctacgata tgcactgggt ccgccaagct 120
acaggaaaag gtctggagtg ggtctcagct attggttcta ctggtgacac atactatcca 180
ggctccgtga agggccgatt caccatctcc agagaaaatg ccaagaactc cttgtatctt 240
caaatgaaca gcctgagagc cggggacacg gctgtgtatt actgtgcaag agagggatgg 300
gacgtaccct ttgacttctg gggccaggga accctggtca ccgtctcctc a          351
```

<210> 118
<211> 117
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 118

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

<210> 119
<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 119

```
gccatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggacattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tacaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tggcacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgtctacaa gattacaatt acccgtggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa a                                          321
```

<210> 120
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 120

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

<210> 121
<211> 384
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 121

```
caggtgcagc tgcaggagtc ggggccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60
acctgcactg tctctgggga ctccatcaat acttactact ggagctggtt ccggcagccc 120
ccagggaagg gactggagtg gattgggtat atctattata gtggaaccac caactacaac 180
ccctccctca agagtcgagt caccatatca atagacacgc ccaggaacca gttctccctg 240
aagctgatct ctgtgaccgc agcggacacg gccgtgtatt actgtgcgag agagaggatt 300
actatgattc ggggagttac cctctactat tactcctacg gtatggacgt ctggggccaa 360
gggaccacgg tcaccgtctc ctca                                        384
```

<210> 122
<211> 128
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 122

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

<210> 123
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 123
ggggactcca tcaatactta ctac 24

<210> 124
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 124

```
Gly Asp Ser Ile Asn Thr Tyr Tyr
 1               5
```

<210> 125
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 125
atctattata gtggaaccac c 21

<210> 126
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 126

Ile Tyr Tyr Ser Gly Thr Thr
1 5

<210> 127
<211> 66
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 127

gcgagagaga ggattactat gattcgggga gttaccctct actattactc ctacggtatg 60
gacgtc 66

<210> 128
<211> 22
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 128

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

<210> 129
<211> 324
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 129

gacatccaga tgacccagtc tccatccttc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgct gggccagtca ggacattagc agttatttag cctggtatca gcaaaaacca 120
gggatagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccactt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcggcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgtcaacag cttaatagtt accctcggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acga 324

<210> 130
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 130

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

<210> 131
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 131
caggacatta gcagttat 18

<210> 132
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 132

```
Gln Asp Ile Ser Ser Tyr
 1               5
```

<210> 133
<211> 9
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 133
gctgcatcc 9

<210> 134
<211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 134

```
Ala Ala Ser
 1
```

<210> 135
<211> 27

<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 135
caacagctta atagttaccc tcggacg 27

<210> 136
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 136

Gln Gln Leu Asn Ser Tyr Pro Arg Thr
1 5

<210> 137
<211> 384
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 137

caggtgcagc tgcaggagtc ggggccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60
acctgcactg tctctgggga ctccatcaat acttactact ggagctggtt ccggcagccc 120
ccagggaagg gactggagtg gattgggtat atctattata gtggaaccac caactacaac 180
ccctccctca agagtcgagt caccatatca atagacacgc ccaggaacca gttctccctg 240
aagctgatct ctgtgaccgc agcggacacg gccgtgtatt actgtgcgag agagaggatt 300
actatgattc ggggagttac cctctactat tactcctacg gtatggacgt ctggggccaa 360
gggaccacgg tcaccgtctc ctca 384

<210> 138
<211> 128
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 138

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

<210> 139
<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 139

```
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgct gggccagtca ggacattagc agttatttag cctggtatca gcaaaaacca 120
gggatagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccactt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcggcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgtcaacag cttaatagtt accctcggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa a                                          321
```

<210> 140
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 140

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

<210> 141
<211> 384
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 141

caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60
acctgcactg tctctgggga ctccatcaat acttactact ggagctggat ccggcagccc 120
ccagggaagg gactggagtg gattgggtat atctattata gtgggaccac caactacaac 180
ccctccctca agagtcgagt caccatatca gtagacacgt ccaagaacca gttctccctg 240
aagctgagct ctgtgaccgc tgcggacacg gccgtgtatt actgtgcgag agagaggatt 300
actatgattc ggggagttac cctctactat tactcctacg gtatggacgt ctggggccaa 360
gggaccacgg tcaccgtctc ctca 384

<210> 142
<211> 128
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 142

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

<210> 143
<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 143

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggacattagc agttatttag gctggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagcgcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgtcaacag cttaatagtt accctcggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 144
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 144

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

<210> 145
<211> 378
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 145

```
caggtgcagc tggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggtta cacctttacc aactatggta tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag gacttgagtt aatgggatgg attagtggtt acaatggtaa cacaaactat 180
gcacaagaac tccaggccag agtcaccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
atggagctga ggaacctgag atctgacgac acggccgtat attactgtgc gagagataga 300
gtcgttgtag cagctgctaa ttactacttt tattctatgg acgtctgggg ccaagggacc 360
acggtcaccg tctcctca                                                378
```

<210> 146
<211> 126
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 146

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

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

<210> 147
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 147
ggttacacct ttaccaacta tggt 24

<210> 148
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 148

```
Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Gly
 1               5
```

<210> 149
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 149
attagtggtt acaatggtaa caca 24

<210> 150
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 150

Ile Ser Gly Tyr Asn Gly Asn Thr
1 5

<210> 151
<211> 57
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 151
gcgagagata gagtcgttgt agcagctgct aattactact tttattctat ggacgtc 57

<210> 152
<211> 19
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 152

Ala Arg Asp Arg Val Val Val Ala Ala Ala Asn Tyr Tyr Phe Tyr Ser
1 5 10 15
Met Asp Val

<210> 153
<211> 339
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 153

gccatccaga tgacccagtc tccactctcc ctgtccgtca cccttggaca gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca aagcctcgta tacagtgatg gagacaccta cttgaattgg 120
tttcagcaga ggccaggcca atctccaagg cgcctaattt ataaggtttc taaccgggac 180
tctggggtcc cagacagatt cagcggcagt gggtcaggca ctgctttcac actgaaaatc 240
agcggggtgg aggccgagga tgttgggggtt tactactgca tgcaagctac acactggcct 300
cggacgttcg gccaagggac caaggtggaa atcaaacga 339

<210> 154
<211> 113
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 154

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

<210> 155
<211> 33
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 155
caaagcctcg tatacagtga tggagacacc tac 33

<210> 156
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 156

```
Gln Ser Leu Val Tyr Ser Asp Gly Asp Thr Tyr
 1               5                  10
```

<210> 157
<211> 9
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 157
aaggtttct 9

<210> 158
<211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 158

Lys Val Ser
1

<210> 159
<211> 27
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 159
atgcaagcta cacactggcc tcggacg 27

<210> 160
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 160

Met Gln Ala Thr His Trp Pro Arg Thr
1 5

<210> 161
<211> 378
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 161

caggttcagc tggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggtta cacctttacc aactatggta tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag gacttgagtt aatgggatgg attagtggtt acaatggtaa cacaaactat 180
gcacaagaac tccaggccag agtcaccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
atggagctga ggaacctgag atctgacgac acggccgtat attactgtgc gagagataga 300
gtcgttgtag cagctgctaa ttactacttt tattctatgg acgtctgggg ccaagggacc 360
acggtcaccg tctcctca 378

<210> 162
<211> 126
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 162

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

<210> 163
<211> 336
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 163

```
gatgttgtga tgactcagtc tccactctcc ctgtccgtca cccttggaca gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca aagcctcgta tacagtgatg gagacaccta cttgaattgg 120
tttcagcaga ggccaggcca atctccaagg cgcctaattt ataaggtttc taaccgggac 180
tctggggtcc cagacagatt cagcggcagt gggtcaggca ctgctttcac actgaaaatc 240
agcggggtgg aggccgagga tgttggggtt tactactgca tgcaagctac acactggcct 300
cggacgttcg gccaagggac caaggtggaa atcaaa                           336
```

<210> 164
<211> 112
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 164

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

<210> 165
<211> 378
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 165

caggttcagc tggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggtta cacctttacc aactatggta tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg attagtggtt acaatggtaa cacaaactat 180
gcacagaagc tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagataga 300
gtcgttgtag cagctgctaa ttactacttt tattctatgg acgtctgggg ccaagggacc 360
acggtcaccg tctcctca 378

<210> 166
<211> 126
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 166

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

<210> 167
<211> 336
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 167

gatgttgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccttggaca gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca aagcctcgta tacagtgatg gagacaccta cttgaattgg 120
tttcagcaga ggccaggcca atctccaagg cgcctaattt ataaggtttc taaccgggac 180
tctggggtcc cagacagatt cagcggcagt gggtcaggca ctgatttcac actgaaaatc 240
agcagggtgg aggctgagga tgttggggtt tattactgca tgcaagctac acactggcct 300
cggacgttcg gccaagggac caaggtggaa atcaaa 336

<210> 168
<211> 112
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 168

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

<210> 169
<211> 375
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 169

```
caggtccact tgaaggagtc tggtcctacg ctggtgaaac ccacacagac cctcacgctg 60
acctgcaccc tctctggatt ctcactcatc actagtggag tgggtgtggg ctggattcgt 120
cagccccccg gaaaggccct ggagtggctt gcactcattt attggaatgg tgataagcgc 180
tacagcccat ctctgaagag caggctcacc atcaccaagg acacctccaa aaaccaggtg 240
gtccttacaa tgaccaacat ggaccctgtg gacacagcca catattactg tgcacacagg 300
ataactgaaa ctagttacta cttctactac ggtatggacg tctggggcca agggaccacg 360
gtcaccgtct cctca                                                  375
```

<210> 170
<211> 125
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 170

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

<210> 171
<211> 30
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 171
ggattctcac tcatcactag tggagtgggt 30

<210> 172
<211> 10
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 172

```
Gly Phe Ser Leu Ile Thr Ser Gly Val Gly
 1               5                  10
```

<210> 173
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 173
atttattgga atggtgataa g 21

<210> 174
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 174

Ile Tyr Trp Asn Gly Asp Lys
1 5

<210> 175
<211> 51
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 175
gcacacagga taactgaaac tagttactac ttctactacg gtatggacgt c 51

<210> 176
<211> 17
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 176

Ala His Arg Ile Thr Glu Thr Ser Tyr Tyr Phe Tyr Tyr Gly Met Asp
1 5 10 15
Val

<210> 177
<211> 339
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 177

gacatccaga tgacccagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca gagcctcctg catagtcatg gatacgacta tttggattgg 120
tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctcctgatct atttgggttc taatcgggcc 180
tccggggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggctgagga tgttggggtt tattactgca tgcaagctct acaaactccg 300
ctcactttcg gcggagggac caaggtggaa atcaaacga 339

<210> 178
<211> 113
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 178

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

<210> 179
<211> 33
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 179
cagagcctcc tgcatagtca tggatacgac tat 33

<210> 180
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 180

```
Gln Ser Leu Leu His Ser His Gly Tyr Asp Tyr
 1               5                  10
```

<210> 181
<211> 9
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 181
ttgggttct 9

<210> 182
<211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 182

```
Leu Gly Ser
 1
```

<210> 183
<211> 27
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 183
atgcaagctc tacaaactcc gctcact 27

<210> 184
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 184

Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Leu Thr
1 5

<210> 185
<211> 375
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 185

cagatcacct tgaaggagtc tggtcctacg ctggtgaaac ccacacagac cctcacgctg 60
acctgcacct tctctggatt ctcactcatc actagtggag tgggtgtggg ctggattcgt 120
cagccccccg gaaaggccct ggagtggctt gcactcattt attggaatgg tgataagcgc 180
tacagcccat ctctgaagag caggctcacc atcaccaagg acacctccaa aaaccaggtg 240
gtccttacaa tgaccaacat ggaccctgtg gacacagcca catattactg tgcacacagg 300
ataactgaaa ctagttacta cttctactac ggtatggacg tctggggcca agggaccacg 360
gtcaccgtct cctca 375

<210> 186
<211> 125
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 186

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

<210> 187
<211> 336
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 187

```
gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca gagcctcctg catagtcatg gatacgacta tttggattgg 120
tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctcctgatct atttgggttc taatcgggcc 180
tccggggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggctgagga tgttggggtt tattactgca tgcaagctct acaaactccg 300
ctcactttcg gcggagggac caaggtggag atcaaa                          336
```

<210> 188
<211> 112
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 188

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

<210> 189
<211> 375
<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 189

```
cagatcacct tgaaggagtc tggtcctacg ctggtgaaac ccacacagac cctcacgctg 60
acctgcacct tctctggatt ctcactcatc actagtggag tgggtgtggg ctggatccgt 120
cagcccccag gaaaggccct ggagtggctt gcactcattt attggaatgg tgataagcgc 180
tacagcccat ctctgaagag caggctcacc atcaccaagg acacctccaa aaaccaggtg 240
gtccttacaa tgaccaacat ggaccctgtg gacacagcca catattactg tgcacacagg 300
ataactgaaa ctagttacta cttctactac ggtatggacg tctggggcca agggaccacg 360
gtcaccgtct cctca                                                  375
```

<210> 190
<211> 125
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 190

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

<210> 191
<211> 336
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 191

```
gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca gagcctcctg catagtcatg gatacgacta tttggattgg 120
tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctcctgatct atttgggttc taatcgggcc 180
tccggggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggctgagga tgttggggtt tattactgca tgcaagctct acaaactccg 300
ctcactttcg gcggagggac caaggtggag atcaaa                           336
```

<210> 192
<211> 112
<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 192

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

<210> 193
<211> 375
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 193

```
cagatcacct tgaaggagtc tggtcctact ctggtgaaac cctcacagac cctcacgctg 60
acctgcacct tctctgggtt ctcactcagc actagtggag tgggtgtggg ctggatccgt 120
cagccccag gaaaggccct ggagtggctt gcactcattt attggaattc tgataagcgc 180
tacagcccat ctctgaagag caggctcacc atcaccaagg acacctccaa aaaccaggta 240
gtccttacaa tgaccaacat ggaccctgtg gacacagcca catattactg tgcacacaga 300
catgacagct cgtcctacta cttctactac ggtatggacg tctggggcca agggatcacg 360
gtcaccgtct cctca                                                  375
```

<210> 194
<211> 125
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 194

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

<210> 195
<211> 30
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 195
gggttctcac tcagcactag tggagtgggt 30

<210> 196
<211> 10
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 196

```
Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser Gly Val Gly
 1               5                  10
```

<210> 197
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 197
atttattgga attctgataa g 21

<210> 198
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 198

Ile Tyr Trp Asn Ser Asp Lys
1 5

<210> 199
<211> 51
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 199
gcacacagac atgacagctc gtcctactac ttctactacg gtatggacgt c 51

<210> 200
<211> 17
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 200

Ala His Arg His Asp Ser Ser Ser Tyr Tyr Phe Tyr Tyr Gly Met Asp
1 5 10 15
Val

<210> 201
<211> 339
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 201

gacatccaga tgacccagtc tccgctctcc ctgcccgtca ccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca gagcctcctc catagtcatg gatacaacta tttggattgg 120
tacctgcaga agccagggca gtctccacaa ctcctgatct atttgggttc taatcgggcc 180
tccggggtcc ctgacaggtt cagtggcggt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggctgagga tgttgggatt tattactgca tgcaagctct acagactcct 300
ctcactttcg gcggagggac caaggtggag atcaaacga 339

<210> 202
<211> 113
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 202

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

<210> 203
<211> 33
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 203
cagagcctcc tccatagtca tggatacaac tat 33

<210> 204
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 204

```
Gln Ser Leu Leu His Ser His Gly Tyr Asn Tyr
 1               5                  10
```

<210> 205
<211> 9
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 205
ttgggttct 9

<210> 206
<211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 206

```
Leu Gly Ser
 1
```

<210> 207
<211> 27
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 207
atgcaagctc tacagactcc tctcact 27

<210> 208
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 208

Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Leu Thr
1 5

<210> 209
<211> 375
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 209

cagatcacct tgaaggagtc tggtcctact ctggtgaaac cctcacagac cctcacgctg 60
acctgcacct tctctgggtt ctcactcagc actagtggag tgggtgtggg ctggatccgt 120
cagccccag gaaaggccct ggagtggctt gcactcattt attggaattc tgataagcgc 180
tacagcccat ctctgaagag caggctcacc atcaccaagg acacctccaa aaaccaggta 240
gtccttacaa tgaccaacat ggaccctgtg gacacagcca catattactg tgcacacaga 300
catgacagct cgtcctacta cttctactac ggtatggacg tctggggcca agggaccacg 360
gtcaccgtct cctca 375

<210> 210
<211> 125
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 210

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

<210> 211
<211> 336
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 211

```
gatattgtga tgactcagtc tccgctctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca gagcctcctc catagtcatg gatacaacta tttggattgg 120
tacctgcaga agccagggca gtctccacaa ctcctgatct atttgggttc taatcgggcc 180
tccggggtcc ctgacaggtt cagtggcggt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggctgagga tgttgggatt tattactgca tgcaagctct acagactcct 300
ctcactttcg gcggagggac caaggtggag atcaaa                           336
```

<210> 212
<211> 112
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 212

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

<210> 213
<211> 375
<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 213

```
cagatcacct tgaaggagtc tggtcctacg ctggtgaaac ccacacagac cctcacgctg 60
acctgcacct tctctgggtt ctcactcagc actagtggag tgggtgtggg ctggatccgt 120
cagccccag gaaaggccct ggagtggctt gcactcattt attggaattc tgataagcgc 180
tacagcccat ctctgaagag caggctcacc atcaccaagg acacctccaa aaaccaggtg 240
gtccttacaa tgaccaacat ggaccctgtg gacacagcca catattactg tgcacacaga 300
catgacagct cgtcctacta cttctactac ggtatggacg tctggggcca agggaccacg 360
gtcaccgtct cctca                                                  375
```

<210> 214
<211> 125
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 214

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

<210> 215
<211> 336
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 215

```
gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca gagcctcctc catagtcatg gatacaacta tttggattgg 120
tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctcctgatct atttgggttc taatcgggcc 180
tccggggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggctgagga tgttggggtt tattactgca tgcaagctct acagactcct 300
ctcactttcg gcggagggac caaggtggag atcaaa                           336
```

<210> 216
<211> 112
<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 216

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

<210> 217
<211> 381
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 217

```
gagatgcaac tggtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggggc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttagt agtcactgga tgaagtgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtggccaac ataaaccaag atggaagtga gaaatactat 180
gtggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctcactgttt 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatatt 300
gtactaatgg tctatgatat ggactactac tactacggta tggacgtctg gggccaaggg 360
accacggtca ccgtctcctc a                                           381
```

<210> 218
<211> 127
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 218

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

<210> 219
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 219
ggattcacct ttagtagtca ctgg 24

<210> 220
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 220

```
Gly Phe Thr Phe Ser Ser His Trp
 1               5
```

<210> 221
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 221
ataaaccaag atggaagtga gaaa 24

<210> 222
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 222

```
Ile Asn Gln Asp Gly Ser Glu Lys
 1               5
```

<210> 223
<211> 60
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 223
gcgagagata ttgtactaat ggtctatgat atggactact actactacgg tatggacgtc 60

<210> 224
<211> 20
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 224

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

<210> 225
<211> 336
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 225

gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca gagcctcctg catagtaatg gaaacaacta tttggattgg 120
tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctcctgatct atttgggttc taatcgggcc 180
tccggggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggctgagga tgttggggtt tattactgca tgcaaactct acaaactccg 300
ctcactttcg gcggagggac caaggtggag atcaaa 336

<210> 226
<211> 112
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 226

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

<210> 227
<211> 33
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 227
cagagcctcc tgcatagtaa tggaaacaac tat 33

<210> 228
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 228

```
Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Asn Asn Tyr
 1               5                  10
```

<210> 229
<211> 9
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 229
ttgggttct 9

<210> 230
<211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 230

```
Leu Gly Ser
 1
```

<210> 231

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

<220>
<223> Sintética

<400> 231
atgcaaactc tacaaactcc gctcact 27

<210> 232
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 232

Met Gln Thr Leu Gln Thr Pro Leu Thr
1 5

<210> 233
<211> 381
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 233

gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttagt agtcactgga tgaagtgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtggccaac ataaaccaag atggaagtga gaaatactat 180
gtggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctcactgttt 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatatt 300
gtactaatgg tctatgatat ggactactac tactacggta tggacgtctg gggccaaggg 360
accacggtca ccgtctcctc a 381

<210> 234
<211> 127
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 234

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

<210> 235
<211> 336
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 235

```
gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca gagcctcctg catagtaatg gaaacaacta tttggatttgg 120
tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctcctgatct atttgggttc taatcgggcc 180
tccggggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggctgagga tgttggggtt tattactgca tgcaaactct acaaactccg 300
ctcacttttg gcggagggac caaggtggag atcaaa                          336
```

<210> 236
<211> 112
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 236

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

<210> 237
<211> 381
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 237

```
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttagt agtcactgga tgagctgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtggccaac ataaaccaag atggaagtga gaaatactat 180
gtggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctcactgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatatt 300
gtactaatgg tctatgatat ggactactac tactacggta tggacgtctg ggggcaaggg 360
accacggtca ccgtctcctc a                                          381
```

<210> 238
<211> 127
<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 238

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

<210> 239
<211> 336
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 239

```
gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca gagcctcctg catagtaatg gaaacaacta tttggattgg 120
tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctcctgatct atttgggttc taatcgggcc 180
tccggggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggctgagga tgttggggtt tattactgca tgcaaactct acaaactccg 300
ctcactttcg gcggagggac caaggtggag atcaaa                           336
```

<210> 240
<211> 112
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 240

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

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

<210> 241
<211> 381
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 241

```
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag tctctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagct atatcatatg atggaagtaa taaatactat 180
gtagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa aacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gaaaaatatt 300
gtactagtga tgtatgatat agactatcac tactatggga tggacgtctg gggccaaggg 360
accacggtca ccgtctcctc a                                           381
```

<210> 242
<211> 127
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 242

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

<210> 243
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 243
ggattcacct tcagtagcta tggc 24

<210> 244
<211> 8
<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 244

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly
1 5

<210> 245
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 245
atatcatatg atggaagtaa taaa 24

<210> 246
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 246

Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys
1 5

<210> 247
<211> 60
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 247
gcgaaaaata ttgtactagt gatgtatgat atagactatc actactatgg gatggacgtc 60

<210> 248
<211> 20
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 248

Ala Lys Asn Ile Val Leu Val Met Tyr Asp Ile Asp Tyr His Tyr Tyr
1 5 10 15
Gly Met Asp Val
20

<210> 249
<211> 336
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 249

```
gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca gagcctcctg catagtaatg gatacaacta tttggattgg 120
tacctgcaga agccagggca gtctccacaa ctcctgatct atttgggttt taatcgggcc 180
tccggggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggctgagga tgttggggtt tattactgca tgcaagctct acaaactcct 300
ctcactttcg gcggagggac caaggtggag atcaga                           336
```

<210> 250
<211> 112
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 250

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

<210> 251
<211> 33
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 251
cagagcctcc tgcatagtaa tggatacaac tat 33

<210> 252
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 252

```
Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr
 1               5                  10
```

<210> 253
<211> 9
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 253
ttgggtttt 9

<210> 254
<211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 254

Leu Gly Phe
1

<210> 255
<211> 27
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 255
atgcaagctc tacaaactcc tctcact 27

<210> 256
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 256

Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Leu Thr
1 5

<210> 257
<211> 381
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 257

```
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag tctctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagct atatcatatg atggaagtaa taaatactat 180
gtagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa aacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt ataattgtgc gaaaaatatt 300
gtactagtga tgtatgatat agactatcac tactatggga tggacgtctg gggccaaggg 360
accacggtca ccgtctcctc a                                           381
```

<210> 258
<211> 127
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 258

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

<210> 259
<211> 336
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 259

```
gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca gagcctcctg catagtaatg gatacaacta tttggattgg 120
tacctgcaga agccagggca gtctccacaa ctcctgatct atttgggttt taatcgggcc 180
tccggggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggctgagga tgttggggtt tattactgca tgcaagctct acaaactcct 300
ctcactttcg gcggagggac caaggtggag atcaaa                           336
```

<210> 260
<211> 112
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 260

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

<210> 261
<211> 381
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 261

```
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaagtaa taaatactat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gaaaaatatt 300
gtactagtga tgtatgatat agactatcac tactatggga tggacgtctg ggggcaaggg 360
accacggtca ccgtctcctc a                                           381
```

<210> 262
<211> 127
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 262

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

<210> 263
<211> 336

<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 263

gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca gagcctcctg catagtaatg gatacaacta tttggattgg 120
tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctcctgatct atttgggttt taatcgggcc 180
tccggggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggctgagga tgttggggtt tattactgca tgcaagctct acaaactcct 300
ctcactttcg gcggagggac caaggtggag atcaaa 336

<210> 264
<211> 112
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 264

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

<210> 265
<211> 381
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 265

caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag tctctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagct atatcatatg atggaagtaa taaatactat 180
gtagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa aacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt ataattgtgc gaaaaatatt 300
gtactagtga tgtatgatat agactatcac tactatggga tggacgtctg gggccaaggg 360
accacggtca ccgtctcctc a 381

<210> 266
<211> 127
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 266

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

<210> 267
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 267
ggattcacct tcagtagcta tggc 24

<210> 268
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 268

```
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly
 1               5
```

<210> 269
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 269
atatcatatg atggaagtaa taaa 24

<210> 270
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 270

Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys
1 5

<210> 271
<211> 60
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 271
gcgaaaaata ttgtactagt gatgtatgat atagactatc actactatgg gatggacgtc 60

<210> 272
<211> 20
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 272

Ala Lys Asn Ile Val Leu Val Met Tyr Asp Ile Asp Tyr His Tyr Tyr
1 5 10 15
Gly Met Asp Val
20

<210> 273
<211> 336
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 273

gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca gagcctcctg catagtaatg gatacaacta tttggattgg 120
tacctgcaga agccagggca gtctccacaa ctcctgatct atttgggttt taatcgggcc 180
tccggggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggctgagga tgttggggtt tattactgca tgcaagctct acaaactcct 300
ctcactttcg gcggagggac caaggtggag atcaga 336

<210> 274
<211> 112
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 274

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

<210> 275
<211> 33
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 275
cagagcctcc tgcatagtaa tggatacaac tat 33

<210> 276
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 276

```
Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr
 1               5                  10
```

<210> 277
<211> 9
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 277
ttgggtttt 9

<210> 278
<211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 278

```
Leu Gly Phe
 1
```

<210> 279
<211> 27
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 279
atgcaagctc tacaaactcc tctcact 27

<210> 280
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 280

Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Leu Thr
1 5

<210> 281
<211> 381
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 281

caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag tctctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagct atatcatatg atggaagtaa taaatactat 180
gtagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa aacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attattgtgc gaaaaatatt 300
gtactagtga tgtatgatat agactatcac tactatggga tggacgtctg gggccaaggg 360
accacggtca ccgtctcctc a 381

<210> 282
<211> 127
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 282

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

<210> 283
<211> 336
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 283

```
gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca gagcctcctg catagtaatg gatacaacta tttggattgg 120
tacctgcaga agccagggca gtctccacaa ctcctgatct atttgggttt taatcgggcc 180
tccggggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggctgagga tgttggggtt tattactgca tgcaagctct acaaactcct 300
ctcactttcg gcggagggac caaggtggag atcaaa                           336
```

<210> 284
<211> 112
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 284

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

<210> 285
<211> 381

<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 285

caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaagtaa taaatactat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gaaaaatatt 300
gtactagtga tgtatgatat agactatcac tactatggga tggacgtctg gggcaaggg 360
accacggtca ccgtctcctc a 381

<210> 286
<211> 127
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 286

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

<210> 287
<211> 336
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 287

gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca gagcctcctg catagtaatg gatacaacta tttggattgg 120
tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctcctgatct atttgggttt taatcgggcc 180
tccggggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggctgagga tgttggggtt tattactgca tgcaagctct acaaactcct 300
ctcactttcg gcggagggac caaggtggag atcaaa 336

<210> 288

<211> 112
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 288

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

<210> 289
<211> 372
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 289

```
cagatcacct tgaaggagtc tggtcctacg ctggtaaaac ccacacagac cctcacgctg 60
acctgcacct tctctgggtt ctcactcagc gctagtggag tgggtgtggg ctggttccgt 120
cagccccag gaaaggccct ggagtggctt gcactcattt attggaatga tgataagcgt 180
tacagcccat ctctaaagaa cagcctcacc atcaccaagg acacctccaa aaaccaggtg 240
gtccttacaa tgaccaacat ggaccctgtg gacacagcca catattactg tgcacacaga 300
atacatctat ggtcctactt ctactacggt atggacgtct ggggccaagg gaccacggtc 360
accgtctcct ca                                                     372
```

<210> 290
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 290

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

<210> 291
<211> 30
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 291
gggttctcac tcagcgctag tggagtgggt 30

<210> 292
<211> 10
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 292

```
Gly Phe Ser Leu Ser Ala Ser Gly Val Gly
 1               5                  10
```

<210> 293
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 293
atttattgga atgatgataa g 21

<210> 294
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 294

Ile Tyr Trp Asn Asp Asp Lys
1 5

<210> 295
<211> 48
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 295
gcacacagaa tacatctatg gtcctacttc tactacggta tggacgtc 48

<210> 296
<211> 16
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 296

Ala His Arg Ile His Leu Trp Ser Tyr Phe Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 297
<211> 336
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 297

gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca gacgctcctg catagtaatg gatacaacta tttcgattgg 120
tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctcctgatct atttgggttc taatcgggcc 180
tccggggtcc ctgacagatt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggctgagga tgttggaatt tattactgca tgcaagctct acaaactcct 300
ctcactttcg gcggagggac caaggtggag atcaga 336

<210> 298
<211> 112
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 298

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

<210> 299
<211> 33
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 299
cagactctcc tgcatagtaa tggatacaac tat 33

<210> 300
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 300

```
Gln Thr Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr
 1               5                  10
```

<210> 301
<211> 9
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 301
ttgggttct 9

<210> 302
<211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 302

```
Leu Gly Ser
 1
```

<210> 303

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

<220>
<223> Sintética

<400> 303
atgcaagctc tacaaactcc tctcact 27

<210> 304
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 304

Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Leu Thr
1 5

<210> 305
<211> 372
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 305

cagatcacct tgaaggagtc tggtcctacg ctggtaaaac ccacacagac cctcacgctg 60
acctgcaccc tctctgggtt ctcactcagc gctagtggag tgggtgtggg ctggattccgt 120
cagccccccag gaaaggccct ggagtggctt gcacttcattt attggaatga tgataagcgt 180
tacagcccat ctctaaagaa caggctcacc atcaccaagg acacctccaa aaaccaggtg 240
gtccttacaa tgaccaacat ggaccctgtg gacacagcca catattactg tgcacacaga 300
atacatctat ggtcctactt ctactacggt atggacgtct ggggccaagg gaccacggtc 360
accgtctcct ca 372

<210> 306
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 306

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

<210> 307
<211> 336
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 307

gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca gactctcctg catagtaatg gatacaacta tttcgattgg 120
tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctcctgatct atttgggttc taatcgggcc 180
tccggggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggctgagga tgttggaatt tattactgca tgcaagctct acaaactcct 300
ctcactttcg gcggagggac caaggtggag atcaaa 336

<210> 308
<211> 112
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 308

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

<210> 309
<211> 372
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 309

cagatcacct tgaaggagtc tggtcctacg ctggtgaaac ccacacagac cctcacgctg 60
acctgcacct tctctgggtt ctcactcagc actagtggag tgggtgtggg ctggatccgt 120
cagccccag gaaaggccct ggagtggctt gcactcattt attggaatga tgataagcgc 180
tacagcccat ctctgaagag caggctcacc atcaccaagg acacctccaa aaaccaggtg 240
gtccttacaa tgaccaacat ggaccctgtg gacacagcca catattactg tgcacacaga 300
atacatctat ggtcctactt ctactacggt atggacgtct gggggcaagg gaccacggtc 360
accgtctcct ca 372

<210> 310
<211> 124
<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 310

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

<210> 311
<211> 336
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 311

```
gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca gactctcctg catagtaatg gatacaacta tttggattgg 120
tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctcctgatct atttgggttc taatcgggcc 180
tccggggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggctgagga tgttggggtt tattactgca tgcaagctct acaaactcct 300
ctcactttcg gcggagggac caaggtggag atcaaa                           336
```

<210> 312
<211> 112
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 312

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

<210> 313
<211> 381
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 313

```
caggttcagc tggtgcagtc tggacctgag gtgaagaacc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggtta cacctttacc acctatggta tcagttgggt acgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcggtt acaatggtaa aacaaacgat 180
gcacagaagt tccaggacag agtcgccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccattt attactgttc gagagatcgt 300
ttagtagtac cacctgcccc taattattcc tactacgtta tggacgtctg gggccaaggg 360
accacggtca ccgtctcctc a                                           381
```

<210> 314
<211> 127
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 314

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

<210> 315
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 315
ggttacacct ttaccaccta tggt 24

<210> 316
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 316

Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr Gly
1 5

<210> 317
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 317
atcagcggtt acaatggtaa aaca 24

<210> 318
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 318

Ile Ser Gly Tyr Asn Gly Lys Thr
1 5

<210> 319
<211> 60
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 319
tcgagagatc gtttagtagt accacctgcc ctttattatt cctactacgt tatggacgtc 60

<210> 320
<211> 20
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 320

```
Ser Arg Asp Arg Leu Val Val Pro Pro Ala Leu Asn Tyr Ser Tyr Tyr
 1               5                  10                  15
Val Met Asp Val
            20
```

<210> 321
<211> 336
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 321

```
gatgttgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccttggaca gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca agcctcgta tacagtgatg gaaacaccta cttgaattgg 120
tctcagcaga ggccaggtca atctccaagg cgcctaattt ataaggtttc taaccgggac 180
tctggggtcc cagacagatt cagcggcagt gggtcaggca ctgatttcac actgaaaatc 240
agcagggtgg aggctgagga tgttgggggt tattactgca tgcaaggtac acactggccg 300
tacacttttg gccaggggac caagctggag atcaaa                           336
```

<210> 322
<211> 112
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 322

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

<210> 323
<211> 33
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 323
caaagcctcg tatacagtga tggaaacacc tac 33

<210> 324
<211> 11

<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 324

Gln Ser Leu Val Tyr Ser Asp Gly Asn Thr Tyr
1 5 10

<210> 325
<211> 9
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 325
aaggtttct 9

<210> 326
<211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 326

Lys Val Ser
1

<210> 327
<211> 27
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 327
atgcaaggta cacactggcc gtacact 27

<210> 328
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 328

Met Gln Gly Thr His Trp Pro Tyr Thr
1 5

<210> 329
<211> 381
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 329

caggttcagc tggtgcagtc tggacctgag gtgaagaacc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggtta cacctttacc acctatggta tcagttgggt acgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcggtt acaatggtaa aacaaacgat 180
gcacagaagt tccaggacag agtcgccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccattt attactgttc gagagatcgt 300
ttagtagtac cacctgccct taattattcc tactacgtta tggacgtctg gggccaaggg 360
accacggtca ccgtctcctc a 381

<210> 330
<211> 127
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 330

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

<210> 331
<211> 336
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 331

gatgttgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccttggaca gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca aagcctcgta tacagtgatg gaaacaccta cttgaattgg 120
tctcagcaga ggccaggtca atctccaagg cgcctaattt ataaggtttc taaccgggac 180
tctggggtcc cagacagatt cagcggcagt gggtcaggca ctgatttcac actgaaaatc 240
agcagggtgg aggctgagga tgttggggtt tattactgca tgcaaggtac acactggccg 300
tacacttttg gccaggggac caagctggag atcaaa 336

<210> 332
<211> 112
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 332

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

<210> 333
<211> 381
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 333

```
caggttcagc tggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggtta cacctttacc acctatggta tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcggtt acaatggtaa aacaaactat 180
gcacagaagc tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgttc gagagatcgt 300
ttagtagtac cacctgccct taattattcc tactacgtta tggacgtctg ggggcaaggg 360
accacggtca ccgtctcctc a                                           381
```

<210> 334
<211> 127
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 334

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

<210> 335
<211> 336
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 335

```
gatgttgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccttggaca gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca agcctcgta tacagtgatg gaaacaccta cttgaattgg 120
tttcagcaga ggccaggcca atctccaagg cgcctaattt ataaggtttc taaccgggac 180
tctggggtcc cagacagatt cagcggcagt gggtcaggca ctgatttcac actgaaaatc 240
agcagggtgg aggctgagga tgttggggtt tattactgca tgcaaggtac acactggccg 300
tacacttttg gccaggggac caagctggag atcaaa                          336
```

<210> 336
<211> 112
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 336

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

<210> 337
<211> 354
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 337

```
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ctggtcaagc ctgggggggc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatagca tggactgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtctcatcc attagtagta gtagtagtta catatactac 180
gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctcactgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agacgaggac acggctgttt attactgtgc gagagagggc 300
agtagcagac tttttgacta ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctca       354
```

<210> 338
<211> 118
<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 338

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

<210> 339
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 339
ggattcacct tcagtagcta tagc 24

<210> 340
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 340

```
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ser
 1               5
```

<210> 341
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 341
attagtagta gtagtagtta cata 24

<210> 342
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 342

Ile Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ile
1 5

<210> 343
<211> 33
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 343
gcgagagagg gcagtagcag acttttgac tac 33

<210> 344
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 344

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

<210> 345
<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 345

gacatccaga tgacccagtc tccttccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggccagtca gagtattagt agctggttgg cctggtatca gcagagacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctataag gcgtctagtt tagaaggtgg agtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaggattttg caacttatta ctgccaacag tataatagtt attggtacac ttttggccag 300
gggaccaagc tggagatcaa a 321

<210> 346
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 346

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

<210> 347
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 347

cagagtatta gtagctgg 18

<210> 348
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 348

```
Gln Ser Ile Ser Ser Trp
 1               5
```

<210> 349
<211> 9
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 349
aaggcgtct 9

<210> 350
<211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 350

```
Lys Ala Ser
 1
```

<210> 351

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

<220>
<223> Sintética

<400> 351
caacagtata atagttattg gtacact 27

<210> 352
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 352

Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Trp Tyr Thr
1 5

<210> 353
<211> 354
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 353

gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ctggtcaagc ctgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatagca tggactgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtctcatcc attagtagta gtagtagtta catatactac 180
gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca ccgccaagaa ctcactgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agacgaggac acggctgttt attactgtgc gagagagggc 300
agtagcagac tttttgacta ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctca 354

<210> 354
<211> 118
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 354

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

<210> 355
<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 355

```
gacatccaga tgacccagtc tccttccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggccagtca gagtattagt agctggttgg cctggtatca gcagagacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctataag gcgtctagtt tagaaggtgg agtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaggattttg caacttatta ctgccaacag tataatagtt attggtacac ttttggccag 300
gggaccaagc tggagatcaa a                                           321
```

<210> 356
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 356

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

<210> 357
<211> 354
<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 357

gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ctggtcaagc ctgggggGtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatagca tgaactgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtctcatcc attagtagta gtagtagtta catatactac 180
gcagactcag tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctcactgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagagggc 300
agtagcagac tttttgacta ctggggccaa ggaaccctgg tcaccgtctc ctca 354

<210> 358
<211> 118
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 358

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

<210> 359
<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 359

gacatccaga tgacccagtc tccttccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggccagtca gagtattagt agctggttgg cctggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctataag gcgtctagtt tagaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gatgattttg caacttatta ctgccaacag tataatagtt attggtacac ttttggccag 300
gggaccaagc tggagatcaa a 321

<210> 360
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 360

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

<210> 361
<211> 384
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 361

```
caggtgcacc tggtggagtc tgggggaggc ttggtcaagc ctggagggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt gaccactaca tgagctggat ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg gatttcatac attagtaatg atggtggtac caaatactat 180
gtggactctg tggagggccg attcatcatt tccagggaca acgccaagaa ctcattgtat 240
ctacatatga acagcctcag agccgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagatcag 300
ggatatattg gctacgactc gtattattac tattcctacg gtatggacgt ctggggccaa 360
gggaccacgg tcaccgtcgc ctca                                        384
```

<210> 362
<211> 128
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 362

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

<210> 363
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 363
ggattcacct tcagtgacca ctac 24

<210> 364
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 364

```
Gly Phe Thr Phe Ser Asp His Tyr
 1               5
```

<210> 365
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 365
attagtaatg atggtggtac caaa 24

<210> 366
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 366

Ile Ser Asn Asp Gly Gly Thr Lys
1 5

<210> 367
<211> 63
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 367

gcgagagatc agggatatat tggctacgac tcgtattatt actattccta cggtatggac 60
gtc 63

<210> 368
<211> 21
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 368

Ala Arg Asp Gln Gly Tyr Ile Gly Tyr Asp Ser Tyr Tyr Tyr Tyr Ser
1 5 10 15
Tyr Gly Met Asp Val
20

<210> 369
<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 369

aaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgcctttgt ttccagggga aagagccacc 60
ctctcctgta gggccagtca gagtgttaac aacaaattct tagcctggta ccagcagaaa 120
tctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180
gacaggttca gtggcagtgg gtctgggacc gacttcactc tcaccatcag cggactggag 240
cctgaagatt ttgaagtgta ttattgtcaa gtatatggta actcactcac tctcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa g 321

<210> 370
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 370

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

<210> 371
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 371
cagagtgtta acaacaaatt c 21

<210> 372
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 372

```
Gln Ser Val Asn Asn Lys Phe
 1               5
```

<210> 373
<211> 9
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 373
ggtgcatcc 9

<210> 374
<211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 374

```
Gly Ala Ser
 1
```

<210> 375

<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 375
caagtatatg gtaactcact cact 24

<210> 376
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 376

Gln Ser Val Asn Asn Lys Phe
1 5

<210> 377
<211> 384
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 377

caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtcaagc ctggagggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt gaccactaca tgagctggat ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg gatttcatac attagtaatg atggtggtac caaatactat 180
gtggactctg tgaagggccg attcatcatt tccagggaca acgccaagaa ctcattgtat 240
ctacatatga acagcctcag agccgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagatcag 300
ggatatattg gctacgactc gtattattac tattcctacg gtatggacgt ctggggccaa 360
gggaccacgg tcaccgtctc ctca 384

<210> 378
<211> 128
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 378

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

<210> 379
<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 379

gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgcctttgt ttccagggga aagagccacc 60
ctctcctgta gggccagtca gagtgttaac aacaaattct tagcctggta ccagcagaaa 120
tctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180
gacaggttca gtggcagtgg gtctgggacc gacttcactc tcaccatcag cggactggag 240
cctgaagatt ttgaagtgta ttattgtcaa gtatatggta actcactcac tctcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa a 321

<210> 380
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 380

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

<210> 381
<211> 384
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 381

caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtcaagc ctggagggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt gaccactaca tgagctggat ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtttcatac attagtaatg atggtggtac caaatactac 180
gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagggaca acgccaagaa ctcactgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtgt attactgtgc gagagatcag 300
ggatatattg gctacgactc gtattattac tattcctacg gtatggacgt ctgggggcaa 360
gggaccacgg tcaccgtctc ctca 384

<210> 382
<211> 128
<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 382

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

<210> 383
<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 383

```
gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttaac aacaaattct tagcctggta ccagcagaaa 120
cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180
gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240
cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcaa gtatatggta actcactcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa a                                           321
```

<210> 384
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 384

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

<210> 385
<211> 360
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 385

```
gaggtgcaga aggtggagtc tgggggaggc ctggtcaagc cgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtacag cctctggatt caccttcagt acttataaca tgaattgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg gactggagtg ggtctcatcc attaggagta gtagtaatta catatactac 180
gcagactcag tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ttcactgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgatgac acggctgtgt attactgtgc gagagatggc 300
agcagttggt acgactactc tgactactgg ggccagggaa ccctggtcac cgtctcctca 360
```

<210> 386
<211> 120
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 386

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

<210> 387
<211> 24
<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 387
ggattcacct tcagtactta taac 24

<210> 388
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 388

Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr Asn
1 5

<210> 389
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 389
attaggagta gtagtaatta cata 24

<210> 390
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 390

Ile Arg Ser Ser Ser Asn Tyr Ile
1 5

<210> 391
<211> 39
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 391
gcgagagatg gcagcagttg gtacgactac tctgactac 39

<210> 392
<211> 13
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 392

```
Ala Arg Asp Gly Ser Ser Trp Tyr Asp Tyr Ser Asp Tyr
 1               5                  10
```

<210> 393
<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 393

```
gacatccaga tgacccagtc tccttccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggccagtca gagtattagt agctggttgg cctggtatca acagatacca 120
gggaaagccc ctaaactcct gatctataag gcgtctagtt tagaaaatgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca tcatcagcag cctgcagcct 240
gatgattttg caacttatta ctgccaacag tatattagtt attctcggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa a                                           321
```

<210> 394
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 394

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

<210> 395
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 395
cagagtatta gtagctgg 18

<210> 396
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 396

Gln Ser Ile Ser Ser Trp
1 5

<210> 397
<211> 9
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 397
aaggcgtct 9

<210> 398
<211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 398

Lys Ala Ser
1

<210> 399
<211> 27
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 399
caacagtata ttagttattc tcggacg 27

<210> 400
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 400

Gln Gln Tyr Ile Ser Tyr Ser Arg Thr
1 5

<210> 401
<211> 360
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 401

```
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ctggtcaagc cgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtacag cctctggatt caccttcagt acttataaca tgaattgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg gactggagtg ggtctcatcc attaggagta gtagtaatta catatactac 180
gcagactcag tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ttcactgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgatgac acggctgtgt attactgtgc gagagatggc 300
agcagttggt acgactactc tgactactgg ggccagggaa ccctggtcac cgtctcctca 360
```

<210> 402
<211> 120
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 402

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

<210> 403
<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 403

```
gacatccaga tgacccagtc tccttccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggccagtca gagtattagt agctggttgg cctggtatca acagatacca 120
gggaaagccc ctaaactcct gatctataag gcgtctagtt tagaaaatgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca tcatcagcag cctgcagcct 240
gatgattttg caacttatta ctgccaacag tatattagtt attcteggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa a                                          321
```

<210> 404
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 404

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

<210> 405
<211> 360
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 405

```
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ctggtcaagc ctgggggg:c cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt acttataaca tgaactgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtctcatcc attaggagta gtagtaatta catatactac 180
gcagactcag tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctcactgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatggc 300
agcagttggt acgactactc tgactactgg ggccaaggaa ccctggtcac cgtctcctca 360
```

<210> 406
<211> 120
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 406

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

<210> 407

<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 407

```
gacatccaga tgacccagtc tccttccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggccagtca gagtattagt agctggttgg cctggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctataag gcgtctagtt tagaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gatgattttg caacttatta ctgccaacag tatattagtt attctcggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa a                                          321
```

<210> 408
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 408

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

<210> 409
<211> 360
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 409

```
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ctggtcaagc cgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtacag cctctggatt caccttcagt acttataaca tgaattgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg gactggagtg ggtctcatcc attaggagta gtagtaatta catatactac 180
gcagactcag tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ttcactgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgatgac acggctgtgt attactgtgc gagagatggc 300
agcagttggt acgactactc tgactactgg ggccagggaa ccctggtcac cgtctcctca 360
```

<210> 410
<211> 120
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 410

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

<210> 411
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 411
ggattcacct tcagtactta taac 24

<210> 412
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 412

```
Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr Asn
 1               5
```

<210> 413
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 413
attaggagta gtagtaatta cata 24

<210> 414
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 414

Ile Arg Ser Ser Ser Asn Tyr Ile
1 5

<210> 415
<211> 39
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 415
gcgagagatg gcagcagttg gtacgactac tctgactac 39

<210> 416
<211> 13
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 416

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

<210> 417
<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 417

gacatccaga tgacccagtc tccttccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggccagtca gagtattagt agctggttgg cctggtatca acagatacca 120
gggaaagccc ctaaactcct gatctataag gcgtctagtt tagaaaatgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca tcatcagcag cctgcagcct 240
gatgattttg caacttatta ctgccaacag tatattagtt attctcggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 418
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 418

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

<210> 419
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 419
cagagtatta gtagctgg 18

<210> 420
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 420

```
Gln Ser Ile Ser Ser Trp
 1               5
```

<210> 421
<211> 9
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 421
aaggcgtct 9

<210> 422
<211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 422

```
Lys Ala Ser
 1
```

<210> 423
<211> 27
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 423
caacagtata ttagttattc tcggacg 27

<210> 424
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 424

Gln Gln Tyr Ile Ser Tyr Ser Arg Thr
1 5

<210> 425
<211> 360
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 425

gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ctggtcaagc cgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtacag cctctggatt caccttcagt acttataaca tgaattgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg gactggagtg ggtctcatcc attaggagta gtagtaatta catatactac 180
gcagactcag tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ttcactgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgatgac acggctgtgt attactgtgc gagagatggc 300
agcagttggt acgactactc tgactactgg ggccagggaa ccctggtcac cgtctcctca 360

<210> 426
<211> 120
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 426

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

<210> 427
<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 427

```
gacatccaga tgacccagtc tccttccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggccagtca gagtattagt agctggttgg cctggtatca acagatacca 120
gggaaagccc ctaaactcct gatctataag gcgtctagtt tagaaaatgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca tcatcagcag cctgcagcct 240
gatgattttg caacttatta ctgccaacag tatattagtt attctcggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa a                                          321
```

<210> 428
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 428

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

<210> 429
<211> 360

<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 429

```
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ctggtcaagc ctgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacattcagt acttataaca tgaactgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtctcatcc attaggagta gtagtaatta catatactac 180
gcagactcag tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctcactgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatggc 300
agcagttggt acgactactc tgactactgg ggccaaggaa ccctggtcac cgtctcctca 360
```

<210> 430
<211> 120
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 430

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

<210> 431
<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 431

```
gacatccaga tgacccagtc tccttccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggccagtca gagtattagt agctggttgg cctggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctataag gcgtctagtt tagaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gatgattttg caacttatta ctgccaacag tatattagtt attctcggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa a                                          321
```

<210> 432
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 432

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

<210> 433
<211> 360
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 433

```
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ctggtcaagc cgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtacag cctctggatt caccttcagt acttataaca tgaattgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg gactggagtg ggtctcatcc attaggagta gtagtaatta catatactac 180
gcagactcag tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagag ttcactgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatggc 300
agcagttggt acgactactc tgactactgg ggccagggaa ccctggtcac cgtctcctca 360
```

<210> 434
<211> 120
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 434

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

<210> 435
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 435
ggattcacct tcagtactta taac 24

<210> 436
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 436

```
Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr Asn
 1               5
```

<210> 437
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 437
attaggagta gtagtaatta cata 24

<210> 438
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 438

Ile Arg Ser Ser Ser Asn Tyr Ile
1 5

<210> 439
<211> 39
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 439
gcgagagatg gcagcagttg gtacgactac tctgactac 39

<210> 440
<211> 13
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 440

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

<210> 441
<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 441

gacatccaga tgacccagtc tccttccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggccagtca gagtattagt agctggttgg cctggtatca acaggtacca 120
gggaaagccc ctaaactcct gatctataag gcgtctagtt tagaaaatgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca tcatcagcag cctgcagcct 240
gatgattttg caacttatta ctgccaacag tatattagtt attctcggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 442
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 442

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

<210> 443
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 443
cagagtatta gtagctgg 18

<210> 444
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 444

```
Gln Ser Ile Ser Ser Trp
 1               5
```

<210> 445
<211> 9
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 445
aaggcgtct 9

<210> 446
<211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 446

```
Lys Ala Ser
 1
```

<210> 447
<211> 27
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 447
caacagtata ttagttattc tcggacg 27

<210> 448
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 448

Gln Gln Tyr Ile Ser Tyr Ser Arg Thr
1 5

<210> 449
<211> 360
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 449

gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ctggtcaagc cgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtacag cctctggatt caccttcagt actataaaca tgaattgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg gactggagtg ggtctcatcc attaggagta gtagtaatta catatactac 180
gcagactcag tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagag ttcactgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatggc 300
agcagttggt acgactactc tgactactgg ggccagggaa ccctggtcac cgtctcctca 360

<210> 450
<211> 120
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 450

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

<210> 451
<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 451

```
gacatccaga tgacccagtc tccttccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggccagtca gagtattagt agctggttgg cctggtatca acaggtacca 120
gggaaagccc ctaaactcct gatctataag gcgtctagtt tagaaaatgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca tcatcagcag cctgcagcct 240
gatgattttg caacttatta ctgccaacag tatattagtt attctcggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa a                                          321
```

<210> 452
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 452

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

<210> 453
<211> 360
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 453

gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ctggtcaagc ctgggggGtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt acttataaca tgaactgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtctcatcc attaggagta gtagtaatta catatactac 180
gcagactcag tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctcactgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatggc 300
agcagttggt acgactactc tgactactgg ggccagggaa ccctggtcac cgtctcctca 360

<210> 454
<211> 120
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 454

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

<210> 455
<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 455

gacatccaga tgacccagtc tccttccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggccagtca gagtattagt agctggttgg cctggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctataag gcgtctagtt tagaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gatgattttg caacttatta ctgccaacag tattattagtt attcccggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 456
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 456

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

<210> 457
<211> 360
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 457

```
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ctggtcaagc cgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtacag cctctggatt caccttcagt acttataaca tgaattgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg gactggagtg ggtctcatcc attaggagta gtagtaatta catatactac 180
gcagactcag tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ttcactgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgatgac acggctgtgt attactgtgc gagagatggc 300
agcagttggt acgactactc tgactactgg ggccagggaa ccctggtcac cgtctcctca 360
```

<210> 458
<211> 120
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 458

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

<210> 459
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 459
ggattcacct tcagtactta taac 24

<210> 460
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 460

Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr Asn
1 5

<210> 461
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 461
attaggagta gtagtaatta cata 24

<210> 462
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 462

Ile Arg Ser Ser Ser Asn Tyr Ile
1 5

<210> 463
<211> 39
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 463
gcgagagatg gcagcagttg gtacgactac tctgactac 39

<210> 464
<211> 13
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 464

```
Ala Arg Asp Gly Ser Ser Trp Tyr Asp Tyr Ser Asp Tyr
 1               5                  10
```

<210> 465
<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 465

```
gacatccaga tgacccagtc tccttccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggccagtca gagtattagt agctggttgg cctggtatca acagatacca 120
gggaaagccc ctaaactcct gatctataag gcgtctagtt tagaaaatgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca tcatcagcag cctgcagcct 240
gatgattttg caacttatta ctgccaacag tatattagtt attctcggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa a                                           321
```

<210> 466
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 466

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

<210> 467
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 467
cagagtatta gtagctgg 18

<210> 468
<211> 6

<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 468

Gln Ser Ile Ser Ser Trp
1 5

<210> 469
<211> 9
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 469
aaggcgtct 9

<210> 470
<211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 470

Lys Ala Ser
1

<210> 471
<211> 27
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 471
caacagtata ttagttattc tcggacg 27

<210> 472
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 472

Gln Gln Tyr Ile Ser Tyr Ser Arg Thr
1 5

<210> 473
<211> 360
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 473

gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ctggtcaagc ggggggggtc cctgagactc 60
tcctgtacag cctctggatt caccttcagt acttataaca tgaattgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg gactggagtg ggtctcatcc attaggagta gtagtaatta catatactac 180
gcagactcag tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ttcactgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgatgac acggctgtgt attactgtgc gagagatggc 300
agcagttggt acgactactc tgactactgg ggccagggaa ccctggtcac cgtctcctca 360

<210> 474
<211> 120
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 474

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

<210> 475
<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 475

gacatccaga tgacccagtc tccttccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggccagtca gagtattagt agctggttgg cctggtatca acagatacca 120
gggaaagccc ctaaactcct gatctataag gcgtctagtt tagaaaatgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca tcatcagcag cctgcagcct 240
gatgattttg caacttatta ctgccaacag tatattagtt attctcggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 476
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 476

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

<210> 477
<211> 360
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 477

```
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ctggtcaagc ctgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt acttataaca tgaactgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtctcatcc attaggagta gtagtaatta catatactac 180
gcagactcag tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctcactgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatggc 300
agcagttggt acgactactc tgactactgg ggccaaggaa ccctggtcac cgtctcctca 360
```

<210> 478
<211> 120
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 478

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

<210> 479
<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 479

gacatccaga tgacccagtc tccttccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggccagtca gagtattagt agctggttgg cctggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctataag gcgtctagtt tagaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gatgattttg caacttatta ctgccaacag tatattagtt attctcggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 480
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 480

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

<210> 481
<211> 354
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 481

gaggtgcaac tagtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgtag tctctggatt caccttcggt gactacgaca tgcactgggt ccgtcaagct 120
acaggaagag gtctggagtg ggtctcaggt attgctccctg ctggtgacac atcctataca 180
ggctccgtga agggccgatt caccatctcc agagagaatg ccaagaactc cttgcatctt 240
caaatgaaca gcctgacaac cggggacacg gctatatatt attgtgctag agaggatata 300
gcagtgcctg gttttgatta ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctca 354

<210> 482
<211> 118
<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 482

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

<210> 483
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 483
ggattcacct tcggtgacta cgac 24

<210> 484
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 484

```
Gly Phe Thr Phe Gly Asp Tyr Asp
 1               5
```

<210> 485
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 485
attgctcctg ctggtgacac a 21

<210> 486
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 486

Ile Ala Pro Ala Gly Asp Thr
1 5

<210> 487
<211> 36
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 487
gctagagagg atatagcagt gcctggtttt gattac 36

<210> 488
<211> 12
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 488

Ala Arg Glu Asp Ile Ala Val Pro Gly Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 489
<211> 324
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 489

gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga acgaggcacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcaacttag cctggtacca gcagaaacct 120
ggccaggctc ccagactcct catctatggt gcatccacga gggccactgg cttcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataataagt ggcctccgtt cactttcggc 300
cctgggacca aagtggattt caaa 324

<210> 490
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 490

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

   Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Phe Lys
               100                 105
```

<210> 491
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 491
cagagtgtta gcagcaac 18

<210> 492
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 492

```
Gln Ser Val Ser Ser Asn
 1               5
```

<210> 493
<211> 9
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 493
ggtgcatcc 9

<210> 494
<211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 494

```
Gly Ala Ser
 1
```

<210> 495

<211> 30
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 495
cagcagtata ataagtggcc tccgttcact 30

<210> 496
<211> 10
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 496

Gln Gln Tyr Asn Lys Trp Pro Pro Phe Thr
1 5 10

<210> 497
<211> 354
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 497

gaggtgcaac tagtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgtag tctctggatt caccttcggt gactacgaca tgcactgggt ccgtcaagct 120
acaggaagag gtctggagtg ggtctcaggt attgctcctg ctggtgacac atcctataca 180
ggctccgtga agggccgatt caccatctcc agagagaatg ccaagaactc cttgcatctt 240
caaatgaaca gcctgacaac cggggacacg gctatatatt attgtgctag agaggatata 300
gcagtgcctg gttttgatta ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctca 354

<210> 498
<211> 118
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 498

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

<210> 499
<211> 324
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 499

```
gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga acgaggcacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcaacttag cctggtacca gcagaaacct 120
ggccaggctc ccagactcct catctatggt gcatccacga gggccactgg cttcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataataagt ggcctccgtt cactttcggc 300
cctgggacca aagtggatat caaa                                       324
```

<210> 500
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 500

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

<210> 501
<211> 354
<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 501

```
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcggt gactacgaca tgcactgggt ccgccaagct 120
acaggaaaag gtctggagtg ggtctcagct attgctcctg ctggtgacac atactatcca 180
ggctccgtga agggccgatt caccatctcc agagaaaatg ccaagaactc cttgtatctt 240
caaatgaaca gcctgagagc cggggacacg gctgtgtatt actgtgctag agaggatata 300
gcagtgcctg gttttgatta ctggggccaa ggaaccctgg tcaccgtctc ctca       354
```

<210> 502
<211> 118
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 502

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

<210> 503
<211> 324
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 503

```
gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcaacttag cctggtacca gcagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataataagt ggcctccgtt cactttcggc 300
cctgggacca aagtggatat caaa                                       324
```

<210> 504
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 504

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

<210> 505
<211> 378
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 505

```
caaattctgc tggtgcaatc tggacctgag gtgaaggagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggtta caccttacc aactacgcta tcagctgggt gcgacaggtc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg gtcagcgcct acaatggtca cacaaactat 180
gcacatgaag tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgac cacagcctac 240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccatgt attactgtgc gagaggggct 300
gtagtcgtgc cagttgctcc ccacttctac aacggtatgg acgtctgggg ccaagggacc 360
acggtcaccg tctcctca                                              378
```

<210> 506
<211> 126
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 506

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

<210> 507
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 507
ggttacacct ttaccaacta cgct 24

<210> 508
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 508

```
Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Ala
 1               5
```

<210> 509
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 509
gtcagcgctt acaatggtca caca 24

<210> 510
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 510

Val Ser Ala Tyr Asn Gly His Thr
1 5

<210> 511
<211> 57
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 511
gcgagagggg gtgtagtcgt gccagttgct ccccacttct acaacggtat ggacgtc 57

<210> 512
<211> 19
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 512

Ala Arg Gly Gly Val Val Val Pro Val Ala Pro His Phe Tyr Asn Gly
1 5 10 15
Met Asp Val

<210> 513
<211> 336
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 513

gatattgtga tgactcagtt tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca gagcctcctg catattaatg aatacaacta tttggattgg 120
tacctaaaga agccagggca gtctccacag ctcctgatct atttgggttt taatcgggcc 180
tccggggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggctgagga tgttggggtc tattactgca tgcaagctct tcaaactccg 300
tggacgttag gccaagggac caaggtggaa atcaaa 336

<210> 514
<211> 112
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 514

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

<210> 515
<211> 33
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 515
cagagcctcc tgcatattaa tgaatacaac tat 33

<210> 516
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 516

```
Gln Ser Leu Leu His Ile Asn Glu Tyr Asn Tyr
 1               5                  10
```

<210> 517
<211> 9
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 517
ttgggtttt 9

<210> 518
<211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 518

```
Leu Gly Phe
 1
```

<210> 519
<211> 27

<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 519
atgcaagctc ttcaaactcc gtggacg 27

<210> 520
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 520

Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Trp Thr
1 5

<210> 521
<211> 378
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 521

caggttcagc tggtgcagtc tggacctgag gtgaaggagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggtta cacctttacc aactacgcta tcagctgggt gcgacaggtc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg gtcagcgctt acaatggtca cacaaactat 180
gcacatgaag tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgac cacagcctac 240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccatgt attactgtgc gagaggggat 300
gtagtcgtgc cagttgctcc ccacttctac aacggtatgg acgtctgggg ccaagggacc 360
acggtcaccg tctcctca 378

<210> 522
<211> 126
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 522

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Val Lys Glu Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr

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

<210> 523
<211> 336
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 523

```
gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca gagcctcctg catattaatg aatacaacta tttggattgg 120
tacctaaaga agccagggca gtctccacag ctcctgatct atttgggttt taatcgggcc 180
tccggggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggctgagga tgttggggtc tattactgca tgcaagctct tcaaactccg 300
tggacgttag gccaagggac caaggtggaa atcaaa                          336
```

<210> 524
<211> 112
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 524

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

<210> 525
<211> 378
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 525

caggttcagc tggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggtta caccttttacc aactacgcta tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg gtcagcgctt acaatggtca cacaaactat 180
gcacagaagc tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagaggggct 300
gtagtcgtgc cagttgctcc ccacttctac aacggtatgg acgtctgggg gcaagggacc 360
acggtcaccg tctcctca 378

<210> 526
<211> 126
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 526

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

<210> 527
<211> 336
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 527

gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca gagcctcctg catattaatg aatacaacta tttggattgg 120
tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctcctgatct atttgggttc taatcgggcc 180
tccggggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggctgagga tgttggggtt tattactgca tgcaagctct tcaaactccg 300
tggacgttcg gccaagggac caaggtggaa atcaaa 336

<210> 528
<211> 112
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 528

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

<210> 529
<211> 351
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 529

```
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccctaagt agctacgaca tgcactgggt ccgccaagca 120
acaggaaaag gtctggagtg ggtctcagct attggcagta ctggtgacac atactataca 180
ggctccgtga tgggccgatt caccatctcc agagacgctg ccaaaaactc cttctatctt 240
gaaatgaaca gcctgagagt cggggacacg gctgtatatt actgtgcaag agagggaata 300
agaacaccct atgattattg gggccaggga gcccgggtca ccgtctcctc a          351
```

<210> 530
<211> 117
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 530

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

<210> 531
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 531
ggattcaccc taagtagcta cgac 24

<210> 532
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 532

```
Gly Phe Thr Leu Ser Ser Tyr Asp
 1               5
```

<210> 533
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 533
attggcagta ctggtgacac a 21

<210> 534
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 534

Ile Gly Ser Thr Gly Asp Thr
1 5

<210> 535
<211> 33
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 535
gcaagagagg gaataagaac accctatgat tat 33

<210> 536
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 536

Ala Arg Glu Gly Ile Arg Thr Pro Tyr Asp Tyr
1 5 10

<210> 537
<211> 324
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 537

gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcaatgtag cctggtacca gcagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataataatt ggcctccatt cactttcggc 300
cctgggacca aagtggatat caaa 324

<210> 538
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 538

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

<210> 539
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 539
cagagtgtta gcagcaat 18

<210> 540
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 540

```
Gln Ser Val Ser Ser Asn
 1               5
```

<210> 541
<211> 9
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 541
ggtgcatcc 9

<210> 542
<211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 542

```
Gly Ala Ser
 1
```

<210> 543
<211> 30

<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 543
cagcagtata ataattggcc tccattcact 30

<210> 544
<211> 10
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 544

Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Pro Phe Thr
1 5 10

<210> 545
<211> 351
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 545

gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccctaagt agctacgaca tgcactgggt ccgccaagca 120
acaggaaaag gtctggagtg ggtctcagct attggcagta ctggtgacac atactataca 180
ggctccgtga tgggccgatt caccatctcc agagacgctg ccaaaaactc cttctatctt 240
gaaatgaaca gcctgagagt cggggacacg gctgtatatt actgtgcaag agagggaata 300
agaacaccct atgattattg gggccaggga accctggtca ccgtctcctc a 351

<210> 546
<211> 117
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 546

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

<210> 547
<211> 324
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 547

```
gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcaatgtag cctggtacca gcagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataataatt ggcctccatt cactttcggc 300
cctgggacca aagtggatat caaa                                       324
```

<210> 548
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 548

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

<210> 549
<211> 351
<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 549

```
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccctaagt agctacgaca tgcactgggt ccgccaagct 120
acaggaaaag gtctggagtg ggtctcagct attggcagta ctggtgacac atactatcca 180
ggctccgtga agggccgatt caccatctcc agagaaaatg ccaagaactc cttgtatctt 240
caaatgaaca gcctgagagc cggggacacg gctgtgtatt actgtgcaag agagggaata 300
agaacaccct atgattattg gggccaagga accctggtca ccgtctcctc a          351
```

<210> 550
<211> 117
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 550

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

<210> 551
<211> 324
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 551

```
gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcaatttag cctggtacca gcagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataataact ggcctccatt cactttcggc 300
cctgggacca aagtggatat caaa                                        324
```

<210> 552
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 552

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

<210> 553
<211> 351
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 553

```
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacgctaagt agctacgaca tgcactgggt ccgccaagca 120
acaggaaaag gtctggagtg ggtctcagct attggcagta ctggtgacac atactataca 180
ggctccgtga tgggccgatt caccatctcc agagacgctg ccaaaaactc cttctatcct 240
gaaatgaaca gcctgagagt cggggacacg gctgtatatt actgtgcaag agagggaata 300
agaacaccct atgattattg gggccaggga gcccgggtca ccgtctcctc a           351
```

<210> 554
<211> 117
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 554

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

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

<210> 555
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 555
ggattcaccc taagtagcta cgac 24

<210> 556
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 556

```
Gly Phe Thr Leu Ser Ser Tyr Asp
 1               5
```

<210> 557
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 557
attggcagta ctggtgacac a 21

<210> 558
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 558

```
Ile Gly Ser Thr Gly Asp Thr
 1               5
```

<210> 559
<211> 33
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 559
gcaagagagg gaataagaac accctatgat tat 33

<210> 560
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 560

Ala Arg Glu Gly Ile Arg Thr Pro Tyr Asp Tyr
1 5 10

<210> 561
<211> 324
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 561

gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcaatgtag cctggtacca gcagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataataatt ggcctccatt cactttcggc 300
cctgggacca aagtggatat caaa 324

<210> 562
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 562

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

<210> 563

<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 563
cagagtgtta gcagcaat 18

<210> 564
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 564

Gln Ser Val Ser Ser Asn
1 5

<210> 565
<211> 9
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 565
ggtgcatcc 9

<210> 566
<211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 566

Gly Ala Ser
1

<210> 567
<211> 30
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 567
cagcagtata ataattggcc tccattcact 30

<210> 568
<211> 10
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 568

Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Pro Phe Thr
1 5 10

<210> 569
<211> 351
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 569

gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacgctaagt agctacgaca tgcactgggt ccgccaagca 120
acaggaaaag gtctggagtg ggtctcagct attggcagta ctggtgacac atactataca 180
ggctccgtga tgggccgatt caccatctcc agagacgctg ccaaaaactc cttctatctt 240
gaaatgaaca gcctgagagt cggggacacg gctgtatatt actgtgcaag agagggaata 300
agaacaccct atgattattg gggccaggga accctggtca ccgtctcctc a 351

<210> 570
<211> 117
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 570

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

<210> 571
<211> 324
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 571

```
gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcaatgtag cctggtacca gcagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataataatt ggcctccatt cactttcggc 300
cctgggacca aagtggatat caaa                                        324
```

<210> 572
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 572

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

<210> 573
<211> 351
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 573

```
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccctaagt agctacgaca tgcactgggt ccgccaagct 120
acaggaaaag gtctggagtg ggtctcagct attggcagta ctggtgacac atactatcca 180
ggctccgtga agggccgatt caccatctcc agagaaaatg ccaagaactc cttgtatctt 240
caaatgaaca gcctgagagc cggggacacg gctgtgtatt actgtgcaag agagggaata 300
agaacaccct atgattattg gggccaagga accctggtca ccgtctcctc a          351
```

<210> 574
<211> 117
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 574

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

<210> 575
<211> 324
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 575

```
gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcaatttag cctggtacca gcagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataataatt ggcctccatt cactttcggc 300
cctgggacca aagtggatat caaa                                        324
```

<210> 576
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 576

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

<210> 577
<211> 363

<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 577

gaagtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttgat gattatgcca tgcactgggt ccggcaagct 120
ccagggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attaattgga acagtggtag cataggctat 180
gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagca ctccctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag acctgaggac acggccttgt attactgtgt aaaagaggtg 300
actacgggat actactacgg tatggacgtc tggggccaag ggaccacggt caccgtctcc 360
tca 363

<210> 578
<211> 121
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 578

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

<210> 579
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 579
ggattcacct ttgatgatta tgcc 24

<210> 580
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 580

Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Ala
1 5

<210> 581
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 581
attaattgga acagtggtag cata 24

<210> 582
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 582

Ile Asn Trp Asn Ser Gly Ser Ile
1 5

<210> 583
<211> 42
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 583
gtaaaagagg tgactacggg atactactac ggtatggacg tc 42

<210> 584
<211> 14
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 584

Val Lys Glu Val Thr Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10

<210> 585
<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 585

gacatccagt tgacccagtc tccatccttc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgct gggccagtca gggcattagc agttatttag cctggtatca gaaaaaacca 120
gggaaagccc ctaacctcct gatctatgat gcatccactt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca cactcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgtcaacag cttaatattt acccattcac tttcggccct 300
gggaccaaag tggatatcaa a 321

<210> 586
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 586

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

<210> 587
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 587
cagggcatta gcagttat 18

<210> 588
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 588

Gln Gly Ile Ser Ser Tyr
1 5

<210> 589
<211> 9
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 589
gatgcatcc 9

<210> 590
<211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 590

Asp Ala Ser
1

<210> 591
<211> 27
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 591
caacagctta atatttaccc attcact 27

<210> 592
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 592

Gln Gln Leu Asn Ile Tyr Pro Phe Thr
1 5

<210> 593
<211> 363
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 593

gaagtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttgat gattatgcca tgcactgggt ccggcaagct 120
ccagggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attaattgga acagtggtag cataggctat 180
gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagca ctccctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag acctgaggac acggccttgt attactgtgt aaaagaggtg 300
actacgggat actactacgg tatggacgtc tggggccaag ggaccacggt caccgtctcc 360
tca 363

<210> 594
<211> 121
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 594

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

<210> 595
<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 595

```
gacatccagt tgacccagtc tccatccttc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgct gggccagtca gggcattagc agttatttag cctggtatca gaaaaaacca 120
gggaaagccc ctaacctcct gatctatgat gcatccactt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca cactcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgtcaacag cttaatattt acccattcac tttcggccct 300
gggaccaaag tggatatcaa a                                           321
```

<210> 596
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 596

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

<210> 597
<211> 363
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 597

```
gaagtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttgat gattatgcca tgcactgggt ccggcaagct 120
ccagggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attaattgga acagtggtag cataggctat 180
gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgt aaaagaggtg 300
actacgggat actactacgg tatggacgtc tgggggcaag ggaccacggt caccgtctcc 360
tca                                                               363
```

<210> 598
<211> 121
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 598

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

<210> 599

<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 599

gacatccagt tgacccagtc tccatccttc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggccagtca gggcattagc agttatttag cctggtatca gcaaaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgat gcatccactt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgtcaacag cttaatattt acccattcac tttcggccct 300
gggaccaaag tggatatcaa a 321

<210> 600
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 600

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

<210> 601
<211> 366
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 601

gaggtgcagt tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacgtttagt agctatgcca tgaactgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggattg ggtctcaggt atcagtggta atggtggtag cacctactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca tttccaagaa cacgctgtat 240
gtgcaaatgc acagcctgag agtcgaggac acggccgttt actactgtgc gaaagccccgt 300
tattacgatt tttgggggggg gaatttcgat ctctggggcc gtggcaccca ggtcactgtc 360
tcctca 366

<210> 602
<211> 122
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 602

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

<210> 603
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 603
ggattcacgt ttagtagcta tgcc 24

<210> 604
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 604

```
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala
 1               5
```

<210> 605
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 605
atcagtggta atggtggtag cacc 24

<210> 606
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 606

Ile Ser Gly Asn Gly Gly Ser Thr
1 5

<210> 607
<211> 45
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 607
gcgaaagccc gttattacga tttttggggg gggaatttcg atctc 45

<210> 608
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 608

Ala Lys Ala Arg Tyr Tyr Asp Phe Trp Gly Gly Asn Phe Asp Leu
1 5 10 15

<210> 609
<211> 324
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 609

gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc atcaggtact tagcctggta tcagcagaaa 120
cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180
gacaggttca gtgtcagtgt gtctgggaca gacttcactc tcaccatcac tagactggag 240
cctgaagatt ttgcagtcta ttactgtcag caatatggta gttcaccgct cactttcggc 300
ggagggacca aggtggagat caaa 324

<210> 610
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 610

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

<210> 611
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 611
cagagtgtta gcatcaggta c 21

<210> 612
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 612

```
Gln Ser Val Ser Ile Arg Tyr
 1               5
```

<210> 613
<211> 9
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 613
ggtgcatcc 9

<210> 614
<211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 614

```
Gly Ala Ser
 1
```

<210> 615

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

<220>
<223> Sintética

<400> 615
cagcaatatg gtagttcacc gctcact 27

<210> 616
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 616

Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Leu Thr
1 5

<210> 617
<211> 366
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 617

gaggtgcagt tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggGTC cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacgtttagt agctatgcca tgaactgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggattg ggtctcaggt atcagtggta atggtggtag cacctactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca tttccaagaa cacgctgtat 240
gtgcaaatgc acagcctgag agtcgaggac acggccgttt actactgtgc gaaagcccgt 300
tattacgatt tttgggggagg gaatttcgat cctggggcc gtggcaccct ggtcactgtc 360
tcctca 366

<210> 618
<211> 122
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 618

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

<210> 619
<211> 324
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 619

```
gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc atcaggtact tagcctggta tcagcagaaa 120
cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180
gacaggttca gtgtcagtgt gtctgggaca gacttcactc tcaccatcac tagactggag 240
cctgaagatt ttgcagtcta ttactgtcag caatatggta gttcaccgct cactttcggc 300
ggagggacca aggtggagat caaa                                       324
```

<210> 620
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 620

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

<210> 621
<211> 366
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 621

```
gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacgtttagt agctatgcca tgagctgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtctcagct atcagtggta atggtggtag cacctactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagccccgt 300
tattacgatt tttgggggggg gaatttcgat ctctggggcc gtggcaccct ggtcactgtc 360
tcctca                                                            366
```

<210> 622
<211> 122
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 622

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

<210> 623
<211> 324
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 623

```
gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc atcaggtact tagcctggta ccagcagaaa 120
cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180
gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240
cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag caatatggta gttcaccgct cactttcggc 300
ggagggacca aggtggagat caaa                                         324
```

<210> 624
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 624

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

<210> 625
<211> 381
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 625

```
caggttcagc tggtgcagtc tggacctgag gtgaagaacc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggtta cacctttacc acctatggta tcagttgggt acgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcggtt acaatggtaa aacaaacgat 180
gcacagaagt tccaggacag agtcgccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccattt attactgttc gagagatcgt 300
ttagtagtac cacctgccct ttattattcc tactacgtta tggacgtctg gggccaaggg 360
accacggtca ccgtctcctc a                                           381
```

<210> 626
<211> 127
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 626

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

<210> 627
<211> 24

<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 627
ggttacacct ttaccaccta tggt 24

<210> 628
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 628

Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr Gly
1 5

<210> 629
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 629
atcagcggtt acaatggtaa aaca 24

<210> 630
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 630

Ile Ser Gly Tyr Asn Gly Lys Thr
1 5

<210> 631
<211> 60
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 631
tcgagagatc gtttagtagt accacctgcc ctttattatt cctactacgt tatggacgtc 60

<210> 632
<211> 20
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 632

```
Ser Arg Asp Arg Leu Val Val Pro Pro Ala Leu Tyr Tyr Ser Tyr Tyr
 1               5                  10                  15
Val Met Asp Val
            20
```

<210> 633
<211> 336
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 633

```
gatgttgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccttggaca gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca aagcctcgta tacagtgatg gaaacaccta cttgaattgg 120
tttcagcaga ggccaggtca atctccaagg cgcctaattt ataaggtttc taaccgggac 180
tctggggtcc cagacagatt cagcggcagt gggtcaggca ctgatttcac actgaaaatc 240
agcagggtgg aggctgagga tgttggggtt tattactgca tgcaaggtac acactggccg 300
tacacttttg gccaggggac caagctggag atcaaa                           336
```

<210> 634
<211> 112
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 634

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

<210> 635
<211> 33
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 635
caaagcctcg tatacagtga tggaaacacc tac 33

<210> 636
<211> 11

<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 636

Gln Ser Leu Val Tyr Ser Asp Gly Asn Thr Tyr
1 5 10

<210> 637
<211> 9
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 637
aaggtttct 9

<210> 638
<211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 638

Lys Val Ser
1

<210> 639
<211> 27
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 639
atgcaaggta cacactggcc gtacact 27

<210> 640
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 640

Met Gln Gly Thr His Trp Pro Tyr Thr
1 5

<210> 641
<211> 381
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 641

```
caggttcagc tggtgcagtc tggacctgag gtgaagaacc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggtta cacctttacc acctatggta tcagttgggt acgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcggtt acaatggtaa aacaaacgat 180
gcacagaagt tccaggacag agtcgccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccattt attactgttc gagagatcgt 300
ttagtagtac cacctgccct ttattattcc tactacgtta tggacgtctg gggccaaggg 360
accacggtca ccgtctcctc a                                           381
```

<210> 642
<211> 127
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 642

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

<210> 643
<211> 336
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 643

```
gatgttgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccttggaca gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca aagcctcgta tacagtgatg gaaacaccta cttgaattgg 120
tttcagcaga ggccaggtca atctccaagg cgcctaattt ataaggtttc taaccgggac 180
tctggggtcc cagacagatt cagcggcagt gggtcaggca ctgatttcac actgaaaatc 240
agcagggtgg aggctgagga tgttggggtt tattactgca tgcaaggtac acactggccg 300
tacacttttg gccaggggac caagctggag atcaaa                           336
```

<210> 644
<211> 112
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 644

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

<210> 645
<211> 381
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 645

```
caggttcagc tggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggtta cacctttacc acctatggta tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcggtt acaatggtaa aacaaactat 180
gcacagaagc tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgttc gagagatcgt 300
ttagtagtac cacctgccct ttattattcc tactacgtta tggacgtctg ggggcaaggg 360
accacggtca ccgtctcctc a                                           381
```

<210> 646
<211> 127
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 646

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

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

<210> 647
<211> 336
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 647

```
gatgttgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccttggaca gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca agcctcgta tacagtgatg gaaacaccta cttgaattgg 120
tttcagcaga ggccaggcca atctccaagg cgcctaattt ataaggtttc taaccgggac 180
tctggggtcc cagacagatt cagcggcagt gggtcaggca ctgatttcac actgaaaatc 240
agcagggtgg aggctgagga tgttggggtt tattactgca tgcaaggtac acactggccg 300
tacacttttg gccaggggac caagctggag atcaaa                          336
```

<210> 648
<211> 112
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 648

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

<210> 649
<211> 381
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 649

caggttcagc tggtgcagtc tggacctgag gtgaagaacc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggtta caccttacc acctatggta tcagttgggt acgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcggtt acaatggtaa aacaaacgat 180
gcacagaagt tccaggacag agtcgccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccattt attactgttc gagagatcgt 300
ttagtagtac cacctgcccc taattattac tactacgtta tggacgtctg gggccaaggg 360
accacggtca ccgtctcctc a 381

<210> 650
<211> 127
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 650

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

<210> 651
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 651
ggttacacct ttaccaccta tggt 24

<210> 652
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 652

Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr Gly
1 5

<210> 653
<211> 24

<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 653
atcagcggtt acaatggtaa aaca 24

<210> 654
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 654

Ile Ser Gly Tyr Asn Gly Lys Thr
1 5

<210> 655
<211> 60
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 655
tcgagagatc gtttagtagt accacctgcc cttaattatt actactacgt tatggacgtc 60

<210> 656
<211> 20
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 656

Ser Arg Asp Arg Leu Val Val Pro Pro Ala Leu Asn Tyr Tyr Tyr Tyr
1 5 10 15
Val Met Asp Val
20

<210> 657
<211> 336
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 657

gatgttgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccttggaca gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca aagcctcgta tacagtgatg gaaacaccta cttgaattgg 120
tttcagcaga ggccaggtca atctccaagg cgcctaattt ataaggtttc taaccgggac 180
tctggggtcc cagacagatt cagcggcagt gggtcaggca ctgatttcac actgaaaatc 240
agcagggtgg aggctgagga tgttggggtt tattactgca tgcaaggtac acactggccg 300
tacacttttg gccaggggac caagctggag atcaaa 336

<210> 658
<211> 112
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 658

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

<210> 659
<211> 33
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 659
caaagcctcg tatacagtga tggaaacacc tac 33

<210> 660
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 660

```
Gln Ser Leu Val Tyr Ser Asp Gly Asn Thr Tyr
 1               5                  10
```

<210> 661
<211> 9
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 661
aaggtttct 9

<210> 662
<211> 3
<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 662

Lys Val Ser
1

<210> 663
<211> 27
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 663
atgcaaggta cacactggcc gtacact 27

<210> 664
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 664

Met Gln Gly Thr His Trp Pro Tyr Thr
1 5

<210> 665
<211> 381
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 665

caggttcagc tggtgcagtc tggacctgag gtgaagaacc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggtta cacctttacc acctatggta tcagttgggt acgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcggtt acaatggtaa aacaaacgat 180
gcacagaagt tccaggacag agtcgccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccattt attactgttc gagagatcgt 300
ttagtagtac cacctgccct taattattac tactacgtta tggacgtctg gggccaaggg 360
accacggtca ccgtctcctc a 381

<210> 666
<211> 127
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 666

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

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

<210> 667
<211> 336
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 667

```
gatgttgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccttggaca gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca aagcctcgta tacagtgatg gaaacaccta cttgaattgg 120
tttcagcaga ggccaggtca atctccaagg cgcctaattt ataaggtttc taaccgggac 180
tctggggtcc cagacagatt cagcggcagt gggtcaggca ctgatttcac actgaaaatc 240
agcagggtgg aggctgagga tgttggggtt tattactgca tgcaaggtac acactggccg 300
tacacttttg gccaggggac caagctggag atcaaa                           336
```

<210> 668
<211> 112
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 668

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

<210> 669
<211> 381
<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 669

```
caggttcagc tggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggtta cacctttacc acctatggta tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcggtt acaatggtaa aacaaactat 180
gcacagaagc tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgttc gagagatcgt 300
ttagtagtac cacctgccct taattattac tactacgtta tggacgtctg ggggcaaggg 360
accacggtca ccgtctcctc a                                           381
```

<210> 670
<211> 127
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 670

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

<210> 671
<211> 336
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 671

```
gatgttgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccttggaca gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca aagcctcgta tacagtgatg gaaacaccta cttgaattgg 120
tttcagcaga ggccaggcca atctccaagg cgcctaattt ataaggtttc taaccgggac 180
tctggggtcc cagacagatt cagcggcagt gggtcaggca ctgatttcac actgaaaatc 240
agcagggtgg aggctgagga tgttggggtt tattactgca tgcaaggtac acactggccg 300
tacacttttg gccaggggac caagctggag atcaaa                           336
```

<210> 672
<211> 112
<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 672

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

<210> 673
<211> 381
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 673

```
caggttcagc tggtgcagtc tggacctgag gtgaagaacc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggtta cacctttacc acctatggta tcagttgggt acgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcggtt acaatggtaa aacaaacgat 180
gcacagaagt tccaggacag agtcgccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccattt attactgttc gagagatcgt 300
ttagtagtac cacctgccct ttattattac tactacgtta tggacgtctg gggccaaggg 360
accacggtca ccgtctcctc a                                           381
```

<210> 674
<211> 127
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 674

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

<210> 675
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 675
ggttacacct ttaccaccta tggt 24

<210> 676
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 676

```
Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr Gly
 1               5
```

<210> 677
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 677
atcagcggtt acaatggtaa aaca 24

<210> 678
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 678

Ile Ser Gly Tyr Asn Gly Lys Thr
1 5

<210> 679
<211> 60
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 679
tcgagagatc gtttagtagt accacctgcc ctttattatt actactacgt tatggacgtc 60

<210> 680
<211> 20
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 680

Ser Arg Asp Arg Leu Val Val Pro Pro Ala Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr
1 5 10 15
Val Met Asp Val
20

<210> 681
<211> 336
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 681

gatgttgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccttggaca gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca aagcctcgta tacagtgatg gaaacaccta cttgaattgg 120
tttcagcaga ggccaggtca atctccaagg cgcctaattt ataaggtttc taaccgggac 180
tctggggtcc cagacagatt cagcggcagt gggtcaggca ctgatttcac actgaaaatc 240
agcagggtgg aggctgagga tgttggggtt tattactgca tgcaaggtac acactggccg 300
tacacttttg gccaggggac caagctggag atcaaa 336

<210> 682
<211> 112
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 682

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

<210> 683
<211> 33
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 683
caaagcctcg tatacagtga tggaaacacc tac 33

<210> 684
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 684

```
Gln Ser Leu Val Tyr Ser Asp Gly Asn Thr Tyr
 1               5                  10
```

<210> 685
<211> 9
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 685
aaggtttct 9

<210> 686
<211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 686

```
Lys Val Ser
 1
```

<210> 687
<211> 27
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 687
atgcaaggta cacactggcc gtacact 27

<210> 688
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 688

Met Gln Gly Thr His Trp Pro Tyr Thr
1 5

<210> 689
<211> 381
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 689

caggttcagc tggtgcagtc tggacctgag gtgaagaacc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggtta cacctttacc acctatggta tcagttgggt acgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcggtt acaatggtaa aacaaacgat 180
gcacagaagt tccaggacag agtcgccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccattt attactgttc gagagatcgt 300
ttagtagtac cacctgccct ttattattac tactacgtta tggacgtctg gggccaaggg 360
accacggtca ccgtctcctc a 381

<210> 690
<211> 127
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 690

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

<210> 691
<211> 336
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 691

```
gatgttgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccttggaca gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca aagcctcgta tacagtgatg gaaacaccta cttgaattgg 120
tttcagcaga ggccaggtca atctccaagg cgcctaattt ataaggtttc taaccgggac 180
tctggggtcc cagacagatt cagcggcagt gggtcaggca ctgatttcac actgaaaatc 240
agcagggtgg aggctgagga tgttggggtt tattactgca tgcaaggtac acactggccg 300
tacacttttg gccaggggac caagctggag atcaaa                           336
```

<210> 692
<211> 112
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 692

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

<210> 693
<211> 381

<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 693

caggttcagc tggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggtta cacctttacc acctatggta tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcggtt acaatggtaa aacaaactat 180
gcacagaagc tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgttc gagagatcgt 300
ttagtagtac cacctgccct ttattattac tactacgtta tggacgtctg ggggcaaggg 360
accacggtca ccgtctcctc a 381

<210> 694
<211> 127
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 694

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

<210> 695
<211> 336
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 695

gatgttgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca ccctttggaca gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca aagcctcgta tacagtgatg gaaacaccta cttgaattgg 120
tttcagcaga ggccaggcca atctccaagg cgcctaattt ataaggtttc taaccgggac 180
tctggggtcc cagacagatt cagcggcagt gggtcaggca ctgatttcac actgaaaatc 240
agcagggtgg aggctgagga tgttggggtt tattactgca tgcaaggtac acactggccg 300
tacacttttg gccaggggac caagctggag atcaaa 336

<210> 696
<211> 112
<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 696

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

<210> 697
<211> 384
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 697

```
caggtgcacc tggtggagtc tggggaggc ttggtcaagc ctggagggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt gaccactaca tgagctggat ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg gatttcatac attagtaatg atggtggtac caaatactat 180
gtggactctg tgaagggccg attcatcatt tccagggaca acgccaagaa ctcattgtat 240
ctacatatga acagcctcag agccgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagatcag 300
ggatatattg gctacgactc gtattattac tattcctacg gtatggacgt ctggggccaa 360
gggaccacgg tcaccgtcgc ctca                                        384
```

<210> 698
<211> 128
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 698

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

<210> 699
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 699
ggattcacct tcagtgacca ctac 24

<210> 700
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 700

```
Gly Phe Thr Phe Ser Asp His Tyr
 1               5
```

<210> 701
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 701
attagtaatg atggtggtac caaa 24

<210> 702
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 702

Ile Ser Asn Asp Gly Gly Thr Lys
1 5

<210> 703
<211> 63
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 703

gcgagagatc agggatatat tggctacgac tcgtattatt actattccta cggtatggac 60
gtc 63

<210> 704
<211> 21
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 704

Ala Arg Asp Gln Gly Tyr Ile Gly Tyr Asp Ser Tyr Tyr Tyr Tyr Ser
1 5 10 15
Tyr Gly Met Asp Val
20

<210> 705
<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 705

aaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgctttgt ttccagggga aagagccacc 60
ctctcctgta gggccagtca gagtgttaac aacaaattct tagcctggta ccagcagaaa 120
tctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180
gacaggttca gtggcagtgg gtctgggacc gacttcactc tcaccatcag cggactggag 240
cctgaagatt ttgaagtgta ttattgtcaa gtatatggta actcactcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa g 321

<210> 706
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 706

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

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

<210> 707
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 707
cagagtgtta acaacaaatt c 21

<210> 708
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 708

```
Gln Ser Val Asn Asn Lys Phe
 1               5
```

<210> 709
<211> 9
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 709
ggtgcatcc 9

<210> 710
<211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 710

Gly Ala Ser
1

<210> 711
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 711
caagtatatg gtaactcact cact 24

<210> 712
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 712

Gln Val Tyr Gly Asn Ser Leu Thr
1 5

<210> 713
<211> 384
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 713

caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtcaagc ctggagggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt gaccactaca tgagctggat ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg gatttcatac attagtaatg atggtggtac caaatactat 180
gtggactctg tggagggccg attcatcatt tccagggaca acgccaagaa ctcattgtat 240
ctacatatga acagcctcag agccgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagatcag 300
ggatatattg gctacgactc gtattattac tattcctacg gtatggacgt ctggggccaa 360
gggaccacgg tcaccgtctc ctca 384

<210> 714
<211> 128
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 714

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

<210> 715
<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 715

```
gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgcctttgt ttccagggga aagagccacc 60
ctctcctgta gggccagtca gagtgttaac aacaaattct tagcctggta ccagcagaaa 120
tctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180
gacaggttca gtggcagtgg gtctgggacc gacttcactc tcaccatcag cggactggag 240
cctgaagatt ttgaagtgta ttattgtcaa gtatatggta actcactcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa a                                           321
```

<210> 716
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 716

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

<210> 717
<211> 384

<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 717

```
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtcaagc ctggagggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt gaccactaca tgagctggat ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtttcatac attagtaatg atggtggtac caaatactac 180
gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagggaca acgccaagaa ctcactgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtgt attactgtgc gagagatcag 300
ggatatattg gctacgactc gtattattac tattcctacg gtatggacgt ctgggggcaa 360
gggaccacgg tcaccgtctc ctca                                        384
```

<210> 718
<211> 128
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 718

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

<210> 719
<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 719

```
gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttaac aacaaattct tagcctggta ccagcagaaa 120
cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180
gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240
cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcaa gtatatggta actcactcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa a                                           321
```

<210> 720

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

<220>
<223> Sintética

<400> 720

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

<210> 721
<211> 378
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 721

```
caaattctgc tggtgcaatc tggacctgag gtgaaggagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggtta caccttacc aactacgcta tcagctgggt gcgacaggtc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg gtcagcgctt acaatggtca cacaaactat 180
gcacatgaag tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgac cacagcctac 240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccatgt attactgtgc gagaggggtt 300
gtagtcgtgc cagttgctcc ccacttctac aacggtatgg acgtctgggg ccaagggacc 360
acggtcaccg tctcctca                                                378
```

<210> 722
<211> 126
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 722

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

<210> 723
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 723
ggttacacct ttaccaacta cgct 24

<210> 724
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 724

```
Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Ala
 1               5
```

<210> 725
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 725
gtcagcgctt acaatggtca caca 24

<210> 726
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 726

```
Val Ser Ala Tyr Asn Gly His Thr
 1               5
```

<210> 727
<211> 57
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 727
gcgagagggg gtgtagtcgt gccagttgct ccccacttct acaacggtat ggacgtc 57

<210> 728
<211> 19
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 728

Ala Arg Gly Gly Val Val Val Pro Val Ala Pro His Phe Tyr Asn Gly
1 5 10 15
Met Asp Val

<210> 729
<211> 336
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 729

gatattgtga tgactcagtt tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca gagcctcctg catattaatg aatacaacta tttggattgg 120
tacctaaaga agccagggca gtctccacag ctcctgatct atttgggttt taatcgggcc 180
tccggggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggctgagga tgttggggtc tattactgca tgcaagctct tcaaactccg 300
tggacgttcg gccaagggac caaggtggaa atcaaa 336

<210> 730
<211> 112
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 730

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

<210> 731
<211> 33
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 731
cagagcctcc tgcatattaa tgaatacaac tat 33

<210> 732
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 732

```
Gln Ser Leu Leu His Ile Asn Glu Tyr Asn Tyr
 1               5                  10
```

<210> 733
<211> 9
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 733
ttgggtttt 9

<210> 734
<211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 734

```
Leu Gly Phe
 1
```

<210> 735
<211> 27
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 735
atgcaagctc ttcaaactcc gtggacg 27

<210> 736
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 736

Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Trp Thr
1 5

<210> 737
<211> 378
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 737

caggttcagc tggtgcagtc tggacctgag gtgaaggagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggtta caccttttacc aactacgcta tcagctgggt gcgacaggtc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg gtcagcgctt acaatggtca cacaaactat 180
gcacatgaag tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgac cacagcctac 240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccatgt attactgtgc gagaggggat 300
gtagtcgtgc cagttgctcc ccacttctac aacggtatgg acgtctgggg ccaagggacc 360
acggtcaccg tctcctca 378

<210> 738
<211> 126
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 738

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

<210> 739
<211> 336
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 739

```
gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca gagcctcctg catattaatg aatacaacta tttggattgg 120
tacctaaaga agccagggca gtctccacag ctcctgatct atttgggttt taatcgggcc 180
tccggggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggctgagga tgttggggtc tattactgca tgcaagctct tcaaactccg 300
tggacgttcg gccaagggac caaggtggaa atcaaa                           336
```

<210> 740
<211> 112
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 740

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

<210> 741
<211> 378
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 741

caggttcagc tggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggtta caccttttacc aactacgcta tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg gtcagcgctt acaatggtca cacaaactat 180
gcacagaagc tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagaggggct 300
gtagtcgtgc cagttgctcc ccacttctac aacggtatgg acgtctgggg gcaagggacc 360
acggtcaccg tctcctca 378

<210> 742
<211> 126
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 742

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

<210> 743
<211> 336
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 743

gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca gagcctcctg catattaatg aatacaacta tttggattgg 120
tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctcctgatct atttgggttc taatcgggcc 180
tccggggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggctgagga tgttggggtt tattactgca tgcaagctct tcaaactccg 300
tggacgttcg gccaagggac caaggtggaa atcaaa 336

<210> 744
<211> 112
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 744

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

<210> 745
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<220>
<221> VARIANTE
<222> (1)...(8)
<223> Xaa = Cualquier aminoácido

<400> 745

```
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1               5
```

<210> 746
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<220>
<221> VARIANTE
<222> (1)...(8)
<223> Xaa - Cualquier aminoácido

<400> 746

```
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1               5
```

<210> 747
<211> 20
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<220>
<221> VARIANTE
<222> (1)...(20)
<223> Xaa = Cualquier aminoácido

<400> 747

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5 10 15
Xaa Xaa Xaa Xaa
20

<210> 748
<211> 12
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<220>
<221> VARIANTE
<222> (1)...(12)
<223> Xaa = Cualquier aminoácido

<400> 748

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5 10

<210> 749
<211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<220>
<221> VARIANTE
<222> (1)...(3)
<223> Xaa = Cualquier aminoácido

<400> 749

Xaa Xaa Xaa
1

<210> 750
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<220>
<221> VARIANTE

<222> (1)...(9)
<223> Xaa = Cualquier aminoácido

<400> 750

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5

<210> 751
<211> 330
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 751

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

<210> 752
<211> 327
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 752

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

<210> 753
<211> 327
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 753

```
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
 1               5                  10                  15
Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
            20                  25                  30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
        35                  40                  45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
    50                  55                  60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
65                  70                  75                  80
Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95
Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
            100                 105                 110
Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
        115                 120                 125
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
    130                 135                 140
Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
145                 150                 155                 160
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
                165                 170                 175
Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
            180                 185                 190
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
        195                 200                 205
Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
    210                 215                 220
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
225                 230                 235                 240
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
                245                 250                 255
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
            260                 265                 270
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
        275                 280                 285
Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
    290                 295                 300
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
305                 310                 315                 320
Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
                325
```

<210> 754
<211> 2076
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*

<400> 754

```
atgggcaccg tcagctccag gcggtcctgg tggccgctgc cactgctgct gctgctgctg 60
ctgctcctgg gtcccgcggg cgcccgtgcg caggaggacg aggacggcga ctacgaggag 120
ctggtgctag ccttgcgttc cgaggaggac ggcctggccg aagcacccga gcacggaacc 180
acagccacct tccaccgctg cgccaaggat ccgtggaggt tgcctggcac ctacgtggtg 240
gtgctgaagg aggagaccca cctctcgcag tcagagcgca ctgcccgccg cctgcaggcc 300
caggctgccc gccggggata cctcaccaag atcctgcatg tcttccatgg ccttcttcct 360
ggcttcctgg tgaagatgag tggcgacctg ctggagctgg ccttgaagtt gccccatgtc 420
gactacatcg aggaggactc ctctgtcttt gcccagagca tcccgtggaa cctggagcgg 480
attacccctc cacggtaccg ggcggatgaa taccagcccc ccgacggagg cagcctggtg 540
gaggtgtatc tcctagacac cagcatacag agtgaccacc gggaaatcga gggcagggtc 600
atggtcaccg acttcgagaa tgtgcccgag gaggacggga cccgcttcca cagacaggcc 660
agcaagtgtg acagtcatgg cacccacctg gcaggggtgg tcagcggccg ggatgccggc 720
gtggccaagg gtgccagcat gcgcagcctg cgcgtgctca actgccaagg gaagggcacg 780
gttagcggca ccctcatagg cctggagttt attcggaaaa gccagctggt ccagcctgtg 840
gggccactgg tggtgctgct gcccctggcg ggtgggtaca gccgcgtcct caacgccgcc 900
tgccagcgcc tggcgaggggc tggggtcgtg ctggtcaccg ctgccggcaa cttccgggac 960
gatgcctgcc tctactcccc agcctcagct cccgaggtca tcacagttgg ggccaccaat 1020
gcccaggacc agccggtgac cctggggact ttggggacca actttggccg ctgtgtggac 1080
ctctttgccc caggggagga catcattggt gcctccagcg actgcagcac ctgctttgtg 1140
tcacagagtg ggacatcaca ggctgctgcc cacgtggctg gcattgcagc catgatgctg 1200
tctgccgagc cggagctcac cctggccgag ttgaggcaga gactgatcca cttctctgcc 1260
aaagatgtca tcaatgaggc ctggttccct gaggaccagc gggtactgac ccccaacctg 1320
gtggccgccc tgcccccag cacccatggg gcaggttggc agctgttttg caggactgtg 1380
tggtcagcac actcggggcc tacacggatg gccacagcca tcgcccgctg cgccccagat 1440
gaggagctgc tgagctgctc cagtttctcc aggagtggga agcggcgggg cgagcgcatg 1500
gaggcccaag ggggcaagct ggtctgccgg gcccacaacg cttttggggg tgagggtgtc 1560
tacgccattg ccaggtgctg cctgctaccc caggccaact gcagcgtcca cacagctcca 1620
ccagctgagg ccagcatggg gacccgtgtc cactgccacc aacagggcca cgtcctcaca 1680
ggctgcagct cccactggga ggtggaggac cttggcaccc acaagccgcc tgtgctgagg 1740
ccacgaggtc agcccaacca gtgcgtgggc cacagggagg ccagcatcca cgcttcctgc 1800
tgccatgccc caggtctgga atgcaaagtc aaggagcatg gaatcccggc ccctcaggag 1860
caggtgaccg tggcctgcga ggagggctgg accctgactg gctgcagtgc cctccctggg 1920
acctcccacg tcctgggggc ctacgccgta gacaacacgt gtgtagtcag gagccgggac 1980
gtcagcacta caggcagcac cagcgaagag gccgtgacag ccgttgccat ctgctgccgg 2040
agccggcacc tggcgcaggc ctcccaggag ctccag                          2076
```

<210> 755
<211> 692
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 755

Met Gly Thr Val Ser Ser Arg Arg Ser Trp Trp Pro Leu Pro Leu Leu
1 5 10 15
Leu Leu Leu Leu Leu Leu Leu Gly Pro Ala Gly Ala Arg Ala Gln Glu
20 25 30
Asp Glu Asp Gly Asp Tyr Glu Glu Leu Val Leu Ala Leu Arg Ser Glu
35 40 45
Glu Asp Gly Leu Ala Glu Ala Pro Glu His Gly Thr Thr Ala Thr Phe
50 55 60
His Arg Cys Ala Lys Asp Pro Trp Arg Leu Pro Gly Thr Tyr Val Val
65 70 75 80
Val Leu Lys Glu Glu Thr His Leu Ser Gln Ser Glu Arg Thr Ala Arg
85 90 95
Arg Leu Gln Ala Gln Ala Ala Arg Arg Gly Tyr Leu Thr Lys Ile Leu
100 105 110
His Val Phe His Gly Leu Leu Pro Gly Phe Leu Val Lys Met Ser Gly
115 120 125
Asp Leu Leu Glu Leu Ala Leu Lys Leu Pro His Val Asp Tyr Ile Glu
130 135 140
Glu Asp Ser Ser Val Phe Ala Gln Ser Ile Pro Trp Asn Leu Glu Arg
145 150 155 160
Ile Thr Pro Pro Arg Tyr Arg Ala Asp Glu Tyr Gln Pro Pro Asp Gly
165 170 175
Gly Ser Leu Val Glu Val Tyr Leu Leu Asp Thr Ser Ile Gln Ser Asp
180 185 190
His Arg Glu Ile Glu Gly Arg Val Met Val Thr Asp Phe Glu Asn Val
195 200 205
Pro Glu Glu Asp Gly Thr Arg Phe His Arg Gln Ala Ser Lys Cys Asp
210 215 220
Ser His Gly Thr His Leu Ala Gly Val Val Ser Gly Arg Asp Ala Gly
225 230 235 240
Val Ala Lys Gly Ala Ser Met Arg Ser Leu Arg Val Leu Asn Cys Gln
245 250 255
Gly Lys Gly Thr Val Ser Gly Thr Leu Ile Gly Leu Glu Phe Ile Arg
260 265 270
Lys Ser Gln Leu Val Gln Pro Val Gly Pro Leu Val Val Leu Leu Pro
275 280 285
Leu Ala Gly Gly Tyr Ser Arg Val Leu Asn Ala Ala Cys Gln Arg Leu

```
    290                 295                 300
Ala Arg Ala Gly Val Val Leu Val Thr Ala Ala Gly Asn Phe Arg Asp
305                 310                 315                 320
Asp Ala Cys Leu Tyr Ser Pro Ala Ser Ala Pro Glu Val Ile Thr Val
                325                 330                 335
Gly Ala Thr Asn Ala Gln Asp Gln Pro Val Thr Leu Gly Thr Leu Gly
            340                 345                 350
Thr Asn Phe Gly Arg Cys Val Asp Leu Phe Ala Pro Gly Glu Asp Ile
        355                 360                 365
Ile Gly Ala Ser Ser Asp Cys Ser Thr Cys Phe Val Ser Gln Ser Gly
    370                 375                 380
Thr Ser Gln Ala Ala Ala His Val Ala Gly Ile Ala Ala Met Met Leu
385                 390                 395                 400
Ser Ala Glu Pro Glu Leu Thr Leu Ala Glu Leu Arg Gln Arg Leu Ile
                405                 410                 415
His Phe Ser Ala Lys Asp Val Ile Asn Glu Ala Trp Phe Pro Glu Asp
            420                 425                 430
Gln Arg Val Leu Thr Pro Asn Leu Val Ala Ala Leu Pro Pro Ser Thr
        435                 440                 445
His Gly Ala Gly Trp Gln Leu Phe Cys Arg Thr Val Trp Ser Ala His
    450                 455                 460
Ser Gly Pro Thr Arg Met Ala Thr Ala Ile Ala Arg Cys Ala Pro Asp
465                 470                 475                 480
Glu Glu Leu Leu Ser Cys Ser Ser Phe Ser Arg Ser Gly Lys Arg Arg
                485                 490                 495
Gly Glu Arg Met Glu Ala Gln Gly Gly Lys Leu Val Cys Arg Ala His
            500                 505                 510
Asn Ala Phe Gly Gly Glu Gly Val Tyr Ala Ile Ala Arg Cys Cys Leu
        515                 520                 525
Leu Pro Gln Ala Asn Cys Ser Val His Thr Ala Pro Pro Ala Glu Ala
    530                 535                 540
Ser Met Gly Thr Arg Val His Cys His Gln Gln Gly His Val Leu Thr
545                 550                 555                 560
Gly Cys Ser Ser His Trp Glu Val Glu Asp Leu Gly Thr His Lys Pro
                565                 570                 575
Pro Val Leu Arg Pro Arg Gly Gln Pro Asn Gln Cys Val Gly His Arg
            580                 585                 590
Glu Ala Ser Ile His Ala Ser Cys Cys His Ala Pro Gly Leu Glu Cys
        595                 600                 605
Lys Val Lys Glu His Gly Ile Pro Ala Pro Gln Glu Gln Val Thr Val
    610                 615                 620
Ala Cys Glu Glu Gly Trp Thr Leu Thr Gly Cys Ser Ala Leu Pro Gly
625                 630                 635                 640
Thr Ser His Val Leu Gly Ala Tyr Ala Val Asp Asn Thr Cys Val Val
                645                 650                 655
Arg Ser Arg Asp Val Ser Thr Thr Gly Ser Thr Ser Glu Glu Ala Val
            660                 665                 670
Thr Ala Val Ala Ile Cys Cys Arg Ser Arg His Leu Ala Gln Ala Ser
        675                 680                 685
Gln Glu Leu Gln
    690
```

<210> 756
<211> 692
<212> PRT
<213> *Macaca mulata*

<400> 756

```
Met Gly Thr Val Ser Ser Arg Arg Ser Trp Trp Pro Leu Pro Leu Pro
 1               5                  10                  15
Leu Leu Leu Leu Leu Leu Leu Gly Pro Ala Gly Ala Arg Ala Gln Glu
```

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

```
Leu Pro Gln Val Asn Cys Ser Val His Thr Ala Pro Pro Ala Gly Ala
    530                 535                 540
Ser Met Gly Thr Arg Val His Cys His Gln Gln Gly His Val Leu Thr
545                 550                 555                 560
Gly Cys Ser Ser His Trp Glu Val Glu Asp Leu Gly Thr His Lys Pro
                565                 570                 575
Pro Val Leu Arg Pro Arg Gly Gln Pro Asn Gln Cys Val Gly His Arg
            580                 585                 590
Glu Ala Ser Ile His Ala Ser Cys Cys His Ala Pro Gly Leu Glu Cys
        595                 600                 605
Lys Val Lys Glu His Gly Ile Pro Ala Pro Gln Glu Gln Val Ile Val
    610                 615                 620
Ala Cys Glu Asp Gly Trp Thr Leu Thr Gly Cys Ser Pro Leu Pro Gly
625                 630                 635                 640
Thr Ser His Val Leu Gly Ala Tyr Ala Val Asp Asn Thr Cys Val Val
                645                 650                 655
Arg Ser Arg Asp Val Ser Thr Thr Gly Ser Thr Ser Lys Glu Ala Val
            660                 665                 670
Ala Ala Val Ala Ile Cys Cys Arg Ser Arg His Leu Val Gln Ala Ser
        675                 680                 685
Gln Glu Leu Gln
    690
```

<210> 757
<211> 694
<212> PRT
<213> *Mus muscular*

<400> 757

```
Met Gly Thr His Cys Ser Ala Trp Leu Arg Trp Pro Leu Leu Pro Leu
 1               5                  10                  15
Leu Pro Pro Leu Leu Leu Leu Leu Leu Leu Leu Cys Pro Thr Gly Ala
            20                  25                  30
Gly Ala Gln Asp Glu Asp Gly Asp Tyr Glu Glu Leu Met Leu Ala Leu
        35                  40                  45
Pro Ser Gln Glu Asp Gly Leu Ala Asp Glu Ala Ala His Val Ala Thr
    50                  55                  60
Ala Thr Phe Arg Arg Cys Ser Lys Glu Ala Trp Arg Leu Pro Gly Thr
65                  70                  75                  80
Tyr Ile Val Val Leu Met Glu Glu Thr Gln Arg Leu Gln Ile Glu Gln
                85                  90                  95
Thr Ala His Arg Leu Gln Thr Arg Ala Ala Arg Arg Gly Tyr Val Ile
            100                 105                 110
Lys Val Leu His Ile Phe Tyr Asp Leu Phe Pro Gly Phe Leu Val Lys
        115                 120                 125
Met Ser Ser Asp Leu Leu Gly Leu Ala Leu Lys Leu Pro His Val Glu
    130                 135                 140
Tyr Ile Glu Glu Asp Ser Phe Val Phe Ala Gln Ser Ile Pro Trp Asn
145                 150                 155                 160
Leu Glu Arg Ile Ile Pro Ala Trp His Gln Thr Glu Glu Asp Arg Ser
                165                 170                 175
Pro Asp Gly Ser Ser Gln Val Glu Val Tyr Leu Leu Asp Thr Ser Ile
            180                 185                 190
Gln Gly Ala His Arg Glu Ile Glu Gly Arg Val Thr Ile Thr Asp Phe
        195                 200                 205
Asn Ser Val Pro Glu Glu Asp Gly Thr Arg Phe His Arg Gln Ala Ser
    210                 215                 220
Lys Cys Asp Ser His Gly Thr His Leu Ala Gly Val Val Ser Gly Arg
225                 230                 235                 240
Asp Ala Gly Val Ala Lys Gly Thr Ser Leu His Ser Leu Arg Val Leu
                245                 250                 255
Asn Cys Gln Gly Lys Gly Thr Val Ser Gly Thr Leu Ile Gly Leu Glu
```

```
                260                 265                 270
Phe Ile Arg Lys Ser Gln Leu Ile Gln Pro Ser Gly Pro Leu Val Val
        275                 280                 285
Leu Leu Pro Leu Ala Gly Gly Tyr Ser Arg Ile Leu Asn Ala Ala Cys
    290                 295                 300
Arg His Leu Ala Arg Thr Gly Val Val Leu Val Ala Ala Ala Gly Asn
305                 310                 315                 320
Phe Arg Asp Asp Ala Cys Leu Tyr Ser Pro Ala Ser Ala Pro Glu Val
                325                 330                 335
Ile Thr Val Gly Ala Thr Asn Ala Gln Asp Gln Pro Val Thr Leu Gly
            340                 345                 350
Thr Leu Gly Thr Asn Phe Gly Arg Cys Val Asp Leu Phe Ala Pro Gly
        355                 360                 365
Lys Asp Ile Ile Gly Ala Ser Ser Asp Cys Ser Thr Cys Phe Met Ser
    370                 375                 380
Gln Ser Gly Thr Ser Gln Ala Ala Ala His Val Ala Gly Ile Val Ala
385                 390                 395                 400
Arg Met Leu Ser Arg Glu Pro Thr Leu Thr Leu Ala Glu Leu Arg Gln
                405                 410                 415
Arg Leu Ile His Phe Ser Thr Lys Asp Val Ile Asn Met Ala Trp Phe
            420                 425                 430
Pro Glu Asp Gln Gln Val Leu Thr Pro Asn Leu Val Ala Thr Leu Pro
        435                 440                 445
Pro Ser Thr His Glu Thr Gly Gly Gln Leu Leu Cys Arg Thr Val Trp
    450                 455                 460
Ser Ala His Ser Gly Pro Thr Arg Thr Ala Thr Ala Thr Ala Arg Cys
465                 470                 475                 480
Ala Pro Glu Glu Glu Leu Leu Ser Cys Ser Ser Phe Ser Arg Ser Gly
                485                 490                 495
Arg Arg Arg Gly Asp Trp Ile Glu Ala Ile Gly Gly Gln Gln Val Cys
            500                 505                 510
Lys Ala Leu Asn Ala Phe Gly Gly Glu Gly Val Tyr Ala Val Ala Arg
        515                 520                 525
Cys Cys Leu Val Pro Arg Ala Asn Cys Ser Ile His Asn Thr Pro Ala
    530                 535                 540
Ala Arg Ala Gly Leu Glu Thr His Val His Cys His Gln Lys Asp His
545                 550                 555                 560
Val Leu Thr Gly Cys Ser Phe His Trp Glu Val Glu Asp Leu Ser Val
                565                 570                 575
Arg Arg Gln Pro Ala Leu Arg Ser Arg Arg Gln Pro Gly Gln Cys Val
            580                 585                 590
Gly His Gln Ala Ala Ser Val Tyr Ala Ser Cys Cys His Ala Pro Gly
        595                 600                 605
Leu Glu Cys Lys Ile Lys Glu His Gly Ile Ser Gly Pro Ser Glu Gln
    610                 615                 620
Val Thr Val Ala Cys Glu Ala Gly Trp Thr Leu Thr Gly Cys Asn Val
625                 630                 635                 640
Leu Pro Gly Ala Ser Leu Thr Leu Gly Ala Tyr Ser Val Asp Asn Leu
                645                 650                 655
Cys Val Ala Arg Val His Asp Thr Ala Arg Ala Asp Arg Thr Ser Gly
            660                 665                 670
Glu Ala Thr Val Ala Ala Ala Ile Cys Cys Arg Ser Arg Pro Ser Ala
        675                 680                 685
Lys Ala Ser Trp Val Gln
    690
```

<210> 758
<211> 653
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 758

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

```
                500                 505                 510
Asn Glu Ala Ile Phe Ser Ala Asn Arg Leu Thr Gly Ser Asp Val Asn
        515                 520                 525
Leu Leu Ala Glu Asn Leu Leu Ser Pro Glu Asp Met Val Leu Phe His
    530                 535                 540
Asn Leu Thr Gln Pro Arg Gly Val Asn Trp Cys Glu Arg Thr Thr Leu
545                 550                 555                 560
Ser Asn Gly Gly Cys Gln Tyr Leu Cys Leu Pro Ala Pro Gln Ile Asn
                565                 570                 575
Pro His Ser Pro Lys Phe Thr Cys Ala Cys Pro Asp Gly Met Leu Leu
            580                 585                 590
Ala Arg Asp Met Arg Ser Cys Leu Thr Glu Ala Glu Ala Ala Val Ala
        595                 600                 605
Thr Gln Glu Thr Ser Thr Val Arg Leu Lys Val Ser Ser Thr Ala Val
    610                 615                 620
Arg Thr Gln His Thr Thr Thr Arg Pro Val Pro Asp Thr Ser Arg Leu
625                 630                 635                 640
Pro Gly Ala Thr Pro Gly Leu Thr Thr Val Glu Ile Val
                645                 650
```

<210> 759
<211> 753
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 759

```
Met Glu Arg Arg Ala Trp Ser Leu Gln Cys Thr Ala Phe Val Leu Phe
 1               5                  10                  15
Cys Ala Trp Cys Ala Leu Asn Ser Ala Lys Ala Lys Arg Gln Phe Val
            20                  25                  30
Asn Glu Trp Ala Ala Glu Ile Pro Gly Gly Pro Glu Ala Ala Ser Ala
        35                  40                  45
Ile Ala Glu Glu Leu Gly Tyr Asp Leu Leu Gly Gln Ile Gly Ser Leu
    50                  55                  60
Glu Asn His Tyr Leu Phe Lys His Lys Asn His Pro Arg Arg Ser Arg
65                  70                  75                  80
Arg Ser Ala Phe His Ile Thr Lys Arg Leu Ser Asp Asp Asp Arg Val
                85                  90                  95
Ile Trp Ala Glu Gln Gln Tyr Glu Lys Glu Arg Ser Lys Arg Ser Ala
            100                 105                 110
Leu Arg Asp Ser Ala Leu Asn Leu Phe Asn Asp Pro Met Trp Asn Gln
        115                 120                 125
Gln Trp Tyr Leu Gln Asp Thr Arg Met Thr Ala Ala Leu Pro Lys Leu
    130                 135                 140
Asp Leu His Val Ile Pro Val Trp Gln Lys Gly Ile Thr Gly Lys Gly
145                 150                 155                 160
Val Val Ile Thr Val Leu Asp Asp Gly Leu Glu Trp Asn His Thr Asp
                165                 170                 175
Ile Tyr Ala Asn Tyr Asp Pro Glu Ala Ser Tyr Asp Phe Asn Asp Asn
            180                 185                 190
Asp His Asp Pro Phe Pro Arg Tyr Asp Pro Thr Asn Glu Asn Lys His
        195                 200                 205
Gly Thr Arg Cys Ala Gly Glu Ile Ala Met Gln Ala Asn Asn His Lys
    210                 215                 220
Cys Gly Val Gly Val Ala Tyr Asn Ser Lys Val Gly Gly Ile Arg Met
225                 230                 235                 240
Leu Asp Gly Ile Val Thr Asp Ala Ile Glu Ala Ser Ser Ile Gly Phe
                245                 250                 255
Asn Pro Gly His Val Asp Ile Tyr Ser Ala Ser Trp Gly Pro Asn Asp
            260                 265                 270
Asp Gly Lys Thr Val Glu Gly Pro Gly Arg Leu Ala Gln Lys Ala Phe
        275                 280                 285
```

```
Glu Tyr Gly Val Lys Gln Gly Arg Gln Gly Lys Gly Ser Ile Phe Val
    290                 295                 300
Trp Ala Ser Gly Asn Gly Gly Arg Gln Gly Asp Asn Cys Asp Cys Asp
305                 310                 315                 320
Gly Tyr Thr Asp Ser Ile Tyr Thr Ile Ser Ile Ser Ser Ala Ser Gln
                325                 330                 335
Gln Gly Leu Ser Pro Trp Tyr Ala Glu Lys Cys Ser Ser Thr Leu Ala
            340                 345                 350
Thr Ser Tyr Ser Ser Gly Asp Tyr Thr Asp Gln Arg Ile Thr Ser Ala
        355                 360                 365
Asp Leu His Asn Asp Cys Thr Glu Thr His Thr Gly Thr Ser Ala Ser
    370                 375                 380
Ala Pro Leu Ala Ala Gly Ile Phe Ala Leu Ala Leu Glu Ala Asn Pro
385                 390                 395                 400
Asn Leu Thr Trp Arg Asp Met Gln His Leu Val Val Trp Thr Ser Glu
                405                 410                 415
Tyr Asp Pro Leu Ala Asn Asn Pro Gly Trp Lys Lys Asn Gly Ala Gly
            420                 425                 430
Leu Met Val Asn Ser Arg Phe Gly Phe Gly Leu Leu Asn Ala Lys Ala
        435                 440                 445
Leu Val Asp Leu Ala Asp Pro Arg Thr Trp Arg Ser Val Pro Glu Lys
    450                 455                 460
Lys Glu Cys Val Val Lys Asp Asn Asp Phe Glu Pro Arg Ala Leu Lys
465                 470                 475                 480
Ala Asn Gly Glu Val Ile Ile Glu Ile Pro Thr Arg Ala Cys Glu Gly
                485                 490                 495
Gln Glu Asn Ala Ile Lys Ser Leu Glu His Val Gln Phe Glu Ala Thr
            500                 505                 510
Ile Glu Tyr Ser Arg Arg Gly Asp Leu His Val Thr Leu Thr Ser Ala
        515                 520                 525
Ala Gly Thr Ser Thr Val Leu Leu Ala Glu Arg Glu Arg Asp Thr Ser
    530                 535                 540
Pro Asn Gly Phe Lys Asn Trp Asp Phe Met Ser Val His Thr Trp Gly
545                 550                 555                 560
Glu Asn Pro Ile Gly Thr Trp Thr Leu Arg Ile Thr Asp Met Ser Gly
                565                 570                 575
Arg Ile Gln Asn Glu Gly Arg Ile Val Asn Trp Lys Leu Ile Leu His
            580                 585                 590
Gly Thr Ser Ser Gln Pro Glu His Met Lys Gln Pro Arg Val Tyr Thr
        595                 600                 605
Ser Tyr Asn Thr Val Gln Asn Asp Arg Arg Gly Val Glu Lys Met Val
    610                 615                 620
Asp Pro Gly Glu Glu Gln Pro Thr Gln Glu Asn Pro Lys Glu Asn Thr
625                 630                 635                 640
Leu Val Ser Lys Ser Pro Ser Ser Ser Ser Val Gly Gly Arg Arg Asp
                645                 650                 655
Glu Leu Glu Glu Gly Ala Pro Ser Gln Ala Met Leu Arg Leu Leu Gln
            660                 665                 670
Ser Ala Phe Ser Lys Asn Ser Pro Pro Lys Gln Ser Pro Lys Lys Ser
        675                 680                 685
Pro Ser Ala Lys Leu Asn Ile Pro Tyr Glu Asn Phe Tyr Glu Ala Leu
    690                 695                 700
Glu Lys Leu Asn Lys Pro Ser Gln Leu Lys Asp Ser Glu Asp Ser Leu
705                 710                 715                 720
Tyr Asn Asp Tyr Val Asp Val Phe Tyr Asn Thr Lys Pro Tyr Lys His
                725                 730                 735
Arg Asp Asp Arg Leu Leu Gln Ala Leu Val Asp Ile Leu Asn Glu Glu
            740                 745                 750
Asn
```

<210> 760
<211> 785
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 760

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

```
Gly Leu Leu Asn Ala Trp Arg Leu Val Asn Ala Ala Lys Ile Trp Thr
465                 470                 475                 480
Ser Val Pro Tyr Leu Ala Ser Tyr Val Ser Pro Val Leu Lys Glu Asn
                485                 490                 495
Lys Ala Ile Pro Gln Ser Pro Arg Ser Leu Glu Val Leu Trp Asn Val
            500                 505                 510
Ser Arg Met Asp Leu Glu Met Ser Gly Leu Lys Thr Leu Glu His Val
        515                 520                 525
Ala Val Thr Val Ser Ile Thr His Pro Arg Arg Gly Ser Leu Glu Leu
    530                 535                 540
Lys Leu Phe Cys Pro Ser Gly Met Met Ser Leu Ile Gly Ala Pro Arg
545                 550                 555                 560
Ser Met Asp Ser Asp Pro Asn Gly Phe Asn Asp Trp Thr Phe Ser Thr
                565                 570                 575
Val Arg Cys Trp Gly Glu Arg Ala Arg Gly Thr Tyr Arg Leu Val Ile
            580                 585                 590
Arg Asp Val Gly Asp Glu Ser Phe Gln Val Gly Ile Leu Arg Gln Trp
        595                 600                 605
Gln Leu Thr Leu Tyr Gly Ser Val Trp Ser Ala Val Asp Ile Arg Asp
    610                 615                 620
Arg Gln Arg Leu Leu Glu Ser Ala Met Ser Gly Lys Tyr Leu His Asp
625                 630                 635                 640
Asp Phe Ala Leu Pro Cys Pro Pro Gly Leu Lys Ile Pro Glu Glu Asp
                645                 650                 655
Gly Tyr Thr Ile Thr Pro Asn Thr Leu Lys Thr Leu Val Leu Val Gly
            660                 665                 670
Cys Phe Thr Val Phe Trp Thr Val Tyr Tyr Met Leu Glu Val Tyr Leu
        675                 680                 685
Ser Gln Arg Asn Val Ala Ser Asn Gln Val Cys Arg Ser Gly Pro Cys
    690                 695                 700
His Trp Pro His Arg Ser Arg Lys Ala Lys Glu Glu Gly Thr Glu Leu
705                 710                 715                 720
Glu Ser Val Pro Leu Cys Ser Ser Lys Asp Pro Asp Glu Val Glu Thr
                725                 730                 735
Glu Ser Arg Gly Pro Pro Thr Thr Ser Asp Leu Leu Ala Pro Asp Leu
            740                 745                 750
Leu Glu Gln Gly Asp Trp Ser Leu Ser Gln Asn Lys Ser Ala Leu Asp
        755                 760                 765
Cys Pro His Gln His Leu Asp Val Pro His Gly Lys Glu Glu Gln Ile
    770                 775                 780
Cys
785
```

<210> 761
<211> 692
<212> PRT
<213> *Macaca fascicularis*

<400> 761

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

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

```
Lys Val Lys Glu His Gly Ile Pro Ala Pro Gln Glu Gln Val Ile Val
    610                 615                 620
Ala Cys Glu Asp Gly Trp Thr Leu Thr Gly Cys Ser Ala Leu Pro Gly
625                 630                 635                 640
Thr Ser His Val Leu Gly Ala Tyr Ala Val Asp Asn Thr Cys Val Val
                645                 650                 655
Arg Ser Arg Asp Val Ser Thr Thr Gly Ser Thr Ser Glu Glu Ala Val
            660                 665                 670
Ala Ala Val Ala Ile Cys Cys Arg Ser Arg His Leu Val Gln Ala Ser
        675                 680                 685
Gln Glu Leu Gln
    690
```

<210> 762
<211> 698
<212> PRT
<213> *Mesocricetus auratus*

<400> 762

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

```
                340                 345                 350
Thr Leu Gly Thr Leu Gly Thr Asn Phe Gly Arg Cys Val Asp Leu Phe
        355                 360                 365
Ala Pro Gly Lys Asp Ile Ile Gly Ala Ser Ser Asp Cys Ser Ala Cys
    370                 375                 380
Phe Met Ser Gln Ser Gly Thr Ser Gln Ala Ala Ala His Val Ala Gly
385                 390                 395                 400
Ile Val Ala Met Met Leu Thr Leu Glu Pro Glu Leu Thr Leu Thr Glu
                405                 410                 415
Leu Arg Gln Arg Leu Ile His Phe Ser Thr Lys Asp Ala Ile Asn Met
            420                 425                 430
Ala Trp Phe Pro Glu Asp Gln Arg Val Leu Thr Pro Asn Leu Val Ala
        435                 440                 445
Thr Leu Pro Pro Ser Thr His Gly Thr Gly Gly Gln Leu Leu Cys Arg
    450                 455                 460
Thr Val Trp Ser Ala His Ser Gly Pro Thr Arg Ala Ala Thr Ala Thr
465                 470                 475                 480
Ala Arg Cys Ala Pro Gly Glu Glu Leu Leu Ser Cys Ser Ser Phe Ser
                485                 490                 495
Arg Ser Gly Arg Arg Arg Gly Asp Arg Ile Glu Ala Ala Gly Thr Gln
            500                 505                 510
Gln Val Cys Lys Ala Leu Asn Ala Phe Gly Gly Glu Gly Val Tyr Ala
        515                 520                 525
Val Ala Arg Cys Cys Leu Leu Pro Arg Ala Asn Cys Ser Ile His Thr
    530                 535                 540
Thr Pro Ala Ala Arg Thr Ser Leu Glu Thr His Ala His Cys His Gln
545                 550                 555                 560
Lys Asp His Val Leu Thr Gly Cys Ser Leu His Trp Glu Val Glu Gly
                565                 570                 575
Ile Gly Val Gln Pro Leu Ala Val Leu Arg Ser Arg His Gln Pro Gly
            580                 585                 590
Gln Cys Thr Gly His Arg Glu Ala Ser Val His Ala Ser Cys Cys His
        595                 600                 605
Ala Pro Gly Leu Glu Cys Lys Ile Lys Glu His Gly Ile Ser Gly Pro
    610                 615                 620
Ala Glu Gln Val Thr Val Ala Cys Glu Ala Gly Trp Thr Leu Thr Gly
625                 630                 635                 640
Cys Asn Val Leu Pro Gly Ala Phe Ile Thr Leu Gly Ala Tyr Ala Val
                645                 650                 655
Asp Asn Thr Cys Val Ala Arg Ser Arg Val Thr Asp Thr Ala Gly Arg
            660                 665                 670
Thr Gly Glu Glu Ala Thr Val Ala Ala Ala Ile Cys Cys Arg Asn Arg
        675                 680                 685
Pro Ser Ala Lys Ala Ser Trp Val His Gln
    690                 695
```

<210> 763
<211> 691
<212> PRT
<213> *Rattus norvegicus*

<400> 763

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

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

```
Ala Ser Val His Ala Ser Cys Cys His Ala Pro Gly Leu Glu Cys Lys
        595                 600                 605
Ile Lys Glu His Gly Ile Ala Gly Pro Ala Glu Gln Val Thr Val Ala
    610                 615                 620
Cys Glu Ala Gly Trp Thr Leu Thr Gly Cys Asn Val Leu Pro Gly Ala
625                 630                 635                 640
Ser Leu Pro Leu Gly Ala Tyr Ser Val Asp Asn Val Cys Val Ala Arg
                645                 650                 655
Ile Arg Asp Ala Gly Arg Ala Asp Arg Thr Ser Glu Glu Ala Thr Val
            660                 665                 670
Ala Ala Ala Ile Cys Cys Arg Ser Arg Pro Ser Ala Lys Ala Ser Trp
        675                 680                 685
Val His Gln
    690
```

REIVINDICACIONES

1. Un anticuerpo humano o fragmento de unión al antígeno de un anticuerpo humano que se une específicamente a la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 humana (hPCSK9) que comprende una HCVR de SEQ ID NO:90 y una LCVR de SEQ ID NO: 92.

2. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno según la reivindicación 1, en el que la unión del anticuerpo o fragmento del mismo a una proteína PCSK9 de variante es inferior al 50 % de la unión entre el anticuerpo o fragmento del mismo y la proteína PCSK9 de SEQ ID NO:755; opcionalmente en el que la proteína PCSK9 de variante comprende al menos una mutación de un resto en una posición seleccionada del grupo de S153, E159, D238 y D343.

3. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno según la reivindicación 1 o 2, que es una IgG1 o IgG4.

4. Una molécula de ácido nucleico aislada que codifica el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores.

5. Un vector de expresión que comprende la molécula de ácido nucleico según la reivindicación 4.

6. Un método de producción de un anticuerpo anti-PCSK9 humana o fragmento de unión al antígeno de un anticuerpo que comprende las etapas de introducir un vector de expresión según la reivindicación 5 en una célula huésped aislada, cultivar la célula en condiciones que permiten la producción del anticuerpo o fragmento del mismo, y recuperar el anticuerpo o fragmento así producido.

7. Una composición farmacéutica que comprende el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno según la reivindicación 1, 2 o 3, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

8. La composición farmacéutica según la reivindicación 7, que comprende además un segundo agente terapéutico, en el que el segundo agente terapéutico está seleccionado de un inhibidor de 3-hidroxi-3-metilglutaril (HMG)-coenzima A (CoA) reductasa, una estatina, un inhibidor de la captación de colesterol y o re-absorción de ácidos biliares, un agente que aumenta el catabolismo de lipoproteínas, o un activador del factor de transcripción de LXR.

9. Un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de un anticuerpo según la reivindicación 1, 2 o 3 para su uso para atenuar o inhibir una enfermedad o afección mediada por PCSK9 en un sujeto, en el que la enfermedad o afección mediada por PCSK9 es hipercolesterolemia, hiperlipidemia, hipercolesterolemia familiar, una afección incontrolada por estatinas, dislipidemia, enfermedad hepática colestásica, síndrome nefrótico, hipotiroidismo, obesidad, aterosclerosis o una enfermedad cardiovascular, o el sujeto es intolerante a las estatinas, indicado para la aféresis de LDL o en riesgo de desarrollar hipercolesterolemia.

10. Un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno según la reivindicación 1, 2 o 3 para su uso para atenuar o inhibir una enfermedad o afección mediada por PCSK9 en un sujeto en combinación con un segundo agente terapéutico seleccionado de un inhibidor de 3-hidroxi-3-metilglutaril (HMG)-coenzima A (CoA) reductasa, un inhibidor de la captación de colesterol y o re-absorción de ácidos biliares, un agente que aumenta el catabolismo de lipoproteínas, o un activador del factor de transcripción de LXR, en el que la enfermedad o afección mediada por PCSK9 es hipercolesterolemia, hiperlipidemia, hipercolesterolemia familiar, una afección incontrolada por estatinas, dislipidemia, enfermedad hepática colestásica, síndrome nefrótico, hipotiroidismo, obesidad, aterosclerosis o una enfermedad cardiovascular, o el sujeto es intolerante a las estatinas, indicado para la aféresis de LDL o en riesgo de desarrollar hipercolesterolemia.

11. Uso de un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de un anticuerpo según la reivindicación 1, 2 o 3 en la fabricación de un medicamento para su uso para atenuar o inhibir una enfermedad o afección mediada por PCSK9 en un sujeto, en el que la enfermedad o afección mediada por PCSK9 es hipercolesterolemia, hiperlipidemia, hipercolesterolemia familiar, una afección incontrolada por estatinas, dislipidemia, enfermedad hepática colestásica, síndrome nefrótico, hipotiroidismo, obesidad, aterosclerosis o una enfermedad cardiovascular, o el sujeto es intolerante a las estatinas, indicado para la aféresis de LDL o en riesgo de desarrollar hipercolesterolemia.

12. Uso de un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de un anticuerpo según la reivindicación 1, 2 o 3 en la fabricación de un medicamento para su uso para atenuar o inhibir una enfermedad o afección mediada por PCSK9 en un sujeto en combinación con un segundo agente terapéutico seleccionado de un inhibidor de 3-hidroxi-3-metilglutaril (HMG)-coenzima A (CoA) reductasa, un inhibidor de la captación de colesterol y o re-absorción de ácidos biliares, un agente que aumenta el catabolismo de lipoproteínas, o un activador del factor de transcripción de LXR, en el que la enfermedad o afección mediada por PCSK9 es hipercolesterolemia, hiperlipidemia, hipercolesterolemia familiar, una afección incontrolada por estatinas, dislipidemia, enfermedad hepática colestásica, síndrome nefrótico, hipotiroidismo, obesidad, aterosclerosis o una enfermedad cardiovascular, o el sujeto es intolerante a las estatinas, indicado para la aféresis de LDL o en riesgo de desarrollar hipercolesterolemia.

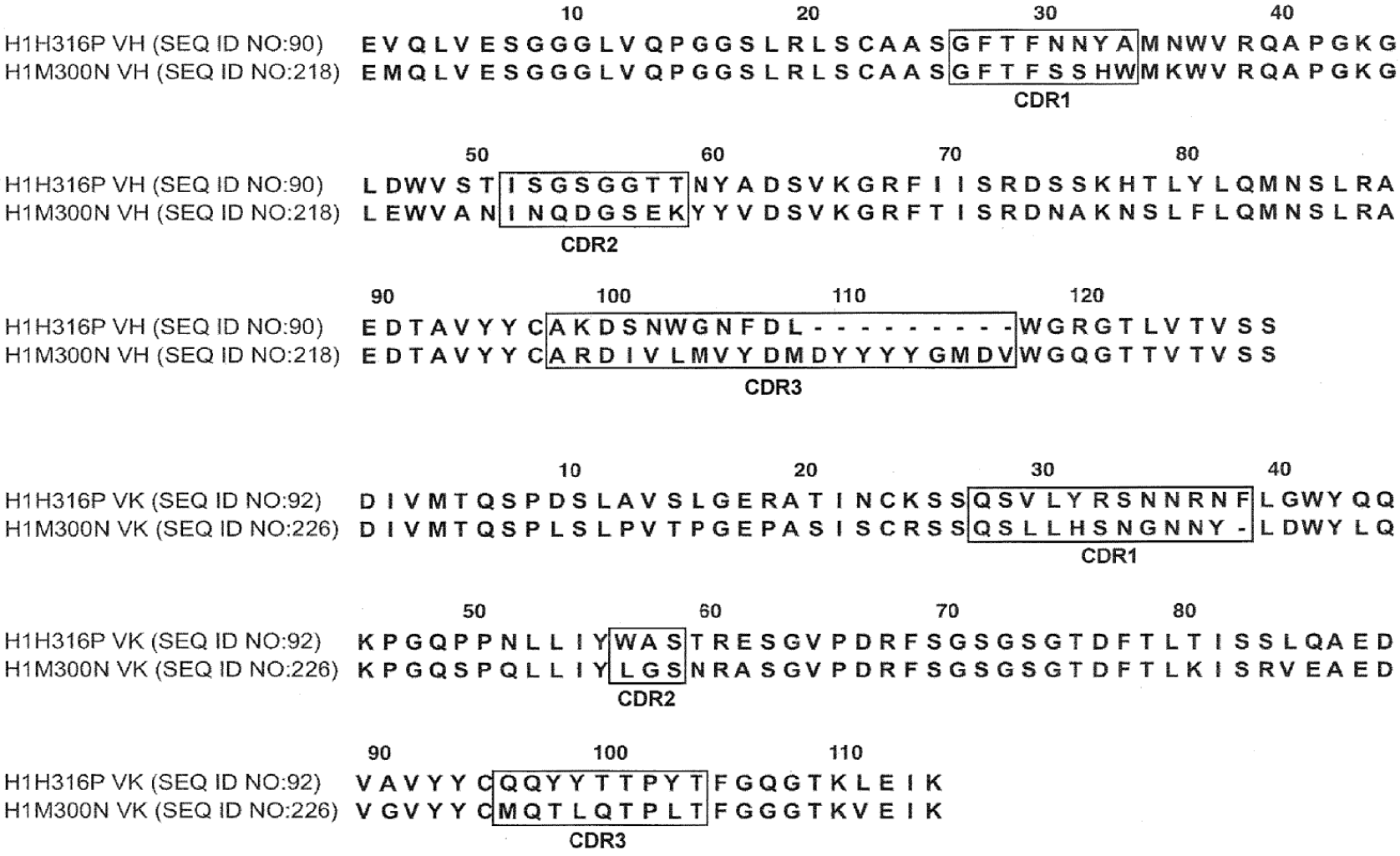
10 20 30 40
H1H316P VH (SEQ ID NO:90) EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNNYAMNWVRQAPGKG
H1M300N VH (SEQ ID NO:218) EMQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSHWMKWVRQAPGKG
CDR1
50 60 70 80
H1H316P VH (SEQ ID NO:90) LDWVSTISGSGGTTNYADSVKGRFIISRDSSKHTLYLQMNSLRA
H1M300N VH (SEQ ID NO:218) LEWVANINQDGSEKYYVDSVKGRFTISRDNAKNSLFLQMNSLRA
CDR2
90 100 110 120
H1H316P VH (SEQ ID NO:90) EDTAVYYCAKDSNWGNFDL---------WGRGTLVTVSS
H1M300N VH (SEQ ID NO:218) EDTAVYYCARDIVLMVYDMDYYYYGMDVWGQGTTVTVSS
CDR3
10 20 30 40
H1H316P VK (SEQ ID NO:92) DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYRSNNRNFLGWYQQ
H1M300N VK (SEQ ID NO:226) DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGNNY-LDWYLQ
CDR1
50 60 70 80
H1H316P VK (SEQ ID NO:92) KPGQPPNLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAED
H1M300N VK (SEQ ID NO:226) KPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAED
CDR2
90 100 110
H1H316P VK (SEQ ID NO:92) VAVYYCQQYYTTPYTFGQGTKLEIK
H1M300N VK (SEQ ID NO:226) VGVYYCMQTLQTPLTFGGGTKVEIK
CDR3

Fig. 1

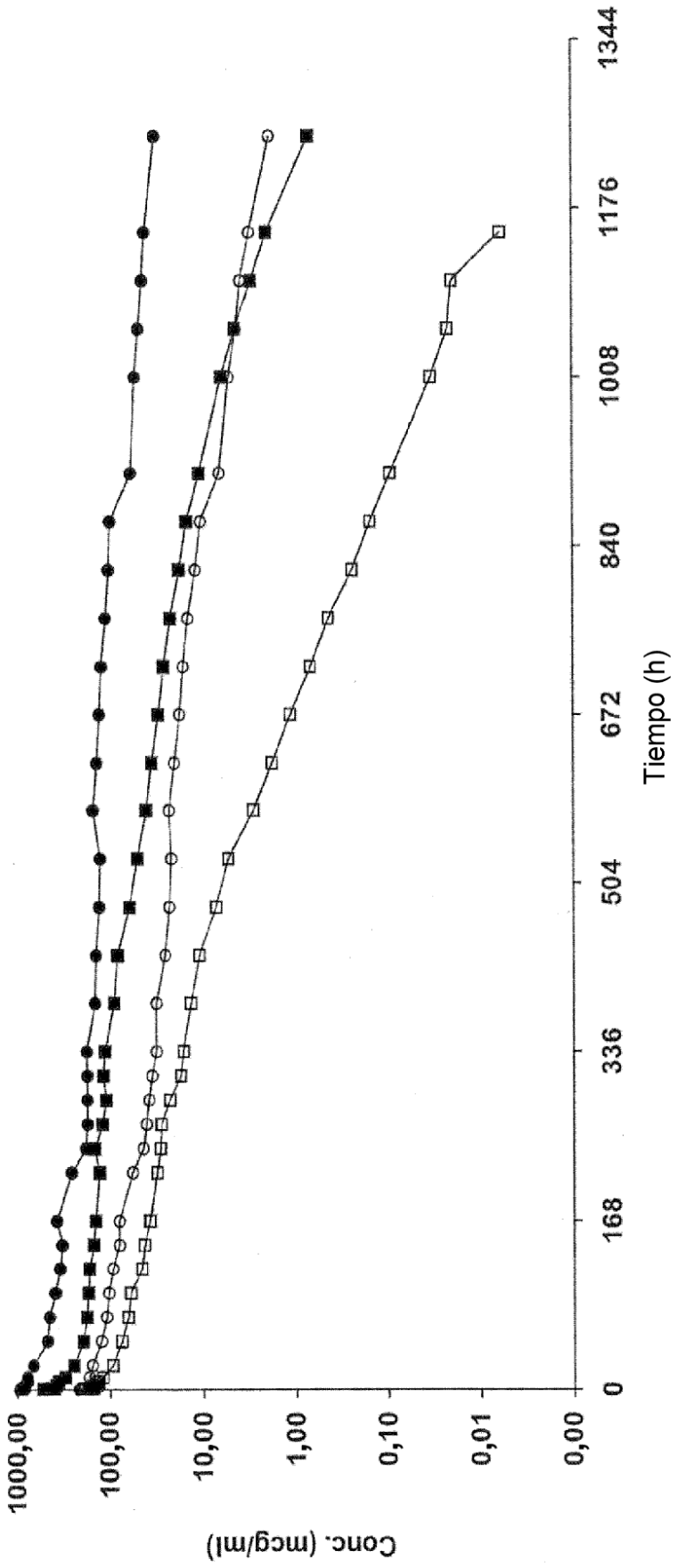
Conc. (mcg/ml)
1000,00
100,00
10,00
1,00
0,10
0,01
0,00
0
168
336
504
672
840
1008
1176
1344
Tiempo (h)

Fig. 2

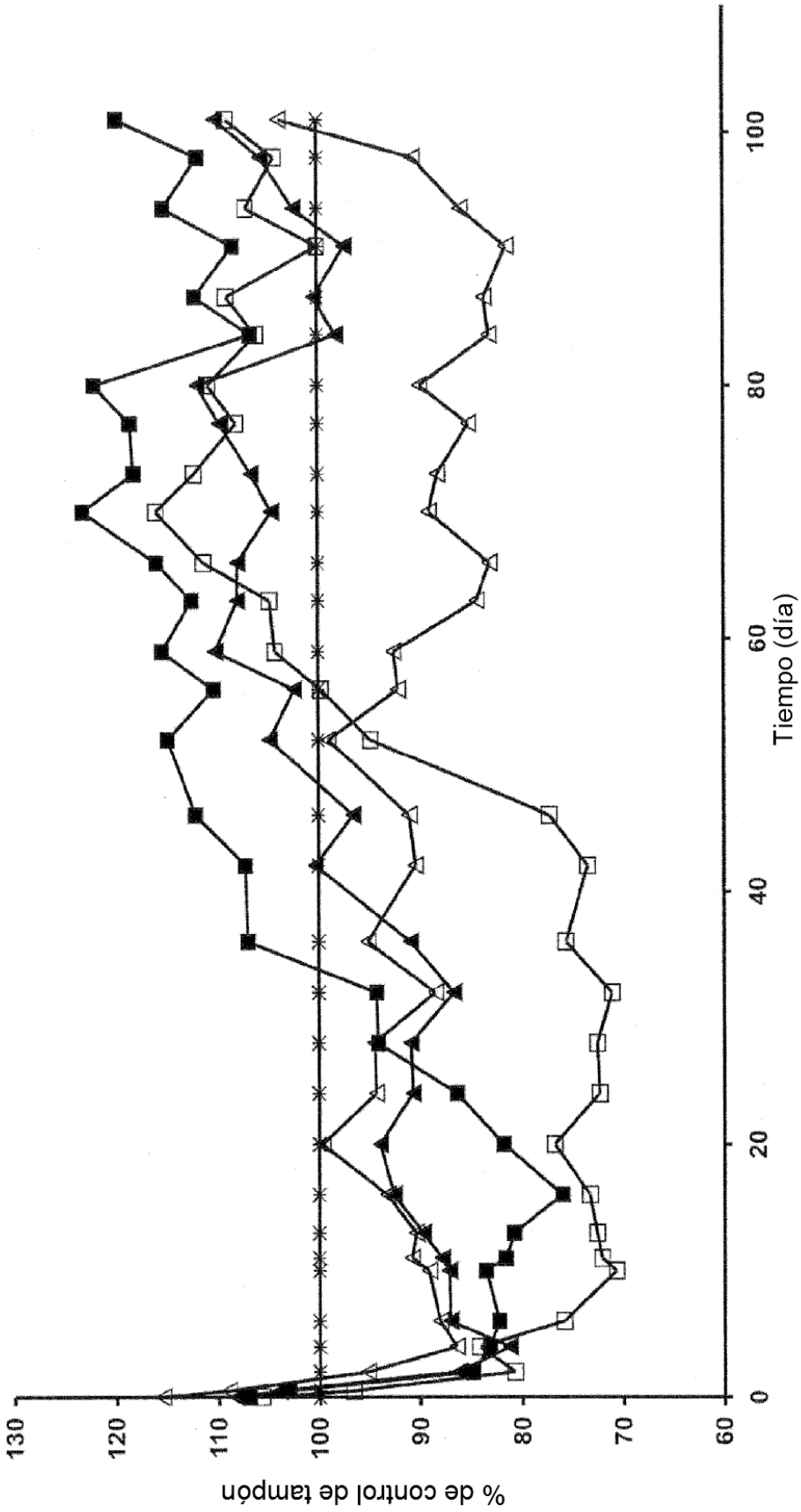
% de control de tampón
130
120
110
100
90
80
70
60
0
20
40
60
80
100
Tiempo (día)

Fig. 3

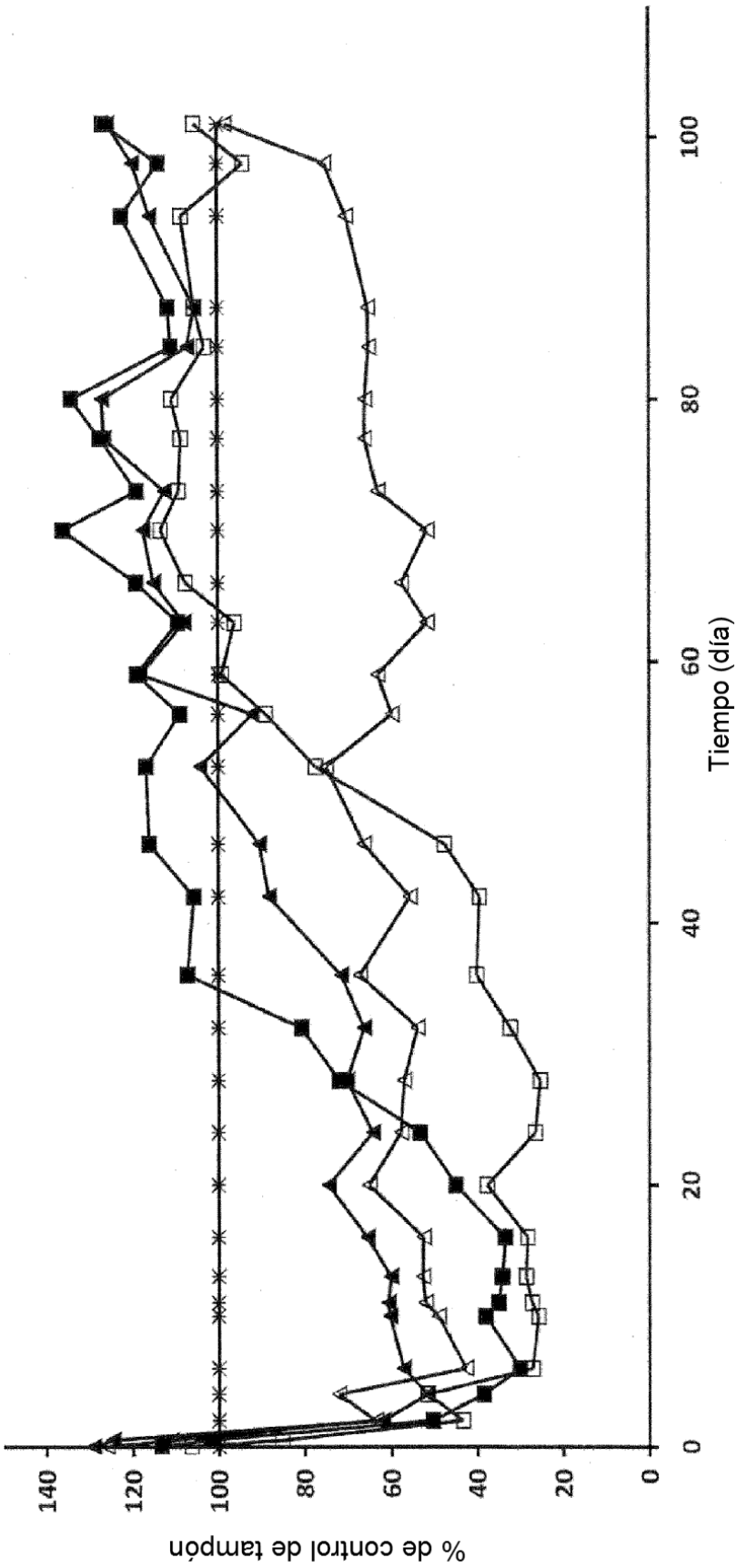
% de control de tampón
140
120
100
80
60
40
20
0
0
20
40
60
80
100
Tiempo (día)

Fig. 4

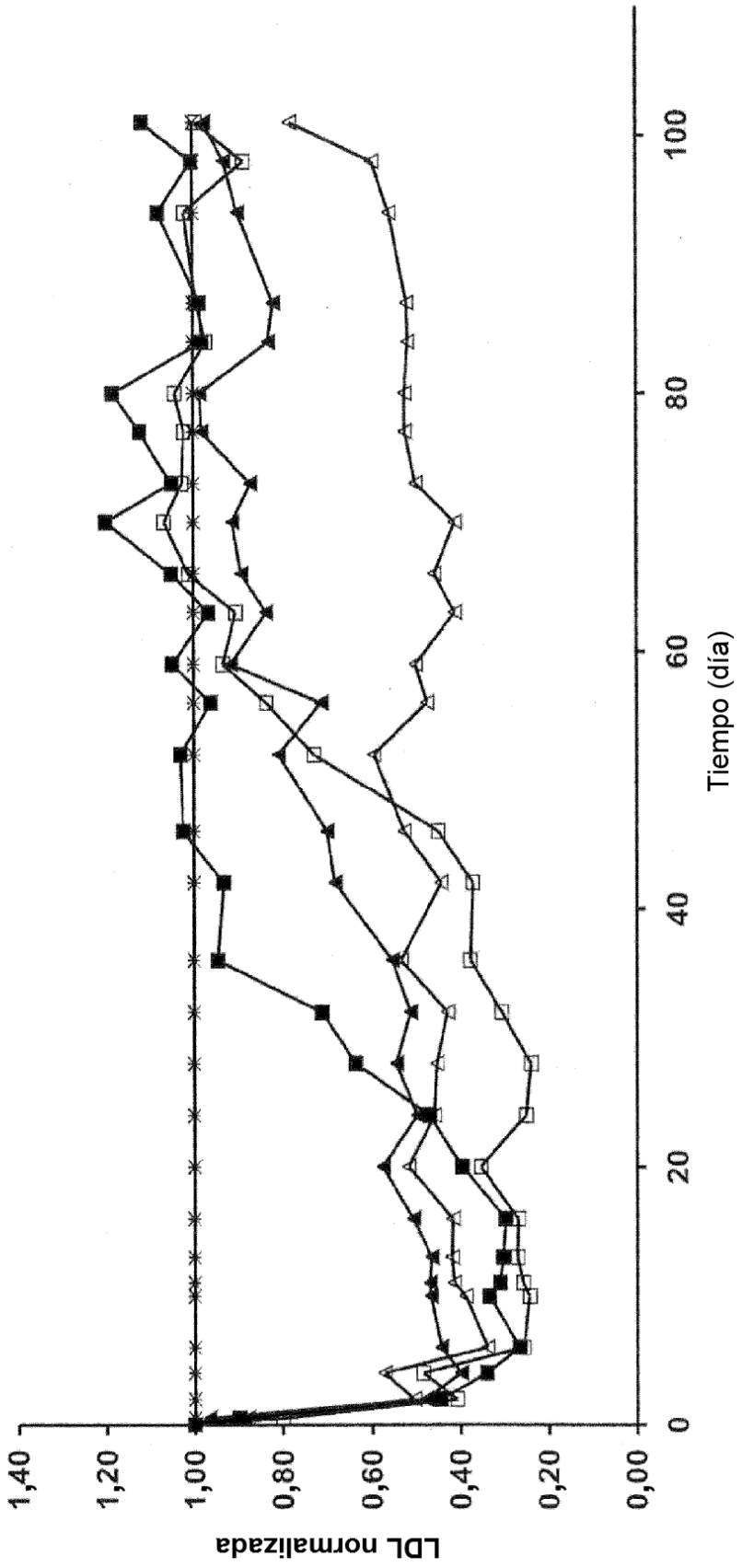
LDL normalizada
1,40
1,20
1,00
0,80
0,60
0,40
0,20
0,00
0
20
40
60
80
100
Tiempo (día)

Fig. 5

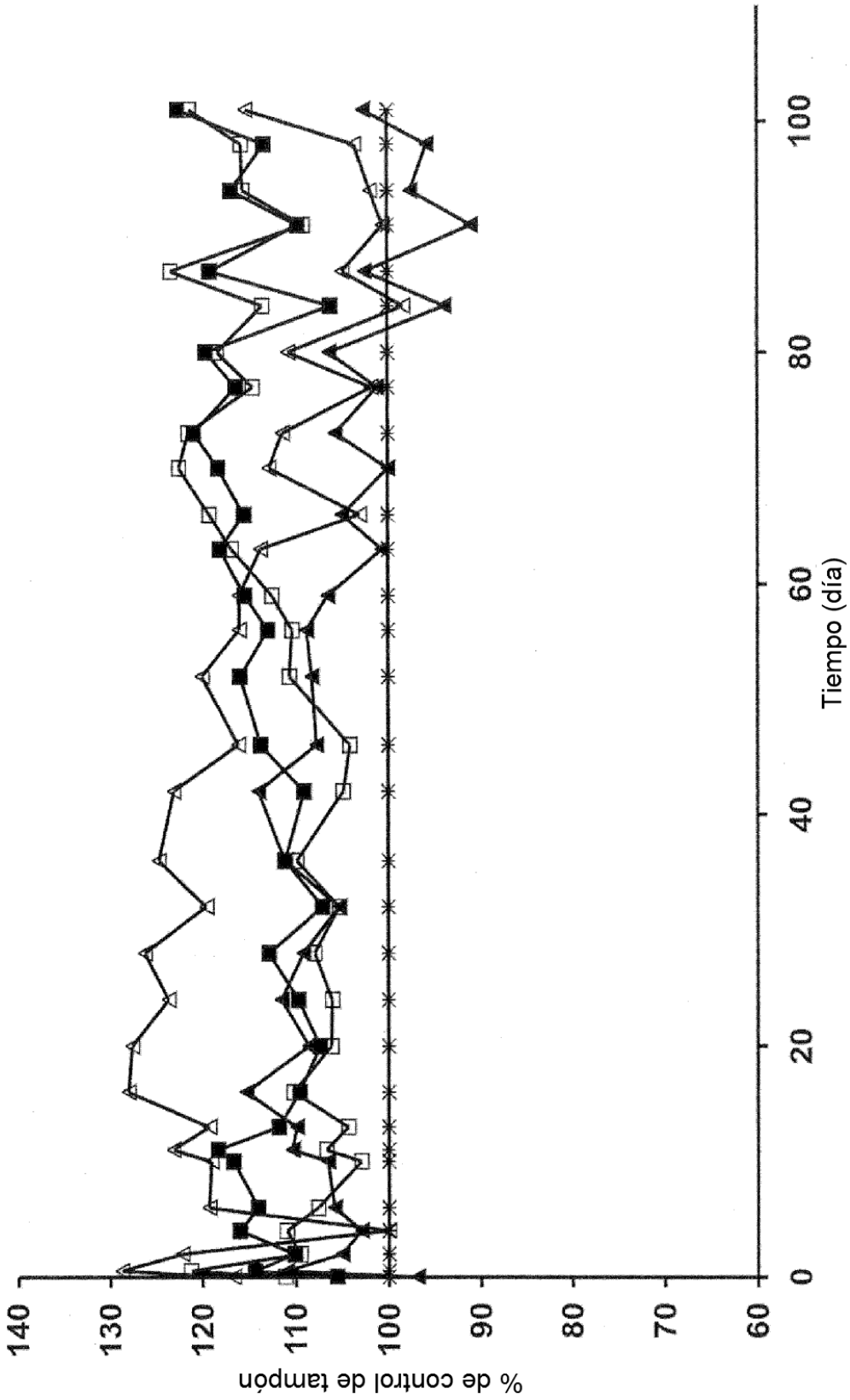
% de control de tampón
140
130
120
110
100
90
80
70
60
0
20
40
60
80
100
Tiempo (día)

Fig. 6

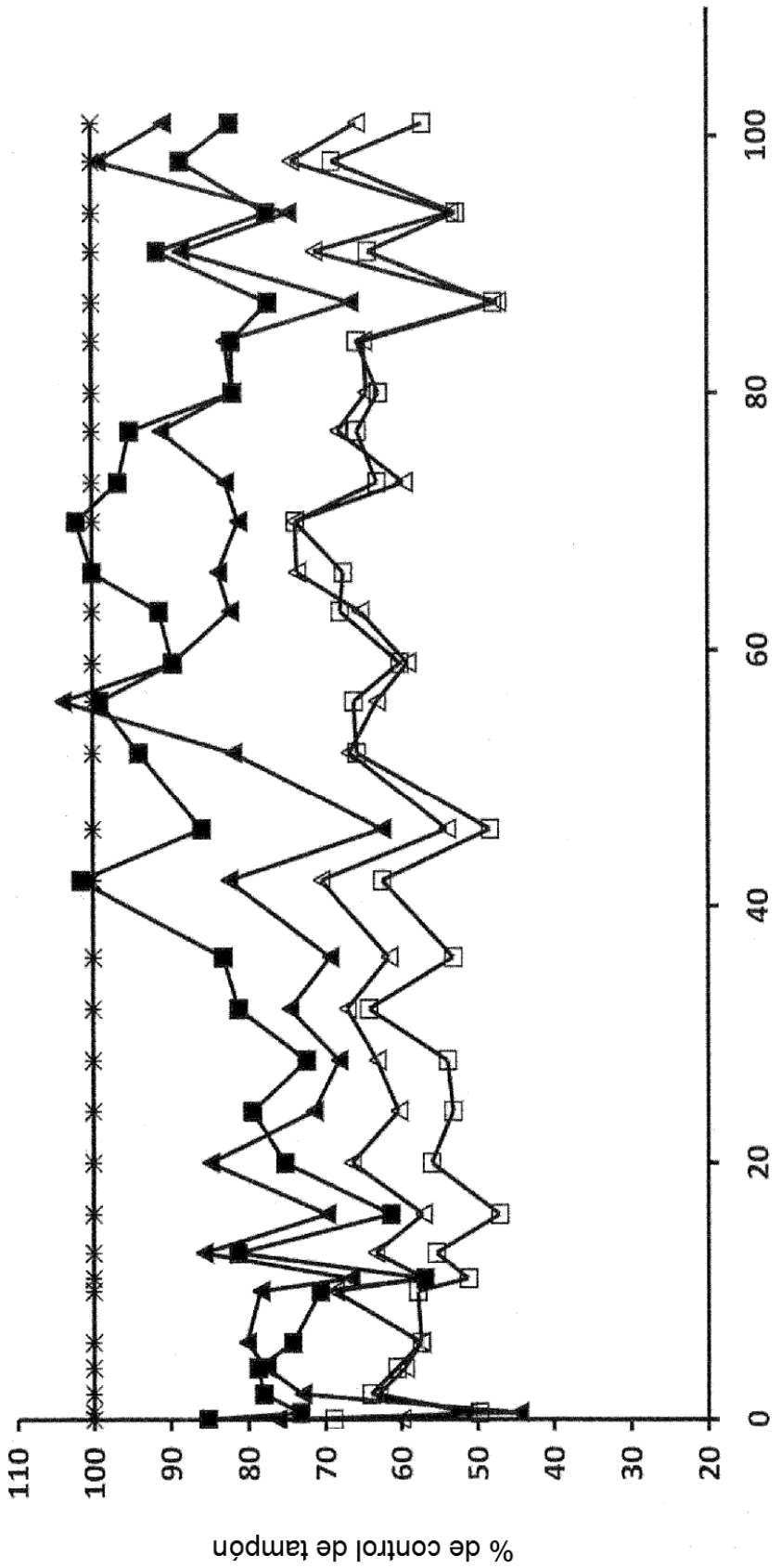
% de control de tampón
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
0
20
40
60
80
100
Tiempo (día)

Fig. 7

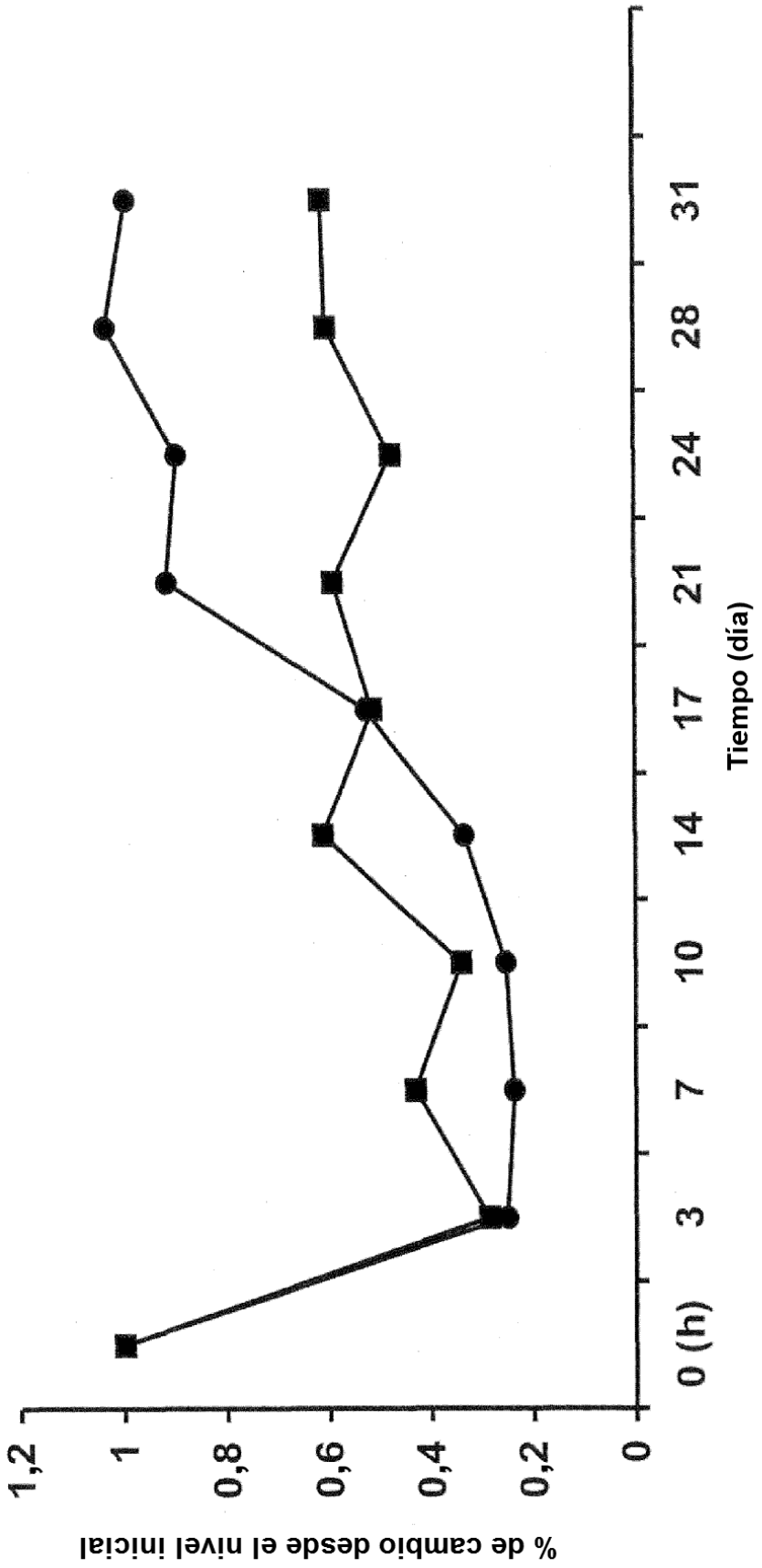
% de cambio desde el nivel inicial
1,2
1
0,8
0,6
0,4
0,2
0
0 (h)
3
7
10
14
17
21
24
28
31
Tiempo (día)

Fig. 8

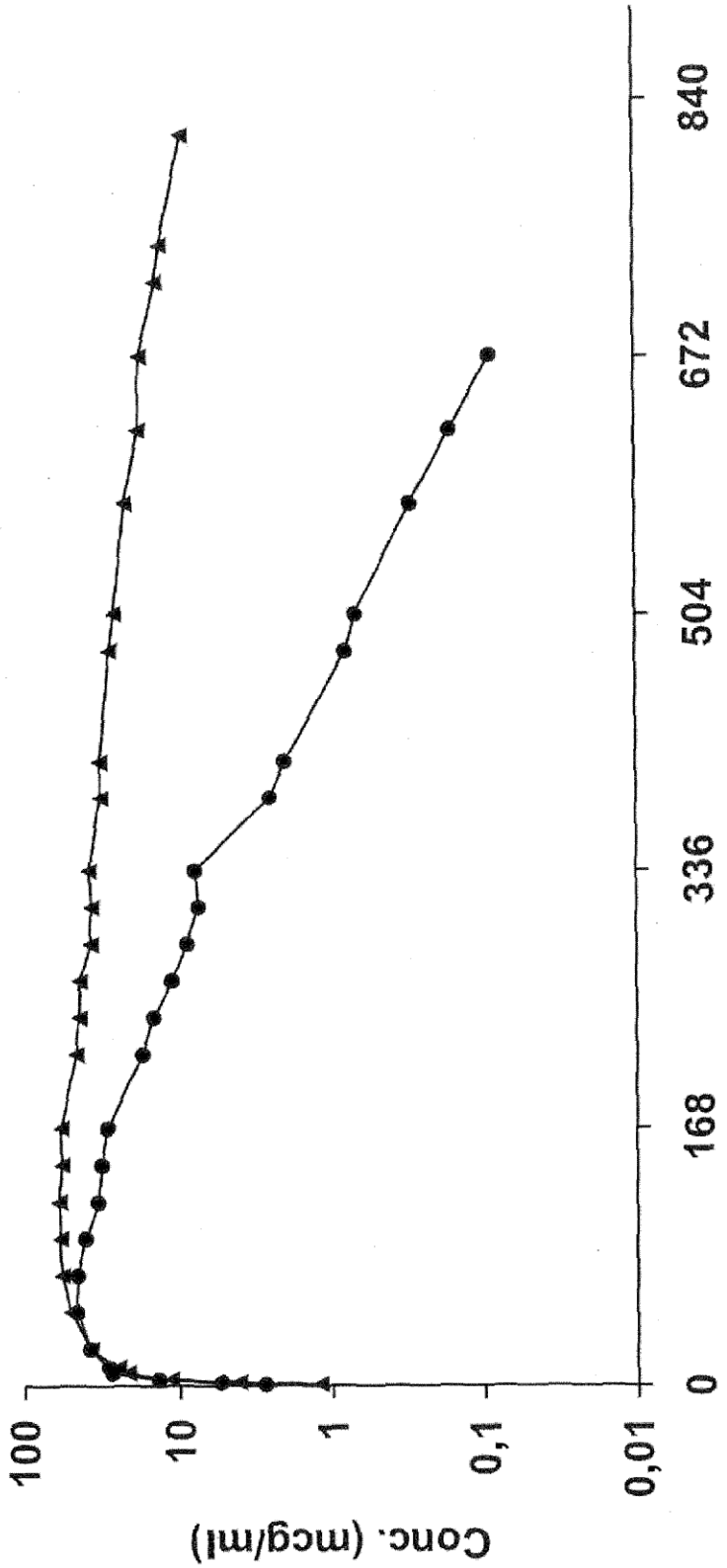

Fig. 9

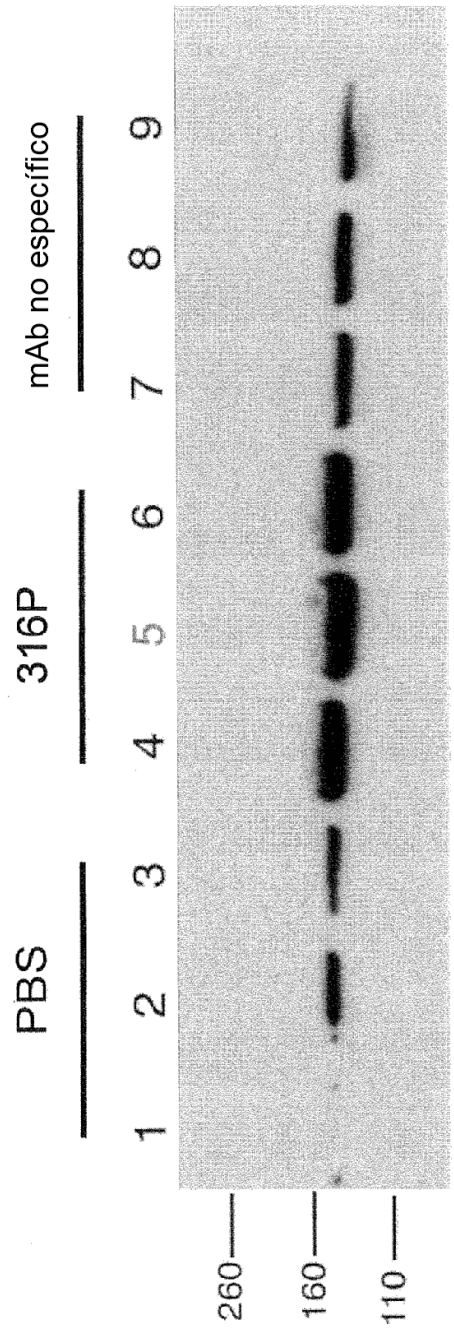

Fig. 10

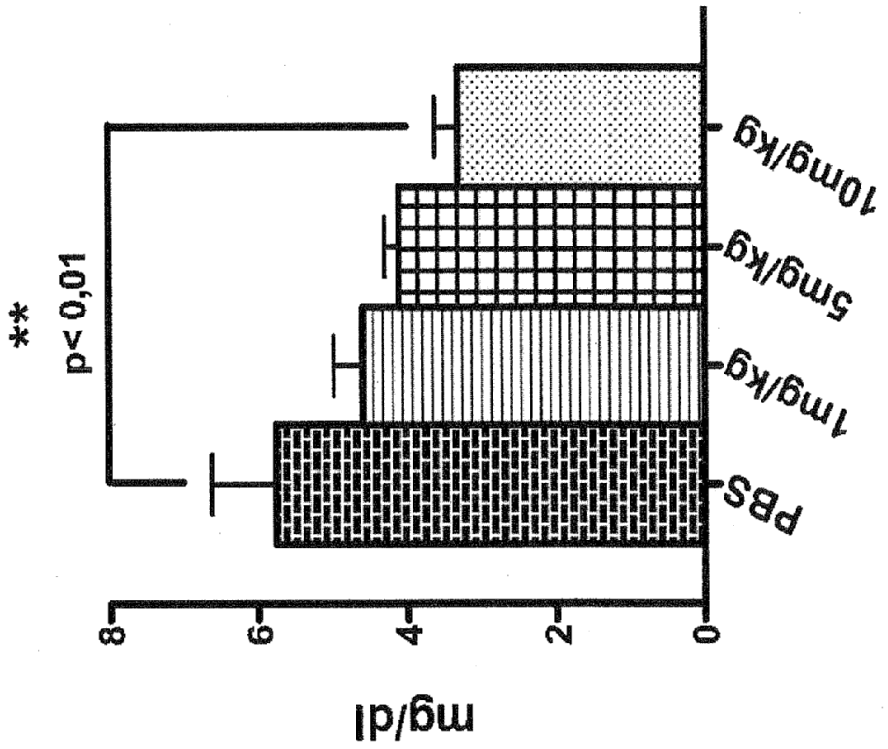

Fig. 11

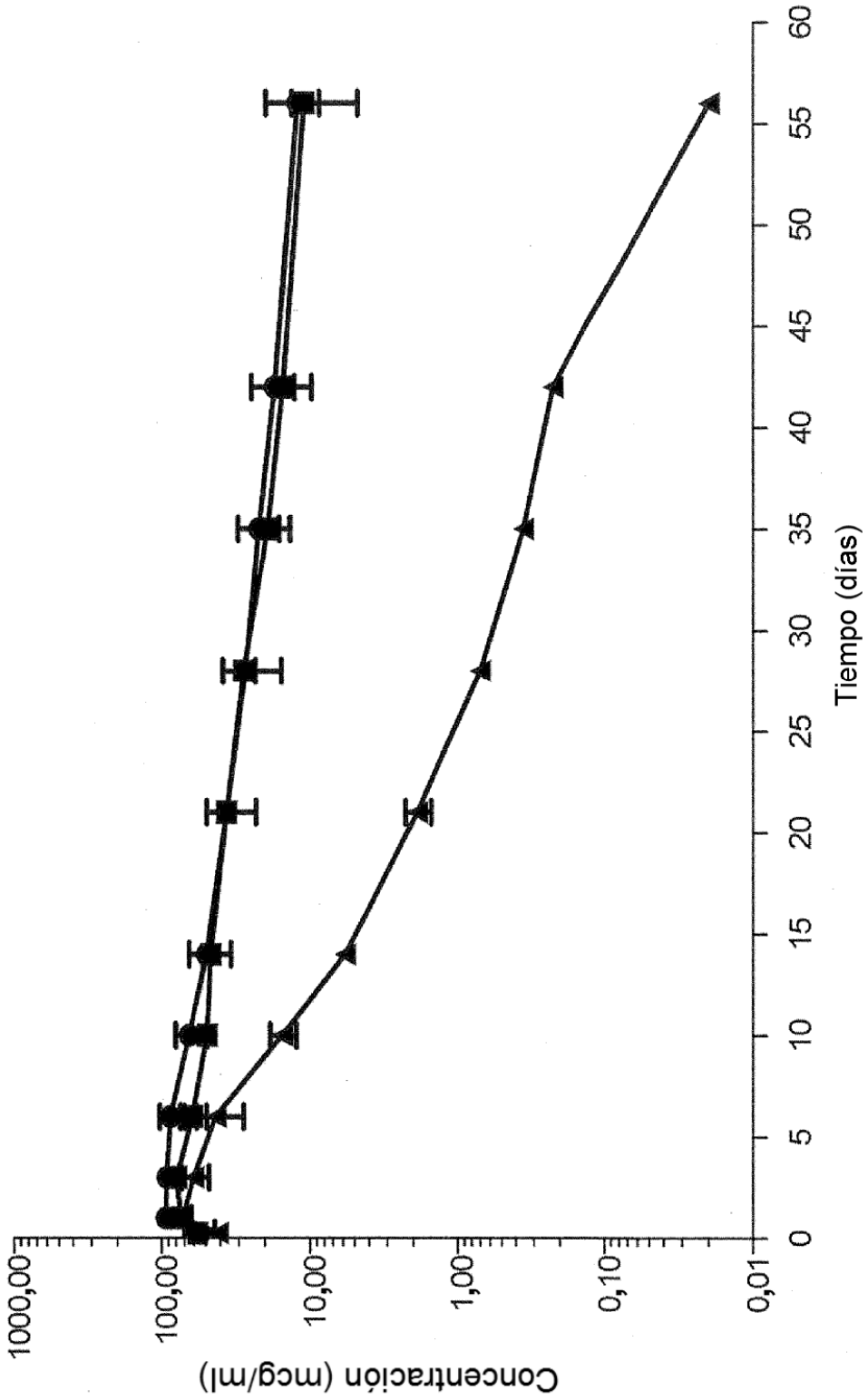
Concentración (mcg/ml)
1000,00
100,00
10,00
1,00
0,10
0,01
0
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
Tiempo (días)

Fig. 12

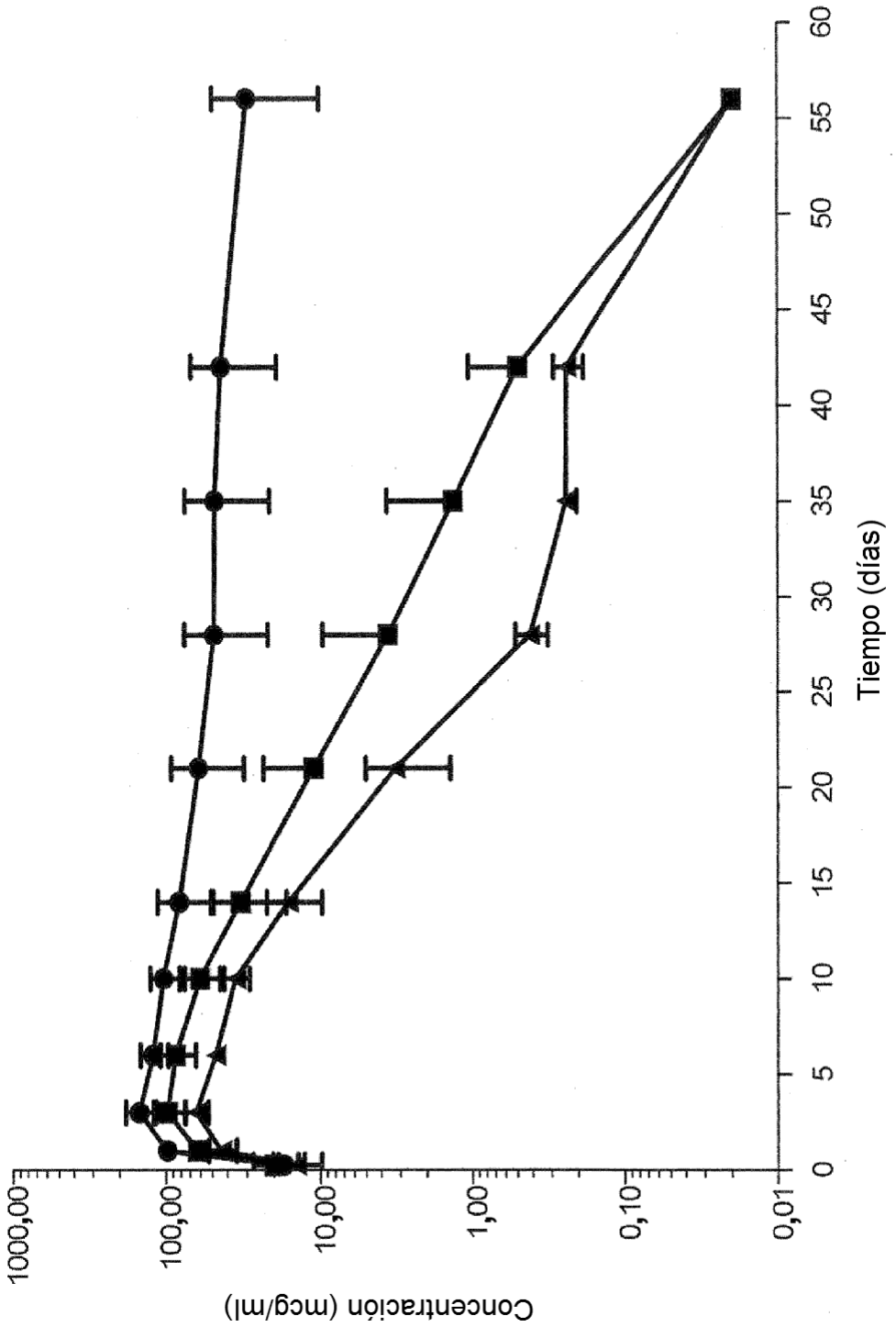
1000,00
100,00
10,00
1,00
0,10
0,01
Concentración (mcg/ml)
0
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
Tiempo (días)

Fig. 13

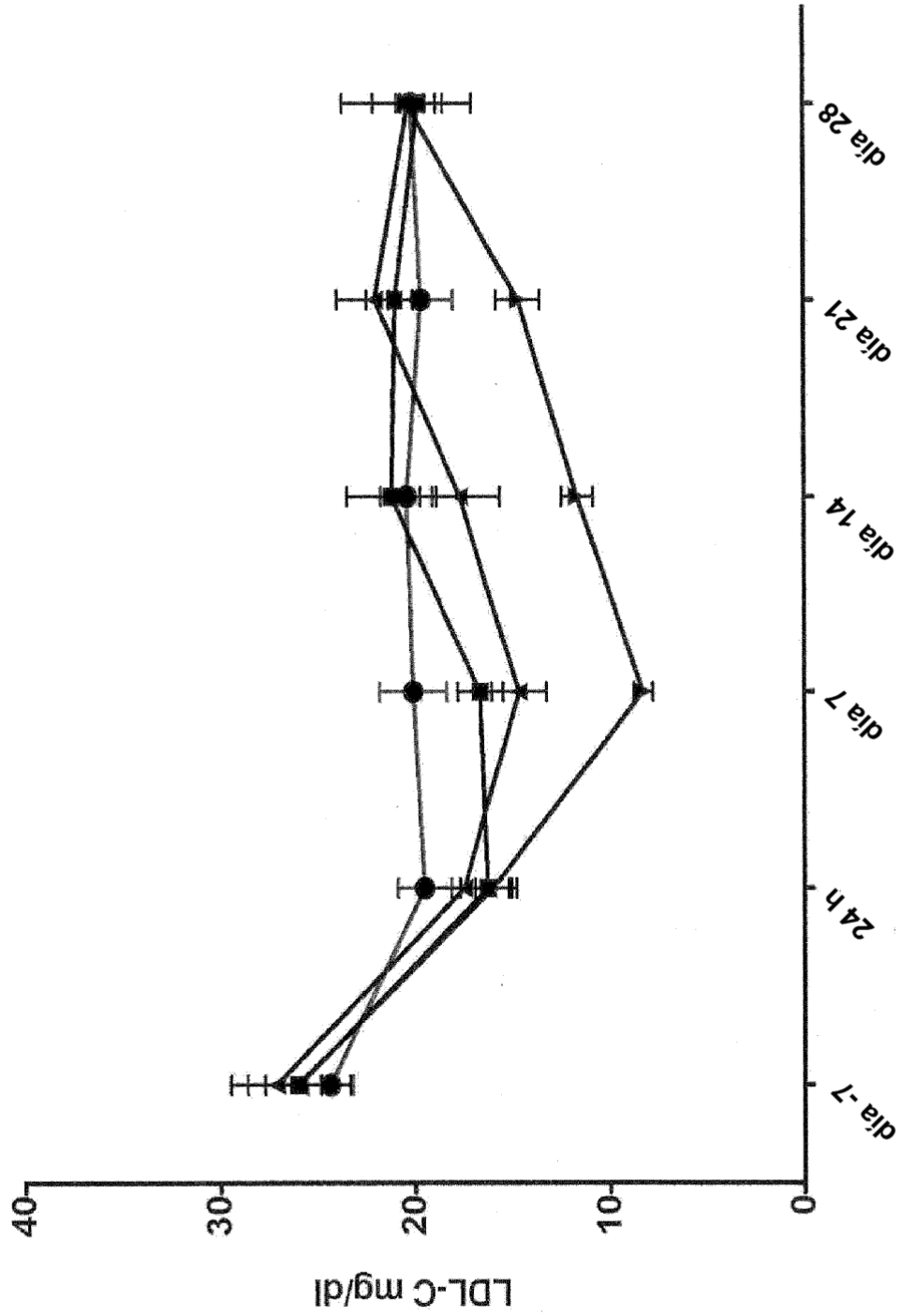

Fig. 14