



# OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

**ESPAÑA** 



11) Número de publicación: 2 626 804

61 Int. Cl.:

C12N 15/67 C12N 15/81

(2006.01) (2006.01)

(12)

#### TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

**T3** 

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: 26.11.2014 E 14195026 (1)
 (97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: 15.03.2017 EP 3026116

(54) Título: Secuencia de oligonucleótidos para uso en ingeniería de rutas

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente: 26.07.2017

(73) Titular/es:

CLARIANT INTERNATIONAL LTD (100.0%) Rothausstrasse 61 4132 Muttenz, CH

(72) Inventor/es:

DRAGOVIC, ZDRAVKO; REISINGER, CHRISTOPH y DIETZ, HEIKO

(74) Agente/Representante:

**ELZABURU SLP,.** 

#### **DESCRIPCIÓN**

Secuencia de oligonucleótidos para uso en ingeniería de rutas

#### Campo de la invención

5

25

30

35

40

45

50

La presente invención comprende una nueva secuencia de oligonucleótidos artificial que puede iniciar la transcripción de un gen bajo diversas condiciones a un nivel alto. Además, la invención se refiere a un fragmento de ADN recombinante que comprende la secuencia oligonucleotídica artificial, un plásmido de expresión que comprende el fragmento de ADN recombinante y una célula huésped transformada con el fragmento de ADN recombinante.

Las especies de levadura S. cerevisiae y S. sensu stricto se utilizan desde hace miles de años para la producción de pan y bebidas alcohólicas como sake, vino o cerveza. A través de este largo periodo de uso industrial, las levaduras se han adaptado a las condiciones del proceso y pueden tolerar las fuerzas mecánicas en un biorreactor, las sustancias inhibidoras y los productos de fermentación. Además son resistentes contra las fluctuaciones de temperatura y pueden fermentar los azúcares a un bajo valor de pH, lo que minimiza el riesgo de contaminación. Además de esto, S. cerevisiae es un sistema de modelo de laboratorio clave y fácilmente puede ser modificado genéticamente y es generalmente reconocido como un seguro estado de GRAS. Un amplio conjunto de herramientas genéticas está disponible para S. cerevisiae y muchos procesos intracelulares como el metabolismo, la secreción, el transporte, la señalización y otras rutas están muy estudiados, lo que ayuda a modificar con éxito la levadura para una amplia variedad de aplicaciones.

Especialmente, la introducción de rutas de múltiples enzimas requiere un control preciso sobre el nivel de expresión génica, especialmente de la enzima clave, que puede ser heteróloga o natural, para maximizar la utilización del sustrato y/o la formación del producto. Por lo tanto, el control transcripcional tiene lugar en la secuencia oligonucleotídica que está situada en la región aguas arriba de un gen - el promotor. Por lo tanto, la fuerza del promotor y la regulación son puntos críticos para la ingeniería metabólica.

Dado que los promotores endógenos normalmente no cumplen completamente el continuo necesario de control transcripcional y, por lo tanto, no maximizan los niveles de transcripción alcanzables dentro de la célula, un paso crítico para la ingeniería de la levadura es la elección del promotor correcto.

Diferentes tipos de promotores son conocidos dentro de la técnica.

Los promotores inducibles o despresionados permiten un alto nivel de control transcripcional pero dependen de un inductor o de condiciones de proceso definidas. Los promotores regulados se limitan a la producción de proteínas tóxicas o a la creación de rutas con productos intermedios tóxicos. Además, la mayoría de los promotores del estado de la técnica sólo se conoce que permiten el control de la transcripción de un grupo específico de genes.

Por lo tanto, los promotores hasta ahora conocidos por los expertos en la técnica implican siempre ciertas desventajas que limitan severamente su uso a unas pocas aplicaciones específicas.

Los inventores de la presente invención se han fijado por tanto la tarea de desarrollar promotores nuevos y mejorados que permitan un alto control transcripcional de una variedad más amplia de genes y que sean altamente viables para aplicaciones industriales.

Los inventores de la presente invención encontraron sorprendentemente que esta tarea se puede resolver mediante

una secuencia oligonucleotídica caracterizada porque aumenta la tasa de transcripción de un ARN tipificado como fragmento de ARN mensajero que codifica para una proteína seleccionada del grupo que consiste en enzimas, proteínas estructurales, coenzimas, transportadores, anticuerpos, hormonas y reguladores, como un fragmento de ARN regulador, como un fragmento de ARN enzimáticamente activo o como un fragmento de ARN de transferencia, teniendo dicha secuencia oligonucleotídica al menos 80% de identidad de secuencia con SEQ. ID NO: 1.

La nomenclatura de los aminoácidos, péptidos, nucleótidos y ácidos nucleicos dentro de la presente solicitud sigue las sugerencias de la IUPAC. Generalmente, los aminoácidos son nombrados dentro de este documento según el código de una letra.

El término "oligonucleótido" de acuerdo con la presente invención debe entenderse como una molécula de ADN o ARN de cadena sencilla o bicatenaria que comprende de 2 a 1000 ácidos nucleicos, preferiblemente de 10 a 900 ácidos nucleicos, más preferiblemente de 50 a 850 nucleótidos, y lo más preferido de 100 a 820 ácidos nucleicos.

Los términos "ADN" y "ARN" son bien conocidos por las personas expertas en la técnica. Mientras que el ADN contiene desoxirribosa, el ARN contiene ribosa (en desoxirribosa no hay ningún grupo hidroxilo unido al anillo de pentosa en la posición 2'). La base complementaria de la adenina no es la timina, como en el ADN, sino más bien el uracilo, que es una forma no metilada de la timina.

El oligonucleótido de acuerdo con la presente invención comprende una secuencia de ácido nucleico que tiene al

menos un 80% de identidad de secuencia, preferiblemente al menos 82%, más preferiblemente al menos 85%, particularmente preferido al menos 90%, aún más preferido al menos 92%, también preferido al menos el 95%, además se prefiere al menos el 98% y lo más preferible al menos el 99% de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 1.

5 En una realización particularmente preferida, la secuencia de ácido nucleico se selecciona del grupo que consiste en SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6 y SEQ ID NO: 7.

10

20

25

El oligonucleótido de acuerdo con la presente invención aumenta la velocidad de transcripción de ciertos fragmentos de ARN. Por lo tanto, la expresión "aumentar la velocidad de transcripción" se entiende como un aumento en comparación con un oligonucleótido con actividad promotora del estado de la técnica. El "aumento de la velocidad de transcripción" se determina generalmente como sigue:

$$\frac{RTL_{t}}{RTL_{s}}$$

RTL<sub>I</sub> - nivel de transcrito relativo de un sistema indicador controlado por un oligonucleótido de acuerdo con la invención

RTLs - nivel de transcrito relativo de un sistema indicador controlado por un oligonucleótido de acuerdo con el estado de la técnica

Por lo tanto, el nivel de transcrito relativo se mide como la concentración de ARN del sistema indicador en un extracto de células en relación con la concentración del ARN de un gen doméstico en el mismo extracto de células.

Considerando que RTU<sub>I</sub> y RTL<sub>s</sub> se determinan mediante el uso del mismo tipo de células huésped mientras que la célula huésped se transforma con al menos un fragmento de ADN recombinante que comprende el oligonucleótido respectivo y la célula huésped se hace crecer bajo condiciones idénticas del estado de la técnica, aunque la célula huésped se recoja dentro de la fase de crecimiento exponencial.

Dentro de una realización preferida, la velocidad de transcripción es al menos 2 veces mayor cuando se cultiva una célula hospedadora de levadura, preferiblemente S. cerevisiae, transformada con al menos un fragmento de ADN recombinante que comprende un oligonucleótido de acuerdo con la presente invención sobre al menos dos sustratos seleccionados entre el grupo que consiste en glucosa, manosa, fructosa, galactosa, xilosa, arabinosa, sacarosa, trehalosa, rafinosa, glicerol, etanol, acetato y lactato. El aumento se determinó de la siguiente manera:

$$\frac{RTL_{Ie}}{RTL_{Se}}$$

RTU<sub>le</sub> - nivel de transcrito relativo del ARN mensajero que codifica SEQ ID NO: 17 controlado por el oligonucleótido SEQ ID NO: 1.

30 RTL<sub>se</sub> - nivel de transcrito relativo del ARN mensajero que codifica SEQ ID NO: 17 controlado por el oligonucleótido SEQ ID NO: 9

Por lo tanto, el nivel de transcrito relativo se mide como la concentración de ARN mensajero que codifica SEQ ID NO: 17 en un extracto de células de levadura (S. cerevisiae) en relación con la concentración del ARN mensajero del gen doméstico que codifica actina en el mismo extracto celular de levadura.

- Considerando que RTU<sub>le</sub> y RTL<sub>se</sub> se determinan mediante el uso del mismo tipo de célula hospedadora de levadura (S. cerevisiae) mientras que la célula huésped de levadura se transforma con al menos un fragmento de ADN recombinante que comprende el oligonucleótido respectivo y la célula huésped de levadura se desarrolla en estado idéntico de las condiciones de la técnica aunque la célula huésped de la levadura se recoja dentro de la fase de crecimiento exponencial.
- Dentro de una realización particularmente preferida de la presente invención, la velocidad de transcripción del gen en una célula huésped de levadura transformada con al menos un fragmento de ADN recombinante que comprende el oligonucleótido de acuerdo con la presente invención se incrementa en al menos 2 veces, más preferiblemente al menos 4 veces, particularmente preferido al menos 6 veces y lo más preferido al menos 10 veces cuando se cultiva la célula huésped de levadura en al menos dos sustratos seleccionados del grupo que consiste en glucosa, manosa, fructosa, galactosa, xilosa, arabinosa, sacarosa, trehalosa, rafinosa, glicerol, etanol, acetato y lactato.

Dentro de otra realización particularmente preferida de la presente invención, la velocidad de transcripción del gen en una célula huésped se incrementa en al menos 2 veces, preferiblemente al menos 4 veces, más preferiblemente al menos 6 veces, particularmente preferida al menos 8 veces, y lo más preferido al menos 10 veces cuando se cultiva la célula huésped en al menos dos sustratos seleccionados del grupo que consiste en glucosa, manosa,

fructosa, xilosa, sacarosa, glicerol y etanol.

5

10

20

25

35

40

45

Dentro de otra realización particularmente preferida de la presente invención, la velocidad de transcripción del gen en una célula huésped se incrementa en al menos 2 veces, preferiblemente al menos 4 veces, más preferiblemente al menos 6 veces, particularmente preferida al menos 8 veces, y lo más preferido al menos 10 veces cuando se cultiva la célula huésped en al menos dos sustratos seleccionados del grupo que consiste en glucosa, manosa, glicerol, etanol y xilosa.

Otra ventaja del oligonucleótido según la presente invención es que aumenta la actividad enzimática de una enzima codificada por un ARN controlado por el oligonucleótido. Por lo tanto, la expresión "actividad enzimática x veces mayor" se entiende como un incremento comparado con un oligonucleótido con actividad promotora del estado de la técnica. La "actividad enzimática x veces mayor" se determina generalmente como sigue:

$$\frac{EA_I}{EA_S}$$

EA<sub>I</sub> - actividad enzimática de un sistema indicador controlado por un oligonucleótido según la invención

EA<sub>s</sub> - actividad enzimática de un sistema indicador controlado por un oligonucleótido de acuerdo con el estado de la técnica.

Por lo tanto, la actividad enzimática se mide como la cantidad de un sustrato convertido por minuto por una cantidad definida de un extracto celular excluyendo la actividad de fondo del sistema indicador.

Considerando que EA<sub>I</sub> y EA<sub>S</sub> se determinan por el uso del mismo tipo de célula huésped mientras que la célula huésped se transforma con al menos un fragmento de ADN recombinante que comprende el oligonucleótido respectivo y la célula huésped se haga crecer bajo condiciones idénticas del estado de las condiciones de la técnica mientras que la célula huésped se recoja dentro de la fase de crecimiento exponencial.

Dentro de una realización preferida, la actividad enzimática se incrementa al menos 2 veces al cultivar una célula hospedadora de levadura, preferiblemente S. cerevisiae, transformada con al menos un fragmento de ADN recombinante que comprende un oligonucleótido de acuerdo con la presente invención sobre al menos dos sustratos seleccionados del grupo que consiste en glucosa, manosa, fructosa, galactosa, xilosa, arabinosa, sacarosa, trehalosa, rafinosa, glicerol, etanol, acetato y lactato.

El aumento se determinó de la siguiente manera:

$$\frac{EA_{Ie}}{EA_{Se}}$$

EA<sub>le</sub> - actividad enzimática de la proteína SEQ ID NO: 17 controlada por el oligonucleótido SEQ ID NO: 1 o un derivado con al menos 80% de identidad de secuencia con SEQ ID NO: 1.

30 EA<sub>Se</sub> - actividad enzimática de la proteína SEQ I D NO: 17 controlada por un oligonucleótido SEQ ID NO: 9.

Por lo tanto, la actividad enzimática se mide como la cantidad de xilosa convertida por minuto por la cantidad definida de un extracto celular excluyendo la actividad de fondo del sistema indicador.

Considerando que EA<sub>le</sub> y EA<sub>Se</sub> se determinan mediante el uso del mismo tipo de célula huésped (S. cerevisiae), mientras que la célula huésped se transforma con al menos un fragmento de ADN recombinante que comprende el oligonucleótido respectivo y la célula huésped se hace crecer bajo condiciones idénticas del estado de la técnica mientras que la célula huésped se recoge dentro de la fase de crecimiento exponencial.

Dentro de una realización particularmente preferida de la presente invención, la actividad enzimática en una célula huésped de levadura transformada con al menos un fragmento de ADN recombinante que comprende el oligonucleótido de acuerdo con la presente invención se incrementa en al menos 2 veces, preferiblemente al menos 4 veces más, preferiblemente al menos 6 veces, particularmente preferido al menos 8 veces y lo más preferido al menos 10 veces cuando se cultiva la célula huésped de levadura en al menos dos sustratos seleccionados del grupo que consiste en glucosa, manosa, fructosa, galactosa, xilosa, arabinosa, sacarosa, trehalosa, rafinosa, glicerol, etanol, acetato y lactato.

Dentro de otra realización particularmente preferida de la presente invención, la actividad enzimática en una célula huésped se incrementa en al menos 2 veces, preferiblemente al menos 4 veces, más preferiblemente al menos 6 veces, particularmente preferida al menos 8 veces y lo más preferido al menos 10 veces cuando se cultiva la célula huésped en al menos dos sustratos seleccionados del grupo que consiste en glucosa, manosa, fructosa, xilosa,

sacarosa, glicerol y etanol.

5

10

55

Dentro de otra realización particularmente preferida de la presente invención, la actividad enzimática en una célula huésped se incrementa en al menos 2 veces, preferiblemente al menos 4 veces, más preferiblemente al menos 6 veces, particularmente preferido al menos 8 veces y lo más preferido al menos 10 veces cuando se cultiva la célula huésped en al menos dos sustratos seleccionados del grupo que consiste en glucosa, manosa, glicerol, etanol y xilosa.

Dentro de la presente invención, la expresión "fragmento de ARN regulador" (fragmento de ARNr) debe entenderse como una cadena de ARN que tiene la capacidad de regular a la baja una expresión génica por ser complementaria a una parte de un ARNm o ADN de un gen. Ejemplos de "fragmentos de ARNr" son microARNs (miRNA) que actúan a través de la interferencia de ARN (ARNi), donde un complejo efector de miARN y enzimas pueden escindir el ARNm complementario, bloquear el ARNm de ser traducido o acelerar su degradación. Un ARNm puede contener elementos reguladores en sí, tales como riboconmutadores, en la región 5' no traducida o en la región 3' no traducida; estos elementos cis-reguladores regulan la actividad de ese ARNm. Las regiones no traducidas también pueden contener elementos que regulan otros genes.

- Dentro de la presente invención, la expresión "fragmento de ARN enzimáticamente activo" debe entenderse como ARN que es parte de un complejo de proteínas que puede catalizar reacciones enzimáticas dentro de la célula como ARN ribosómico o ARN que forma un complejo catalíticamente activo tal como una ribozima (enzimas de ácido ribonucleico).
- Dentro de la presente invención, la expresión "fragmento de ARN de transferencia" (fragmento de ARNt) debe entenderse como una cadena pequeña de ARN de aproximadamente 80 nucleótidos que tiene la capacidad de transferir un aminoácido específico a una cadena polipeptídica en crecimiento en el sitio ribosómico de la síntesis de proteína durante la traducción. Tiene sitios para la fijación de aminoácidos y una región anticodón para el reconocimiento de codones que se une a una secuencia específica en la cadena del ARN mensajero mediante enlaces de hidrógeno.
- Dentro de la presente invención, la expresión "fragmento de ARN mensajero" (fragmento de ARNm) debe entenderse como una cadena pequeña de ARN que tiene la capacidad de transportar información sobre una secuencia de proteínas a los ribosomas. Cada tres nucleótidos (un codón) corresponden a un aminoácido. En las células eucariotas, una vez que un precursor de ARNm (pre-ARNm) ha sido transcrito a partir del ADN, se procesa en ARNm maduro. Esto elimina sus secciones no codificantes de intrones del pre-ARNm. El ARNm es entonces exportado desde el núcleo hasta el citoplasma, donde se une a los ribosomas y se traduce en su correspondiente proteína con la ayuda del ARNt. En las células procarióticas, que no tienen compartimentos de núcleo y citoplasma, el ARNm puede unirse a los ribosomas mientras está siendo transcrito del ADN. Después de una cierta cantidad de tiempo, el ARN mensajero se degrada en sus nucleótidos componentes con la ayuda de ribonucleasas.
- Dentro de la presente invención, la expresión "proteínas estructurales" se refiere a proteínas que confieren dureza y rigidez a los componentes biológicos, de otro modo, fluidos. Las proteínas estructurales preferidas se seleccionan del grupo que consiste en proteínas fibrosas tales como colágeno, elastina y queratina; y proteínas globulares tales como actina y tubulina. Otras proteínas que sirven a funciones estructurales y que deben entenderse como "proteínas estructurales" dentro de la presente invención son proteínas motoras tales como la miosina, cinesina y dineína, que son capaces de generar fuerzas mecánicas.
- 40 Los fragmentos de ARN preferidos que codifican para una proteína estructural se seleccionan del grupo que consiste en actina, elastina, filamina, colágeno, miosina, lamina.
  - Los fragmentos de ARN preferidos que codifican para una coenzima se seleccionan del grupo de fragmentos de ARN que codifican para polipéptidos que se modifican después de la traducción. Ejemplos son triptófano triptofillquinona (TTQ) y 4-metiliden-imidazol-5-ona (MIO).
- Los fragmentos de ARN preferidos que codifican para un transportador se seleccionan del grupo de fragmentos de ARN que codifican portadores uniport, symport y antiport, bombas de protones, canales iónicos y acuaporinas.
  - Los fragmentos de ARN preferidos que codifican para un anticuerpo se seleccionan del grupo de fragmentos de ARN que codifican para IgA, IgD, IgE, EgG, IgM, IgY e IgW.
- Los fragmentos de ARN preferidos que codifican una hormona se seleccionan del grupo de fragmentos de ARN que codifican para hormonas peptídicas pequeñas tales como TRH y vasopresina; insulina; hormona del crecimiento; hormonas glicoproteicas tales como hormona luteinizante, hormona estimulante del folículo y hormona estimulante tiroidea.
  - Los fragmentos de ARN preferidos que codifican para un regulador se seleccionan del grupo de fragmentos de ARN que codifican para receptores, factores de transcripción, sensores metabólicos, sensores de luz, electro-sensores, sensores mecánicos y transductores de señales.

Los fragmentos de ARN preferidos que codifican para una enzima se seleccionan del grupo de fragmentos de ARN que codifican para enzimas modificadoras de carbohidratos. Dentro de la presente invención, la expresión "enzima modificadora de carbohidratos" debe entenderse que comprende cualquier enzima capaz de modificar cualquier tipo de carbohidrato tal como (pero no limitado a) la escisión de carbohidratos, la oxidación de carbohidratos, la reducción de carbohidratos, la descarboxilación de carbohidratos, la desacetilación de carbohidratos, la metilación de carbohidratos, desmetilación de carbohidratos, aminación de carbohidratos, fosforilación de carbohidratos, desfosforilación de carbohidratos, isomerización de carbohidratos, epimerización de carbohidratos y desaminación de carbohidratos.

Dentro de una realización particularmente preferida de la presente invención, la enzima modificadora de carbohidratos se selecciona del grupo que consiste en las clases EC 5.1.3, EC 5.3.1, EC 2.7.1, EC 2.2.1, EC 2.2.1 y EC 1.1.1, preferiblemente las seleccionadas del grupo que consiste en CE 5.1.3.3, EC 5.3.1.5, EC 2.7.1.17, EC 2.2.1.2, EC 2.2.1.1 y EC 1.1.1.1. Dentro de otra realización particularmente preferida, la proteína se selecciona del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 11 a 53.

Dentro de otra realización más preferida de la presente invención, de 1 a 80 nucleótidos del oligonucleótido de la presente invención están "mutados". Dentro de la presente invención, el término "mutado" debe entenderse como "sustituido", "suprimido" o "insertado". El término "mutación" debe entenderse como "sustitución", "supresión" o "inserción". Las sustituciones se clasifican como transiciones en las que una purina es intercambiada por una purina (A <-> G) o una pirimidina por una pirimidina (C <-> T) o transversiones donde una purina es intercambiada por una piridina y viceversa (C/T <-> A/G). Las inserciones añaden uno o más nucleótidos adicionales (A, C, T o G) en un oligonucleótido. La eliminación de uno o más nucleótidos del ADN se denomina deleción.

En una realización adicional, la presente invención proporciona un fragmento de ADN recombinante que comprende el oligonucleótido de acuerdo con la presente invención.

Los fragmentos de ADN recombinante particularmente preferidos de acuerdo con la presente invención comprenden un oligonucleótido seleccionado del grupo que consiste en SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6 y SEQ ID NO: 7 y un fragmento de ARN que codifica para una proteína seleccionada del grupo que consiste en enzimas, proteínas estructurales, coenzimas, transportadores, anticuerpos, hormonas y reguladores. Se prefiere particularmente que la proteína sea una enzima y que la enzima se seleccione del grupo que consiste en las clases EC 5.1.3, EC 5.3.1, EC 2.7.1, EC 2.2.1, EC 2.2.1 y EC 1.1.1, preferiblemente seleccionadas del grupo que consiste en EC 5.1.3.3, EC 5.3.1.5, EC 2.7.1.17, EC 2.2.1.2, EC 2.2.1.1 y EC 1.1.1.1.

30 Otros fragmentos de ADN recombinantes particularmente preferidos comprenden un oligonucleótido seleccionado del grupo que consiste en SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6 y SEQ ID NO: 7 y un fragmento de ARN seleccionado del grupo que consiste en SEQ ID NO: 11 a 53.

En una realización adicional, la presente invención proporciona un plásmido de expresión que comprende al menos un fragmento de ADN recombinante de acuerdo con la presente invención.

La presente invención proporciona además una célula huésped transformada con al menos un fragmento de ADN recombinante que comprende el oligonucleótido de acuerdo con la presente invención. La célula huésped de acuerdo con la presente invención se usa preferiblemente para la ingeniería de rutas o para la transformación metabólica de sustratos que contienen xilosa en metabolitos preferidos.

La célula huésped recombinante de acuerdo con la presente invención se selecciona preferiblemente de bacterias, levaduras o células fúngicas. En una realización particularmente preferida, la célula huésped se selecciona del grupo que consiste en Escherichia, Klebsiella, Pseudomonas, Lactobacillus, Bacillus, Streptomyces, Saccharomyces, Kluyveromyces, Schizosaccharomyces, Candida, Yarrowia, Komagataella, Pichia, Hansenula, Penicillium, Trichoderma, Hypocrea, Aspergillus, Cantharellu, Agraicus, Boletos, Pleurotus, Trametes, Phanerochaete, Myceliophthora, Chaetomium, Humicola, Chrysosporium, Talaromyces y Neurospora.

Se prefiere particularmente seleccionar la célula huésped del grupo que consiste en Lactococcus lactis, Lactobacillus brevis, Bacillus subtilis, Bacillus megaterium, Bacillus lentus, Bacillus amyloliquefaciens, Bacillus licheniformis, Pseudomonas fluorescence, Klebsiella planticola, Escherichia coli, Streptomyces lividans, Saccharomyces cerevisiae, Saccharomyces bayanus, Saccharomyces uravum, Saccharomyces pastorianus, Saccharomyces kudriavzevii, Saccharomyces mikatae, Saccharomyces carlsbergensis, Schizosaccharomyces pombe, Kluyveromyces marxianus, Yarrowina lipolytica, Hansenula polymorpha, Pichia angusta, Komagataella pastoris, Pichia pastoris, Aspergillus niger, Aspergillus oryzae, Trichoderma reesei y Myceliophthora thermophila.

La célula huésped recombinante de acuerdo con la presente invención puede comprender uno o más plásmidos de acuerdo con la presente invención.

Ejemplos y figuras

40

A continuación se describe la presente invención mediante los ejemplos y las figuras. Los ejemplos y las figuras se consideran sólo con fines ilustrativos y no limitan el alcance de la presente invención y las reivindicaciones en ningún aspecto.

Ejemplo 1: estudio de crecimiento - selección de una cepa de selección

5 diferentes células huésped se han transformado con un plásmido que contiene un oligonucleótido ejemplar con fines de ensayo.

Tabla 1: lista de células huésped ensayadas

contador	nombre	origen		
сера А	Ethanol Red® (Lote 897/1 fecha de producción 01.05.08)	Fermentis, Francia		
сера В	Simi White™ (Lote: 02905340230601V)	Lallemand, Canada		
сера С	Rhone 2226™ (Lote: 025556551030Y9)			
cepa D	CBS 7764	Centraalbureau voor Schimmelcultures (Institute of the Royal Netherlands Academy of Arts and Sciences- KNAW), Países		
сера Е	CBS 6413	Bajos		

5

10

15

20

El plásmido se construyó por clonación de recombinación en S. cerevisiae: Una célula de levadura se transformó con productos de PCR ofrecidos 45 pb superpuestos entre sí. Los fragmentos fueron marcadores de levadura (pUG6 87 a 1559 pb), marcador de E. coli y Ori (pUG19 754 a 2534 pb), levadura Ori (S.cerevisiae S288C cromosoma IV 44978 a 449831 y S.cerevisiae S288C cromosoma II 63156 a 63454 pb) y la parte funcional (SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 54, S. cerevisiae S288C cromosoma XI 326407 a 326108 pb). De este modo, las partes estaban flanqueadas por los sitios de restricción Sapl, Sbfl, Stul y Notl, respectivamente.

Las cepas de levadura se transformaron con el plásmido re-aislado con el método LiAc de alta eficiencia de acuerdo con Gietz y Schiestl.

Las células huésped se han cultivado luego en 50 ml de un sustrato que contiene xilosa (extracto de levadura de 10 g/l, 20 g/l de pepton, 20 g/l de xilosa + 200 mg/l de G418) en condiciones aerobias en matraz de agitación de 300 ml por 30°C y 250 rpm. Los resultados se muestran en la figura 1.

La cepa B se seleccionó para otras pruebas debido al excelente rendimiento de crecimiento.

Ejemplo 2: estudio de crecimiento - comparación de diferentes plásmidos que contienen diferentes oligonucleótidos

La cepa B se ha transformado con 10 plásmidos. Los plásmidos se construyeron de la misma manera que se describe en el ejemplo 1 que albergaba los oligonucleótidos SEQ. I D NO: 1, SEQ. ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9 y SEQ ID NO: 10, respectivamente.

La cepa B se transformó con los plásmidos como se describe en el ejemplo 1 y se cultivó en las mismas condiciones. Los resultados se muestran en la figura 2.

La célula huésped transformada por los plásmidos que contienen un oligonucleótido de acuerdo con la presente invención (regulada por las SEQ ID NO: 1 a 7) mostró un rendimiento de crecimiento significativamente mayor que la célula huésped transformada por plásmidos que contenía oligonucleótidos del estado de la técnica SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10 y SEQ ID NO: 8.

Ejemplo 3: nivel de transcrito - comparación de diferentes plásmidos que contienen diferentes oligonucleótidos

Las cepas de levadura que albergan los diferentes plásmidos descritos en el ejemplo 2 se cultivaron en 100 ml de substrato que contenía glucosa, manosa, etanol, glicerol o xilosa (extracto de levadura a 10 g/l, 20 g/l de pepton, 20 g/l de fuente de carbono + 200 mg/l de G418) en un matraz de agitación de 500 ml a 30°C y 250 rpm. Se cosecharon 5 ml de los cultivos a aproximadamente OD<sub>600</sub> 2, se centrifugaron, se lavaron con agua y se centrifugaron (dos veces). Después de esto se almacenó el gránulo del cultivo a -80°C.

El ARN total se extrajo de las células usando el RNeasy Mini Kit™, Qiagen Alemania, según el manual del productor. A continuación, se tradujeron 500 ng de ARN en ADNc mediante el uso del kit de RT-PCR ThermoScriptTM, Life Technologies USA de acuerdo con el manual del fabricante. Mediante el uso de iQ™ SYBR® Green Supermix y iQ™ iCycler, BIO RAD Alemania, siguiendo la información del productor, la concentración de ARNm de ACT1 y XylA pudo calcularse mediante la amplificación de productos de PCR de 225 y 236 pb de longitud.

Los niveles de transcripción relativa (concentración de ARN de XiIA dividido por la concentración de ARN de ACT1) se muestran en la figura 3.

	SEQ ID NO: 1	SEQ ID NO: 2	SEQ ID NO: 3	SEQ ID NO: 4	SEQ ID NO: 5	SEQ ID NO: 6	SEQ ID NO: 7
Glucosa	23,4 <u>+</u> 5,7	23,9 <u>+</u> 5,9	22,6 <u>+</u> 5,8	24,4 <u>+</u> 5,3	28,9 <u>+</u> 5,1	26,4 <u>+</u> 6,6	22,3 <u>+</u> 4,5
Manosa	25,3 <u>+</u> 6,5	27,6 <u>+</u> 6,6	25,9 <u>+</u> 7,0	23,3 <u>+</u> 6,6	22,1 <u>+</u> 4,0	22,4 <u>+</u> 6,7	26,2 <u>+</u> 7,3
Ethanol	4,6 <u>+</u> 0,8	5,6 <u>+</u> 1,1	3,9 <u>+</u> 0,7	3,9 <u>+</u> 0,8	4,5 <u>+</u> 0,6	4,7 <u>+</u> 0,6	4,9 <u>+</u> 1,1
Glicerol	8,3 <u>+</u> 2,2	7,6 <u>+</u> 3,4	7,6 <u>+</u> 2,7	9,3 <u>+</u> 2,7	6,6 <u>+</u> 1,3	6,8 <u>+</u> 2,3	7,0 <u>+</u> 2,3
Xilosa	6,8 <u>+</u> 3,3	6,6 <u>+</u> 5,3	5,8 <u>+</u> 3,2	8,4 <u>+</u> 4,1	7,1 <u>+</u> 4,6	7,7 <u>+</u> 4,5	7,9 <u>+</u> 4,4

El sistema indicador bajo el control de los oligonucleótidos de acuerdo con la presente invención ha mostrado un aumento de 4 a 29 veces del nivel de transcripción. Los niveles de transcripción varían entre las diversas condiciones de crecimiento, pero una diferencia significativa con respecto al control del oligonucleótido SEQ ID NO: 1 a SEQ. ID NO: 7 no era visible.

Ejemplo 4: actividad enzimática - comparación de diferentes plásmidos que contienen diferentes oligonucleótidos

50 ml de los cultivos como se definen en el ejemplo 3 se recogieron aproximadamente a OD<sub>600</sub> 2. A continuación se almacenó el gránulo del cultivo a -80°C. Además, se trató de la misma manera un cultivo de la cepa B que portaba el plásmido descrito en el ejemplo 2 sin la parte funcional (plásmido vacío).

Los sedimentos descongelados se suspendieron en tampón de 400 µI (Tris 100 mM, pH 7,5, MgCl<sub>2</sub> 10 mM) y se homogeneizaron. Después de la lisis celular, los extractos brutos se diluyeron hasta una concentración total de proteína de 1 µg/µI (medida mediante ensayo de Bradford). Los ensayos de actividad de xilosa isomerasa se realizaron en 100 µI con 10% de los extractos crudos diluidos, NADH 0,25 mM, sorbitol deshidrogenasa 3 U/mI y xilosa 500 mM. Se siguieron las cinéticas de reacción fotométricamente a 340 nm.

Las actividades enzimáticas medidas (menos la actividad de fondo - plásmido vacío) se muestran en la figura 4.

Tabla 3: Cambio x veces de la actividad de xilosa isomerasa bajo el control de diferentes oligonucleótidos en comparación con la actividad de xilosa isomerasa bajo el control de SEQ ID NO: 9

	SEQ ID NO: 1	SEQID NO: 2	SEQID NO: 3	SEQID NO: 4	SEQID NO: 5	SEQID NO: 6	SEQID NO: 7
Glucosa	22,5 ± 3,6	23,7 ± 3,4	24,8 ± 3,5	24,9 ± 4,0	23,9 ± 3,9	22,8 ± 4,1	20,6 ± 3,2
Manosa	20,4 ± 4,4	20,4 ± 4,5	18,6 ± 5,4	18,9 ± 4,5	19,7 ± 4,7	19,7 ± 5,3	18,6 ± 4,2
Etanol	13,7 ± 2,2	13,0 ± 2,2	14,0 ± 2,3	15,2 ± 2,6	13,9 ± 2,3	14,6 ± 2,6	13,4 ± 2,7
Glicerina	14,8 ± 4,2	14,3 ± 3,8	16,9 ± 4,8	15,5 ± 4,3	15,4 ± 4,3	16,5 ± 4,6	15,3 ± 4,2
Xilosa	14,3 ± 2,0	15,0 ± 2,5	16,7 ± 2,6	14,8 ± 2,4	14,8 ± 2,3	14,5 ± 2,2	14,5 ± 2,4

20

30

15

El sistema indicador bajo el control de los oligonucleótidos de acuerdo con la presente invención ha mostrado un aumento de 14 a 25 veces de la actividad enzimática. Por lo que las actividades enzimáticas varían entre las diversas condiciones de crecimiento, pero no fue visible una diferencia significativa con respecto al control del oligonucleótido SEQ ID NO: 1 a SEQ ID NO: 7.

#### 25 Breve descripción de las figuras

La figura 1 muestra el rendimiento del crecimiento de 5 células huésped de levadura diferentes (A a E) que han sido transformadas con un plásmido que contiene un gen que codifica SEQ. ID NO: 17 regulado por un oligonucleótido de acuerdo con el estado de la técnica: SEQ. ID NO: 10.

La figura 2 muestra el comportamiento del crecimiento de la cepa B transformada con diferentes plásmidos que contienen diferentes oligonucleótidos (oligonucleótidos del estado de la técnica y oligonucleótidos de acuerdo con la presente invención)

La figura 3 muestra un aumento de 4 a 29 veces del nivel de transcripción del sistema indicador bajo el control de los oligonucleótidos de acuerdo con la presente invención (SEQ ID Nº 1 a 7) en comparación con los oligonucleótidos del estado de la técnica SEQ ID NO 8, SEQ ID NO: 9 y SEQ ID NO: 10 en diferentes sustratos (glucosa, manosa, etanol, glicerol y xilosa)

La figura 4 muestra un aumento de 14 a 25 veces de la actividad enzimática del sistema indicador bajo el control de los oligonucleótidos de acuerdo con la presente invención (SEQ ID Nº 1 a 7) en comparación con los oligonucleótidos del estado de la técnica SEQ ID NO 8, SEQ ID NO: 9 y SEQ ID NO: 10 en diferentes sustratos (glucosa, manosa, etanol, glicerol y xilosa)

#### Descripción del listado de secuencias

10 SEQ. ID NO: 1: oligonucleótido sintético que consiste en una combinación de SEQ ID NO: 9 y SEQ ID NO: 8

ccattctctg	ctgctttgtt	gcatcgtatc	atcgcccgtt	tcagccagtc	ccgcataccc	60
cctttgcaac	gttaacgtta	ccgctagcgt	ttaccatctc	cacgctaaaa	ggaaaacgaa	120
gattaagata	aagttgggta	aaatccgggg	taagaggcaa	gggggtagag	aaaaaaaac	180
cggagtcatt	atatacgata	ccgtccaggg	taagacagtg	atttctagct	tccacttttt	240
tcaatttctt	tttttcgttc	caaatggcgt	ccacccgtac	atccggaatc	tgacggcaca	300
agagccgatt	agtggaagcc	acggttacgt	gattgcggtt	ttttttcct	acgtataacg	360
ctatgacggt	agttgaatgt	taaaaacgaa	aacagagata	ttgaattgac	tcgtaggaac	420
aatttcgggc	ccctgcgtgt	tcttctgagg	ttcatctttt	acatttgctt	ctgctggata	480
attttcagag	gcaacaagga	aaaattagat	ggcaaaaagt	cgtctttcaa	ggaaaaatcc	540
ccaccatctt	tcgagatccc	ctgtaactta	ttggcaactg	aaagaatgaa	aaggaggaaa	600
atacaaaata	tactagaact	gaaaaaaaaa	aagtataaat	agagacgata	tatgccaata	660
cttcacaatg	ttcgaatcta	ttcttcattt	gcagctattg	taaaataata	aaacatcaag	720
aacaaacaag	ctcaacttgt	cttttctaag	aacaaagaat	aaacacaaaa	acaaaagtt	780
tttttaattt	taatcaaaaa					800

SEQ ID NO: 2: oligonucleótido sintético correspondiente a SEQ ID NO: 1 que comprende las siguientes mutaciones: g315a, c322g, a623-, t679c

ccattctctg ctgctttgtt gcatcgtatc atcgcccgtt t	ccagccagtc ccgcataccc	60
cctttgcaac gttaacgtta ccgctagcgt ttaccatctc c	cacgctaaaa ggaaaacgaa	120
gattaagata aagttgggta aaatccgggg taagaggcaa g	gggggtagag aaaaaaaaac	180
cggagtcatt atatacgata ccgtccaggg taagacagtg a	atttctagct tccacttttt	240
tcaatttctt tttttcgttc caaatggcgt ccacccgtac a	atccggaatc tgacggcaca	300
agagccgatt agtgaaagcc agggttacgt gattgcggtt t	ttttttcct acgtataacg	360
ctatgacggt agttgaatgt taaaaacgaa aacagagata t	tgaattgac tcgtaggaac	420
aatttcgggc ccctgcgtgt tcttctgagg ttcatctttt a	acatttgctt ctgctggata	480
attttcagag gcaacaagga aaaattagat ggcaaaaagt c	gtctttcaa ggaaaaatcc	540
ccaccatctt tcgagatccc ctgtaactta ttggcaactg a	aaagaatgaa aaggaggaaa	600
atacaaaata tactagaact gaaaaaaaaa agtataaata g	gagacgatat atgccaatac	660
ttcacaatgt tcgaatccat tcttcatttg cagctattgt a	aaaataataa aacatcaaga	720
acaaacaagc tcaacttgtc ttttctaaga acaaagaata a	acacaaaaa caaaaagttt	780
ttttaatttt aatcaaaaa		799

SEQ ID NO: 3: oligonucleótido sintético que responde a SEQ ID NO: 1 que comprende las siguientes mutaciones: t549c, a622-, a623, c661a, t679c

ccattctctg	ctgctttgtt	gcatcgtatc	atcgcccgtt	tcagccagtc	ccgcataccc	60
cctttgcaac	gttaacgtta	ccgctagcgt	ttaccatctc	cacgctaaaa	ggaaaacgaa	120
gattaagata	aagttgggta	aaatccgggg	taagaggcaa	gggggtagag	aaaaaaaac	180
cggagtcatt	atatacgata	ccgtccaggg	taagacagtg	atttctagct	tccacttttt	240
tcaatttctt	tttttcgttc	caaatggcgt	ccacccgtac	atccggaatc	tgacggcaca	300
agagccgatt	agtggaagcc	acggttacgt	gattgcggtt	ttttttcct	acgtataacg	360
ctatgacggt	agttgaatgt	taaaaacgaa	aacagagata	ttgaattgac	tcgtaggaac	420
aatttcgggc	ccctgcgtgt	tcttctgagg	ttcatctttt	acatttgctt	ctgctggata	480
attttcagag	gcaacaagga	aaaattagat	ggcaaaaagt	cgtctttcaa	ggaaaaatcc	540
ccaccatcct	tcgagatccc	ctgtaactta	ttggcaactg	aaagaatgaa	aaggaggaaa	600
atacaaaata	tactagaact	gaaaaaaaaa	gtataaatag	agacgatata	tgccaataat	660
tcacaatgtt	cgaatccatt	cttcatttgc	agctattgta	aaataataaa	acatcaagaa	720
caaacaagct	caacttgtct	tttctaagaa	caaagaataa	acacaaaaac	aaaaagtttt	780
tttaatttta	atcaaaaa					798

SEQ ID NO: 4: oligonucleótido sintético correspondiente a SEQ ID NO: 1 que comprende las siguientes mutaciones: c495a, g674a, t679c, a687g

ccattctctg ctgctttgtt gcatcgtatc atcgcccgtt tcagccagtc ccgcatacc	c 60
cctttgcaac gttaacgtta ccgctagcgt ttaccatctc cacgctaaaa ggaaaacga	na 120
gattaagata aagttgggta aaatccgggg taagaggcaa gggggtagag aaaaaaaa	ac 180
cggagtcatt atatacgata ccgtccaggg taagacagtg atttctagct tccacttt	t 240
tcaatttctt tttttcgttc caaatggcgt ccacccgtac atccggaatc tgacggcac	a 300
agagccgatt agtggaagcc acggttacgt gattgcggtt ttttttcct acgtataac	g 360
ctatgacggt agttgaatgt taaaaacgaa aacagagata ttgaattgac tcgtaggaa	ac 420
aatttcgggc ccctgcgtgt tcttctgagg ttcatctttt acatttgctt ctgctggat	a 480
attttcagag gcaaaaagga aaaattagat ggcaaaaagt cgtctttcaa ggaaaaatc	c 540
ccaccatctt tcgagatccc ctgtaactta ttggcaactg aaagaatgaa aaggaggaa	a 600
atacaaaata tactagaact gaaaaaaaa aagtataaat agagacgata tatgccaat	a 660
	720
cttcacaatg ttcaaatcca ttcttcgttt gcagctattg taaaataata aaacatcaa	ng 720
aacaaacaag ctcaacttgt cttttctaag aacaaagaat aaacacaaaa acaaaaagt	t 780
tttttaattt taatcaaaaa	800

SEQ ID NO: 5: oligonucleótido sintético correspondiente a SEQ ID NO: 1 que comprende las siguientes mutaciones: a171-, c322g, c430t, c431t, c495a

ccattctctg	ctgctttgtt	gcatcgtatc	atcgcccgtt	tcagccagtc	ccgcataccc	60
cctttgcaac	gttaacgtta	ccgctagcgt	ttaccatctc	cacgctaaaa	ggaaaacgaa	120
gattaagata	aagttgggta	aaatccgggg	taagaggcaa	gggggtagag	aaaaaaacc	180
ggagtcatta	tatacgatac	cgtccagggt	aagacagtga	tttctagctt	ccacttttt	240
caatttcttt	ttttcgttcc	aaatggcgtc	cacccgtaca	tccggaatct	gacggcacaa	300
gagccgatta	gtggaagcca	gggttacgtg	attgcggttt	ttttttccta	cgtataacgc	360
tatgacggta	gttgaatgtt	aaaaacgaaa	acagagatat	tgaattgact	cgtaggaaca	420
atttcgggtt	cctgcgtgtt	cttctgaggt	tcatctttta	catttgcttc	tgctggataa	480
ttttcagagg	caaaaaggaa	aaattagatg	gcaaaaagtc	gtctttcaag	gaaaaatccc	540
caccatcttt	cgagatcccc	tgtaacttat	tggcaactga	aagaatgaaa	aggaggaaaa	600
tacaaaatat	actagaactg	aaaaaaaaa	agtataaata	gagacgatat	atgccaatac	660
ttcacaatgt	tcgaatctat	tcttcatttg	cagctattgt	aaaataataa	aacatcaaga	720
acaaacaagc	tcaacttgtc	ttttctaaga	acaaagaata	aacacaaaaa	caaaaagttt	780
ttttaatttt	aatcaaaaa					799

SEQ ID NO: 6: oligonucleótido sintético correspondiente a SEQ ID NO: 1 que comprende las siguientes mutaciones: c181a, c205t, c322g, t549c, a623-, t679c

ccattctctg	ctgctttgtt	gcatcgtatc	atcgcccgtt	tcagccagtc	ccgcataccc	60
cctttgcaac	gttaacgtta	ccgctagcgt	ttaccatctc	cacgctaaaa	ggaaaacgaa	120
gattaagata	aagttgggta	aaatccgggg	taagaggcaa	gggggtagag	aaaaaaaac	180
aggagtcatt	atatacgata	ccgttcaggg	taagacagtg	atttctagct	tccacttttt	240
tcaatttctt	tttttcgttc	caaatggcgt	ccacccgtac	atccggaatc	tgacggcaca	300
agagccgatt	agtggaagcc	agggttacgt	gattgcggtt	ttttttcct	acgtataacg	360
ctatgacggt	agttgaatgt	taaaaacgaa	aacagagata	ttgaattgac	tcgtaggaac	420
aatttcgggc	ccctgcgtgt	tcttctgagg	ttcatctttt	acatttgctt	ctgctggata	480
attttcagag	gcaacaagga	aaaattagat	ggcaaaaagt	cgtctttcaa	ggaaaaatcc	540
ccaccatcct	tcgagatccc	ctgtaactta	ttggcaactg	aaagaatgaa	aaggaggaaa	600
atacaaaata	tactagaact	gaaaaaaaa	agtataaata	gagacgatat	atgccaatac	660
ttcacaatgt	tcgaatccat	tcttcatttg	cagctattgt	aaaataataa	aacatcaaga	720
acaaacaagc	tcaacttgtc	ttttctaaga	acaaagaata	aacacaaaaa	caaaaagttt	780
ttttaatttt	aatcaaaaa					799

SEQ ID NO: 7: oligonucleótido sintético correspondiente a SEQ I D NO: 1 que comprende las siguientes mutaciones: tl86a, c322g, c430t, c431t, a623-, t679c

ccattctctg	ctgctttgtt	gcatcgtatc	atcgcccgtt	tcagccagtc	ccgcataccc	60
cctttgcaac	gttaacgtta	ccgctagcgt	ttaccatctc	cacgctaaaa	ggaaaacgaa	120
gattaagata	aagttgggta	aaatccgggg	taagaggcaa	gggggtagag	aaaaaaaac	180
cggagacatt	atatacgata	ccgtccaggg	taagacagtg	atttctagct	tccactttt	240
tcaatttctt	tttttcgttc	caaatggcgt	ccacccgtac	atccggaatc	tgacggcaca	300
agagccgatt	agtggaagcc	agggttacgt	gattgcggtt	ttttttcct	acgtataacg	360
ctatgacggt	agttgaatgt	taaaaacgaa	aacagagata	ttgaattgac	tcgtaggaac	420
aatttcgggt	tcctgcgtgt	tcttctgagg	ttcatctttt	acatttgctt	ctgctggata	480
attttcagag	gcaacaagga	aaaattagat	ggcaaaaagt	cgtctttcaa	ggaaaaatcc	540
ccaccatctt	tcgagatccc	ctgtaactta	ttggcaactg	aaagaatgaa	aaggaggaaa	600
atacaaaata	tactagaact	gaaaaaaaaa	agtataaata	gagacgatat	atgccaatac	660
ttcacaatgt	tcgaatccat	tcttcatttg	cagctattgt	aaaataataa	aacatcaaga	720
acaaacaagc	tcaacttgtc	ttttctaaga	acaaagaata	aacacaaaaa	caaaaagttt	780
ttttaatttt	aatcaaaaa					799

SEQ ID NO: 8: oligonucleótido de Saccharomyces cerevisiae S288C, región aguas arriba de PFK2 SEQ ID NO: 9: oligonucleótido de Saccharomyces cerevisiae S288C, región aguas arriba de HXT7

- SEQ ID NO: 10: oligonucleótido de Saccharomyces cerevisiae S288C, región aguas arriba de PGK1
- SEQ ID NO: 11: proteína con actividad de aldosa-1-epimerasa de Saccharomyces cerevisiae EC1118, 104\_6579
- SEQ ID NO: 12: proteína con actividad de aldosa-1-epimerasa de Saccharomyces cerevisiae EC1119, 1F14 0056
- SEQ ID NO: 13: proteína con actividad de aldosa-1-epimerasa de Saccharomyces cerevisiae S288C, YHR210C
- 5 SEQ ID № 14: proteína con actividad de aldosa-1-epimerasa de Saccharomyces cerevisiae x Saccharomyces kudriavzevii VIN7, tipo YHR210C
  - SEQ ID NO: 15: proteína con actividad de aldosa-1-epimerasa de Saccharomyces cerevisiae AWRI796, tipo YHR210C
  - SEQ ID NO: 16: proteína con actividad de aldosa-1-epimerasa de Lactococcus lactis, XyIM
- 10 SEQ ID NO: 17: proteína con actividad de xilosa isomerasa de Eubacterium saburreum, XylA
  - SEQ ID NO: 18: proteína con actividad de xilosa isomerasa de Piromyces sp. E2, XylA
  - SEQ ID NO: 19: proteína con actividad de xilosa isomerasa de Orpinomyces sp. ukkl, XylA
  - SEQ ID NO: 20: proteína con actividad de xilosa isomerasa de Clostridium phytofermentans, XyIA
  - SEQ ID NO: 21: proteína con actividad de xilosa isomerasa de Ruminococcus flavefaciens, XyIA
- 15 SEQ ID NO: 22: proteína con actividad de xilosa isomerasa de Bacteroides uniformis, XylA
  - SEQ ID NO: 23: proteína con actividad de xilosa isomerasa de Clostridium cellulolyticum, XyIA
  - SEQ ID NO: 24: proteína con actividad de xilosa isomerasa de Thermotoga maritima, XylA
  - SEQ ID NO: 25: proteína con actividad de xilosa isomerasa de Bacillus stearothermophilus, XyIA
  - SEQ ID NO: 26: proteína con actividad de xilosa isomerasa de Bacteroides stercoris, XylA
- 20 SEQ ID NO: 27: proteína con actividad de xilosa isomerasa de Parabacteroides distasonis, XylA
  - SEQ ID NO: 28: proteína con actividad de xilosa isomerasa de Prevotella ruminicola, XylA
  - SEQ ID NO: 29: proteína con actividad de xilosa isomerasa de Agrobacterium tumefaciens, XylA
  - SEQ ID NO: 30: proteína con actividad de xilosa isomerasa de Clostridium cellulovorans, XyIA
  - SEQ ID NO: 31: proteína con actividad de xilosa isomerasa de Burkholderia cenocepacia, XylA
- 25 SEQ ID NO: 32: proteína con actividad de xilosa isomerasa de Lactococcus lactis, proteína XylA

40

- SEQ ID NO: 33: proteína con actividad de xilosa isomerasa de Thermoanaerobacter thermohydrosulfuricus, XylA
- SEQ ID NO: 34: proteína con actividad de xilosa isomerasa de Reticulitermes speratus, proteína XyIA, XyIA
- SEQ ID NO: 35: proteína con actividad de xilosa isomerasa de bacterias no cultivadas de rumen de vaca, número de secuencia 2 dentro del documento WO 2014 164392
- 30 SEQ ID NO: 36: proteína con actividad de xilosa isomerasa de bacterias no cultivadas de rumen de vaca, número de secuencia 1 dentro del documento WO 2014 164392
  - SEQ ID NO: 37: proteína con actividad de xilosa isomerasa de Lachnospiraceae bacterium ICM7, XyIA
  - SEQ ID NO: 38: proteína con actividad de xilosa isomerasa del taxón oral de Lachnospiraceae bacterium 107, XilA
  - SEQ ID NO: 39: proteína con actividad de xilosa isomerasa del taxón oral de Lachnospiraceae bacterium 082, XilA
- 35 SEQ ID NO: 40: proteína con actividad de xilosa isomerasa de la bacteria no cultivada, XYM1 de Parachin, N.S. Y Gorwa-Grauslund, M.F. Isolation of xylose isomerases by sequence-and function-based screening from a soil metagenome library, Biotechnol Biofuels 4 (1), 9 (2011)
  - SEQ ID NO: 41: proteína con actividad de xilosa isomerasa de la bacteria no cultivada, XYM2 de Parachin, N.S. Y Gorwa-Grauslund, M.F. Isolation of xylose isomerases by sequence-and function-based screening from a soil metagenome library, Biotechnol Biofuels 4 (1), 9 (2011)

	SEQ ID NO: 42: proteína con actividad de xilosa isomerasa de Thermus thermophilus, XylA
	SEQ ID NO: 43: proteína con actividad de xilosa isomerasa de Escherichia coli, XylA
	SEQ ID NO: 44: proteína con actividad de xilulocinasa de Saccharomyces cerevisiae S288C, XKSI
	SEQ ID NO: 45: proteína con actividad de xiluloquinasa de Scheffersomyces (Pichia) stipbes CBS 6054, XKSI
5	SEQ ID NO: 46: proteína con actividad de xilulocinasa de Trichoderma reesei QM6a, TRIREDRAFT_123288
	SEQ ID NO: 47: proteína con actividad de transaldolasa de Saccharomyces cerevisiae S288C, TALI
	SEQ ID NO: 48: proteína con actividad de transaldolasa de Saccharomyces cerevisiae S288C, NQM1
	SEQ ID NO: 49: proteína con actividad de transaldolasa de Scheffersomyces (Pichia) stipitis CBS 6054, TALI
	SEQ ID NO: 50: proteína con actividad de transcetolasa de Saccharomyces cerevisiae S288C, TKL1
10	SEQ ID NO: 51: proteína con actividad de transcetolasa de Saccharomyces cerevisiae S288C, TKL2
	SEQ ID NO: 52: proteína con actividad de transcetolasa de Scheffersomyces (Pichia) stipitis CBS 6054, TKL1
	SEQ ID NO: 53: proteína con actividad de alcohol deshidrogenasa de Saccharomyces cerevisiae S288C, ADH1
	SEQ ID NO: 54: secuencia de ADN sintético que codifica para SEQ ID NO: 17

atgaaggaat	tcttcccagg	tatttctcca	gttaagttcg	aaggtagaga	ctctaagaac	60
ccattgtctt	tcaagtacta	cgacgctaag	agagttatta	tgggtaagac	catggaagaa	120
cacttgtctt	tcgctatggc	ttggtggcac	aacttgtgtg	cttgtggtgt	tgacatgttc	180
ggtcaaggta	ccgttgacaa	gtctttcggt	gaatcttctg	gtaccatgga	acacgctaga	240
gctaaggttg	acgctggtat	tgaattcatg	aagaagttgg	gtattaagta	ctactgtttc	300
cacgacaccg	acattgttcc	agaagaccaa	gaagacatta	acgttaccaa	cgctagattg	360
gacgaaatta	ccgactacat	tttggaaaag	accaaggaca	ccgacattaa	gtgtttgtgg	420
accacctgta	acatgttctc	taacccaaga	ttcatgaacg	gtgctggttc	ttctaactct	480
gctgacgttt	tctgtttcgc	tgctgctcaa	gctaagaagg	gtttggaaaa	cgctgttaag	540
ttgggtgcta	agggtttcgt	tttctggggt	ggtagagaag	gttacgaaac	cttgttgaac	600
accgacatga	agttggaaga	agaaaacatt	gctaccttgt	tcaccatgtg	tagagactac	660
ggtagatcta	ttggtttcat	gggtgacttc	tacattgaac	caaagccaaa	ggaaccaatg	720
aagcaccaat	acgacttcga	cgctgctacc	gctattggtt	tcttgagaaa	gtacggtttg	780
gacaaggact	tcaagttgaa	cattgaagct	aaccacgcta	ccttggctgg	tcacaccttc	840
caacacgaat	tgagagtttg	tgctgttaac	ggtatgatgg	gttctgttga	cgctaaccaa	900
ggtgacacct	tgttgggttg	ggacaccgac	caattcccaa	ccaacgttta	cgacaccacc	960
ttggctatgt	acgaaatttt	gaaggctggt	ggtttgagag	gtggtttgaa	cttcgactct	1020
aagaacagaa	gaccatctaa	caccgctgac	gacatgttct	acggtttcat	tgctggtatg	1080
gacaccttcg	ctttgggttt	gattaaggct	gctgaaatta	ttgaagacgg	tagaattgac	1140
gacttcgtta	aggaaagata	cgcttcttac	aactctggta	ttggtaagaa	gattagaaac	1200
agaaaggtta	ccttgattga	atgtgctgaa	tacgctgcta	agttgaagaa	gccagaattg	1260
ccagaatctg	gtagacaaga	atacttggaa	tctgttgtca	acaacatttt	gttcggtggt	1320
tctqqttaa						1329

#### Listado de secuencias

- <110> Clariant International Ltd
- <120> Secuencia de oligonucleótudos para uso en ingeniería de rutas
- 5 <130> 2014DE617-EP-EPA
  - <160> 54
  - <170> PatentIn version 3.5
  - <210> 1
  - <211> 800
- 10 <212> DNA
  - <213> Saccharomyces cerevisiae
  - <400> 1

ccattctctg	ctgctttgtt	gcatcgtatc	atcgcccgtt	tcagccagtc	ccgcataccc	60
cctttgcaac	gttaacgtta	ccgctagcgt	ttaccatctc	cacgctaaaa	ggaaaacgaa	120
gattaagata	aagttgggta	aaatccgggg	taagaggcaa	gggggtagag	aaaaaaaac	180
cggagtcatt	atatacgata	ccgtccaggg	taagacagtg	atttctagct	tccacttttt	240
tcaatttctt	tttttcgttc	caaatggcgt	ccacccgtac	atccggaatc	tgacggcaca	300
agagccgatt	agtggaagcc	acggttacgt	gattgcggtt	ttttttcct	acgtataacg	360
ctatgacggt	agttgaatgt	taaaaacgaa	aacagagata	ttgaattgac	tcgtaggaac	420
aatttcgggc	ccctgcgtgt	tcttctgagg	ttcatctttt	acatttgctt	ctgctggata	480
attttcagag	gcaacaagga	aaaattagat	ggcaaaaagt	cgtctttcaa	ggaaaaatcc	540
ccaccatctt	tcgagatccc	ctgtaactta	ttggcaactg	aaagaatgaa	aaggaggaaa	600
atacaaaata	tactagaact	gaaaaaaaa	aagtataaat	agagacgata	tatgccaata	660
cttcacaatg	ttcgaatcta	ttcttcattt	gcagctattg	taaaataata	aaacatcaag	720
aacaaacaag	ctcaacttgt	cttttctaag	aacaaagaat	aaacacaaaa	acaaaaagtt	780
tttttaattt	taatcaaaaa					800
<210> 2 <211> 799 <212> DNA <213> Saccha	aromyces cere	visiae				
<400> 2 ccattctctg	ctgctttgtt	gcatcgtatc	atcgcccgtt	tcagccagtc	ccgcataccc	60
cctttgcaac	gttaacgtta	ccgctagcgt	ttaccatctc	cacgctaaaa	ggaaaacgaa	120
gattaagata	aagttgggta	aaatccgggg	taagaggcaa	gggggtagag	aaaaaaaac	180
cggagtcatt	atatacgata	ccgtccaggg	taagacagtg	atttctagct	tccacttttt	240
tcaatttctt	tttttcgttc	caaatggcgt	ccacccgtac	atccggaatc	tgacggcaca	300
agagccgatt	agtgaaagcc	agggttacgt	gattgcggtt	ttttttcct	acgtataacg	360
ctatgacggt	agttgaatgt	taaaaacgaa	aacagagata	ttgaattgac	tcgtaggaac	420
aatttcgggc	ccctgcgtgt	tcttctgagg	ttcatctttt	acatttgctt	ctgctggata	480
attttcagag	gcaacaagga	aaaattagat	ggcaaaaagt	cgtctttcaa	ggaaaaatcc	540
ccaccatctt	tcgagatccc	ctgtaactta	ttggcaactg	aaagaatgaa	aaggaggaaa	600
atacaaaata	tactagaact	gaaaaaaaa	agtataaata	gagacgatat	atgccaatac	660
ttcacaatgt	tcgaatccat	tcttcatttg	cagctattgt	aaaataataa	aacatcaaga	720
acaaacaagc	tcaacttgtc	ttttctaaga	acaaagaata	aacacaaaaa	caaaaagttt	780
ttttaatttt	aatcaaaaa					799
<210> 3 <211> 798 <212> DNA						

5

10

<400> 3

<213> Saccharomyces cerevisiae

ccattctctg	ctgctttgtt	gcatcgtatc	atcgcccgtt	tcagccagtc	ccgcataccc	60
cctttgcaac	gttaacgtta	ccgctagcgt	ttaccatctc	cacgctaaaa	ggaaaacgaa	120
gattaagata	aagttgggta	aaatccgggg	taagaggcaa	gggggtagag	aaaaaaaac	180
cggagtcatt	atatacgata	ccgtccaggg	taagacagtg	atttctagct	tccacttttt	240
tcaatttctt	tttttcgttc	caaatggcgt	ccacccgtac	atccggaatc	tgacggcaca	300
agagccgatt	agtggaagcc	acggttacgt	gattgcggtt	ttttttcct	acgtataacg	360
ctatgacggt	agttgaatgt	taaaaacgaa	aacagagata	ttgaattgac	tcgtaggaac	420
aatttcgggc	ccctgcgtgt	tcttctgagg	ttcatctttt	acatttgctt	ctgctggata	480
attttcagag	gcaacaagga	aaaattagat	ggcaaaaagt	cgtctttcaa	ggaaaaatcc	540
ccaccatcct	tcgagatccc	ctgtaactta	ttggcaactg	aaagaatgaa	aaggaggaaa	600
atacaaaata	tactagaact	gaaaaaaaa	gtataaatag	agacgatata	tgccaataat	660
tcacaatgtt	cgaatccatt	cttcatttgc	agctattgta	aaataataaa	acatcaagaa	720
caaacaagct	caacttgtct	tttctaagaa	caaagaataa	acacaaaaac	aaaaagtttt	780
tttaatttta	atcaaaaa					798
<210> 4 <211> 800 <212> DNA <213> Saccha	aromyces cere	visiae				
<400> 4	ctgctttgtt	gast agt st a	at aggaggtt	taaaaaaata	aaaaataaaa	60
_					_	120
	gttaacgtta					
	aagttgggta					180
	atatacgata					240
	tttttcgttc					300
agagccgatt	agtggaagcc	acggttacgt	gattgcggtt	tttttttcct	acgtataacg	360
ctatgacggt	agttgaatgt	taaaaacgaa	aacagagata	ttgaattgac	tcgtaggaac	420
aatttcgggc	ccctgcgtgt	tcttctgagg	ttcatctttt	acatttgctt	ctgctggata	480
attttcagag	gcaaaaagga	aaaattagat	ggcaaaaagt	cgtctttcaa	ggaaaaatcc	540
ccaccatctt	tcgagatccc	ctgtaactta	ttggcaactg	aaagaatgaa	aaggaggaaa	600
atacaaaata	tactagaact	gaaaaaaaa	aagtataaat	agagacgata	tatgccaata	660
cttcacaatg	ttcaaatcca	ttcttcgttt	gcagctattg	taaaataata	aaacatcaag	720
aacaaacaag	ctcaacttgt	cttttctaag	aacaaagaat	aaacacaaaa	acaaaaagtt	780
tttttaattt	taatcaaaaa					800
<210> 5 <211> 799 <212> DNA <213> Saccha	aromyces cere	visiae				

5

10

<400> 5

ccattctctg	ctgctttgtt	gcatcgtatc	atcgcccgtt	tcagccagtc	ccgcataccc	60
cctttgcaac	gttaacgtta	ccgctagcgt	ttaccatctc	cacgctaaaa	ggaaaacgaa	120
gattaagata	aagttgggta	aaatccgggg	taagaggcaa	gggggtagag	aaaaaaacc	180
ggagtcatta	tatacgatac	cgtccagggt	aagacagtga	tttctagctt	ccacttttt	240
caatttcttt	ttttcgttcc	aaatggcgtc	cacccgtaca	tccggaatct	gacggcacaa	300
gagccgatta	gtggaagcca	gggttacgtg	attgcggttt	ttttttccta	cgtataacgc	360
tatgacggta	gttgaatgtt	aaaaacgaaa	acagagatat	tgaattgact	cgtaggaaca	420
atttcgggtt	cctgcgtgtt	cttctgaggt	tcatctttta	catttgcttc	tgctggataa	480
ttttcagagg	caaaaaggaa	aaattagatg	gcaaaaagtc	gtctttcaag	gaaaaatccc	540
caccatcttt	cgagatcccc	tgtaacttat	tggcaactga	aagaatgaaa	aggaggaaaa	600
tacaaaatat	actagaactg	aaaaaaaaa	agtataaata	gagacgatat	atgccaatac	660
ttcacaatgt	tcgaatctat	tcttcatttg	cagctattgt	aaaataataa	aacatcaaga	720
acaaacaagc	tcaacttgtc	ttttctaaga	acaaagaata	aacacaaaaa	caaaaagttt	780
ttttaatttt	aatcaaaaa					799
<210> 6 <211> 799 <212> DNA <213> Saccha	aromyces cere	visiae				
<400>6 ccattctctg	ctgctttgtt	gcatcgtatc	atcgcccgtt	tcagccagtc	ccgcataccc	60
cctttgcaac	gttaacgtta	ccgctagcgt	ttaccatctc	cacgctaaaa	ggaaaacgaa	120
gattaagata	aagttgggta	aaatccgggg	taagaggcaa	gggggtagag	aaaaaaaac	180
aggagtcatt	atatacgata	ccgttcaggg	taagacagtg	atttctagct	tccacttttt	240
tcaatttctt	tttttcgttc	caaatggcgt	ccacccgtac	atccggaatc	tgacggcaca	300
agagccgatt	agtggaagcc	agggttacgt	gattgcggtt	ttttttcct	acgtataacg	360
ctatgacggt	agttgaatgt	taaaaacgaa	aacagagata	ttgaattgac	tcgtaggaac	420
aatttcgggc	ccctgcgtgt	tcttctgagg	ttcatctttt	acatttgctt	ctgctggata	480
attttcagag	gcaacaagga	aaaattagat	ggcaaaaagt	cgtctttcaa	ggaaaaatcc	540
ccaccatcct	tcgagatccc	ctgtaactta	ttggcaactg	aaagaatgaa	aaggaggaaa	600
atacaaaata	tactagaact	gaaaaaaaa	agtataaata	gagacgatat	atgccaatac	660
ttcacaatgt	tcgaatccat	tcttcatttg	cagctattgt	aaaataataa	aacatcaaga	720
acaaacaagc	tcaacttgtc	ttttctaaga	acaaagaata	aacacaaaaa	caaaaagttt	780
ttttaatttt	aatcaaaaa					799
<210> 7 <211> 799 <212> DNA <213> Saccha	aromyces cere	visiae				

5

10

<400> 7

	ccattctctg	ctgctttgtt	gcatcgtatc	atcgcccgtt	tcagccagtc	ccgcataccc	60
	cctttgcaac	gttaacgtta	ccgctagcgt	ttaccatctc	cacgctaaaa	ggaaaacgaa	120
	gattaagata	aagttgggta	aaatccgggg	taagaggcaa	gggggtagag	aaaaaaaac	180
	cggagacatt	atatacgata	ccgtccaggg	taagacagtg	atttctagct	tccacttttt	240
	tcaatttctt	tttttcgttc	caaatggcgt	ccacccgtac	atccggaatc	tgacggcaca	300
	agagccgatt	agtggaagcc	agggttacgt	gattgcggtt	ttttttcct	acgtataacg	360
	ctatgacggt	agttgaatgt	taaaaacgaa	aacagagata	ttgaattgac	tcgtaggaac	420
	aatttcgggt	tcctgcgtgt	tcttctgagg	ttcatctttt	acatttgctt	ctgctggata	480
	attttcagag	gcaacaagga	aaaattagat	ggcaaaaagt	cgtctttcaa	ggaaaaatcc	540
	ccaccatctt	tcgagatccc	ctgtaactta	ttggcaactg	aaagaatgaa	aaggaggaaa	600
	atacaaaata	tactagaact	gaaaaaaaaa	agtataaata	gagacgatat	atgccaatac	660
	ttcacaatgt	tcgaatccat	tcttcatttg	cagctattgt	aaaataataa	aacatcaaga	720
	acaaacaago	tcaacttgtc	: ttttctaaga	. acaaagaata	aacacaaaaa	caaaaagttt	780
	ttttaatttt	aatcaaaaa					799
5	<210> 8 <211> 409 <212> DNA <213> Saccha	aromyces cere	visiae				
	<400>8	ctgctttgtt	gcatcgtatc	atcgcccgtt	tcagccagtc	ccgcataccc	60
				ttaccatctc			120
				taagaggcaa			180
				taagacagtg			240
				ccacccgtac			300
				gattgcggtt			360
				aacagagata		<b>.</b>	409
10	<210> 9 <211> 391 <212> DNA	aromyces cere	_	<i>y y</i>	, ,		
	<400> 9 ctcgtaggaa	caatttcggg	cccctgcgtg	ttcttctgag	gttcatcttt	tacatttgct	60
				aaaaattaga			120
		_		cctgtaactt		_	180
				tgaaaaaaaa			240
			_	attcttcatt	_		300
	_			tcttttctaa		_	360
15		tttttaatt			J	<del> </del>	391
10	<210> 10 <211> 500						

<212> DNA <213> Saccha	aromyces cere	visiae				
<400> 10 tgtttgcaaa	aagaacaaaa	ctgaaaaaac	ccagacacgc	tcgacttcct	gtcttcctat	60
tgattgcagc	ttccaatttc	gtcacacaac	aaggtcctag	cgacggctca	caggttttgt	120
aacaagcaat	cgaaggttct	ggaatggcgg	gaaagggttt	agtaccacat	gctatgatgc	180
ccactgtgat	ctccagagca	aagttcgttc	gatcgtactg	ttactctctc	tctttcaaac	240
agaattgtcc	gaatcgtgtg	acaacaacag	cctgttctca	cacactcttt	tcttctaacc	300
aagggggtgg	tttagtttag	tagaacctcg	tgaaacttac	atttacatat	atataaactt	360
gcataaattg	gtcaatgcaa	gaaatacata	tttggtcttt	tctaattcgt	agtttttcaa	420
gttcttagat	gctttctttt	tctcttttt	acagatcatc	aaggaagtaa	ttatctactt	480
tttacaacaa	agacaagaaa					500
<210> 11 <211> 342 <212> PRT <213> Saccha	aromyces cere	visiae				
<400> 11						

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

Thr	Glu	Ile 195	Asn	Ile	Cys	Ser	Asp 200	Lys	Ser	Leu	Glu	Val 205	Thr	Glu	Gly
Ala	Leu 210	Ile	Pro	Thr	Gly	Lys 215	Ile	Ile	Lys	Arg	Asp 220	Ile	Ala	Thr	Phe
Gln 225	Ser	Ala	His	Pro	Thr 230	Thr	Leu	Gly	Ser	Lys 235	Ala	Pro	Val	Tyr	Asp 240
Phe	Cys	Phe	Ile	Val 245	Asp	Ala	Asn	Lys	<b>Asp</b> 250	Leu	Arg	Ser	Thr	<b>Asp</b> 255	Ser
Thr	Ser	Val	Asn 260	Lys	Leu	Val	Pro	Val 265	Phe	Lys	Ala	Tyr	His 270	Pro	Glu
Ser	Asn	Ile 275	Arg	Leu	Gln	Val	Ser 280	Thr	Thr	Glu	Pro	Thr 285	Val	His	Phe
Tyr	Thr 290	Gly	Asp	Ser	Leu	Gly 295	Gly	Lys	Phe	Val	Pro 300	Arg	Ser	Gly	Phe
Ala 305	Val	Glu	Gln	Gly	Arg 310	Tyr	Ile	Asp	Ala	Ile 315	Asn	Arg	Ser	Glu	Trp 320
Arg	Asn	Cys	Val	Leu 325	Leu	Lys	Arg	Gly	Glu 330	Val	Tyr	Thr	Ser	Lys 335	Thr
Gln	Tyr	Cys	Phe 340	Lys	Asn										
<212	> 12 > 359 > PR > Sad	Т	omyc	es ce	revisi	ae									
<400 Met 1	)> 12 Gly	Ser	Lys	Asn 5	Thr	Leu	Leu	Val	Phe 10	His	Leu	Lys	Gly	Val 15	Lys
Thr	Asp	Leu	Ala 20	Gly	Ala	Val	Asn	Asp 25	Tyr	Glu	Asn	Arg	Phe 30	Ile	Thr
Ile	Gly	Ala 35	Gly	Ser	Lys	Phe	Glu 40	Ala	Thr	Ile	Ala	Asn 45	Leu	Gly	Ala
Thr	T.011	Va 1	Aen	T.011	T.ve	Va l	Δen	G1 v	Gl n	Sar	Wa 1	Val	T.011	G1 v	Тиг

Ser 65	Arg	Ala	Glu	Asp	Tyr 70	Asn	Ser	Asp	Gly	Gly 75	Asn	Tyr	Ile	Gly	Ala 80
Thr	Val	Gly	Arg	Phe 85	Ala	Asn	Arg	Ile	Lys 90	Glu	Gly	Leu	Phe	Thr 95	Leu
Gln	Asp	Gly	Thr 100	His	Lys	Leu	Thr	Val 105	Asp	Asn	Cys	Asp	Asn 110	Thr	Asn
His	Ser	Ser 115	Ile	Ser	Ser	Phe	His 120	Val	Lys	Lys	Phe	Leu 125	Gly	Pro	Leu
Ile	Glu 130	Asn	Pro	Ser	Asp	Glu 135	Ile	Tyr	Thr	Ala	Glu 140	Phe	Leu	Leu	Leu
Asp 145	Asp	His	Ser	Ile	Pro 150	Asn	Glu	Phe	Pro	Gly 155	Asp	Leu	Glu	Val	Ile 160
Val	Lys	Phe	Thr	Leu 165	Asn	Ile	Ala	Glu	Met 170	Ser	Leu	Lys	Phe	Ser 175	Tyr
Gln	Ala	Gln	Leu 180	Ile	Asn	Gly	Glu	Ala 185	Thr	Pro	Ile	Asn	Met 190	Thr	Ser
His	Thr	Tyr 195	Phe	Asn	Leu	Asn	<b>Lys</b> 200	Phe	His	Asn	Glu	Gln 205	Ser	Ile	Ser
Gly	Thr 210	Glu	Val	Arg	Val	Cys 215	Ser	Thr	Lys	Ser	Leu 220	Glu	Val	Ser	Glu
Gly 225	Ala	Leu	Ile	Pro	Thr 230	Gly	Lys	Val	Ile	Asp 235	Arg	Asp	Val	Ala	Thr 240
Phe	Asp	Ser	Ala	Gly 245	Pro	Thr	Thr	Leu	Gly 250	Gly	Asp	Gly	Pro	Thr 255	Tyr
Asp	Tyr	Cys	Phe 260	Ile	Ser	Asp	Glu	Asn 265	Lys	Gly	Leu	Lys	Ser 270	Pro	Asp
Ser	Arg	Ser 275	Gln	Asn	Glu	Leu	Arg 280	Pro	Val	Leu	Lys	Ala 285	Tyr	His	Pro
Glu	Ser 290	Lys	Ile	Thr	Leu	Glu 295	Val	Ser	Thr	Thr	Glu 300	Pro	Ser	Phe	Val
Leu 305	Tyr	Ser	Gly	Asp	Asn 310	Leu	Phe	Gly	Lys	Phe 315	Ile	Pro	Arg	Gln	Gly 320
Phe	Cys	Val	Glu	Gln 325	_	Arg	Туг	: Ile	33		a Il	e As	n Ar	g As 33	sp Asp 85
Trp	Lys	Asp	Cys 340		Leu	Leu	Lys	345	-	y As	p Va	1 Ту	r Th		er Glu

Thr Gln Tyr Arg Phe Glu Asn 355

<212	> 341 > PR	Т			mas das										
<213	> Sad	cnar	omyc	es ce	revis	iae									
<400 Met 1		Asn	Asn	Lys 5	Ala	Gly	Gly	Glu	Tyr 10	Glu	Val	Ile	Thr	Ile 15	Gly
Asp	Ala	Lys	Lys 20	Leu	Gln	Ala	Thr	Ile 25	Ser	Glu	Leu	Gly	Ala 30	Thr	Leu
Leu	Asp	Leu 35	Lys	Val	Asn	Asn	Glu 40	Ser	Ile	Val	Leu	Gly 45	Tyr	Pro	Asp
Ile	His 50	Gly	Tyr	Ile	Ser	Asp 55	Gly	Tyr	Asn	Tyr	Ile 60	Gly	Ala	Thr	Val
Gly 65	Arg	Tyr	Ala	Asn	Arg 70	Ile	Tyr	Lys	Gly	Met 75	Phe	Ser	Met	Glu	Asp 80
Gly	Pro	His	Gln	Leu 85	Thr	Val	Asn	Asn	Cys 90	Gly	Asn	Thr	Asn	His 95	Ser
Ser	Ile	Ser	Ser 100	Phe	His	Leu	Lys	Lys 105	Tyr	Lys	Ala	Ser	Lys 110	Val	Gln
Asn	Pro	Leu 115	Asp	Asp	Leu	Tyr	Ile 120	Val	Glu	Phe	Thr	Leu 125	Leu	Asp	Asp
Arg	Thr 130	Leu	Pro	Asn	Glu	Phe 135	Pro	Gly	Asp	Leu	Ala 140	Val	Asn	Leu	Lys
Tyr 145	Thr	Leu	Asn	Val	<b>A</b> la 150	Asp	Met	Thr	Leu	Asp 155	Leu	Glu	Tyr	Glu	Ala 160
Lys	Leu	Val	Ser	Gly 165	Glu	Ala	Thr	Pro	Ile 170	Asn	Met	Thr	Asn	His 175	Thr

			180					185					190		
Glu	Val	Arg 195	Leu	Суѕ	Ser	Asp	Lys 200	Ser	Leu	Glu	Val	Ser 205	Glu	Gly	Ala
Leu	Ile 210	Pro	Thr	Gly	Lys	Ile 215	Val	Gln	Arg	Lys	Ile 220	Ala	Thr	Phe	Asp
Ser 225	Ser	Lys	Pro	Thr	Ile 230	Leu	Gln	Asp	Asp	Gly 235	Pro	Ile	Tyr	Asp	Tyr 240
Ala	Phe	Ile	Val	Asp 245	Glu	Asn	Lys	Asn	Leu 250	Lys	Thr	Thr	Asp	Ser 255	Val
Ser	Val	Asn	<b>Lys</b> 260	Leu	Val	Pro	Ala	Phe 265	Lys	Ala	Tyr	His	Pro 270	Ala	Ser
Arg	Leu	Ser 275	Leu	Glu	Val	Ser	Thr 280	Thr	Glu	Pro	Thr	Val 285	Leu	Phe	Tyr
Thr	Gly 290	Asp	Asn	Leu	Cys	Asp 295	Gly	Phe	Thr	Pro	<b>Arg</b> 300	Ser	Gly	Phe	Ala
<b>Val</b> 305	Glu	Gln	Gly	Arg	Tyr 310	Val	Asp	Ala	Ile	Asn 315	Arg	Asp	Gly	Trp	Arg 320
Asp	Cys	Val	Leu	Leu 325	Arg	Arg	Gly	Glu	Val 330	Tyr	Thr	Ser	Lys	Thr 335	Arg
Tyr	Arg	Phe	Ala 340	Val											
	> 360 > PR	T .	omyc	es ce	erevisi	iae									
<400 Met 1	> 14 Ser	Asn	Asp	Gly 5	Gln	Gln	Lys	Lys	Leu 10	Ala	Thr	Ile	Asp	Asn 15	Lys
Leu	Glu	Met	Thr 20	Asn	Ser	Asn	Thr	Glu 25	Asn	Lys	Tyr	Lys	Val 30	Ile	Thr
Ile	Gly	Asp 35	Glu	Lys	Arg	Phe	Gln 40	Ala	Thr	Ile	Ala	Pro 45	Leu	Gly	Ala

5

Tyr Phe Asn Leu Asn Lys Thr Met Asp Lys Lys Ser Ile Ser Gly Thr

Thr	Leu 50	Val	Asp	Leu	Lys	Val 55	Asn	Asn	Gln	Ser	Val 60	Val	Gln	Gly	Tyr
Ser 65	Asn	Val	Gln	Asp	Tyr 70	Leu	Thr	Asp	Gly	Asn 75	Met	Met	Gly	Ala	Thr 80
Val	Gly	Arg	Tyr	Ala 85	Asn	Arg	Ile	Ala	Lys 90	Gly	Val	Phe	Ser	Leu 95	Glu
Asp	Gly	Pro	His 100	Lys	Leu	Thr	Val	Asn 105	Asn	Cys	Gly	Asn	Thr 110	Asn	His
Ser	Ser	Ile 115	Ser	Ser	Leu	Asn	Leu 120	Lys	Gln	Tyr	Arg	Ala 125	Ser	Pro	Val
Glu	Asn 130	Pro	Ser	Lys	Asp	Val 135	Phe	Val	Val	Glu	Phe 140	Lys	Leu	Leu	Asp
Asp 145	His	Thr	Gln	Pro	Asn 150	Pro	Asn	Glu	Phe	Pro 155	Gly	Asp	Leu	Glu	Val 160
Thr	Val	Lys	Tyr	Thr 165	Leu	Asn	Val	Ala	Glu 170	Met	Thr	Leu	Gly	Met 175	Lys
Tyr	Gln	Ala	Gln 180	Leu	Val	Arg	Gly	Asp 185	Ala	Thr	Pro	Ile	Asn 190	Met	Thr
Asn	His	Ser 195	Tyr	Phe	Asn	Leu	<b>As</b> n 200	Lys	Thr	Lys	Asn	Glu 205	Lys	Ser	Ile
Ser	Gly 210	Thr	Glu	Val	Lys	Val 215	Cys	Ser	Asn	Lys	Ser 220	Leu	Glu	Val	Thr
Glu 225	Gly	Ala	Leu	Leu	Pro 230	Thr	Glu	Lys	Ile	Ile 235	Glu	Arg	Lys	Ile	Ala 240
Thr	Phe	Asp	Ser	Ala 245	Lys	Pro	Thr	Val	Leu 250	His	Asp	Asp	Ala	Pro 255	Val
Phe	Asp	Cys	Thr 260	Phe	Ile	Ile	Asp	Ala 265	Asn	Lys	Asp	Leu	His 270	Thr	Thr
Asp	Ser	Val 275	Ser	Val	Asn	Lys	Leu 280	Val	Pro	Val	Phe	<b>Lys</b> 285	Ala	Tyr	His
Pro	Glu	Ser	Arg	Ile	Thr	Phe	Glu	Val	Ser	Thr	Thr	Glu	Pro	Thr	Val

	290					295					300				
His 305	Leu	Tyr	Thr	Gly	Asp 310	Asn	Leu	Cys	Gly	Lys 315	Phe	Thr	Pro	Arg	Ser 320
Gly	Phe	Ala	Val	Gln 325	Gln	Gly	Arg	Tyr	<b>Val</b> 330	Asp	Ala	Ile	Asn	His 335	Asp
Lys	Trp	Arg	<b>Asp</b> 340	Cys	Val	Leu	Leu	Lys 345	Arg	Gly	Glu	Val	<b>Tyr</b> 350	Thr	Ser
Glu	Thr	Gln 355	Tyr	Arg	Phe	Gly	Ile 360								
<212	> 342 > PR	T	omyc	es ce	erevisi	iae									
<400 Met 1		Asn	Ser	Asn 5	Gly	Asp	Asn	Lys	Tyr 10	Gly	Val	Ile	Thr	Ile 15	Gly
Asp	Glu	Lys	Lys 20	Phe	Gln	Ala	Thr	Ile 25	Ala	Pro	Leu	Gly	Ala 30	Thr	Leu
Val	Asp	Leu 35	Lys	Val	Asn	Gly	Gln 40	Ser	Val	Val	Gln	Gly 45	Tyr	Ser	Asr
Val	Gln 50	Asp	Tyr	Leu	Thr	Asp 55	Gly	Asn	Met	Met	Gly 60	Ala	Thr	Val	Gly
Arg 65	Tyr	Ala	Asn	Arg	Ile 70	Ala	Lys	Gly	Val	Phe 75	Ser	Leu	Asp	Asp	Gly 80
Pro	His	Lys	Leu	Thr 85	Val	Asn	Asn	Cys	Gly 90	Asn	Thr	Asn	His	Ser 95	Ser
Ile	Ser	Ser	Leu 100	Asn	Leu	Lys	Gln	Tyr 105	Lys	Ala	Ser	Pro	Val 110	Glu	Asr
Pro	Ser	Lys 115	Gly	Val	Tyr	Val	Val 120	Glu	Phe	Lys	Leu	Leu 125	Asp	Asp	His
Thr	Gln 130	Pro	Asn	Pro	Asn	Glu 135	Phe	Pro	Gly	Asp	Leu 140	Glu	Val	Thr	Val
Lvs	Tvr	Thr	Leu	Asn	Val	Ala	Glu	Met	Thr	Leu	Asp	Met	Glu	Tyr	Glr

145					150					155					160
Ala	Gln	Leu	Val	Arg 165	Gly	Asp	Ala	Thr	Pro 170	Ile	Asn	Met	Thr	Asn 175	His
Ser	Tyr	Phe	Asn 180	Leu	Asn	Lys	Val	Lys 185	Ser	Glu	Lys	Ser	Ile 190	Arg	Gly
Thr	Glu	<b>Val</b> 195	Lys	Val	Cys	Ser	Asn 200	Lys	Ser	Leu	Glu	<b>Val</b> 205	Thr	Glu	Gly
Ala	Leu 210	Leu	Pro	Thr	Gly	Lys 215	Ile	Ile	Glu	Arg	Asn 220	Ile	Ala	Thr	Phe
Asp 225	Ser	Thr	Lys	Pro	Thr 230	Val	Leu	His	Glu	<b>Asp</b> 235	Thr	Pro	Val	Phe	Asp 240
Cys	Thr	Phe	Ile	Ile 245	Asp	Ala	Asn	Lys	<b>Asp</b> 250	Leu	Lys	Thr	Thr	<b>Asp</b> 255	Ser
Val	Ser	Val	Asn 260	Lys	Leu	Val	Pro	Val 265	Phe	Lys	Ala	Tyr	His 270	Pro	Glu
Ser	His	Ile 275	Lys	Phe	Glu	Val	Ser 280	Thr	Thr	Glu	Pro	Thr 285	Val	His	Leu
Tyr	Thr 290	Gly	Asp	Asn	Leu	Cys 295	Gly	Lys	Phe	Val	Pro 300	Arg	Ser	Gly	Phe
Ala 305	Val	Gln	Gln	Gly	<b>A</b> rg 310	Tyr	Val	Asp	Ala	Ile 315	Asn	Arg	Asp	Glu	Trp 320
Arg	Gly	Cys	Val	Leu 325	Leu	Lys	Arg	Gly	Glu 330	Val	Tyr	Thr	Ser	<b>Lys</b> 335	Thr
Gln	Tyr	Lys	Phe 340	Asp	Ile										
<212	> 334 > PR	Т	ccus I	actis											
<400 <b>Me</b> t 1		Phe	Thr	Ile 5	Ser	Lys	Glu	Ser	Leu 10	Pro	Phe	Arg	Ala	Asp 15	Lys
Ser	Ile	Ser	Gln	Ile	Thr	Leu	Ser	Asn	Glu	Arg	Leu	Thr	Ile	Val	Val

			20					25					30		
His	Asp	Tyr 35	Gly	Ala	Arg	Ala	His 40	Gln	Leu	Leu	Thr	Pro 45	Asp	Lys	Asn
Gly	Thr 50	Phe	Glu	Asn	Ile	Leu 55	Leu	Ser	Lys	Asn	Asp 60	Ser	Glu	Thr	Tyr
Ala 65	Asn	Asp	Gly	Gly	Tyr 70	Tyr	Gly	Val	Ile	<b>Cys</b> 75	Gly	Pro	Val	Ala	Gly 80
Arg	Ile	Ser	Gly	Ala 85	Thr	Tyr	Asp	Ser	Val 90	Ser	Leu	Glu	Ala	Asn 95	Glu
Gly	Lys	Asn	Asn 100	Leu	His	Ser	Gly	Ser 105	His	Gly	Trp	Glu	Arg 110	Gln	Phe
Trp	Ser	Tyr 115	Glu	Thr	Phe	Glu	Thr 120	Ala	Ser	Ser	Leu	Gly 125	Ile	Lys	Leu
Ser	Leu 130	Arg	Asp	Glu	Glu	Ser 135	Gly	Phe	Pro	Gly	Gln 140	Ile	Gln	Ala	Glu
Val 145	Thr	Tyr	Lys	Leu	Thr 150	Asp	Asn	Lys	Leu	Glu 155	Val	Thr	Ile	Ser	Gly 160
Leu	Ser	Val	Thr	Asp 165	Thr	Val	Phe	Asn	Pro 170	Ala	Trp	His	Pro	Tyr 175	Phe
Asn	Leu	Ser	Ala 180	Glu	Leu	Ser	Thr	Thr 185	His	Glu	His	Phe	Ile 190	Gln	Ala
Asn	Val	Asp 195	Phe	Leu	Val	Glu	Thr 200	Asn	Gln	Glu	Asn	Ile 205	Pro	Thr	Gly
Arg	Leu 210	Leu	Thr	Val	Asp	Asp 215	Ser	Ser	Tyr	Ser	Ile 220	Lys	Glu	Ser	Val
Ser 225	Ile	Lys	Lys	Leu	Leu 230	Lys	Asp	Asn	Pro	Glu 235	Gly	Leu	Asp	Asp	Cys 240
Phe	Val	Phe	Asn	Pro 245	Lys	Gly	Asp	Lys	Ser 250	Leu	Met	Leu	Tyr	Asp 255	Pro
Leu	Ser	Gly	Arg 260	Lys	Leu	Val	Ala	Gln 265	Thr	Asp	Arg	Gln	Ala 270	Val	Val

Ile	. Tyr	Thr 275	Ala	Thr	Asn	Pro	Glu 280	Ile	Glu	Ser	Met	Ile 285	Asn	Gly	Arg
Pro	Met 290	Ser	Lys	Asn	Arg	Gly 295	Ile	Ala	Ile	Glu	Phe 300	Gln	Glu	Ile	Pro
Asp 305	Leu	Val	His	His	Pro 310	Glu	Trp	Gly	Thr	Ile 315	Glu	Leu	Lys	Ala	Gly 320
Glr	Lys	Lys	Thr	Phe 325	Ile	Thr	Glu	Tyr	Leu 330	Phe	Thr	Thr	Asn		
<21 <21	0> 17 1> 442 2> PR 3> Eu	Т	rium :	sabur	reum										
	0> 17	Glu	Pho	Pho	Pro	Gl v	Tlo	Sor	Pro	<b>V</b> al	Twe	Pho	Gl 11	G1 v	Ara
1	. шуѕ	Giu	rne	5	PIO	СТУ	116	ser	10	Vai	цуѕ	FIIG	GIU	15	ALG
Asp	Ser	Lys	Asn 20	Pro	Leu	Ser	Phe	Lys 25	Tyr	Tyr	Asp	Ala	Lys 30	Arg	Val
Ile	Met	Gly 35	Lys	Thr	Met	Glu	Glu 40	His	Leu	Ser	Phe	Ala 45	Met	Ala	Trp
Trp	His 50	Asn	Leu	Суз	Ala	Cys 55	Gly	Val	Asp	Met	Phe 60	Gly	Gln	Gly	Thr
Va] 65	. Asp	Lys	Ser	Phe	Gly 70	Glu	Ser	Ser	Gly	Thr 75	Met	Glu	His	Ala	Arg 80
Ala	. Lys	Val	Asp	<b>Ala</b> 85	Gly	Ile	Glu	Phe	Met 90	Lys	Lys	Leu	Gly	Ile 95	Lys
Туг	Tyr	Cys	Phe 100	His	Asp	Thr	Asp	Ile 105	Val	Pro	Glu	Asp	Gln 110	Glu	Asp
Il€	Asn	Val 115	Thr	Asn	Ala	Arg	Leu 120	Asp	Glu	Ile	Thr	Asp 125	Tyr	Ile	Leu
Glu	Lys 130	Thr	Lys	Asp	Thr	Asp 135	Ile	Lys	Cys	Leu	Trp 140	Thr	Thr	Cys	Asn
Met	Phe	Ser	Asn	Pro	Arg 150	Phe	Met	Asn	Gly	Ala 155	Gly	Ser	Ser	Asn	Ser 160

Ala	Asp	Val	Phe	Cys 165	Phe	Ala	Ala	Ala	Gln 170	Ala	Lys	Lys	Gly	Leu 175	Glu
Asn	Ala	Val	Lys 180	Leu	Gly	Ala	Lys	Gly 185	Phe	Val	Phe	Trp	Gly 190	Gly	Arg
Glu	Gly	Tyr 195	Glu	Thr	Leu	Leu	Asn 200	Thr	Asp	Met	Lys	Leu 205	Glu	Glu	Glu
Asn	11e 210	Ala	Thr	Leu	Phe	Thr 215	Met	Суѕ	Arg	Asp	Туг 220	Gly	Arg	Ser	Ile
Gly 225	Phe	Met	Gly	Asp	Phe 230	Tyr	Ile	Glu	Pro	Lys 235	Pro	Lys	Glu	Pro	Met 240
Lys	His	Gln	Tyr	Asp 245	Phe	Asp	Ala	Ala	Thr 250	Ala	Ile	Gly	Phe	<b>Leu</b> 255	Arg
Lys	Tyr	Gly	Leu 260	Asp	Lys	Asp	Phe	Lys 265	Leu	Asn	Ile	Glu	Ala 270	Asn	His
Ala	Thr	Leu 275	Ala	Gly	His	Thr	Phe 280	Gln	His	Glu	Leu	<b>Arg</b> 285	Val	Cys	Ala
Val	Asn 290	Gly	Met	Met	Gly	Ser 295	Val	Asp	Ala	Asn	Gln 300	Gly	Asp	Thr	Leu
Leu 305	Gly	Trp	Asp	Thr	Asp 310	Gln	Phe	Pro	Thr	Asn 315	Val	Tyr	Asp	Thr	Thr 320
Leu	Ala	Met	Tyr	Glu 325	Ile	Leu	Lys	Ala	Gly 330	Gly	Leu	Arg	Gly	Gly 335	Leu
Asn	Phe	Asp	Ser 340	Lys	Asn	Arg	Arg	Pro 345	Ser	Asn	Thr	Ala	Asp 350	Asp	Met
Phe	Tyr	Gly 355	Phe	Ile	Ala	Gly	Met 360	Asp	Thr	Phe	Ala	Leu 365	Gly	Leu	Ile
Lys	Ala 370	Ala	Glu	Ile	Ile	Glu 375	Asp	Gly	Arg	Ile	Asp 380	Asp	Phe	Val	Lys
Glu 385	Arg	Tyr	Ala	Ser	<b>Tyr</b> 390	Asn	Ser	Gly	Ile	Gly 395	Lys	Lys	Ile	Arg	Asn 400
Arg	Lys	Val	Thr	Leu 405	Ile	Glu	Cys	Ala	Glu 410	Tyr	Ala	Ala	Lys	Leu 415	Lys
Lys	Pro	Glu	Leu 420		Glu	ı Ser	Gly	42	_	n Gl	u Ty	r Le	eu Gl 43		er Val

Val Asn Asn Ile Leu Phe Gly Gly Ser Gly 435

<210> 18 <211> 437 <212> PRT

<213> Piromyces sp. E2

<400	> 18														
Met 1	Ala	Lys	Glu	Tyr 5	Phe	Pro	Gln	Ile	Gln 10	Lys	Ile	Lys	Phe	Glu 15	Gly
Lys	Asp	Ser	Lys 20	Asn	Pro	Leu	Ala	Phe 25	His	Tyr	Tyr	Asp	Ala 30	Glu	Lys
Glu	Val	Met 35	Gly	Lys	Lys	Met	Lys 40	Asp	Trp	Leu	Arg	Phe 45	Ala	Met	Ala
Trp	Trp 50	His	Thr	Leu	Cys	Ala 55	Glu	Gly	Ala	Asp	Gln 60	Phe	Gly	Gly	Gly
Thr 65	Lys	Ser	Phe	Pro	Trp 70	Asn	Glu	Gly	Thr	Asp 75	Ala	Ile	Glu	Ile	Ala 80
Lys	Gln	Lys	Val	Asp 85	Ala	Gly	Phe	Glu	Ile 90	Met	Gln	Lys	Leu	Gly 95	Ile
Pro	Tyr	Tyr	Cys 100	Phe	His	Asp	Val	Asp 105	Leu	Val	Ser	Glu	Gly 110	Asn	Ser
Ile	Glu	Glu 115	Tyr	Glu	Ser	Asn	Leu 120	Lys	Ala	Val	Val	Ala 125	Tyr	Leu	Lys
Glu	<b>Lys</b> 130	Gln	Lys	Glu	Thr	Gly 135	Ile	Lys	Leu	Leu	Trp 140	Ser	Thr	Ala	Asn
Val 145	Phe	Gly	His	Lys	Arg 150	Tyr	Met	Asn	Gly	Ala 155	Ser	Thr	Asn	Pro	Asp 160
Phe	Asp	Val	Val	Ala 165	Arg	Ala	Ile	Val	Gln 170	Ile	Lys	Asn	Ala	Ile 175	Asp
Ala	Gly	Ile	Glu 180	Leu	Gly	Ala	Glu	Asn 185	Tyr	Val	Phe	Trp	Gly 190	Gly	Arg

Glu	Gly	Tyr 195	Met	Ser	Leu	Leu	Asn 200	Thr	Asp	Gln	Lys	Arg 205	Glu	Lys	Glu
His	Met 210	Ala	Thr	Met	Leu	Thr 215	Met	Ala	Arg	Asp	Tyr 220	Ala	Arg	Ser	Lys
Gly 225	Phe	Lys	Gly	Thr	Phe 230	Leu	Ile	Glu	Pro	Lys 235	Pro	Met	Glu	Pro	Thr 240
Lys	His	Gln	Tyr	Asp 245	Val	Asp	Thr	Glu	Thr 250	Ala	Ile	Gly	Phe	Leu 255	Lys
Ala	His	Asn	Leu 260	Asp	Lys	Asp	Phe	Lys 265	Val	Asn	Ile	Glu	Val 270	Asn	His
Ala	Thr	<b>Leu</b> 275	Ala	Gly	His	Thr	Phe 280	Glu	His	Glu	Leu	Ala 285	Cys	Ala	Val
Asp	Ala 290	Gly	Met	Leu	Gly	Ser 295	Ile	Asp	Ala	Asn	Arg 300	Gly	Asp	Tyr	Gln
<b>Asr</b> 305	Gly	Trp	Asp	Thr	Asp 310	Gln	Phe	Pro	Ile	<b>Asp</b> 315	Gln	Tyr	Glu	Leu	Val 320
Glr	Ala	Trp	Met	Glu 325	Ile	Ile	Arg	Gly	Gly 330	Gly	Phe	Val	Thr	Gly 335	Gly
Thr	Asn	Phe	Asp 340	Ala	Lys	Thr	Arg	Arg 345	Asn	Ser	Thr	Asp	Leu 350	Glu	Asp
Ile	: Ile	Ile 355	Ala	His	Val	Ser	Gly 360	Met	Asp	Ala	Met	Ala 365	Arg	Ala	Leu
Glu	370	Ala	Ala	Lys	Leu	Leu 375	Gln	Glu	Ser	Pro	Tyr 380	Thr	Lys	Met	Lys
Lys 385	Glu	Arg	Tyr	Ala	Ser 390	Phe	Asp	Ser	Gly	Ile 395	Gly	Lys	Asp	Phe	Glu 400
Asp	Gly	Lys	Leu	Thr 405	Leu	Glu	Gln	Val	Tyr 410	Glu	Tyr	Gly	Lys	Lys 415	Asn
Gly	Glu	Pro	Lys 420	Gln	Thr	Ser	Gly	<b>Lys</b> 425	Gln	Glu	Leu	Tyr	Glu 430	Ala	Ile
Val	. Ala	Met 435	Tyr	Gln											
	0> 19 1> 43	7													
	12 43 2> PF														
	3> Or		nyces	sp. I	PC-2										

5

<400> 19

1		Thr	Lys	Glu	Tyr 5	Phe	Pro	Thr	Ile	Gly 10	Lys	Ile	Arg	Phe	Glu 15	Gly
I	ys	Asp	Ser	Lys 20	Asn	Pro	Met	Ala	Phe 25	His	Tyr	Tyr	Asp	Ala 30	Glu	Lys
G	lu	Val	Met 35	Gly	Lys	Lys	Met	Lys 40	Asp	Trp	Leu	Arg	Phe 45	Ala	Met	Ala
I	'rp	Trp 50	His	Thr	Leu	Cys	<b>Ala</b> 55	Asp	Gly	Ala	Asp	Gln 60	Phe	Gly	Val	Gly
	hr 55	Lys	Ser	Phe	Pro	Trp 70	Asn	Glu	Gly	Thr	Asp 75	Pro	Ile	Ala	Ile	Ala 80
I	ys	Gln	Lys	Val	Asp 85	Ala	Gly	Phe	Glu	Ile 90	Met	Thr	Lys	Leu	Gly 95	Ile
G	lu	His	Tyr	Cys 100	Phe	His	Asp	Val	Asp 105	Leu	Val	Ser	Glu	Gly 110	Asn	Ser
Ι	le	Glu	Glu 115	Tyr	Glu	Ser	Asn	Leu 120	Lys	Gln	Val	Val	Ala 125	Tyr	Leu	Lys
G	ln	Lys 130	Gln	Gln	Glu	Thr	Gly 135	Ile	Lys	Leu	Leu	Trp 140	Ser	Thr	Ala	Asn
1	.45					150					155			Asn		160
					165					170				Ala	175	
				180					185	-				Gly 190	_	-
		-	195					200		-		-	205	Glu	-	
H	lis	Met 210	Ala	Thr	Met	Leu	Thr 215	Met	Ala	Arg	Asp	Tyr 220	Ala	Arg	Ser	Lys

Gly 225	Phe	Lys	Gly	Thr	Phe 230	Leu	Ile	Glu	Pro	Lys 235	Pro	Met	Glu	Pro	Thr 240
Lys	His	Gln	Tyr	Asp 245	Val	Asp	Thr	Glu	Thr 250	Val	Ile	Gly	Phe	Leu 255	Arg
Ala	His	Asn	Leu 260	Asp	Lys	Asp	Phe	Lys 265	Val	Asn	Ile	Glu	Val 270	Asn	His
Ala	Thr	Leu 275	Ala	Gly	His	Thr	Phe 280	Glu	His	Glu	Leu	Ala 285	Cys	Ala	Val
Asp	Ala 290	Gly	Met	Leu	Gly	Ser 295	Ile	Asp	Ala	Asn	<b>A</b> rg 300	Gly	Asp	Tyr	Gln
Asn 305	Gly	Trp	Asp	Thr	Asp 310	Gln	Phe	Pro	Ile	Asp 315	Gln	Tyr	Glu	Leu	Val 320
Gln	Ala	Trp	Met	Glu 325	Ile	Ile	Arg	Gly	Gly 330	Gly	Phe	Val	Thr	Gly 335	Gly
Thr	Asn	Phe	Asp 340	Ala	Lys	Thr	Arg	Arg 345	Asn	Ser	Thr	Asp	Leu 350	Glu	Asp
Ile	Ile	Ile 355	Ala	His	Ile	Ser	Gly 360	Met	Asp	Ala	Met	Ala 365	Arg	Ala	Leu
Glu	<b>As</b> n 370	Ala	Ala	Lys	Leu	Leu 375	Gln	Glu	Ser	Pro	<b>Tyr</b> 380	Cys	Asn	Met	Lys
Lys 385	Glu	Arg	Tyr	Ala	Ser 390	Phe	Asp	Ser	Gly	Ile 395	Gly	Lys	Asp	Phe	Glu 400
Asp	Gly	Lys	Leu	Thr 405	Leu	Glu	Gln	Val	Tyr 410	Glu	Tyr	Gly	Lys	Lys 415	Asn
Gly	Glu	Pro	Lys 420	Val	Thr	Ser	Gly	Lys 425	Gln	Glu	Leu	Tyr	Glu 430	Ala	Ile
Val	Ala	Met 435	Tyr	Gln											
<212	> 438 > PR	Т	n phy	rtoferr	nenta	ans									

<400> 20

Met 1	Lys	Asn	Tyr	Phe 5	Pro	Asn	Val	Pro	Glu 10	Val	Lys	Tyr	Glu	Gly 15	Pro
Asn	Ser	Thr	Asn 20	Pro	Phe	Ala	Phe	Lys 25	Tyr	Tyr	Asp	Ala	Glu 30	Arg	Ile
Val	Ala	Gly 35	Lys	Thr	Met	Lys	Glu 40	His	Cys	Arg	Phe	Ala 45	Leu	Ser	Trp
Trp	His 50	Thr	Leu	Cys	Ala	Gly 55	Gly	Ala	Asp	Pro	Phe 60	Gly	Val	Thr	Thr
Met 65	Asp	Arg	Ser	Tyr	Gly 70	Asn	Ile	Thr	Asp	Pro 75	Met	Glu	Phe	Ala	Lys 80
Ala	Lys	Val	Asp	Ala 85	Gly	Phe	Glu	Leu	Met 90	Thr	Lys	Leu	Gly	Ile 95	Glu
Tyr	Phe	Суѕ	Phe 100	His	Asp	Ala	Asp	Ile 105	Ala	Pro	Glu	Gly	Glu 110	Asn	Phe
Glu	Glu	Ser 115	Lys	Lys	Asn	Leu	Phe 120	Val	Ile	Val	Asp	Tyr 125	Ile	Lys	Glu
Lys	Met 130	Asp	Gln	Thr	Gly	Ile 135	Lys	Leu	Leu	Trp	Gly 140	Thr	Ala	Asn	Asn
Phe 145	Gly	His	Pro	Arg	Phe 150	Met	His	Gly	Ala	Ser 155	Thr	Ser	Cys	Asn	<b>Ala</b> 160
Asp	Val	Phe	Ala	Tyr 165	Ala	Ala	Ala	Lys	Ile 170	Lys	Asn	Ala	Leu	<b>Asp</b> 175	Ala
Thr	Ile	Lys	Leu 180	Gly	Gly	Lys	Gly	Tyr 185	Val	Phe	Trp	Gly	Gly 190	Arg	Glu
Gly	Tyr	Glu 195	Thr	Leu	Leu	Asn	Thr 200	Asp	Leu	Gly	Leu	Glu 205	Leu	Asp	Asn
Met	Ala 210	Arg	Leu	Met	Lys	Met 215	Ala	Val	Glu	Tyr	Gly 220	Arg	Ala	Asn	Gly
Phe 225	Asp	Gly	Asp	Phe	<b>Tyr</b> 230	Ile	Glu	Pro	Lys	Pro 235	Lys	Glu	Pro	Thr	Lys 240
His	Gln	Tyr	Asp	Phe	Asp	Thr	Ala	Thr	Val	Leu	Gly	Phe	Leu	Arg	Lys

				245					250					255	
Tyr	Gly	Leu	Glu 260	Lys	Asp	Phe	Lys	Met 265	Asn	Ile	Glu	Ala	<b>Asn</b> 270	His	Ala
Thr	Leu	<b>Ala</b> 275	Gly	His	Thr	Phe	Glu 280	His	Glu	Leu	Ala	Leu 285	Ala	Arg	Val
Asn	Gly 290	Val	Phe	Gly	Ser	Val 295	Asp	Ala	Asn	Gln	<b>Gly</b> 300	Asp	Pro	Asn	Leu
Gly 305	Trp	Asp	Thr	Asp	Gln 310	Phe	Pro	Thr	Asp	Val 315	His	Ser	Ala	Thr	Leu 320
Ala	Met	Leu	Glu	Val 325	Leu	Lys	Ala	Gly	Gly 330	Phe	Thr	Asn	Gly	Gly 335	Leu
Asn	Phe	Asp	Ala 340	Lys	Val	Arg	Arg	Gly 345	Ser	Phe	Glu	Phe	<b>Asp</b> 350	Asp	Ile
Ala	Tyr	Gly 355	Tyr	Ile	Ala	Gly	Met 360	Asp	Thr	Phe	Ala	Leu 365	Gly	Leu	Ile
Lys	<b>A</b> la 370	Ala	Glu	Ile	Ile	Glu 375	Asp	Gly	Arg	Ile	Ala 380	Lys	Phe	Val	Glu
Asp 385	Arg	Tyr	Ala	Ser	Tyr 390	Lys	Thr	Gly	Ile	Gly 395	Lys	Ala	Ile	Val	Asp 400
Gly	Thr	Thr	Ser	Leu 405	Glu	Glu	Leu	Glu	Gln 410	Tyr	Val	Leu	Thr	His 415	Asn
Glu	Pro	Val	Met 420	Gln	Ser	Gly	Arg	Gln 425	Glu	Val	Leu	Glu	Ser 430	Ile	Val
Asn	Asn	Ile 435	Leu	Phe	Arg										
<212	> 438 > PR	Т	coccu	s flav	efacio	ens									
<400 <b>Me</b> t		Phe	Phe	Ser	Asn	Ile	Gly	Lys	Ile	Gln	Tyr	Gln	Gly	Pro	Lys
1				5					10					15	
Ser	Thr	Asp	Pro	Leu	Ser	Phe	Lys	Tyr	Tyr	Asn	Pro	Glu	Glu	Val	Ile

			20					25					30		
Asn	Gly	Lys 35	Thr	Met	Arg	Glu	His 40	Leu	Lys	Phe	Ala	Leu 45	Ser	Trp	Trp
His	Thr 50	Met	Gly	Gly	Asp	Gly 55	Thr	Asp	Met	Phe	Gly 60	Cys	Gly	Thr	Thr
Asp 65	Lys	Thr	Trp	Gly	Gln 70	Ser	Asp	Pro	Ala	<b>Ala</b> 75	Arg	Ala	Lys	Ala	Lys 80
Val	Asp	Ala	Ala	Phe 85	Glu	Ile	Met	Asp	Lys 90	Leu	Ser	Ile	Asp	Tyr 95	Tyr
Cys	Phe	His	Asp 100	Arg	Asp	Leu	Ser	Pro 105	Glu	Tyr	Gly	Ser	Leu 110	Lys	Ala
Thr	Asn	Asp 115	Gln	Leu	Asp	Ile	Val 120	Thr	Asp	Tyr	Ile	Lys 125	Glu	Lys	Gln
Gly	Asp 130	Lys	Phe	Lys	Cys	Leu 135	Trp	Gly	Thr	Ala	Lys 140	Cys	Phe	Asp	His
Pro 145	Arg	Phe	Met	His	Gly 150	Ala	Gly	Thr	Ser	Pro 155	Ser	Ala	Asp	Val	Phe 160
Ala	Phe	Ser	Ala	Ala 165	Gln	Ile	Lys	Lys	Ala 170	Leu	Glu	Ser	Thr	Val 175	Lys
Leu	Gly	Gly	Asn 180	Gly	Tyr	Val	Phe	Trp 185	Gly	Gly	Arg	Glu	Gly 190	Tyr	Glu
Thr	Leu	Leu 195	Asn	Thr	Asn	Met	Gly 200	Leu	Glu	Leu	Asp	Asn 205	Met	Ala	Arg
Leu	Met 210	Lys	Met	Ala	Val	Glu 215	Tyr	Gly	Arg	Ser	Ile 220	Gly	Phe	Lys	Gly
Asp 225	Phe	Tyr	Ile	Glu	Pro 230	Lys	Pro	Lys	Glu	Pro 235	Thr	Lys	His	Gln	Tyr 240
Asp	Phe	Asp	Thr	Ala 245	Thr	Val	Leu	Gly	Phe 250	Leu	Arg	Lys	Tyr	Gly 255	Leu
Asp	Lys	Asp	Phe 260	Lys	Met	Asn	Ile	Glu 265	Ala	Asn	His	Ala	Thr 270	Leu	Ala

Phe	Gly 290	Ser	Ile	Asp	Ala	<b>As</b> n 295	Gln	Gly	Asp	Val	<b>Leu</b> 300	Leu	Gly	Trp	Asp
Thr 305	Asp	Gln	Phe	Pro	Thr 310	Asn	Ile	Tyr	Asp	Thr 315	Thr	Met	Cys	Met	<b>Tyr</b> 320
Glu	Val	Ile	Lys	Ala 325	Gly	Gly	Phe	Thr	<b>Asn</b> 330	Gly	Gly	Leu	Asn	Phe 335	Asp
Ala	Lys	Ala	Arg 340	Arg	Gly	Ser	Phe	Thr 345	Pro	Glu	Asp	Ile	Phe 350	Tyr	Ser
Tyr	Ile	<b>Ala</b> 355	Gly	Met	Asp	Ala	Phe 360	Ala	Leu	Gly	Phe	Arg 365	Ala	Ala	Leu
Lys	Leu 370	Ile	Glu	Asp	Gly	Arg 375	Ile	Asp	Lys	Phe	<b>Val</b> 380	Ala	Asp	Arg	Tyr
Ala 385	Ser	Trp	Asn	Thr	Gly 390	Ile	Gly	Ala	Asp	Ile 395	Ile	Ala	Gly	Lys	Ala 400
Asp	Phe	Ala	Ser	Leu 405	Glu	Lys	Tyr	Ala	Leu 410	Glu	Lys	Gly	Glu	Val 415	Thr
Ala	Ser	Leu	Ser 420	Ser	Gly	Arg	Gln	Glu 425	Met	Leu	Glu	Ser	Ile 430	Val	Asn
Asn	Val	Leu 435	Phe	Ser	Leu										
	> 438 > PR	Т	des u	ıniforr	mis										
<400 Met 1		Thr	Lys	Glu 5	Tyr	Phe	Pro	Gly	Ile 10	Gly	Lys	Ile	Lys	Phe 15	Glu
Gly	Lys	Glu	Ser 20	Lys	Asn	Pro	Met	Ala 25	Phe	Arg	Tyr	Tyr	Asp 30	Ala	Asp
Lys	Val	Ile 35	Met	Gly	Lys	Lys	Met 40	Ser	Glu	Trp	Leu	Lys 45	Phe	Ala	Met

Ala	Trp 50	Trp	His	Thr	Leu	Cys 55	Ala	Glu	Gly	Gly	Asp 60	Gln	Phe	Gly	Gly
Gly 65	Thr	Lys	Lys	Phe	Pro 70	Trp	Asn	Gly	Glu	Ala 75	Asp	Lys	Val	Gln	Ala 80
Ala	Lys	Asn	Lys	Met 85	Asp	Ala	Gly	Phe	Glu 90	Phe	Met	Gln	Lys	Met 95	Gly
Ile	Glu	Tyr	Туг 100	Cys	Phe	His	Asp	Val 105	Asp	Leu	Cys	Glu	Glu 110	Ala	Glu
Thr	Ile	Glu 115	Glu	Tyr	Glu	Ala	Asn 120	Leu	Lys	Glu	Ile	Val 125	Ala	Tyr	Ala
Lys	Gln 130	Lys	Gln	Ala	Glu	Thr 135	Gly	Ile	Lys	Leu	Leu 140	Trp	Gly	Thr	Ala
Asn 145	Val	Phe	Gly	His	Ala 150	Arg	Tyr	Met	Asn	Gly 155	Ala	Ala	Thr	Asn	Pro 160
Asp	Phe	Asp	Val	Val 165	Ala	Arg	Ala	Ala	Ile 170	Gln	Ile	Lys	Asn	Ala 175	Ile
Asp	Ala	Thr	Ile 180	Glu	Leu	Gly	Gly	Ser 185	Asn	Tyr	Val	Phe	Trp 190	Gly	Gly
Arg	Glu	Gly 195	Tyr	Met	Ser	Leu	Leu 200	Asn	Thr	Asp	Gln	Lys 205	Arg	Glu	Lys
Glu	His 210	Leu	Ala	Gln	Met	Leu 215	Thr	Ile	Ala	Arg	Asp 220	Tyr	Ala	Arg	Ala
Arg 225	Gly	Phe	Lys	Gly	Thr 230	Phe	Leu	Ile	Glu	Pro 235	Lys	Pro	Met	Glu	Pro 240
Thr	Lys	His	Gln	Tyr 245	Asp	Val	Asp	Thr	Glu 250	Thr	Val	Ile	Gly	Phe 255	Leu
Lys	Ala	His	Asn 260	Leu	Asp	Lys	Asp	Phe 265	Lys	Val	Asn	Ile	Glu 270	Val	Asn
His	Ala	Thr 275	Leu	Ala	Gly	His	Thr 280	Phe	Glu	His	Glu	Leu 285	Ala	Val	Ala
Val	Asp 290	Asn	Gly	Met	Leu	Gly 295	Ser	Ile	Asp	Ala	Asn 300	Arg	Gly	Asp	Tyr

Gln As	sn Gl	y Trp	Asp	Thr 310	Asp	Gln	Phe	Pro	Ile 315	Asp	Asn	Phe	Glu	Leu 320
Thr G	ln Al	a Met	Met 325	Gln	Ile	Ile	Arg	Asn 330	Gly	Gly	Phe	Gly	Asn 335	Gly
Gly T	hr As	n Phe 340	Asp	Ala	Lys	Thr	Arg 345	Arg	Asn	Ser	Thr	<b>Asp</b> 350	Leu	Glu
Asp I	le Ph 35	ne Ile 55	Ala	His	Ile	Ala 360	Gly	Met	Asp	Val	Met 365	Ala	Arg	Ala
	lu Se 70	er Ala	Ala	Lys	Leu 375	Leu	Glu	Glu	Ser	Pro 380	Tyr	Lys	Lys	Met
Leu A: 385	la As	sp Arg	Tyr	Ala 390	Ser	Phe	Asp	Ser	Gly 395	Lys	Gly	Lys	Glu	Phe 400
Glu As	sp Gl	y Lys	Leu 405	Thr	Leu	Glu	Asp	Leu 410	Val	Ala	Tyr	Ala	Lys 415	Ala
Asn G	ly Gl	u Pro 420	Lys	Gln	Thr	Ser	Gly 425	Lys	Gln	Glu	Leu	Tyr 430	Glu	Ala
Ile Va	al As	sn Met 85	Tyr	Cys										
<210> 2 <211> 4 <212> 1 <213> 0	439 PRT	idium ce	ellulol	yticur	n									
<400> 2 Met Se	-	Val	Pho	con	C1**	Tlo	502	λan	T10	Tvva	Dho	Cl.,	C1**	con
1	er Gi	u vai	5	Ser	GIY	116	Ser	10	116	пур	FIIG	GIU	15	Ser
Gly Se	er As	sp Asn 20	Pro	Leu	Ala	Phe	Lys 25	_	Tyr	Asp	Pro	Lys 30	Ala	Val
Ile G	ly G1 35	y Lys	Thr	Met	Glu	Glu 40	His	Leu	Arg	Phe	Ala 45	Val	Ala	Tyr
Trp H:		r Phe	Ala	Ala	Pro 55	Gly	Ala	Asp	Met	Phe 60	Gly	Ala	Gly	Ser
Tyr Va 65	al Ar	g Pro	Trp	Asn 70	Thr	Met	Ser	Asp	Pro 75	Leu	Glu	Ile	Ala	Lys 80

Tyr	Lys	Val	Glu	<b>Ala</b> 85	Asn	Phe	Glu	Phe	Ile 90	Glu	Lys	Leu	Gly	Ala 95	Pro
Phe	Phe	Ala	Phe 100	His	Asp	Arg	Asp	Ile 105	Ala	Pro	Glu	Gly	Asp 110	Thr	Leu
Ala	Glu	Thr 115	Asn	Lys	Asn	Leu	Asp 120	Thr	Ile	Val	Ser	Val 125	Ile	Lys	Asp
Arg	Met 130	Lys	Ser	Ser	Pro	Val 135	Lys	Leu	Leu	Trp	Gly 140	Thr	Thr	Asn	Ala
Phe 145	Gly	Asn	Pro	Arg	Phe 150	Met	His	Gly	Ala	Ser 155	Thr	Ser	Pro	Asn	Ala 160
Asp	Ile	Phe	Ala	Tyr 165	Ala	Ala	Ala	Gln	Val 170	Lys	Lys	Ala	Met	Glu 175	Ile
Thr	Lys	Glu	Leu 180	Gly	Gly	Glu	Asn	Tyr 185	Val	Phe	Trp	Gly	Gly 190	Arg	Glu
Gly	Tyr	Glu 195	Thr	Leu	Leu	Asn	Thr 200	Asp	Met	Lys	Leu	Glu 205	Leu	Asp	Asn
Leu	Ala 210	Arg	Phe	Leu	Lys	Met 215	Ala	Val	Asp	Tyr	Ala 220	Lys	Glu	Ile	Gly
Phe 225	Asp	Gly	Gln	Phe	Leu 230	Ile	Glu	Pro	Lys	Pro 235	Lys	Glu	Pro	Thr	Lys 240
His	Gln	Tyr	Asp	Phe 245	Asp	Thr	Ala	Thr	Val 250	Ile	Gly	Phe	Leu	Lys 255	Thr
Tyr	Gly	Leu	Asp 260	Pro	Tyr	Phe	Lys	Met 265	Asn	Ile	Glu	Ala	Asn 270	His	Ala
Thr	Leu	Ala 275	Gly	His	Thr	Phe	Gln 280	His	Glu	Leu	Ala	Met 285	Cys	Arg	Ile
Asn	Asp 290	Met	Leu	Gly	Ser	Ile 295	Asp	Ala	Asn	Gln	Gly 300	Asp	Val	Met	Leu
Gly 305	Trp	Asp	Thr	Asp	Gln 310	Phe	Pro	Thr	Asn	<b>Leu</b> 315	Tyr	Asp	Ala	Thr	Leu 320
Ala	Met	Val	Glu	Val 325	Leu	Lys	Ala	Gly	Gly 330	Leu	Lys	Lys	Gly	Gly 335	Leu

Asn	Phe	Asp	Ser 340	Lys	Val	Arg	Arg	Gly 345	Ser	Phe	Glu	Pro	Ser 350	Asp	Le
Phe	Tyr	Gly 355	His	Ile	Ala	Gly	Met 360	Asp	Thr	Phe	Ala	Lys 365	Gly	Leu	Il
Ile	Ala 370	Asn	Lys	Ile	Val	Glu 375	Asp	Gly	Lys	Phe	<b>Asp</b> 380	Ala	Phe	Val	Al.
<b>Asp</b> 385	Arg	Tyr	Ser	Ser	Tyr 390	Thr	Asn	Gly	Ile	Gly 395	Lys	Asp	Ile	Val	G1 <sup>-</sup>
Gly	Lys	Val	Gly	Phe 405	Lys	Glu	Leu	Glu	Gln <b>4</b> 10	Tyr	Ala	Leu	Thr	Ala 415	Ly
Ile	Gln	Asn	Lys 420	Ser	Gly	Arg	Gln	Glu 425	Met	Leu	Glu	Ala	Leu 430	Leu	As
Gln	Tyr	Ile 435	Leu	Glu	Thr	Lys									
<212	> 444 > PR		oga r	naritir	ma										
			- 3												
<400 Met 1		Glu	Phe	Phe 5	Pro	Glu	Ile	Pro	Lys 10	Ile	Gln	Phe	Glu	Gly 15	Ly
Glu	Ser	Thr	Asn 20	Pro	Leu	Ala	Phe	Arg 25	Phe	Tyr	Asp	Pro	Asn 30	Glu	۷a
Ile	Asp	Gly 35	Lys	Pro	Leu	Lys	Asp 40	His	Leu	Lys	Phe	Ser 45	Val	Ala	Ph
Trp	His 50	Thr	Phe	Val	Asn	Glu 55	Gly	Arg	Asp	Pro	Phe 60	Gly	Asp	Pro	Th
Ala 65	Glu	Arg	Pro	Trp	Asn 70	Arg	Phe	Ser	Asp	Pro 75	Met	Asp	Lys	Ala	Ph
Ala	Arg	Val	Asp	Ala 85	Leu	Phe	Glu	Phe	Cys 90	Glu	Lys	Leu	Asn	Ile 95	G1

Tyr Phe Cys Phe His Asp Arg Asp Ile Ala Pro Glu Gly Lys Thr Leu 100 105 110

Arg	Glu	Thr 115	Asn	Lys	Ile	Leu	Asp 120	Lys	Val	Val	Glu	Arg 125	Ile	Lys	Glu
Arg	Met 130	Lys	Asp	Ser	Asn	Val 135	Lys	Leu	Leu	Trp	Gly 140	Thr	Ala	Asn	Leu
Phe 145	Ser	His	Pro	Arg	Tyr 150	Met	His	Gly	Ala	Ala 155	Thr	Thr	Cys	Ser	Ala 160
Asp	Val	Phe	Ala	Tyr 165	Ala	Ala	Ala	Gln	Val 170	Lys	Lys	Ala	Leu	Glu 175	Ile
Thr	Lys	Glu	Leu 180	Gly	Gly	Glu	Gly	Tyr 185	Val	Phe	Trp	Gly	Gly 190	Arg	Glu
Gly	Tyr	Glu 195	Thr	Leu	Leu	Asn	Thr 200	Asp	Leu	Gly	Leu	Glu 205	Leu	Glu	Asn
Leu	Ala 210	Arg	Phe	Leu	Arg	Met 215	Ala	Val	Glu	Tyr	Ala 220	Lys	Lys	Ile	Gly
Phe 225	Thr	Gly	Gln	Phe	Leu 230	Ile	Glu	Pro	Lys	Pro 235	Lys	Glu	Pro	Thr	Lys 240
His	Gln	Tyr	Asp	Phe 245	Asp	Val	Ala	Thr	Ala 250	Tyr	Ala	Phe	Leu	Lys 255	Asn
His	Gly	Leu	<b>Asp</b> 260	Glu	Tyr	Phe	Lys	Phe 265	Asn	Ile	Glu	Ala	<b>Asn</b> 270	His	Ala
Thr	Leu	Ala 275	Gly	His	Thr	Phe	Gln 280	His	Glu	Leu	Arg	Met 285	Ala	Arg	Ile
Leu	Gly 290	Lys	Leu	Gly	Ser	Ile 295	Asp	Ala	Asn	Gln	Gly 300	Asp	Leu	Leu	Leu
Gly 305	Trp	Asp	Thr	Asp	Gln 310	Phe	Pro	Thr	Asn	Ile 315	Tyr	Asp	Thr	Thr	Leu 320
Ala	Met	Tyr	Glu	Val 325	Ile	Lys	Ala	Gly	Gly 330	Phe	Thr	Lys	Gly	Gly 335	Leu
Asn	Phe	Asp	Ala 340	Lys	Val	Arg	Arg	Ala 345	Ser	Tyr	Lys	Val	Glu 350	Asp	Leu
Phe	Ile	Gly	His	Ile	Ala	Gly	Met	Asp	Thr	Phe	Ala	Leu	Gly	Phe	Lys

		355					360					365			
Ile	<b>Ala</b> 370	Tyr	Lys	Leu	Ala	<b>Lys</b> 375	Asp	Gly	Val	Phe	<b>Asp</b> 380	Lys	Phe	Ile	Glu
Glu 385	Lys	Tyr	Arg	Ser	Phe 390	Lys	Glu	Gly	Ile	Gly 395	Lys	Glu	Ile	Val	Glu 400
Gly	Lys	Thr	Asp	Phe 405	Glu	Lys	Leu	Glu	Glu <b>4</b> 10	Tyr	Ile	Ile	Asp	Lys 415	Glu
Asp	Ile	Glu	Leu 420	Pro	Ser	Gly	Lys	Gln 425	Glu	Tyr	Leu	Glu	Ser 430	Leu	Leu
Asn	Ser	Tyr 435	Ile	Val	Lys	Thr	Ile 440	Ala	Glu	Leu	Arg				
<212	> 25 > 441 > PR > Bad	Т	stear	other	moph	ilus									
<400 Met 1	> 25 Pro	Tyr	Phe	Asp 5	Asn	Ile	Ser	Thr	Ile 10	Ala	Tyr	Glu	Gly	Pro 15	Ala
Ser	Lys	Asn	Pro 20	Leu	Ala	Phe	Lys	Phe 25	Tyr	Asn	Pro	Glu	Glu 30	Lys	Val
Gly	Asp	Lys 35	Thr	Met	Glu	Glu	His 40	Leu	Arg	Phe	Ser	Val 45	Ala	Tyr	Trp
His	Thr 50	Phe	Thr	Gly	Asp	Gly 55	Ser	Asp	Pro	Phe	Gly 60	Ala	Gly	Asn	Met
Ile 65	Arg	Pro	Trp	Asn	Lys 70	Tyr	Ser	Gly	Met	<b>As</b> p 75	Leu	Ala	Lys	Ala	Arg 80
Val	Glu	Ala	Ala	Phe 85	Glu	Phe	Phe	Glu	Lys 90	Leu	Asn	Ile	Pro	Phe 95	Phe
Cys	Phe	His	Asp 100	Val	Asp	Ile	Ala	Pro 105	Glu	Gly	Glu	Thr	Leu 110	Lys	Glu
Thr	Tyr	Lys 115	Asn	Leu	Asp	Ile	Ile 120	Val	Asp	Met	Ile	Glu 125	Glu	Tyr	Met

Lys Thr Ser Lys Thr Lys Leu Leu Trp Asn Thr Ala Asn Leu Phe Thr

	130					135					140				
His 145	Pro	Arg	Phe	Val	His 150	Gly	Ala	Ala	Thr	Ser 155	Cys	Asn	Ala	Asp	Val 160
Phe	Ala	Tyr	Ala	Ala 165	Ala	Lys	Val	Lys	<b>Lys</b> 170	Gly	Leu	Glu	Ile	<b>Ala</b> 175	Lys
Arg	Leu	Gly	<b>Ala</b> 180	Glu	Asn	Tyr	Val	Phe 185	Trp	Gly	Gly	Arg	Glu 190	Gly	Tyr
Glu	Thr	Leu 195	Leu	Asn	Thr	Asp	Met 200	Lys	Leu	Glu	Leu	Asp 205	Asn	Leu	Ala
Arg	Phe 210	Leu	His	Met	Ala	Val 215	Asp	Tyr	Ala	Lys	Glu 220	Ile	Gly	Phe	Asp
Gly 225	Gln	Phe	Leu	Ile	Glu 230	Pro	Lys	Pro	Lys	Glu 235	Pro	Thr	Lys	His	Gln 240
Tyr	Asp	Phe	Asp	Val 245	Ala	Thr	Ala	Leu	Ala 250	Phe	Leu	Gln	Thr	<b>Tyr</b> 255	Gly
Leu	Lys	Asp	Tyr 260	Phe	Lys	Phe	Asn	Ile 265	Glu	Ala	Asn	His	Ala 270	Thr	Leu
Ala	Gly	His 275	Thr	Phe	Glu	His	Glu 280	Leu	Arg	Val	Ala	<b>A</b> rg 285	Ile	His	Gly
Met	Leu 290	Gly	Ser	Val	Asp	Ala 295	Asn	Gln	Gly	Asp	Met 300	Leu	Leu	Gly	Trp
Asp 305	Thr	Asp	Glu	Phe	Pro 310	Thr	Asp	Leu	Tyr	Ser 315	Thr	Thr	Leu	Ala	Met 320
Tyr	Glu	Ile	Leu	Lys 325	Asn	Gly	Gly	Leu	Gly 330	Arg	Gly	Gly	Leu	<b>As</b> n 335	Phe
Asp	Ala	Lys	Val 340	Arg	Arg	Gly	Ser	Phe 345	Glu	Pro	Glu	Asp	<b>Leu</b> 350	Phe	Tyr
Ala	His	Ile 355	Ala	Gly	Met	Asp	Ser 360	Phe	Ala	Val	Gly	Leu 365	Lys	Val	Ala
His	<b>Arg</b> 370	Leu	Ile	Glu	Asp	<b>Arg</b> 375	Val	Phe	Asp	Glu	Phe 380	Ile	Glu	Glu	Arg

<b>Tyr</b> 385	Lys	Ser	Tyr	Thr	Glu 390	Gly	Ile	Gly	Arg	Glu 395	Ile	Val	Glu	Gly	Thr 400
Ala	Asp	Phe	His	Lys 405	Leu	Glu	Ala	His	Ala 410	Leu	Gln	Leu	Gly	Glu 415	Ile
Gln	Asn	Gln	Ser 420	Gly	Arg	Gln	Glu	Arg 425	Leu	Lys	Thr	Leu	Leu 430	Asn	Gln
Tyr	Leu	Leu 435	Glu	Val	Cys	Ala	Ala 440	Arg							
<212	> 438 > PR	Т	des s	terco	ris										
<400 Met 1		Thr	Lys	Glu 5	Tyr	Phe	Pro	Gly	Ile 10	Gly	Lys	Ile	Lys	Phe 15	Glu
Gly	Lys	Glu	Ser 20	Lys	Asn	Pro	Met	Ala 25	Phe	Arg	Tyr	Tyr	Asp 30	Ala	Glu
Lys	Val	Ile 35	Met	Gly	Lys	Lys	Met 40	Lys	Asp	Trp	Leu	Lys 45	Phe	Ser	Met
Ala	Trp 50	Trp	His	Thr	Leu	Cys 55	Ala	Glu	Gly	Gly	Asp 60	Gln	Phe	Gly	Gly
Gly 65	Thr	Lys	His	Phe	Pro 70	Trp	Asn	Gly	Asp	Ala 75	Asp	Lys	Leu	Gln	Ala 80
Ala	Lys	Asn	Lys	Met 85	Asp	Ala	Gly	Phe	Glu 90	Phe	Met	Gln	Lys	Met 95	Gly
Ile	Glu	Tyr	<b>Tyr</b> 100	Cys	Phe	His	Asp	<b>Val</b> 105	Asp	Leu	Cys	Asp	Glu 110	Ala	Asp
Thr	Ile	Glu 115	Glu	Tyr	Glu	Ala	Asn 120	Leu	Lys	Ala	Ile	Val 125	Ala	Tyr	Ala
Lys	Gln 130	Lys	Gln	Glu	Glu	Thr 135	Gly	Ile	Lys	Leu	Leu 140	Trp	Gly	Thr	Ala
Asn 145	Val	Phe	Gly	His	Ala 150	Arg	Tyr	Met	Asn	Gly 155	Ala	Ala	Thr	Asn	Pro 160

Asp	Phe	Asp	Val	Val 165	Ala	Arg	Ala	Ala	Val 170	Gln	Ile	Lys	Asn	Ala 175	Ile
Asp	Ala	Thr	Ile 180	Glu	Leu	Gly	Gly	Ser 185	Asn	Tyr	Val	Phe	Trp 190	Gly	Gly
Arg	Glu	Gly 195	Tyr	Met	Ser	Leu	Leu 200	Asn	Thr	Asp	Gln	Lys 205	Arg	Glu	Lys
Glu	His 210	Leu	Ala	Gln	Met	Leu 215	Thr	Ile	Ala	Arg	Asp 220	Tyr	Ala	Arg	Ala
Arg 225	Gly	Phe	Lys	Gly	Thr 230	Phe	Leu	Ile	Glu	Pro 235	Lys	Pro	Met	Glu	Pro 240
Thr	Lys	His	Gln	Tyr 245	Asp	Ala	Asp	Thr	Glu 250	Thr	Val	Val	Gly	Phe 255	Leu
Lys	Ala	His	Gly 260	Leu	Asp	Lys	Asp	Phe 265	Lys	Val	Asn	Ile	Glu 270	Val	Asn
His	Ala	Thr 275	Leu	Ala	Gly	His	Thr 280	Phe	Glu	His	Glu	Leu 285	Ala	Val	Ala
Val	Asp 290	Asn	Gly	Met	Leu	Gly 295	Ser	Ile	Asp	Ala	Asn 300	Arg	Gly	Asp	Tyr
Gln 305	Asn	Gly	Trp	Asp	Thr 310	Asp	Gln	Phe	Pro	Ile 315	Asp	Asn	Tyr	Glu	Leu 320
Thr	Gln	Ala	Met	Met 325	Gln	Ile	Ile	Arg	Asn 330	Gly	Gly	Phe	Gly	Asp 335	Gly
Gly	Thr	Asn	Phe 340	Asp	Ala	Lys	Thr	Arg 345	Arg	Asn	Ser	Thr	<b>Asp</b> 350	Leu	Glu
Asp	Ile	Phe 355	Ile	Ala	His	Ile	Ala 360	Gly	Met	Asp	Val	Met 365	Ala	Arg	Ala
Leu	Glu 370	Ser	Ala	Ala	Lys	Leu 375	Leu	Glu	Glu	Ser	Pro 380	Tyr	Lys	Lys	Met
Leu 385	Ala	Asp	Arg	Tyr	<b>A</b> la 390	Ser	Phe	Asp	Ser	Gly 395	Lys	Gly	Lys	Glu	Phe 400
Glu	Glu	Gly	Lys	Leu 405	Thr	Leu	Glu	Asp	Val 410	Val	Ala	Tyr	Ala	Lys 415	Ala
Asn	Gly	Glu	Pro 420	_	Gln	Thr	: Sei	Gly 425	_	s Gl	n Gl	u Le	u Ty 43		u Ala

Ile Val Asn Met Tyr Cys 435

<210> 27

<211> 442

<212> PRT

<213> Parabacteroides distasonis

<400 Met 1		Tyr	Phe	Lys 5	Gly	Glu	Lys	Glu	Phe 10	Phe	Pro	Gly	Ile	Gly 15	Gln
Ile	Gln	Phe	Glu 20	Gly	Arg	Glu	Ser	Lys 25	Asn	Pro	Leu	Ala	Phe 30	His	Tyr
Tyr	Asp	Ala 35	Asp	Lys	Val	Val	Met 40	Gly	Lys	Thr	Leu	Lys 45	Asp	His	Leu
Arg	Phe 50	Ala	Met	Ala	Tyr	Trp 55	His	Thr	Leu	Cys	Ala 60	Glu	Gly	Gly	Asp
Gln 65	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr 70	Lys	Thr	Phe	Pro	Trp 75	Asn	Asp	Ser	Thr	Asp 80
Ala	Ile	Thr	Arg	Ala 85	Lys	Tyr	Lys	Met	Asp 90	Ala	Ala	Phe	Glu	Phe 95	Met
Thr	Lys	Cys	Asn 100	Ile	Pro	Tyr	Tyr	Cys 105	Phe	His	Asp	Val	<b>Asp</b> 110	Val	Val
Asp	Glu	Ala 115	Pro	Thr	Leu	Gly	Glu 120	Phe	Glu	Lys	Arg	Leu 125	Gln	Thr	Met
Val	Glu 130	His	Ala	Lys	Glu	His 135	Gln	Ala	Ala	Thr	Gly 140	Lys	Lys	Leu	Leu
Trp 145	Ser	Thr	Ala	Asn	Val 150	Phe	Gly	His	Lys	Arg 155	Tyr	Met	Asn	Gly	Ala 160
Ala	Thr	Asn	Pro	Tyr 165	Phe	Pro	Thr	Val	<b>A</b> la 170	Cys	Ala	Gly	Thr	Gln 175	Ile

Lys Asn Ala Ile Asp Ala Cys Ile Ala Leu Gly Gly Glu Asn Tyr Val180  $\phantom{0}$  180  $\phantom{0}$  185  $\phantom{0}$  190  $\phantom{0}$ 

Phe	Trp	Gly 195	Gly	Arg	Glu	Gly	<b>Tyr</b> 200	Met	Ser	Leu	Leu	Asn 205	Thr	Asn	Met
Lys	Arg 210	Glu	Lys	Asp	His	Leu 215	Ala	Met	Met	Leu	Thr 220	Met	Ala	Arg	Asp
Tyr 225	Gly	Arg	Lys	Asn	Gly 230	Phe	Lys	Gly	Thr	Phe 235	Leu	Ile	Glu	Pro	Lys 240
Pro	Met	Glu	Pro	Thr 245	Lys	His	Gln	Tyr	<b>Asp</b> 250	Val	Asp	Ser	Glu	Thr 255	Val
Ile	Gly	Phe	Leu 260	Arg	His	Tyr	Gly	Leu 265	Asp	Lys	Asp	Phe	Ala 270	Leu	Asn
Ile	Glu	Val 275	Asn	His	Ala	Thr	Leu 280	Ala	Gly	His	Thr	Phe 285	Glu	His	Glu
Leu	Gln 290	Ala	Ala	Ala	Asp	Ala 295	Gly	Met	Leu	Cys	Ser 300	Ile	Asp	Ala	Asn
Arg 305	Gly	Asp	Tyr	Gln	<b>A</b> sn 310	Gly	Trp	Asp	Thr	<b>Asp</b> 315	Gln	Phe	Pro	Met	<b>Asp</b> 320
Ile	Tyr	Glu	Leu	Ala 325	Gln	Ala	Trp	Leu	Val 330	Ile	Leu	Glu	Gly	Gly 335	Gly
Leu	Thr	Thr	Gly 340	Gly	Thr	Asn	Phe	Asp 345	Ala	Lys	Thr	Arg	<b>A</b> rg 350	Asn	Ser
Thr	Asp	Leu 355	Glu	Asp	Ile	Phe	Ile 360	Ala	His	Ile	Gly	Gly 365	Met	Asp	Ala
Phe	<b>A</b> la 370	Arg	Ala	Leu	Met	Ile 375	Ala	Ala	Asp	Ile	Leu 380	Glu	Asn	Ser	Asp
Tyr 385	Arg	Lys	Met	Arg	Ala 390	Glu	Arg	Tyr	Ala	Ser 395	Phe	Asp	Ala	Gly	Glu 400
Gly	Lys	Ala	Phe	Glu 405	Asp	Gly	Lys	Leu	Thr 410	Leu	Glu	Asp	Leu	Arg 415	Thr
Ile	Ala	Leu	Arg 420	Asp	Gly	Glu	Pro	Lys 425	Gln	Ile	Ser	Gly	Lys 430	Gln	Glu
Leu	Tyr	Glu 435	Met	Ile	Val	Asn	Leu 440	His	Ile						
<212	> 439 > PR	T													
<213	> Pre	evote	ııa ruı	minic	ola										

5

<400> 28

Met 1	Ala	Lys	Glu	Tyr 5	Phe	Pro	Phe	Thr	Gly 10	Lys	Ile	Pro	Phe	Glu 15	Gly
Lys	Asp	Ser	Lys 20	Asn	Val	Met	Ala	Phe 25	His	Tyr	Tyr	Glu	Pro 30	Glu	Lys
Val	Val	Met 35	Gly	Lys	Lys	Met	Lys 40	Asp	Trp	Leu	Lys	Phe 45	Ala	Met	Ala
Trp	Trp 50	His	Thr	Leu	Gly	Gly 55	Ala	Ser	Ala	Asp	Gln 60	Phe	Gly	Gly	Gln
Thr 65	Arg	Ser	Tyr	Glu	Trp 70	Asp	Lys	Ala	Ala	Asp 75	Ala	Val	Gln	Arg	Ala 80
Lys	Asp	Lys	Met	Asp 85	Ala	Gly	Phe	Glu	Ile 90	Met	Asp	Lys	Leu	Gly 95	Ile
Glu	Tyr	Phe	Cys 100	Phe	His	Asp	Val	Asp 105	Leu	Val	Glu	Glu	Gly 110	Glu	Thr
Ile	Ala	Glu 115	Tyr	Glu	Arg	Arg	Met 120	Lys	Glu	Ile	Thr	Asp 125	Tyr	Ala	Leu
Val	Lys 130	Met	Lys	Glu	Tyr	Pro 135	Asn	Ile	Lys	Leu	Leu 140	Trp	Gly	Thr	Ala
Asn 145	Val	Phe	Gly	Asn	Lys 150	Arg	Tyr	Ala	Asn	Gly 155	Ala	Ser	Thr	Asn	Pro 160
Asp	Phe	Asp	Val	Val 165	Ala	Arg	Ala	Ile	<b>V</b> al 170	Gln	Ile	Lys	Asn	Ala 175	Ile
Asp	Ala	Thr	Ile 180	Lys	Leu	Gly	Gly	Thr 185	Asn	Tyr	Val	Phe	Trp 190	Gly	Gly
Arg	Glu	Gly 195	Tyr	Met	Ser	Leu	Leu 200	Asn	Thr	Asp	Gln	Lys 205	Arg	Glu	Lys
Glu	His		Ala	Thr	Met	Leu 215		Met	Ala	Arg	Asp 220	-	Ala	Arg	Ala

Lys 225	Gly	Phe	Lys	Gly	Thr 230	Phe	Leu	Ile	Glu	Pro 235	Lys	Pro	Met	Glu	Pro 240
Ser	Lys	His	Gln	Tyr 245	Asp	Val	Asp	Thr	Glu 250	Thr	Val	Суѕ	Gly	Phe 255	Leu
Arg	Ala	His	Gly 260	Leu	Asp	Lys	Asp	Phe 265	Lys	Val	Asn	Ile	Glu 270	Val	Asn
His	Ala	Thr 275	Leu	Ala	Gly	His	Thr 280	Phe	Glu	His	Glu	Leu 285	Ala	Cys	Ala
Val	Asp 290	Asn	Gly	Met	Leu	Gly 295	Ser	Ile	Asp	Ala	Asn 300	Arg	Gly	Asp	Ala
Gln 305	Asn	Gly	Trp	Asp	Thr 310	Asp	Gln	Phe	Pro	Ile 315	Asp	Asn	Phe	Glu	Leu 320
Thr	Gln	Ala	Met	Leu 325	Glu	Ile	Ile	Arg	<b>As</b> n 330	Gly	Gly	Leu	Gly	Asn 335	Gly
Gly	Thr	Asn	Phe 340	Asp	Ala	Lys	Ile	Arg 345	Arg	Asn	Ser	Thr	Asp 350	Leu	Glu
Asp	Leu	Phe 355	Ile	Ala	His	Ile	Ser 360	Gly	Met	Asp	Ala	Met 365	Ala	Arg	Ala
Leu	<b>Met</b> 370	Asn	Ala	Ala	Ala	Ile 375	Leu	Glu	Glu	Ser	Glu 380	Leu	Pro	Lys	Met
Lys 385	Lys	Glu	Arg	Tyr	<b>A</b> la 390	Ser	Phe	Asp	Asn	Gly 395	Ile	Gly	Lys	Asp	Phe 400
Glu	Asp	Gly	Lys	Leu 405	Thr	Leu	Glu	Gln	Ala 410	Tyr	Glu	Tyr	Gly	Lys 415	Lys
Val	Glu	Glu	Pro 420	Lys	Gln	Thr	Ser	Gly 425	Lys	Gln	Glu	Lys	Tyr <b>4</b> 30	Glu	Thr
Thr	Val	Ala 435	Leu	Tyr	Cys	Lys									
<212	> 29  > 436  > PR  > Agi	Т	teriur	n tum	nefaci	ens									

<400> 29

Met 1	Ser	Thr	Gly	Phe 5	Phe	Gly	Asp	Ile	Thr 10	Lys	Ile	Lys	Tyr	Glu 15	Gly
Pro	Asp	Ser	Thr 20	Asn	Pro	Leu	Ala	Phe 25	Arg	His	Tyr	Asn	Pro 30	Asp	Glu
Ile	Val	<b>Ala</b> 35	Gly	Lys	Arg	Met	Glu 40	Asp	His	Leu	Arg	Phe 45	Ala	Val	Ala
Tyr	Trp 50	His	Thr	Phe	Thr	Trp 55	Pro	Gly	Gly	Asp	Pro 60	Phe	Gly	Gly	Gln
Thr 65	Phe	Gln	Arg	Pro	Trp 70	Phe	Glu	Asp	Thr	Met 75	Gln	Ala	Ala	Lys	Leu 80
Lys	Ala	Asp	Val	Ala 85	Phe	Glu	Phe	Phe	Ser 90	Leu	Leu	Gly	Ser	Pro 95	Phe
Tyr	Суѕ	Phe	His 100	Asp	Ala	Asp	Val	Arg 105	Pro	Glu	Gly	Lys	Asn 110	Phe	Ala
Glu	Asn	Thr 115	Lys	Asn	Leu	Asn	Glu 120	Ile	Val	Asp	Tyr	Phe 125	Ala	Glu	Lys
Gln	Ala 130	Gln	Thr	Gly	Val	Lys 135	Leu	Leu	Trp	Gly	Thr 140	Ala	Asn	Leu	Phe
Ser 145	Asn	Arg	Arg	Phe	<b>Met</b> 150	Ser	Gly	Ala	Ala	Thr 155	Asn	Pro	Asp	Pro	<b>Asp</b> 160
Val	Phe	Ala	Phe	Ser 165	Ala	Ala	Thr	Val	<b>Lys</b> 170	Thr	Cys	Leu	Asp	<b>Ala</b> 175	Thr
Lys	Lys	Leu	Gly 180	Gly	Ala	Asn	Tyr	Val 185	Leu	Trp	Gly	Gly	Arg 190	Glu	Gly
Tyr	Glu	Thr 195	Leu	Leu	Asn	Thr	<b>Asp</b> 200	Leu	Ser	Arg	Glu	Leu 205	Asp	Gln	Met
Gly	Arg 210	Phe	Leu	Asn	Leu	Val 215	Val	Glu	Tyr	Lys	<b>Tyr</b> 220	Lys	Ile	Gly	Phe
Glu 225	Gly	Thr	Ile	Leu	11e 230	Glu	Pro	Lys	Pro	Gln 235	Glu	Pro	Thr	Lys	His 240

 ${\tt Gln} \ {\tt Tyr} \ {\tt Asp} \ {\tt Tyr} \ {\tt Asp} \ {\tt Val} \ {\tt Ala} \ {\tt Thr} \ {\tt Val} \ {\tt Tyr} \ {\tt Ala} \ {\tt Phe} \ {\tt Leu} \ {\tt Gln} \ {\tt Lys} \ {\tt Asn}$ 

					245					250					255	
G	Sly	Leu	Glu	Lys 260	Glu	Val	Lys	Val	Asn 265	Ile	Glu	Gln	Gly	His 270	Ala	Ile
I	ieu	Ala	Gly 275	His	Ser	Phe	Glu	His 280	Glu	Leu	Ala	Leu	Ala 285	Asn	Ala	Phe
G	Sly	Ile 290	Phe	Gly	Ser	Ile	<b>Asp</b> 295	Met	Asn	Arg	Asn	<b>Asp</b> 300	Tyr	Gln	Ser	Gly
	rp 805	Asp	Thr	Asp	Gln	Phe 310	Pro	Asn	Asn	Val	Pro 315	Glu	Met	Ala	Leu	Ala 320
1	'yr	Tyr	His	Val	Leu 325	Ala	Gly	Gly	Gly	Phe 330	Lys	Asn	Gly	Gly	Thr 335	Asn
E	he	Asp	Ala	Lys 340	Leu	Arg	Arg	Gln	Ser 345	Leu	Asp	Pro	Gln	<b>Asp</b> 350	Leu	Leu
I	le	Gly	His 355	Ile	Gly	Gly	Met	<b>Asp</b> 360	Cys	Cys	Ala	Arg	Gly 365	Leu	Lys	Ala
P	la	<b>Ala</b> 370	Lys	Met	Ile	Glu	<b>Asp</b> 375	Gly	Ala	Leu	Ser	<b>Lys</b> 380	Pro	Leu	Ser	Glu
	arg 885	Tyr	Ala	Lys	Trp	<b>Asp</b> 390	Ser	Ala	Glu	Ala	Gln 395	Lys	Met	Leu	Arg	Gly 400
G	3lu	Leu	Lys	Leu	Asp 405	Asp	Ile	Ala	Ala	Leu 410	Val	Glu	Arg	Glu	Asp 415	Ile
P	Asn	Pro	Glu	Pro 420	Lys	Ser	Gly	Arg	Gln 425	Glu	Tyr	Leu	Glu	Asn 430	Val	Val
P	sn	Arg	Tyr 435	Val												
< <	211 212	> 30 > 439 > PR > Clo	Т	um ce	ellulov	oran/	S									
	ſet	> 30 <b>A</b> rg	Glu	Tyr	Phe 5	Ala	Asn	Val	Pro	Lys 10	Ile	Lys	Tyr	Glu	Gly 15	Lys
Z	sn	Ser	Lvs	Asn	Pro	T. <del>2</del> 11	Δla	Phe	Lvs	Tur	Tur	Asn	Pro	Asn	G111	Va 1

			20					25					30		
Val	Gly	Gly 35	Lys	Thr	Met	Lys	Glu 40	His	Leu	Arg	Phe	Thr 45	Leu	Ser	Tyr
Trp	His 50	Thr	Leu	Thr	Gly	Ala 55	Gly	Ser	Asp	Pro	Phe 60	Gly	Val	Gly	Thr
Met 65	Leu	Arg	Pro	Trp	<b>Asp</b> 70	Cys	Ala	Glu	Asp	Glu 75	Met	Glu	Leu	Ala	Lys 80
Met	Arg	Met	Glu	Ala 85	Asn	Phe	Glu	Leu	Met 90	Asp	Lys	Leu	Gly	Ile 95	Glu
Tyr	Phe	Ala	Phe 100	His	Asp	Arg	Asp	Ile 105	Ala	Pro	Glu	Gly	Lys 110	Thr	Leu
Ala	Asp	Thr 115	Asn	Glu	Lys	Leu	Asp 120	Glu	Ile	Val	Ala	Tyr 125	Cys	Lys	Glu
Leu	Met 130	Gln	Lys	His	Gly	Lys 135	Lys	Leu	Leu	Trp	Gly 140	Thr	Ala	Asn	Met
Phe 145	Gly	Asn	Pro	Arg	Phe 150	Val	His	Gly	Ala	Ala 155	Thr	Thr	Cys	Asn	Ala 160
Asp	Val	Phe	Ala	Tyr 165	Ala	Ala	Ala	Gln	Thr 170	Lys	Lys	Ala	Met	Asp 175	Val
Thr	Lys	Glu	Leu 180	Gly	Gly	Glu	Asn	Tyr 185	Val	Phe	Trp	Gly	Gly 190	Arg	Glu
Gly	Tyr	Glu 195	Thr	Leu	Leu	Asn	Thr 200	Asp	Leu	Gly	Leu	Glu 205	Gln	Asp	Asn
Leu	<b>Ala</b> 210	Arg	Phe	Phe	Gln	Met 215	Ala	Val	Asp	Tyr	<b>Ala</b> 220	Lys	Lys	Ile	Gly
Phe 225	Thr	Gly	Gln	Phe	Leu 230	Ile	Glu	Pro	Lys	Pro 235	Lys	Glu	Pro	Thr	Lys 240
His	Gln	Tyr	Asp	Phe 245	Asp	Val	Ala	Thr	Val 250	Leu	Gly	Phe	Leu	Arg 255	Lys
Tyr	Asn	Leu	Glu 260	Lys	Tyr	Phe	Lys	Met 265	Asn	Ile	Glu	Ala	Asn 270	His	Ala

Asn	Gly 290	Val	Leu	Gly	Ser	Leu 295	Asp	Val	Asn	Gln	<b>Gly</b> 300	Asp	Pro	Asn	Leu
Gly 305	Trp	Asp	Thr	Asp	Gln 310	Phe	Pro	Thr	Asn	Ile 315	Tyr	Asp	Ala	Thr	Met 320
Val	Met	Tyr	Glu	Val 325	Leu	Lys	Asn	Gly	Gly 330	Ile	Ala	Pro	Gly	Gly 335	Leu
Asn	Phe	Asp	Ala 340	Lys	Thr	Arg	Arg	Ala 345	Ser	Phe	Glu	Pro	Glu 350	Asp	Leu
Phe	Leu	Ser 355	Tyr	Ile	Ala	Gly	Met 360	Asp	Thr	Met	Ala	Lys 365	Gly	Leu	Arg
Val	Ala 370	Tyr	Ser	Leu	Leu	<b>Asp</b> 375	Asp	Ala	Val	Leu	Glu 380	Asn	Asn	Thr	Ser
Glu 385	Arg	Tyr	Lys	Thr	Phe 390	Ser	Glu	Gly	Ile	Gly 395	Lys	Asp	Ile	Val	Glu 400
Gly	Lys	Val	Asp	Phe 405	Glu	Ser	Leu	Glu	Lys 410	Tyr	Ala	Leu	Glu	<b>As</b> n <b>41</b> 5	Ser
Val	Ile	Ser	Asn 420	Lys	Ser	Gly	Arg	Gln 425	Glu	Tyr	Leu	Glu	Ser 430	Val	Val
Asn	Gln	Tyr 435	Ile	Phe	Asn	Asp									
	> 44( > PR	Т	deria (	cenoc	cepac	ia									
<400 Met	-	Tyr	Phe	Glu 5	His	Ile	Pro	Ala	Ile 10	Arg	Tyr	Glu	Gly	Pro 15	Gln
	Δen	Δen	Pro		Δla	Tur	Hie	Hie		Aen	Pro	Agn	T.ve		Val
Ser	rsp	usii	20	п <del>с</del> и	nia	- Y L	1113	25	TÄT	rsb	FLO	чэр	30	Arg	Val
Leu	Gly	Lys 35	Thr	Leu	Ala	Glu	His 40	Leu	Arg	Ile	Ala	Val 45	Cys	Tyr	Trp

5

Thr Leu Ala Gln His Thr Phe Gln His Glu Val Ala Val Ala Arg Val 275 280 280 285

HIS	50	Pne	vaı	Trp	Pro	55 55	HIS	Asp	ше	Pne	60 GIÀ	GIN	GIĀ	Ата	Pne
Gln 65	Arg	Pro	Trp	Gln	Gln 70	Pro	Gly	Asp	Ala	Leu 75	Glu	Arg	Ala	Arg	Gln 80
Lys	Ala	Asp	Ala	Ala 85	Phe	Glu	Phe	Phe	Thr 90	Lys	Leu	Gly	Thr	Pro 95	Phe
Tyr	Thr	Phe	His 100	Asp	Thr	Asp	Val	Ala 105	Pro	Glu	Gly	Asp	Ser 110	Leu	Arg
Asp	Tyr	<b>Ala</b> 115	Ala	Asn	Phe	Ala	Arg 120	Met	Val	Asp	Tyr	Leu 125	Gly	Glu	Arg
Gln	Gln 130	Ala	Ser	Gly	Val	<b>Arg</b> 135	Leu	Leu	Trp	Gly	Thr 140	Ala	Asn	Leu	Phe
Ser 145	His	Pro	Arg	Phe	Ala 150	Ala	Gly	Ala	Ala	Thr 155	Asn	Pro	Asn	Pro	Asp 160
Val	Phe	Ala	Trp	Ala 165	Ala	Thr	Gln	Val	Cys 170	His	Ala	Leu	Asp	Ala 175	Thr
His	Arg	Leu	Gly 180	Gly	Glu	Asn	Tyr	Val 185	Leu	Trp	Gly	Gly	Arg 190	Glu	Gly
Tyr	Glu	Thr 195	Leu	Leu	Asn	Thr	Asp 200	Leu	Lys	Arg	Glu	Arg 205	Asp	Gln	Phe
Ala	<b>Arg</b> 210	Phe	Leu	Ser	Met	Val 215	Val	Glu	His	Lys	His 220	Arg	Ile	Gly	Phe
Lys 225	Gly	Ala	Leu	Leu	Ile 230	Glu	Pro	Lys	Pro	Gln 235	Glu	Pro	Thr	Lys	His 240
Gln	Tyr	Asp	Tyr	Asp 245	Val	Ala	Thr	Val	His 250	Gly	Phe	Leu	Val	Gln 255	Tyr
Gly	Leu	Gln	Asn 260	Glu	Ile	Arg	Val	Asn 265	Ile	Glu	Ala	Asn	His 270	Ala	Thr
Leu	Ala	Gly 275	His	Ser	Phe	His	His 280	Glu	Ile	Ala	Asn	<b>Ala</b> 285	Phe	Ala	Leu

Gly Val Phe Gly Ser Val Asp Ala Asn Arg Gly Asp Pro Gln Asn Gly 290  $\phantom{\bigg|}295\phantom{\bigg|}300\phantom{\bigg|}$ 

	Trp 305	Asp	Thr	Asp	Gln	Phe 310	Pro	Asn	Ser	Val	Glu 315	Glu	Leu	Thr	Leu	Ala 320
	Phe	Tyr	Glu	Ile	Leu 325	Arg	His	Gly	Gly	Phe 330	Thr	Thr	Gly	Gly	Met 335	Asn
	Phe	Asp	Ala	Lys 340	Val	Arg	Arg	Gln	Ser 345	Ile	Asp	Pro	Glu	<b>Asp</b> 350	Leu	Phe
	Tyr	Gly	His 355	Val	Gly	Ala	Ile	<b>Asp</b> 360	Val	Leu	Ala	Leu	Ala 365	Leu	Glu	Arg
	Ala	<b>Ala</b> 370	Val	Leu	Val	Glu	Asn 375	Asp	Arg	Leu	Asp	<b>Ala</b> 380	Leu	Arg	Arg	Gln
	<b>Arg</b> 385	Tyr	Ala	Gln	Trp	Asp 390	Asp	Ala	Phe	Gly	<b>Arg</b> 395	Lys	Ile	Leu	Ser	Gly 400
	Gly	Tyr	Thr	Leu	Glu 405	Ser	Leu	Ala	Ala	Asp 410	Ala	Leu	Ala	Arg	Gly 415	Val
	Asn	Pro	Arg	His 420	Ala	Ser	Gly	Ala	Gln 425	Glu	Arg	Leu	Glu	Asn 430	Ile	Val
	Asn	Gln	Ala 435	Ile	Tyr	Gly	Leu	Arg 440								
•	<212	> 32 > 439 > PR > Lac	Т	ccus I	actis											
		> 32 Ala	Tyr	Phe	Asn 5	Asp	Ile	Ala	Pro	Ile 10	Lys	Tyr	Glu	Gly	Thr 15	Lys
	Thr	Lys	Asn	Met 20	Phe	Ala	Phe	Arg	His 25	Tyr	Asn	Pro	Glu	Glu 30	Val	Val
	Ala	Gly	Lys 35	Thr	Met	Glu	Glu	Gln 40	Leu	His	Phe	Ala	Leu 45	Ala	Phe	Trp
	His	Thr 50	Ile	Thr	Met	Asp	Gly 55	Ser	Asp	Pro	Phe	Gly 60	Gly	Ala	Thr	Met
	Glu 65	Arg	Pro	Trp	Asp	Leu 70	Glu	Gly	Gly	Ser	Glu 75	Leu	Asp	Arg	Ala	His 80

Arg	Arg	Val	Asp	<b>Ala</b> 85	Phe	Phe	Glu	Ile	Ala 90	Glu	Lys	Leu	Gly	Val 95	Lys
Tyr	Tyr	Cys	Phe 100	His	Asp	Ile	Asp	Ile 105	Ala	Pro	Thr	Gly	Asn 110	Ser	Leu
Lys	Glu	Phe 115	Tyr	Ala	Asn	Leu	Asp 120	Glu	Ile	Thr	Asp	His 125	Leu	Leu	Glu
Lys	Gln 130	Lys	Ala	Thr	Gly	Ile 135	Lys	Leu	Leu	Trp	Asn 140	Thr	Ala	Asn	Met
Phe 145	Ser	Asn	Pro	Arg	Tyr 150	Met	Asn	Gly	Val	Ser 155	Thr	Ser	Asn	Arg	Ala 160
Glu	Val	Phe	Ala	Tyr 165	Gly	Ala	Ala	Gln	<b>Val</b> 170	Lys	Lys	Gly	Leu	Glu 175	Leu
Ser	Lys	Lys	Leu 180	Gly	Gly	Glu	Asn	Tyr 185	Val	Phe	Trp	Gly	Gly 190	Arg	Glu
Gly	Tyr	Glu 195	Ser	Leu	Leu	Asn	Thr 200	Asp	Met	Gly	Leu	Glu 205	Met	Asp	His
Met	Ala 210	Lys	Phe	Phe	His	Leu 215	Ala	Ile	Asp	Tyr	Ala 220	Lys	Ser	Ile	Asn
His 225	Leu	Pro	Ile	Phe	Leu 230	Ile	Glu	Pro	Lys	Pro 235	Lys	Glu	Pro	Met	Thr 240
His	Gln	Tyr	Asp	Phe 245	Asp	Ser	Ala	Thr	Ala 250	Leu	Ala	Phe	Leu	Gln 255	Lys
Tyr	Asp	Leu	Asp 260	Lys	Tyr	Phe	Lys	Leu 265	Asn	Leu	Glu	Thr	Asn 270	His	Ala
Trp	Leu	Ala 275	Gly	His	Thr	Phe	Glu 280	His	Glu	Leu	Asn	Thr 285	Ala	Arg	Thr
Phe	Asn 290	Ala	Leu	Gly	Ser	Ile 295	Asp	Ala	Asn	Gln	Gly 300	Asn	Tyr	Leu	Leu
Gly 305	Trp	Asp	Thr	Asp	Glu 310	Phe	Pro	Thr	Leu	<b>Val</b> 315	Ile	Asp	Ile	Thr	<b>Leu</b> 320
Ala	Met	His	Gln	Ile 325	Leu	Leu	Asn	Gly	Gly 330	Leu	Gly	Lys	Gly	Gly 335	Ile

Asn	Pne	Asp	340	ьys	vaı	Arg	Arg	345	ser	Pne	ьys	АІА	350	Asp	Let
Ile	Leu	Ala 355	His	Ile	Ala	Gly	Met 360	Asp	Thr	Tyr	Ala	Arg 365	Ala	Leu	Lys
Gly	Ala 370	Ala	Ala	Ile	Ile	Glu 375	Asp	Lys	Phe	Leu	Ser 380	Asp	Ile	Val	Asp
Glu 385	Arg	Tyr	Ser	Ser	Tyr 390	Arg	Asn	Thr	Glu	Val 395	Gly	Gln	Ser	Ile	Glu 400
Asn	Gly	Thr	Ala	Thr 405	Phe	Glu	Ser	Leu	Ala 410	Ala	Phe	Ala	Leu	Glu 415	Туг
Gly	Asp	Asp	Ile 420	Glu	Leu	Asp	Ser	Asn 425	His	Leu	Glu	Tyr	Ile 430	Lys	Ser
Val	Leu	Asn 435	Asp	Tyr	Leu	Val									
<212	> 438 > PR	Т	anaer	obact	ter the	ermol	nydro	sulfur	icus						
<400 Met 1		Tyr	Phe	Lys 5	Asn	Val	Pro	Gln	Ile 10	Lys	Tyr	Glu	Gly	Pro 15	Lys
Ser	Asn	Asn	Pro 20	Tyr	Ala	Phe	Lys	Phe 25	Tyr	Asn	Pro	Asp	Glu 30	Ile	Ile
Asp	Gly	Lys 35	Pro	Leu	Lys	Glu	His 40	Leu	Arg	Phe	Ser	Val 45	Ala	Tyr	Trp
His	Thr 50	Phe	Thr	Ala	Asn	Gly 55	Thr	Asp	Pro	Phe	Gly 60	Ala	Pro	Thr	Met
Gln 65	Arg	Pro	Trp	Asp	His 70	Phe	Thr	Asp	Pro	<b>Met</b> 75	Asp	Ile	Ala	Lys	<b>Al</b> a 80
Arg	Val	Glu	Ala	Ala 85	Phe	Glu	Leu	Phe	Glu 90	Lys	Leu	Asp	Val	Pro 95	Phe
Phe	Cys	Phe	His 100	Asp	Arg	Asp	Ile	Ala 105	Pro	Glu	Gly	Glu	Thr 110	Leu	Arg

Glu	Thr	Asn 115	Lys	Asn	Leu	Asp	Thr 120	Ile	Val	Ala	Met	Ile 125	Lys	Asp	Tyr
Leu	Lys 130	Thr	Ser	Lys	Thr	<b>Lys</b> 135	Val	Leu	Trp	Gly	Thr 140	Ala	Asn	Leu	Phe
Ser 145	Asn	Pro	Arg	Phe	Val 150	His	Gly	Ala	Ala	Thr 155	Ser	Cys	Asn	Ala	Asp 160
Val	Phe	Ala	Tyr	Ala 165	Ala	Ala	Gln	Val	Lys 170	Lys	Ala	Leu	Glu	Ile 175	Thr
Lys	Glu	Leu	Gly 180	Gly	Gln	Asn	Tyr	Val 185	Phe	Trp	Gly	Gly	Arg 190	Glu	Gly
Tyr	Glu	Thr 195	Leu	Leu	Asn	Thr	Asp 200	Met	Glu	Leu	Glu	Leu 205	Asp	Asn	Leu
Ala	Arg 210	Phe	Leu	His	Met	Ala 215	Val	Glu	Tyr	Ala	Gln 220	Glu	Ile	Gly	Phe
Glu 225	Gly	Gln	Phe	Leu	Ile 230	Glu	Pro	Lys	Pro	Lys 235	Glu	Pro	Thr	Lys	His 240
Gln	Tyr	Asp	Phe	Asp 245	Ala	Ala	Ser	Val	His 250	Ala	Phe	Leu	Lys	<b>Lys</b> 255	Tyr
Asp	Leu	Asp	<b>Lys</b> 260	Tyr	Phe	Lys	Leu	<b>Asn</b> 265	Ile	Glu	Ala	Asn	His 270	Ala	Thr
Leu	Ala	Gly 275	His	Asp	Phe	Gln	His 280	Glu	Leu	Arg	Tyr	<b>Ala</b> 285	Arg	Ile	Asn
Asn	Met 290	Leu	Gly	Ser	Ile	<b>Asp</b> 295	Ala	Asn	Met	Gly	<b>Asp</b> 300	Met	Leu	Leu	Gly
Trp 305	Asp	Thr	Asp	Gln	Tyr 310	Pro	Thr	Asp	Ile	Arg 315	Met	Thr	Thr	Leu	Ala 320
Met	Tyr	Glu	Val	Ile 325	Lys	Met	Gly	Gly	Phe 330	Asn	Lys	Gly	Gly	Leu 335	Asn
Phe	Asp	Ala	Lys 340	Val	Arg	Arg	Ala	Ser 345	Phe	Glu	Pro	Glu	Asp 350	Leu	Phe
Leu	Gly	His	Ile	Ala	Gly	Met	Asp	Ala	Phe	Ala	Lys	Gly	Phe	Lys	Val

		355					360					365			
Ala	<b>Tyr</b> 370	Lys	Leu	Val	Lys	<b>Asp</b> 375	Gly	Val	Phe	Asp	<b>Arg</b> 380	Phe	Ile	Glu	Glı
Arg 385	Tyr	Lys	Ser	Tyr	<b>A</b> rg 390	Glu	Gly	Ile	Gly	Ala 395	Glu	Ile	Val	Ser	Gly 400
Lys	Ala	Asn	Phe	Lys 405	Thr	Leu	Glu	Glu	Tyr 410	Ala	Leu	Asn	Asn	Pro 415	Lys
Ile	Glu	Asn	Lys 420	Ser	Gly	Lys	Gln	Glu 425	Leu	Leu	Glu	Ser	Ile 430	Leu	Ası
Gln	Tyr	Leu 435	Phe	Ser	Glu										
<212	> 34 > 439 > PR > Ref	Т	ermes	s spe	ratus										
<400 Met 1	> 34 Ser	Gln	Ile	Phe 5	Lys	Asp	Ile	Pro	Val 10	Ile	Lys	Tyr	Glu	Gly 15	Pro
Ala	Ser	Lys	Asn 20	Pro	Leu	Ser	Phe	Lys 25	Tyr	Tyr	Asp	Ala	Asn 30	Lys	Va:
Ile	Asp	Gly 35	Lys	Pro	Met	Lys	Glu 40	His	Leu	Arg	Tyr	Ala 45	Met	Ala	Tr
Trp	His 50	Asn	Leu	Cys	Ala	Thr 55	Gly	Gln	Asp	Met	Phe 60	Gly	Pro	Gly	Thi
Ala 65	Asp	Lys	Ser	Phe	Gly 70	Ser	Lys	Thr	Val	Gly 75	Thr	Met	Glu	His	<b>A</b> la 80
His	Ala	Lys	Val	Asp 85	Ala	Gly	Phe	Glu	Phe 90	Met	Ser	Lys	Leu	Gly 95	Va.
Glu	Tyr	Phe	Cys 100	Phe	His	Asp	Ala	Asp 105	Leu	Val	Pro	Glu	Ala 110	Asp	Thi
Leu	Ser	Glu 115	Thr	Asn	Lys	Arg	Leu 120	Asp	Glu	Ile	Ala	Glu 125	His	Ile	Va.

Ala Lys Gln Lys Ala Thr Gly Ile Lys Cys Leu Trp Gly Thr Ala Asn

	130					135					140				
Leu 145	Phe	Ser	Asn	Pro	Arg 150	Phe	Leu	Asn	Gly	Ser 155	Gly	Ser	Ser	Asn	Ser 160
Ala	Asp	Val	Tyr	<b>Ala</b> 165	Tyr	Ala	Ala	Ala	Gln 170	Ile	Lys	Lys	Ala	<b>Leu</b> 175	Asp
Leu	Thr	Val	<b>Lys</b> 180	Phe	Gly	Gly	Val	Gly 185	Tyr	Val	Phe	Trp	Gly 190	Gly	Arg
Glu	Gly	Tyr 195	Glu	Thr	Leu	Leu	Asn 200	Thr	Asp	Val	Lys	Phe 205	Glu	Gln	Glu
Asn	Ile 210	Ala	Asn	Leu	Met	His 215	Leu	Ala	Val	Thr	Tyr 220	Gly	Arg	Ser	Ile
Gly 225	Phe	Lys	Gly	Asp	Phe 230	Tyr	Ile	Glu	Pro	Lys 235	Pro	Lys	Glu	Pro	Thr 240
Lys	His	Gln	Tyr	Asp 245	Phe	Asp	Ala	Ala	Thr 250	Thr	Ile	Gly	Phe	Ile 255	Arg
Gln	Tyr	Gly	Leu 260	Glu	Lys	Asp	Phe	Lys 265	Leu	Asn	Ile	Glu	Ala 270	Asn	His
Ala	Thr	Leu 275	Ala	Gly	His	Thr	Phe 280	Gln	His	Asp	Leu	<b>Arg</b> 285	Ile	Ser	Ala
Ile	Asn 290	Gly	Met	Leu	Gly	Ser 295	Val	Asp	Ala	Asn	Thr 300	Gly	Asp	Pro	Leu
Leu 305	Gly	Trp	Asp	Thr	Asp 310	Glu	Phe	Pro	Tyr	Ser 315	Val	Tyr	Asp	Thr	Thr 320
Leu	Ala	Met	Tyr	Glu 325	Ile	Ile	Lys	Ala	<b>Gly</b> 330	Gly	Leu	Thr	Gly	Gly 335	Leu
Asn	Phe	Asp	Ser 340	Lys	Val	Arg	Arg	Pro 345	Ser	Tyr	Thr	His	Glu 350	Asp	Leu
Phe	Tyr	Gly 355	Phe	Ile	Leu	Gly	Met 360	Asp	Ser	Phe	Ala	Leu 365	Gly	Leu	Ile
Lys	Ala 370	Lys	Ala	Leu	Ile	Ala 375	Asp	Gly	Arg	Leu	<b>Asp</b> 380	Ser	Phe	Val	Lys

<b>Asp</b> 385	Arg	Tyr	Ala	Ser	Tyr 390	Gly	Ser	Gly	Ile	Gly 395	Ala	Lys	Ile	Arg	Asp 400
His	Ser	Ala	Thr	Leu 405	Glu	Glu	Leu	Ala	Ala 410	Tyr	Ala	Leu	Ala	Lys 415	Asp
Thr	Val	Ala	Leu 420	Pro	Gly	Ser	Gly	Arg 425	Gln	Glu	Tyr	Leu	Glu <b>4</b> 30	Ser	Ile
Ile	Asn	Gln 435	Ile	Leu	Phe	Gln									
<212	> 438 > PR	T .	s no d	cultiva	adas (	de rur	men o	de va	ca						
<400 Met 1		Glu	Ile	Phe 5	Ala	Asn	Ile	Pro	Val 10	Ile	Pro	Tyr	Glu	Gly 15	Pro
Gln	Ser	Lys	Asn 20	Pro	Leu	Ala	Phe	Lys 25	Phe	Tyr	Asp	Ala	Asp 30	Lys	Val
Ile	Leu	Gly 35	Lys	Lys	Met	Ser	Glu 40	His	Leu	Pro	Phe	Ala 45	Met	Ala	Trp
Trp	His 50	Asn	Leu	Cys	Ala	Gly 55	Gly	Thr	Asp	Met	Phe 60	Gly	Arg	Asp	Thr
Ala 65	Asp	Lys	Ser	Phe	Gly 70	Ala	Glu	Lys	Gly	Thr 75	Met	Ala	His	Ala	Arg 80
Ala	Lys	Val	Asp	Ala 85	Gly	Phe	Glu	Phe	Met 90	Lys	Lys	Val	Gly	Val 95	Lys
Tyr	Phe	Cys	Phe 100	His	Asp	Val	Asp	Leu 105	Val	Pro	Glu	Ala	Asp 110	Asp	Ile
Lys	Glu	Thr 115	Asn	Arg	Arg	Leu	Asp 120	Glu	Ile	Ser	Asp	Tyr 125	Ile	Leu	Glu
Lys	Met 130	Lys	Gly	Thr	Asp	Ile 135	Lys	Cys	Leu	Trp	Gly 140	Thr	Ala	Asn	Met
Phe 145	Gly	Asn	Pro	Arg	Tyr 150	Met	Asn	Gly	Ala	Gly 155	Ser	Thr	Asn	Ser	Ala 160

Asp	Val	Phe	Cys	Phe 165	Ala	Ala	Ala	Gln	11e 170	Lys	Lys	Ala	Leu	<b>Asp</b> 175	Leu
Thr	Val	Lys	Leu 180	Gly	Gly	Arg	Gly	Tyr 185	Val	Phe	Trp	Gly	Gly 190	Arg	Glu
Gly	Tyr	Glu 195	Thr	Leu	Leu	Asn	Thr 200	Asp	Met	Lys	Phe	Glu 205	Gln	Glu	Asn
Ile	<b>A</b> la 210	Arg	Leu	Met	His	Leu 215	Ala	Val	Asp	Tyr	Gly 220	Arg	Ser	Ile	Gly
Phe 225	Thr	Gly	Asp	Phe	Tyr 230	Ile	Glu	Pro	Lys	Pro 235	Lys	Glu	Pro	Met	Lys 240
His	Gln	Tyr	Asp	Phe 245	Asp	Ala	Ala	Thr	Ala 250	Ile	Gly	Phe	Leu	<b>Arg</b> 255	Gln
Tyr	Gly	Leu	Asp 260	Lys	Asp	Phe	Lys	Met 265	Asn	Ile	Glu	Ala	Asn 270	His	Ala
Thr	Leu	Ala 275	Gly	His	Thr	Phe	Gln 280	His	Asp	Leu	Arg	Ile 285	Ser	Ala	Ile
Asn	Gly 290	Met	Leu	Gly	Ser	Ile 295	Asp	Ala	Asn	Gln	Gly 300	Asp	Leu	Leu	Leu
Gly 305	Trp	Asp	Thr	Asp	Glu 310	Phe	Pro	Phe	Asn	<b>Val</b> 315	Tyr	Glu	Ala	Thr	Leu 320
Cys	Met	Tyr	Glu	Val 325	Leu	Lys	Ala	Gly	Gly 330	Leu	Thr	Gly	Gly	Phe 335	Asn
			340			Arg		345					350		
His	Ala	<b>Tyr</b> 355	Ile	Leu	Gly	Met	Asp 360	Thr	Phe	Ala	Leu	Gly 365	Leu	Ile	Lys
Ala	Ala 370	Ala	Leu	Ile	Glu	<b>Asp</b> 375	Gly	Arg	Leu	Asp	Gln 380	Phe	Val	Ala	Asp
<b>A</b> rg 385	Tyr	Ala	Ser	Tyr	<b>Lys</b> 390	Thr	Gly	Ile	Gly	<b>Ala</b> 395	Lys	Ile	Arg	Ser	Gly 400
				405		Leu			410		_	_		415	
${\tt Pro}$	Ala	Leu	Pro	Ser	Ser	: Gly	Arq	g Glı	n Gl	u Ty	r Le	u Gl	u Se	r Il	.e Val

425

Asn Ser Ile Leu Phe Gly 435

420

<210> 36

<211> 438

<212> PRT

<213> bacterias no cultivadas de rumen de vaca

<400 Met 1		Glu	Ile	Phe 5	Lys	Gly	Ile	Pro	Glu 10	Ile	Arg	Tyr	Glu	Gly 15	Pro
Asn	Ser	Thr	Asn 20	Pro	Leu	Ser	Phe	Lys 25	Tyr	Tyr	Asp	Pro	Asp 30	Lys	Val
Ile	Leu	Gly 35	Lys	Pro	Met	Lys	Glu 40	His	Leu	Pro	Phe	Ala 45	Met	Ala	Trp
Trp	His 50	Asn	Leu	Gly	Ala	Ala 55	Gly	Thr	Asp	Met	Phe 60	Gly	Arg	Asp	Thr
Ala 65	Asp	Lys	Ser	Phe	Gly 70	Ala	Glu	Lys	Gly	Thr 75	Met	Glu	His	Ala	Lys 80
Ala	Lys	Val	Asp	Ala 85	Gly	Phe	Glu	Phe	Met 90	Lys	Lys	Leu	Gly	Ile 95	Arg
Tyr	Phe	Cys	Phe 100	His	Asp	Val	Asp	Leu 105	Val	Pro	Glu	Ala	Asp 110	Asp	Ile
Lys	Val	Thr 115	Asn	Ala	Arg	Leu	<b>Asp</b> 120	Glu	Ile	Ser	Asp	Tyr 125	Ile	Leu	Glu
Lys	Met 130	Lys	Gly	Thr	Asp	Ile 135	Lys	Cys	Leu	Trp	Gly 140	Thr	Ala	Asn	Met
Phe 145	Ser	Asn	Pro	Arg	Phe 150	Met	Asn	Gly	Ala	Gly 155	Ser	Thr	Asn	Ser	Ala 160
Asp	Val	Phe	Cys	Phe 165	Ala	Ala	Ala	Gln	Val 170	Lys	Lys	Ala	Leu	Asp 175	Ile
Thr	Val	Lys	Leu 180	Gly	Gly	Lys	Gly	Tyr 185	Val	Phe	Trp	Gly	Gly 190	Arg	Glu

Gly	Tyr	Glu 195	Thr	Leu	Leu	Asn	Thr 200	Asp	Val	Lys	Phe	Glu 205	Gln	Glu	Asn
Ile	Ala 210	Lys	Leu	Met	His	Leu 215	Ala	Val	Asp	Tyr	Gly 220	Arg	Ser	Ile	Gly
Phe 225	Lys	Gly	Asp	Phe	Phe 230	Ile	Glu	Pro	Lys	Pro 235	Lys	Glu	Pro	Met	Lys 240
His	Gln	Tyr	Asp	Phe 245	Asp	Ala	Ala	Thr	<b>Ala</b> 250	Ile	Gly	Phe	Val	Arg 255	Gln
Tyr	Gly	Leu	Asp 260	Lys	Asp	Phe	Lys	Met 265	Asn	Ile	Glu	Ala	Asn 270	His	Ala
Thr	Leu	Ala 275	Gly	His	Thr	Phe	Gln 280	His	Glu	Leu	Arg	Ile 285	Ser	Ala	Ile
Asn	Gly 290	Met	Leu	Gly	Ser	Ile 295	Asp	Ala	Asn	Gln	Gly 300	Asp	Met	Leu	Leu
Gly 305	Trp	Asp	Thr	Asp	Glu 310	Phe	Pro	Phe	Asn	Val 315	Tyr	Asp	Thr	Thr	Leu 320
Суз	Met	Tyr	Glu	Val 325	Leu	Lys	Asn	Gly	Gly 330	Ile	Pro	Gly	Gly	Phe 335	Asn
Phe	Asp	Ala	Lys 340	Asn	Arg	Arg	Pro	Ser 345	Tyr	Thr	Ala	Glu	Asp 350	Met	Phe
Tyr	Gly	Phe 355	Ile	Leu	Gly	Met	<b>Asp</b> 360	Ser	Phe	Ala	Leu	Gly 365	Leu	Ile	Lys
Ala	<b>Ala</b> 370	Lys	Leu	Ile	Glu	<b>Asp</b> 375	Gly	Arg	Ile	Asp	<b>Lys</b> 380	Phe	Val	Glu	Glu
Arg 385	Tyr	Ala	Ser	Tyr	Lys 390	Asp	Gly	Ile	Gly	Lys 395	Lys	Ile	Arg	Asp	Gly 400
Glu	Thr	Thr	Leu	Ala 405	Glu	Leu	Ala	Ala	Tyr 410	Ala	Asp	Gln	Leu	Gly 415	Ala
Pro	Lys	Leu	Pro 420	Gly	Ser	Gly	Arg	Gln 425	Glu	Asp	Leu	Glu	Ser 430	Val	Phe
Asn	Gln	Val 435	Leu	Phe	Gly										
<210	> 37														
	> 442	2													
	> PR														
<213	> La	chnos	spirac	eae l	bacte	rium									

5

<400> 37

Met 1	Lys	Glu	Phe	Phe 5	Pro	Ser	Ile	Ser	Pro 10	Ile	Lys	Phe	Glu	Gly 15	Ser
Glu	Ser	Lys	Asn 20	Pro	Leu	Ser	Phe	Lys 25	Tyr	Tyr	Asp	Ala	Lys 30	Arg	Val
Ile	Met	Gly 35	Lys	Thr	Met	Glu	Glu 40	His	Leu	Ser	Phe	Ala 45	Met	Ala	Trp
Trp	His 50	Asn	Leu	Cys	Ala	Ser 55	Gly	Val	Asp	Met	Phe 60	Gly	Gln	Gly	Thr
Ala 65	Asp	Lys	Gly	Phe	Gly 70	Glu	Asn	Leu	Gly	Thr 75	Met	Glu	His	Ala	Lys 80
Ala	Lys	Val	Asp	Ala 85	Gly	Ile	Glu	Phe	Met 90	Gln	Lys	Leu	Gly	Ile 95	Lys
Tyr	Tyr	Cys	Phe 100	His	Asp	Thr	Asp	Ile 105	Val	Pro	Glu	Asp	Gln 110	Glu	Asp
Ile	Asn	Val 115	Thr	Asn	Ala	Arg	Leu 120	Asp	Glu	Ile	Thr	Asp 125	Tyr	Ile	Leu
Glu	<b>Lys</b> 130	Thr	Lys	Gly	Thr	Asp 135	Ile	Lys	Cys	Leu	Trp 140	Ala	Thr	Cys	Asn
Met 145	Phe	Ser	Asn	Pro	Arg 150	Phe	Met	Asn	Gly	Ala 155	Gly	Ser	Ser	Asn	Ser 160
Ala	Asp	Val	Phe	Cys 165	Phe	Ala	Ala	Ala	Gln 170	Ala	Lys	Lys	Gly	Leu 175	Glu
Asn	Ala	Val	Lys 180	Leu	Gly	Ala	Lys	Gly 185	Phe	Val	Phe	Trp	Gly 190	Gly	Arg
Glu	Gly	Tyr 195	Glu	Thr	Leu	Leu	Asn 200	Thr	Asp	Met	Lys	Leu 205	Glu	Glu	Glu
Asn	Ile 210	Ala	Thr	Leu	Phe	Thr 215	Met	Cys	Arg	Asp	Tyr 220	Gly	Arg	Ser	Ile

Gly 225	Phe	Lys	Gly	Asp	Phe 230	Tyr	Ile	Glu	Pro	Lys 235	Pro	Lys	Glu	Pro	Met 240
Lys	His	Gln	Tyr	Asp 245	Phe	Asp	Ala	Ala	Thr 250	Ala	Ile	Gly	Phe	Leu 255	Arg
Lys	Tyr	Gly	Leu 260	Asp	Lys	Asp	Phe	<b>Lys</b> 265	Met	Asn	Ile	Glu	Ala 270	Asn	His
Ala	Thr	Leu 275	Ala	Gly	His	Thr	Phe 280	Gln	His	Glu	Leu	<b>Arg</b> 285	Val	Ser	Ala
Ile	Asn 290	Gly	Met	Leu	Gly	Ser 295	Val	Asp	Ala	Asn	Gln 300	Gly	Asp	Thr	Leu
Leu 305	Gly	Trp	Asp	Thr	Asp 310	Gln	Phe	Pro	Thr	Asn 315	Val	Tyr	Asp	Thr	Thr 320
Leu	Ala	Met	Tyr	Glu 325	Ile	Leu	Lys	Ala	Gly 330	Gly	Leu	Ser	Gly	Gly 335	Leu
Asn	Phe	Asp	Ser 340	Lys	Asn	Arg	Arg	Pro 345	Ser	Asn	Thr	Ala	G1u 350	Asp	Met
	_	355			Ala		360					365			
-	370				Ile	375	-	Ī	-		380				_
385					390					395					400
_				405	Val		-		410	-			-	415	_
-			420		Glu			425		Glu	Tyr	Leu	Glu 430	Thr	Val
Val	Asn	Asn 435	ITe	Phe	Phe	Asn	Ser 440	Lys	Leu						

<210> 38

<211> 442

<212> PRT <213> Lachnospiraceae bacterium

<400> 38

Met 1	Lys	Glu	Phe	Phe 5	Pro	Gly	Ile	Ser	Pro 10	Val	Lys	Phe	Glu	Gly 15	Ser
Glu	Ser	Lys	Asn 20	Pro	Leu	Ser	Phe	Lys 25	Tyr	Tyr	Asp	Ala	Lys 30	Arg	Val
Ile	Met	Gly 35	Lys	Thr	Met	Glu	Glu 40	His	Leu	Ser	Phe	Ala 45	Met	Ala	Trp
Trp	His 50	Asn	Leu	Cys	Ala	Ser 55	Gly	Val	Asp	Met	Phe 60	Gly	Gln	Gly	Thr
Ala 65	Asp	Lys	Gly	Phe	Gly 70	Glu	Ser	Ser	Gly	Thr 75	Met	Gly	His	Ala	Lys 80
Ala	Lys	Val	Asp	Ala 85	Gly	Ile	Glu	Phe	Met 90	Lys	Lys	Leu	Gly	Ile 95	Lys
Tyr	Tyr	Cys	Phe 100	His	Asp	Thr	Asp	Ile 105	Val	Pro	Glu	Asp	Gln 110	Glu	Asp
Ile	Asn	Val 115	Thr	Asn	Ala	Arg	Leu 120	Asp	Glu	Ile	Thr	Asp 125	Tyr	Ile	Leu
Glu	Lys 130	Thr	Lys	Gly	Ser	Asp 135	Ile	Lys	Cys	Leu	Trp 140	Thr	Thr	Cys	Asn
Met 145	Phe	Gly	Asn	Pro	Arg 150	Phe	Met	Asn	Gly	<b>Ala</b> 155	Gly	Ser	Ser	Asn	Ser 160
Ala	Asp	Val	Phe	Cys 165	Phe	Ala	Ala	Ala	Gln 170	Ala	Lys	Lys	Gly	<b>Leu</b> 175	Glu
Asn	Ala	Val	Lys 180	Leu	Gly	Ala	Lys	Gly 185	Phe	Val	Phe	Trp	Gly 190	Gly	Arg
Glu	Gly	Tyr 195	Glu	Thr	Leu	Leu	Asn 200	Thr	Asp	Met	Lys	Leu 205	Glu	Glu	Glu
Asn	Ile 210	Ala	Thr	Leu	Phe	Thr 215	Met	Cys	Arg	Asp	Tyr 220	Gly	Arg	Ser	Ile
Gly 225	Phe	Lys	Gly	Asp	Phe 230	Tyr	Ile	Glu	Pro	<b>Lys</b> 235	Pro	Lys	Glu	Pro	Met 240
Lys	His	Gln	Tyr	Asp	Phe	Asp	Ala	Ala	Thr	Ala	Ile	Gly	Phe	Leu	Arg

				245					250					255	
Lys	Tyr	Gly	Leu 260	Asp	Lys	Asp	Phe	Lys 265	Leu	Asn	Ile	Glu	Ala 270	Asn	His
Ala	Thr	Leu 275	Ala	Gly	His	Thr	Phe 280	Gln	His	Glu	Leu	Arg 285	Val	Ser	Ala
Ile	<b>As</b> n 290	Gly	Met	Leu	Gly	Ser 295	Val	Asp	Ala	Asn	Gln 300	Gly	Asp	Thr	Leu
Leu 305	Gly	Trp	Asp	Thr	<b>Asp</b> 310	Gln	Phe	Pro	Thr	Asn 315	Ile	Tyr	Asp	Thr	Thr 320
Phe	Ala	Met	Tyr	Glu 325	Ile	Leu	Lys	Ala	Gly 330	Gly	Leu	Ser	Gly	Gly 335	Leu
Asn	Phe	Asp	Ser 340	Lys	Asn	Arg	Arg	Pro 345	Ser	Asn	Thr	Ala	Glu 350	Asp	Met
Phe	Tyr	Gly 355	Phe	Ile	Ala	Gly	Met 360	Asp	Thr	Phe	Ala	Leu 365	Gly	Leu	Ile
Lys	<b>Ala</b> 370	Ala	Gln	Ile	Ile	Glu 375	Asp	Gly	Arg	Ile	<b>Asp</b> 380	Glu	Phe	Ile	Lys
Glu 385	Arg	Tyr	Ser	Ser	Tyr 390	Ser	Thr	Gly	Ile	Gly 395	Glu	Lys	Ile	Arg	Asn 400
Lys	Ser	Val	Thr	Leu 405	Glu	Glu	Cys	Ala	Glu 410	Tyr	Ala	Ala	Lys	Leu 415	Lys
Lys	Pro	Glu	Leu 420	Pro	Glu	Ser	Gly	Arg 425	Gln	Glu	Tyr	Leu	Glu <b>4</b> 30	Thr	Val
Val	Asn	Asn 435	Ile	Leu	Phe	Asn	Ser 440	Lys	Leu						
<212	> 439 > PR	Т	pirac	eae b	acter	ium									
<400		Gl 11	Phe	Phe	Pro	Glv	Tle	Ser	Pro	Va 1	Tave	Phe	Gl 11	Glv	T.ve
Met 1	ту	GIU	r 116	5	FLO	стХ	тте	ser	10	val	тЛя	rue	GIU	15 15	пλя
Asp	Ser	Lys	Asn	Pro	Leu	Ser	Phe	Lys	Tyr	Tyr	Asp	Ala	Lys	Arg	Val

			20					25					30		
Ile	Met	Gly 35	Lys	Thr	Met	Glu	Glu 40	His	Leu	Ser	Phe	Ala 45	Met	Ala	Trp
Trp	His 50	Asn	Leu	Cys	Ala	<b>Cys</b> 55	Gly	Val	Asp	Met	Phe 60	Gly	Gln	Gly	Thr
Ile 65	Asp	Lys	Ser	Phe	Gly 70	Ala	Leu	Pro	Gly	Thr 75	Met	Glu	His	Ala	Lys 80
Ala	Lys	Val	Asp	<b>A</b> la 85	Gly	Ile	Glu	Phe	Met 90	Gln	Lys	Leu	Gly	Ile 95	Lys
Tyr	Tyr	Cys	Phe 100	His	Asp	Thr	Asp	Ile 105	Val	Pro	Glu	Asp	Gln 110	Glu	Asp
Ile	Asn	Val 115	Thr	Asn	Ala	Arg	Leu 120	Asp	Glu	Ile	Thr	Asp 125	Tyr	Ile	Leu
Glu	Lys 130	Thr	Lys	Gly	Thr	<b>As</b> p 135	Ile	Lys	Cys	Leu	Trp 140	Thr	Thr	Cys	Asn
Met 145	Phe	Ser	Asn	Pro	Arg 150	Phe	Met	Asn	Gly	Ala 155	Gly	Ser	Ser	Asn	Ser 160
Ala	Asp	Val	Phe	Cys 165	Phe	Ala	Ala	Ala	Gln 170	Ala	Lys	Lys	Gly	Leu 175	Glu
Asn	Ala	Val	Lys 180	Leu	Gly	Ala	Lys	Gly 185	Phe	Val	Phe	Trp	Gly 190	Gly	Arg
Glu	Gly	Tyr 195	Glu	Thr	Leu	Leu	Asn 200	Thr	Asp	Met	Lys	Leu 205	Glu	Glu	Glu
Asn	Ile 210	Ala	Thr	Leu	Phe	Thr 215	Met	Cys	Arg	Asp	Tyr 220	Gly	Arg	Ser	Ile
Gly 225	Phe	Met	Gly	Asp	Phe 230	Tyr	Ile	Glu	Pro	Lys 235	Pro	Lys	Glu	Pro	Met 240
Lys	His	Gln	Tyr	Asp 245	Phe	Asp	Ala	Ala	Thr 250	Ala	Ile	Gly	Phe	Leu 255	Arg
Lys	Tyr	Gly	Leu 260	Glu	Lys	Asp	Phe	Lys 265	Met	Asn	Ile	Glu	Ala 270	Asn	His

Ala	Thr	Leu 275	Ala	Gly	His	Thr	Phe 280	Gln	His	Glu	Leu	Arg 285	Val	Cys	Ala
Val	<b>Asn</b> 290	Gly	Met	Ile	Gly	Ser 295	Val	Asp	Ala	Asn	Gln 300	Gly	Asp	Thr	Leu
Leu 305	Gly	Trp	Asp	Thr	<b>Asp</b> 310	Gln	Phe	Pro	Thr	Asn 315	Val	Tyr	Asp	Thr	Thr 320
Leu	Ala	Met	Tyr	Glu 325	Ile	Leu	Lys	Ala	Gly 330	Gly	Leu	Arg	Gly	Gly 335	Leu
Asn	Phe	Asp	Ser 340	Lys	Asn	Arg	Arg	Pro 345	Ser	Asn	Thr	Ala	<b>Asp</b> 350	Asp	Met
Phe	Tyr	Gly 355	Phe	Ile	Ala	Gly	Met 360	Asp	Ala	Phe	Ala	Leu 365	Gly	Leu	Ile
Lys	Ala 370	Ala	Glu	Ile	Ile	Glu 375	Asp	Gly	Arg	Ile	<b>Asp</b> 380	Glu	Phe	Val	Lys
Glu 385	Arg	Tyr	Ser	Ser	Tyr 390	Asn	Ser	Gly	Ile	Gly 395	Glu	Lys	Ile	Arg	Asn 400
Arg	Ala	Val	Thr	Leu 405	Val	Glu	Cys	Ala	Glu 410	Tyr	Ala	Ala	Lys	Leu 415	Lys
Lys	Pro	Glu	Leu 420	Pro	Asp	Ser	Gly	Lys 425	Gln	Glu	Tyr	Leu	Glu 430	Ser	Val
Val	Asn	Asn 435	Ile	Leu	Phe	Gly									
<212	> 40 > 443 > PR > bac	Т	no cu	ultivad	da										
<400 Met 1	> 40 Ser	Val	Val	Leu 5	Gly	Asp	Lys	Glu	Tyr 10	Phe	Pro	Gly	Val	Gly 15	Lys
Ile	Ala	Tyr	Glu 20	Gly	Pro	Glu	Ser	Asp 25	Asn	Pro	Leu	Ser	Phe 30	Lys	Trp
Tyr	Asp	Glu 35	Asn	Arg	Val	Val	Ala	Gly	Lys	Thr	Leu	Lys 45	Asp	His	Phe

Lys	Phe 50	Ala	Val	Cys	Tyr	Trp 55	His	Thr	Phe	Cys	Gly 60	Ala	Gly	His	Asp
Ser 65	Phe	Gly	Pro	Gly	Pro 70	Phe	Val	Phe	Pro	Trp 75	Gly	Ala	Gly	Ser	Asp 80
Ala	Leu	Ser	Arg	Ala 85	Lys	Met	Lys	Ala	Asp 90	Ala	Ala	Phe	Glu	Phe 95	Ile
Thr	Lys	Leu	Gly 100	Val	Pro	Tyr	Tyr	Cys 105	Phe	His	Asp	Ile	Asp 110	Leu	Il€
Glu	Glu	Gly 115	Ser	Ser	Arg	Ala	Glu 120	Thr	Ala	Lys	Arg	Val 125	Met	Asp	Ile
Val	Glu 130	Tyr	Ala	Lys	Gln	<b>Lys</b> 135	Gln	Ala	Ala	Ser	Gly 140	Val	Lys	Leu	Leu
Trp 145	Gly	Thr	Ala	Asn	Leu 150	Phe	Ser	Asn	Pro	Arg 155	Tyr	Ile	Asn	Gly	Ala 160
Ser	Thr	Asn	Pro	<b>Asp</b> 165	Phe	Ala	Val	Val	Ala 170	His	Ala	Gly	Ala	Gln 175	Leu
Lys	Asp	Ala	Leu 180	Asp	Ala	Thr	Ile	Ala 185	Leu	Gly	Gly	Glu	Asn 190	Tyr	Val
Phe	Trp	Gly 195	Gly	Arg	Glu	Gly	<b>Tyr</b> 200	Met	Ser	Pro	Leu	Asn 205	Thr	Asp	Met
Lys	Arg 210	Glu	Val	Glu	Arg	Phe 215	Ala	Arg	Phe	Leu	Thr 220	Met	Ala	Arg	Asp
Tyr 225	Ala	Arg	Gly	Gln	Gly 230	Phe	Lys	Gly	Val	Phe 235	Phe	Ile	Glu	Pro	Lys 240
Pro	Met	Glu	Pro	Ser 245	Lys	His	Gln	Tyr	Asp 250	Phe	Asp	Cys	Ala	Thr 255	Val
Ile	Gly	Phe	Leu 260	Arg	Gln	Tyr	Gly	Leu 265	Asp	Lys	Asp	Phe	Lys 270	Leu	Asr
Ile	Glu	Thr 275	Asn	His	Ala	Thr	<b>Leu</b> 280	Ala	Gly	His	Thr	<b>Met</b> 285	Glu	His	Glu

Met Gln Val Ala Ala Asp Ala Gly Met Leu Gly Ser Ile Asp Ala Asn 290 295 300

Arg 305	Gly	Asp	Tyr	Gln	<b>Asn</b> 310	Ala	Trp	Asp	Thr	<b>Asp</b> 315	Gln	Phe	Pro	Asn	<b>Asn</b> 320
Ile	Asn	Glu	Thr	Thr 325	Glu	Met	Met	Leu	<b>Val</b> 330	Leu	Leu	Arg	Ser	Gly 335	Gly
Phe	Gln	Gly	Gly 340	Gly	Val	Asn	Phe	Asp 345	Ala	Lys	Arg	Arg	<b>A</b> rg 350	Asn	Ser
Thr	Asp	Pro 355	Asn	Asp	Thr	Phe	His 360	Gly	His	Ile	Gly	Gly 365	Met	Asp	Thr
Phe	<b>Ala</b> 370	Arg	Ser	Leu	Ile	Ile 375	Ala	Gly	Asp	Ile	Leu 380	Glu	Lys	Ser	Pro
Ile 385	Glu	Lys	Met	Arg	<b>Lys</b> 390	Glu	Arg	Tyr	Ala	Ser 395	Phe	Asp	Ala	Gly	Lys 400
Gly	Ala	Glu	Phe	Glu 405	Ala	Gly	Lys	Leu	Ser 410	Leu	Val	Gln	Leu	Ala 415	Glu
Leu	Gly	Asn	Lys 420	Gly	Gly	Glu	Pro	Thr 425	Gln	Lys	Ser	Gly	Arg 430	Gln	Glu
Leu	Tyr	Glu 435	Asn	Ile	Met	Asn	Arg 440	Trp	Ile	Arg					
<210 <211 <212 <213	> 442 > PR	Т	no cı	ultivad	da										
<400 Met 1		Leu	Thr	Val 5	Gly	Asp	Lys	Glu	Tyr 10	Phe	Lys	Gly	Ile	Lys 15	Pro
Ile	Lys	Phe	Glu 20	Gly	Lys	Asp	Ser	Asp 25	Asn	Pro	Leu	Ala	Phe 30	Lys	Tyr
Tyr	Asn	Pro 35	Ser	Gln	Lys	Val	Gly 40	Lys	Lys	Thr	Met	Glu 45	Glu	His	Phe
Arg	Phe 50	Ala	Ile	Ala	Tyr	Trp 55	His	Thr	Phe	Cys	Gly 60	Thr	Gly	Gly	Asp
Pro 65	Phe	Gly	Pro	Gly	Thr 70	Lys	Thr	Phe	Pro	Trp 75	Leu	Gln	Asn	Ser	Asp 80

Ala	Val	Gln	Arg	Ala 85	Tyr	Asp	Lys	Met	Asp 90	Ala	Ala	Phe	Glu	Phe 95	Ile
Thr	Lys	Ile	Gly 100	Ala	Pro	Phe	Tyr	Cys 105	Phe	His	Asp	Tyr	Asp 110	Leu	Val
Asp	Glu	Gly 115	Pro	Thr	Leu	Lys	Glu 120	Ser	Glu	Ser	Arg	Leu 125	Gln	Lys	Val
Val	<b>Asp</b> 130	Tyr	Ala	Lys	Lys	Lys 135	Gln	Lys	Ala	Ser	Gly 140	Val	Lys	Leu	Leu
Trp 145	Gly	Thr	Ala	Asn	Leu 150	Phe	Ser	His	Pro	Arg 155	Tyr	Met	Asn	Gly	Ala 160
Ala	Thr	Asn	Pro	<b>Asp</b> 165	Phe	Asp	Val	Val	Cys 170	Tyr	Ala	Ala	Ser	Gln 175	Val
Lys	Asn	Ala	Leu 180	Asp	Ala	Thr	Ile	Ala 185	Leu	Gly	Gly	Ala	Asn 190	Tyr	Val
Phe	Trp	Gly 195	Gly	Arg	Glu	Gly	Tyr 200	Met	Ser	Leu	Leu	Asn 205	Thr	Asn	Met
Lys	Arg 210	Glu	Gln	Glu	His	Met 215	Ala	Lys	Phe	Leu	His 220	Met	Ala	Lys	Asp
Tyr 225	Ala	Arg	Ala	Asn	Gly 230	Phe	Lys	Gly	Thr	Phe 235	Phe	Ile	Glu	Pro	Lys 240
Pro	Met	Glu	Pro	Ser 245	Lys	His	Gln	Tyr	Asp 250	Phe	Asp	Ser	Ala	Thr 255	Val
Ile	Gly	Phe	Leu 260	Arg	Gln	Phe	Asp	Leu 265	Leu	Gly	Asp	Phe	Lys 270	Leu	Asn
Ile	Glu	Val 275	Asn	His	Ala	Thr	Leu 280	Ala	His	His	Thr	Phe 285	Gln	His	Glu
Leu	Gln 290	Val	Ala	Ala	Asp	Ala 295	Gly	Ala	Leu	Gly	Ser 300	Ile	Asp	Ala	Asn
Arg 305	Gly	Asp	Tyr	Gln	<b>Asn</b> 310	Gly	Trp	Asp	Thr	<b>Asp</b> 315	Gln	Phe	Pro	Asn	<b>Asn</b> 320
Leu	Tyr	Glu	Leu	Ala 325	Glu	Ser	Met	Leu	<b>Val</b> 330	Ile	Leu	Glu	Ala	Gly 335	Gly

Phe L	ys	Ser	Gly 340	Gly	Val	Asn	Phe	<b>Asp</b> 345	Ala	Lys	Thr	Arg	Arg 350	Asn	Ser
Thr A	-	Leu 355	Val	Asp	Ile	Phe	His 360	Ala	His	Ile	Gly	Gly 365	Met	Asp	Thr
Phe A	la 70	Arg	Ser	Leu	Leu	Ile 375	Ala	Gln	Ala	Val	Leu 380	Asp	Asn	Gly	Glu
Tyr T	'hr	Lys	Ile	Arg	Lys 390	Asp	Arg	Tyr	Ser	Ser 395	Phe	Asp	Ser	Gly	Lys 400
Gly L	ys	Gln	Phe	Asp 405	Gln	Gly	Lys	Leu	Ser 410	Leu	Glu	Asp	Leu	Arg 415	Asn
Leu A	la	His	Lys 420	Ala	Gly	Glu	Pro	Lys 425	Gln	Leu	Ser	Gly	Lys 430	Gln	Glu
Tyr I		Glu 435	Asn	Leu	Ile	Ser	Arg 440	Phe	Ile						
<210> <211> <211> <212> <213>	387 PR	Γ	theri	moph	ilus										
<400>															
Met T	'yr	Glu	Pro	Lys 5	Pro	Glu	His	Arg	Phe 10	Thr	Phe	Gly	Leu	Trp 15	Thr
Val G	ly	Asn	Val 20	Gly	Arg	Asp	Pro	Phe 25	Gly	Asp	Ala	Val	Arg 30	Glu	Arg
Leu A	sp	Pro 35	Val	Tyr	Val	Val	His 40	Lys	Leu	Ala	Glu	Leu 45	Gly	Ala	Tyr
Gly V	al 0	Asn	Leu	His	Asp	Glu 55	Asp	Leu	Ile	Pro	Arg 60	Gly	Thr	Pro	Pro
Gln G 65	lu	Arg	Asp	Gln	Ile 70	Val	Arg	Arg	Phe	Lys 75	Lys	Ala	Leu	Asp	Glu 80

Thr Gly Leu Lys Val Pro Met Val Thr Ala Asn Leu Phe Ser Asp Pro

Ala Phe Lys Asp Gly Ala Phe Thr Ser Pro Asp Pro Trp Val Arg Ala 100  $\phantom{\bigg|}$  105  $\phantom{\bigg|}$  105  $\phantom{\bigg|}$  110

Tyr	Ala	Leu 115	Arg	Lys	Ser	Leu	Glu 120	Thr	Met	Asp	Leu	Gly 125	Ala	Glu	Leu
Gly	Ala 130	Glu	Ile	Tyr	Val	Val 135	Trp	Pro	Gly	Arg	Glu 140	Gly	Ala	Glu	Val
Glu 145	Ala	Thr	Gly	Lys	Ala 150	Arg	Lys	Val	Trp	<b>Asp</b> 155	Trp	Val	Arg	Glu	Ala 160
Leu	Asn	Phe	Met	Ala 165	Ala	Tyr	Ala	Glu	Asp 170	Gln	Gly	Tyr	Gly	Tyr 175	Arg
Phe	Ala	Leu	Glu 180	Pro	Lys	Pro	Asn	Glu 185	Pro	Arg	Gly	Asp	Ile 190	Tyr	Phe
Ala	Thr	Val 195	Gly	Ser	Met	Leu	Ala 200	Phe	Ile	His	Thr	Leu 205	Asp	Arg	Pro
Glu	Arg 210	Phe	Gly	Leu	Asn	Pro 215	Glu	Phe	Ala	His	Glu 220	Thr	Met	Ala	Gly
Leu 225	Asn	Phe	Val	His	Ala 230	Val	Ala	Gln	Ala	Leu 235	Asp	Ala	Gly	Lys	Leu 240
Phe	His	Ile	Asp	Leu 245	Asn	Asp	Gln	Arg	Met 250	Ser	Arg	Phe	Asp	Gln 255	Asp
Leu	Arg	Phe	Gly 260	Ser	Glu	Asn	Leu	Lys 265	Ala	Ala	Phe	Phe	<b>Leu</b> 270	Val	Asp
Leu	Leu	Glu 275	Ser	Ser	Gly	Tyr	Gln 280	Gly	Pro	Arg	His	Phe 285	Asp	Ala	His
Ala	Leu 290	Arg	Thr	Glu	Asp	Glu 295	Glu	Gly	Val	Trp	Ala 300	Phe	Ala	Arg	Gly
<b>Cys</b> 305	Met	Arg	Thr	Tyr	Leu 310	Ile	Leu	Lys	Glu	Arg 315	Ala	Glu	Ala	Phe	Arg 320
Glu	Asp	Pro	Glu	<b>Val</b> 325	Lys	Glu	Leu	Leu	Ala 330	Ala	Tyr	Tyr	Gln	Glu 335	Asp
Pro	Ala	Ala	Leu 340	Ala	Leu	Leu	Gly	Pro 345	Tyr	Ser	Arg	Glu	<b>Lys</b> 350	Ala	Glu
Ala	Leu	Lys	Arg	Ala	Glu	Leu	Pro	Leu	Glu	Ala	Lys	Arg	Arg	Arg	Gly
		355	-				360	)			-	36	5	-	_
		223					200					50.	-		
Tyr	<b>A</b> la 370	Leu	Glu	Arg	Leu	<b>Asp</b> 375		Lev	ı Ala	a Val	L Gl1 380		r Le	u Le	u Gly
<b>Val</b> 385	Arg	Gly													

<210> 43

<212	> 440 > PR > Eso	Т	hia c	oli											
<400 Met 1	> 43 Gln	Ala	Tyr	Phe 5	Asp	Gln	Leu	Asp	Arg 10	Val	Arg	Tyr	Glu	Gly 15	Ser
Lys	Ser	Ser	Asn 20	Pro	Leu	Ala	Phe	Arg 25	His	Tyr	Asn	Pro	Asp 30	Glu	Leu
Val	Leu	Gly 35	Lys	Arg	Met	Glu	Glu 40	His	Leu	Arg	Phe	Ala 45	Ala	Cys	Tyr
Trp	His 50	Thr	Phe	Суз	Trp	Asn 55	Gly	Ala	Asp	Met	Phe 60	Gly	Val	Gly	Ala
Phe 65	Asn	Arg	Pro	Trp	Gln 70	Gln	Pro	Gly	Glu	Ala 75	Leu	Ala	Leu	Ala	Lys 80
Arg	Lys	Ala	Asp	Val 85	Ala	Phe	Glu	Phe	Phe 90	His	Lys	Leu	His	Val 95	Pro
Phe	Tyr	Cys	Phe 100	His	Asp	Val	Asp	Val 105	Ser	Pro	Glu	Gly	Ala 110	Ser	Leu
Lys	Glu	Tyr 115	Ile	Asn	Asn	Phe	Ala 120	Gln	Met	Val	Asp	Val 125	Leu	Ala	Gly
Lys	Gln 130	Glu	Glu	Ser	Gly	<b>Val</b> 135	Lys	Leu	Leu	Trp	Gly 140	Thr	Ala	Asn	Cys
Phe 145	Thr	Asn	Pro	Arg	<b>Tyr</b> 150	Gly	Ala	Gly	Ala	Ala 155	Thr	Asn	Pro	Asp	Pro 160
Glu	Val	Phe	Ser	Trp 165	Ala	Ala	Thr	Gln	<b>V</b> al 170	Val	Thr	Ala	Met	Glu 175	Ala

Thr His Lys Leu Gly Gly Glu Asn Tyr Val Leu Trp Gly Gly Arg Glu

			180					185					190		
Gly	Tyr	Glu 195	Thr	Leu	Leu	Asn	Thr 200	Asp	Leu	Arg	Gln	Glu 205	Arg	Glu	Gln
Leu	Gly 210	Arg	Phe	Met	Gln	Met 215	Val	Val	Glu	His	<b>Lys</b> 220	His	Lys	Ile	Gly
Phe 225	Gln	Gly	Thr	Leu	<b>Leu</b> 230	Ile	Glu	Pro	Lys	Pro 235	Gln	Glu	Pro	Thr	Lys 240
His	Gln	Tyr	Asp	Tyr 245	Asp	Ala	Ala	Thr	Val 250	Tyr	Gly	Phe	Leu	Lys 255	Gln
Phe	Gly	Leu	Glu 260	Lys	Glu	Ile	Lys	Leu 265	Asn	Ile	Glu	Ala	Asn 270	His	Ala
Thr	Leu	Ala 275	Gly	His	Ser	Phe	His 280	His	Glu	Ile	Ala	Thr 285	Ala	Ile	Ala
Leu	Gly 290	Leu	Phe	Gly	Ser	Val 295	Asp	Ala	Asn	Arg	Gly 300	Asp	Ala	Gln	Leu
Gly 305	Trp	Asp	Thr	Asp	Gln 310	Phe	Pro	Asn	Ser	Val 315	Glu	Glu	Asn	Ala	Leu 320
Val	Met	Tyr	Glu	Ile 325	Leu	Lys	Ala	Gly	Gly 330	Phe	Thr	Thr	Gly	Gly 335	Leu
Asn	Phe	Asp	Ala 340	Lys	Val	Arg	Arg	Gln 345	Ser	Thr	Asp	Lys	<b>Tyr</b> 350	Asp	Leu
Phe	Tyr	Gly 355	His	Ile	Gly	Ala	Met 360	Asp	Thr	Met	Ala	Leu 365	Ala	Leu	Lys
Ile	<b>Ala</b> 370	Ala	Arg	Met	Ile	Glu 375	Asp	Gly	Glu	Leu	<b>Asp</b> 380	Lys	Arg	Ile	Ala
Gln 385	Arg	Tyr	Ser	Gly	Trp 390	Asn	Ser	Glu	Leu	Gly 395	Gln	Gln	Ile	Leu	Lys 400
Gly	Gln	Met	Ser	Leu 405	Ala	Asp	Leu	Ala	Lys 410	Tyr	Ala	Gln	Glu	His 415	His
Leu	Ser	Pro	Val 420	His	Gln	Ser	Gly	Arg 425	Gln	Glu	Gln	Leu	Glu 430	Asn	Leu
Val	L Asr	1 His	<b>Ту</b> з 5	r Lei	ı Phe	e As	р <b>Ly</b> 44								
<212	> 600 > PR	T	omyo	ces ce	erevis	iae									

5

<400> 44

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

Leu	Val 210	Ser	Asn	Phe	Leu	Thr 215	Ser	Ile	Leu	Val	Gly 220	His	Leu	Val	Glu
Leu 225	Glu	Glu	Ala	Asp	Ala 230	Cys	Gly	Met	Asn	Leu 235	Tyr	Asp	Ile	Arg	Glu 240
Arg	Lys	Phe	Ser	Asp 245	Glu	Leu	Leu	His	Leu 250	Ile	Asp	Ser	Ser	Ser 255	Lys
Asp	Lys	Thr	11e 260	Arg	Gln	Lys	Leu	Met 265	Arg	Ala	Pro	Met	Lys 270	Asn	Leu
Ile	Ala	Gly 275	Thr	Ile	Cys	Lys	Tyr 280	Phe	Ile	Glu	Lys	Tyr 285	Gly	Phe	Asn
Thr	<b>Asn</b> 290	Cys	Lys	Val	Ser	Pro 295	Met	Thr	Gly	Asp	<b>Asn</b> 300	Leu	Ala	Thr	Ile
Cys 305	Ser	Leu	Pro	Leu	Arg 310	Lys	Asn	Asp	Val	Leu 315	Val	Ser	Leu	Gly	Thr 320
Ser	Thr	Thr	Val	Leu 325	Leu	Val	Thr	Asp	<b>Lys</b> 330	Tyr	His	Pro	Ser	Pro 335	Asn
Tyr	His	Leu	Phe 340	Ile	His	Pro	Thr	Leu 345	Pro	Asn	His	Tyr	<b>Met</b> 350	Gly	Met
Ile	Cys	Tyr 355	Суѕ	Asn	Gly	Ser	Leu 360	Ala	Arg	Glu	Arg	Ile 365	Arg	Asp	Glu
Leu	<b>As</b> n 370	Lys	Glu	Arg	Glu	Asn 375	Asn	Tyr	Glu	Lys	Thr 380	Asn	Asp	Trp	Thr
Leu 385	Phe	Asn	Gln	Ala	Val 390	Leu	Asp	Asp	Ser	Glu 395	Ser	Ser	Glu	Asn	Glu 400
Leu	Gly	Val	Tyr	Phe 405	Pro	Leu	Gly	Glu	Ile 410	Val	Pro	Ser	Val	Lys 415	Ala
Ile	Asn	Lys	Arg 420	Val	Ile	Phe	Asn	Pro 425	Lys	Thr	Gly	Met	Ile 430	Glu	Arg
Glu	Val	Ala 435	Lys	Phe	Lys	Asp	Lys 440	Arg	His	Asp	Ala	Lys 445	Asn	Ile	Val
Glu	Ser 450	Gln	Ala	Leu	Ser	Cys 455	Arg	Val	Arg	Ile	Ser	Pro	Leu	Leu	Ser

	.sp 65	Ser	Asn	Ala	Ser	Ser 470	Gln	Gln	Arg	Leu	Asn 475	Glu	Asp	Thr	Ile	Val 480
L	ys	Phe	Asp	Tyr	Asp 485	Glu	Ser	Pro	Leu	Arg 490	Asp	Tyr	Leu	Asn	Lys 495	Arg
P	ro	Glu	Arg	Thr 500	Phe	Phe	Val	Gly	Gly 505	Ala	Ser	Lys	Asn	Asp 510	Ala	Ile
V	al	Lys	Lys 515	Phe	Ala	Gln	Val	Ile 520	Gly	Ala	Thr	Lys	Gly 525	Asn	Phe	Arg
L	eu	Glu 530	Thr	Pro	Asn	Ser	Cys 535	Ala	Leu	Gly	Gly	Cys 540	Tyr	Lys	Ala	Met
	rp 45	Ser	Leu	Leu	Tyr	Asp 550	Ser	Asn	Lys	Ile	Ala 555	Val	Pro	Phe	Asp	Lys 560
P	he	Leu	Asn	Asp	<b>Asn</b> 565	Phe	Pro	Trp	His	<b>Val</b> 570	Met	Glu	Ser	Ile	Ser 575	Asp
V	al	Asp	Asn	Glu 580	Asn	Trp	Asp	Arg	<b>Tyr</b> 585	Asn	Ser	Lys	Ile	Val 590	Pro	Leu
s	er	Glu	Leu 595	Glu	Lys	Thr	Leu	Ile 600								
<'2 <'2	211 212	> 45 > 623 > PR > Pic	Т	tipitis												
	et	> 45 Thr	Thr	Thr	Pro 5	Phe	Asp	Ala	Pro	Asp 10	Lys	Leu	Phe	Leu	Gly 15	Phe
A	.sp	Leu	Ser	Thr 20	Gln	Gln	Leu	Lys	Ile 25	Ile	Val	Thr	Asp	Glu 30	Asn	Leu
A	la.	Ala	Leu 35	Lys	Thr	Tyr	Asn	Val 40	Glu	Phe	Asp	Ser	Ile 45	Asn	Ser	Ser
V	al	Gln 50	Lys	Gly	Val	Ile	Ala 55	Ile	Asn	Asp	Glu	Ile 60	Ser	Lys	Gly	Ala
	le 5	Ile	Ser	Pro	Val	Tyr 70	Met	Trp	Leu	Asp	Ala 75	Leu	Asp	His	Val	Phe 80

Glu	Asp	Met	Lys	Lys 85	Asp	Gly	Phe	Pro	Phe 90	Asn	Lys	Val	Val	Gly 95	Ile
Ser	Gly	Ser	Cys 100	Gln	Gln	His	Gly	Ser 105	Val	Tyr	Trp	Ser	Arg 110	Thr	Ala
Glu	Lys	Val 115	Leu	Ser	Glu	Leu	Asp 120	Ala	Glu	Ser	Ser	Leu 125	Ser	Ser	Gln
Met	<b>A</b> rg 130	Ser	Ala	Phe	Thr	Phe 135	Lys	His	Ala	Pro	Asn 140	Trp	Gln	Asp	His
Ser 145	Thr	Gly	Lys	Glu	Leu 150	Glu	Glu	Phe	Glu	Arg 155	Val	Ile	Gly	Ala	Asp 160
Ala	Leu	Ala	Asp	Ile 165	Ser	Gly	Ser	Arg	<b>A</b> la 170	His	Tyr	Arg	Phe	Thr 175	Gly
Leu	Gln	Ile	Arg 180	Lys	Leu	Ser	Thr	Arg 185	Phe	Lys	Pro	Glu	Lys 190	Tyr	Asn
Arg	Thr	Ala 195	Arg	Ile	Ser	Leu	Val 200	Ser	Ser	Phe	Val	Ala 205	Ser	Val	Leu
Leu	Gly 210	Arg	Ile	Thr	Ser	Ile 215	Glu	Glu	Ala	Asp	Ala 220	Суз	Gly	Met	Asn
Leu 225	Tyr	Asp	Ile	Glu	Lys 230	Arg	Glu	Phe	Asn	Glu 235	Glu	Leu	Leu	Ala	Ile 240
Ala	Ala	Gly	Val	His 245	Pro	Glu	Leu	Asp	Gly 250	Val	Glu	Gln	Asp	Gly 255	Glu
Ile	Tyr	Arg	Ala 260	Gly	Ile	Asn	Glu	Leu 265	Lys	Arg	Lys	Leu	Gly 270	Pro	Val
Lys	Pro	Ile 275	Thr	Tyr	Glu	Ser	Glu 280	Gly	Asp	Ile	Ala	Ser 285	Tyr	Phe	Val
Thr	Arg 290	Tyr	Gly	Phe	Asn	Pro 295	Asp	Сув	Lys	Ile	<b>Tyr</b> 300	Ser	Phe	Thr	Gly
<b>Asp</b> 305	Asn	Leu	Ala	Thr	Ile 310	Ile	Ser	Leu	Pro	<b>Leu</b> 315	Ala	Pro	Asn	Asp	Ala 320
Leu	Ile	Ser	Leu	Gly 325	Thr	Ser	Thr	Thr	<b>Val</b> 330	Leu	Ile	Ile	Thr	Lys 335	Asn

Tyr	Ala	Pro	Ser 340	Ser	Gln	Tyr	His	Leu 345	Phe	Lys	His	Pro	Thr 350	Met	Pro
Asp	His	<b>Tyr</b> 355	Met	Gly	Met	Ile	С <b>у</b> в 360	Tyr	Cys	Asn	Gly	Ser 365	Leu	Ala	Arg
Glu	Lys 370	Val	Arg	Asp	Glu	<b>Val</b> 375	Asn	Glu	Lys	Phe	Asn 380	Val	Glu	Asp	Lys
<b>Lys</b> 385	Ser	Trp	Asp	Lys	Phe 390	Asn	Glu	Ile	Leu	<b>Asp</b> 395	Lys	Ser	Thr	Asp	Phe 400
Asn	Asn	Lys	Leu	Gly 405	Ile	Tyr	Phe	Pro	Leu 410	Gly	Glu	Ile	Val	Pro 415	Asn
Ala	Ala	Ala	Gln 420	Ile	Lys	Arg	Ser	Val 425	Leu	Asn	Ser	Lys	Asn 430	Glu	Ile
Val	Asp	Val 435	Glu	Leu	Gly	Asp	Lys 440	Asn	Trp	Gln	Pro	Glu 445	Asp	Asp	Val
Ser	Ser 450	Ile	Val	Glu	Ser	Gln 455	Thr	Leu	Ser	Cys	Arg 460	Leu	Arg	Thr	Gly
Pro 465	Met	Leu	Ser	Lys	Ser 470	Gly	Asp	Ser	Ser	Ala 475	Ser	Ser	Ser	Ala	Ser 480
Pro	Gln	Pro	Glu	Gly 485	Asp	Gly	Thr	Asp	Leu 490	His	Lys	Val	Tyr	Gln 495	Asp
Leu	Val	Lys	Lys 500	Phe	Gly	Asp	Leu	<b>Tyr</b> 505	Thr	Asp	Gly	Lys	Lys 510	Gln	Thr
Phe	Glu	Ser 515	Leu	Thr	Ala	Arg	Pro 520	Asn	Arg	Cys	Tyr	Tyr 525	Val	Gly	Gly
Ala	Ser 530	Asn	Asn	Gly	Ser	Ile 535	Ile	Arg	Lys	Met	Gly 540	Ser	Ile	Leu	Ala
Pro 545	Val	Asn	Gly	Asn	<b>Tyr</b> 550	Lys	Val	Asp	Ile	Pro 555	Asn	Ala	Cys	Ala	Leu 560
Gly	Gly	Ala	Tyr	Lys 565	Ala	Ser	Trp	Ser	<b>Tyr</b> 570	Glu	Cys	Glu	Ala	Lys 575	Lys
Glu	Trp	Ile	Gly 580	Tyr	Asp	Gln	Tyr	Ile 585		Arg	Leu	Phe	Glu 59		Ser
Asp	Glu	Met 595	Asn	Ser	Phe	Glu	Val 600	_	Asp	Lys	Tr	60!		u Ty	r Ala
Asn	Gly 610	Val	Gly	Met	Leu	Ala 615	_	Met	Glu	ı Ser	Glu 620		u Ly	s Hi	s

<210> 46

<212	> 575 > PR > Hy <sub>l</sub>	Т	a jec	orina											
<400 Met 1	> 46 Ser	Glu	Glu	Lys 5	Gly	Pro	Leu	Tyr	Leu 10	Gly	Phe	Asp	Leu	Ser 15	Thr
Gln	Gln	Leu	Lys 20	Ala	Ile	Val	Val	Asn 25	Ser	Asn	Leu	Lys	Ser 30	Ile	Ala
Glu	Ala	Lys 35	Val	Asp	Phe	Asp	Gln 40	Asp	Phe	Gly	Pro	Gln 45	Tyr	Gly	Ile
Gln	Lys 50	Gly	Val	His	Val	Arg 55	Glu	Ser	Thr	Gly	Glu 60	Val	Phe	Ala	Pro
Val 65	Ala	Leu	Trp	Leu	Glu 70	Ser	Leu	Asp	Leu	Val 75	Leu	Ser	Arg	Leu	Ser 80
Lys	Ala	Met	His	Pro 85	Leu	Pro	Met	Ser	Arg 90	Ile	Arg	Gly	Val	Ser 95	Gly
Ser	Gly	Gln	Gln 100	His	Gly	Ala	Val	Phe 105	Trp	Asn	Ala	Ser	Ala 110	Glu	Glu
Leu	Leu	Gly 115	Gly	Leu	Asp	Ala	Ala 120	Lys	Gly	Ser	Leu	Val 125	Glu	Gln	Leu
Arg	Gly 130	Ala	Leu	Ala	His	Glu 135	Phe	Ala	Pro	Asn	Trp 140	Gln	Asp	His	Ser
Thr 145	Gln	Glu	Glu	Leu	Val 150	Ala	Phe	Asp	Ala	Glu 155	Leu	Gly	Asp	Arg	Glu

5 Leu Gln Ile Met Arg Ile Arg Arg Val Leu Pro Gln Val Tyr Ala Asn

			180					185					190		
Ala	Lys	Arg 195	Ile	Ser	Leu	Val	Ser 200	Ser	Trp	Leu	Ala	Ser 205	Val	Leu	Met
Gly	Ser 210	Ile	Ala	Pro	Leu	<b>Asp</b> 215	Val	Ser	Asp	Val	Cys 220	Gly	Met	Asn	Leu
Trp 225	Asp	Ile	Pro	Asn	Gln 230	Ala	Trp	Ser	Glu	Lys 235	Leu	Leu	Ala	Leu	Ser 240
Gly	Gly	Gly	Gly	Leu 245	Asp	Gly	Ala	Ala	Asn 250	Leu	Arg	Arg	Lys	Leu 255	Gly
Glu	Pro	Arg	Met 260	Asp	Gly	Gly	Gly	Ser 265	Met	Gly	Ser	Ile	Ser 270	Arg	Tyr
Tyr	Val	Ser 275	Lys	Tyr	Gly	Phe	Ser 280	Pro	Glu	Cys	Gln	Ile 285	Thr	Pro	Phe
Thr	Gly 290	Asp	Asn	Pro	Ala	Thr 295	Ile	Leu	Ala	Leu	Pro 300	Leu	Arg	Pro	Leu
Asp 305	Ala	Ile	Val	Ser	<b>Leu</b> 310	Gly	Thr	Ser	Thr	Thr 315	Phe	Leu	Met	Asn	Thr 320
Pro	Ala	Tyr	Lys	Pro 325	Asp	Gly	Ser	Tyr	His 330	Phe	Phe	Asn	His	Pro 335	Thr
Thr	Pro	Gly	Asn 340	Tyr	Met	Phe	Met	Leu 345	Cys	Tyr	Lys	Asn	Gly 350	Gly	Leu
Ala	Arg	Glu 355	Lys	Val	Arg	Asp	Thr 360	Leu	Pro	Lys	Pro	Glu 365	Gly	Gly	Ala
Thr	Gly 370	Trp	Glu	Thr	Phe	Asn 375	Glu	Ala	Ile	Met	<b>Ala</b> 380	Thr	Lys	Pro	Leu
Gly 385	Ile	Glu	Ser	Asp	Gly 390	Asp	Arg	Ala	Lys	Leu 395	Gly	Leu	Tyr	Phe	Tyr 400
Leu	Arg	Glu	Thr	Val 405	Pro	Asn	Ile	Arg	Ala 410	Gly	Thr	Trp	Arg	Phe 415	Thr
Cys	Arg	Gln	Asp 420	Gly	Ser	Asp	Leu	Gln 425	Glu	Ala	Arg	Glu	Ala 430	Trp	Pro

Lys	Glu	Ala 435	Asp	Ala	Arg	Ala	11e 440	Val	Glu	Ser	Gln	Ala 445	Leu	Ser	Met
Arg	Leu 450	Arg	Ser	Gln	Lys	Leu 455	Val	His	Ser	Pro	Arg 460	Asp	Gly	Leu	Pro
Ala 465	Gln	Pro	Arg	Arg	Ile 470	Tyr	Val	Val	Gly	Gly 475	Gly	Ser	Leu	Asn	Pro 480
Ala	Ile	Thr	Arg	Val 485	Leu	Gly	Glu	Val	Leu 490	Gly	Gly	Ala	Asp	Gly 495	Val
Tyr	Lys	Leu	Asp 500	Val	Gly	Gly	Asn	Ala 505	Cys	Ala	Leu	Gly	Gly 510	Ala	Tyr
Lys	Ala	Leu 515	Trp	Ala	Leu	Glu	<b>Arg</b> 520	Lys	Asp	Gly	Glu	Thr 525	Phe	Asp	Asp
Leu	Ile 530	Gly	Gly	Arg	Trp	Thr 535	Glu	Glu	Gly	Ser	Ile 540	Asp	Lys	Val	Asp
Val 545	Gly	Tyr	Arg	Glu	Gly 550	Thr	Tyr	Glu	Arg	<b>Tyr</b> 555	Gly	Lys	Val	Leu	Gly 560
Ala	Phe	Glu	Glu	Met 565	Glu	Arg	Arg	Leu	Leu 570	Ala	Glu	Glu	Glu	His 575	
<210 <211 <212 <213	> 335 > PR	Т	omyc	es ce	erevisi	iae									
<400 Met 1		Glu	Pro	Ala 5	Gln	Lys	Lys	Gln	Lys 10	Val	Ala	Asn	Asn	Ser 15	Leu
Glu	Gln	Leu	Lys 20	Ala	Ser	Gly	Thr	Val 25	Val	Val	Ala	Asp	Thr 30	Gly	Asp
Phe	Gly	Ser 35	Ile	Ala	Lys	Phe	Gln 40	Pro	Gln	Asp	Ser	Thr 45	Thr	Asn	Pro
Ser	Leu 50	Ile	Leu	Ala	Ala	Ala 55	Lys	Gln	Pro	Thr	Tyr 60	Ala	Lys	Leu	Ile
Asp 65	Val	Ala	Val	Glu	Tyr 70	Gly	Lys	Lys	His	Gly 75	Lys	Thr	Thr	Glu	Glu 80

Gln	Val	Glu	Asn	Ala 85	Val	Asp	Arg	Leu	Leu 90	Val	Glu	Phe	Gly	Lys 95	Glu
Ile	Leu	Lys	Ile 100	Val	Pro	Gly	Arg	Val 105	Ser	Thr	Glu	Val	Asp 110	Ala	Arg
Leu	Ser	Phe 115	Asp	Thr	Gln	Ala	Thr 120	Ile	Glu	Lys	Ala	Arg 125	His	Ile	Ile
Lys	Leu 130	Phe	Glu	Gln	Glu	Gly 135	Val	Ser	Lys	Glu	Arg 140	Val	Leu	Ile	Lys
Ile 145	Ala	Ser	Thr	Trp	Glu 150	Gly	Ile	Gln	Ala	Ala 155	Lys	Glu	Leu	Glu	Glu 160
Lys	Asp	Gly	Ile	His 165	Cys	Asn	Leu	Thr	Leu 170	Leu	Phe	Ser	Phe	<b>Val</b> 175	Gln
Ala	Val	Ala	Cys 180	Ala	Glu	Ala	Gln	Val 185	Thr	Leu	Ile	Ser	Pro 190	Phe	Val
Gly	Arg	Ile 195	Leu	Asp	Trp	Tyr	Lys 200	Ser	Ser	Thr	Gly	Lys 205	Asp	Tyr	Lys
Gly	Glu 210	Ala	Asp	Pro	Gly	Val 215	Ile	Ser	Val	Lys	Lys 220	Ile	Tyr	Asn	Tyr
Tyr 225	Lys	Lys	Tyr	Gly	Tyr 230	Lys	Thr	Ile	Val	Met 235	Gly	Ala	Ser	Phe	Arg 240
Ser	Thr	Asp	Glu	Ile 245	Lys	Asn	Leu	Ala	Gly 250	Val	Asp	Tyr	Leu	Thr 255	Ile
Ser	Pro	Ala	Leu 260	Leu	Asp	Lys	Leu	Met 265	Asn	Ser	Thr	Glu	Pro 270	Phe	Pro
Arg	Val	Leu 275	Asp	Pro	Val	Ser	Ala 280	Lys	Lys	Glu	Ala	Gly 285	Asp	Lys	Ile
Ser	<b>Tyr</b> 290	Ile	Ser	Asp	Glu	Ser 295	Lys	Phe	Arg	Phe	Asp 300	Leu	Asn	Glu	Asp
<b>Ala</b> 305	Met	Ala	Thr	Glu	Lys 310	Leu	Ser	Glu	Gly	Ile 315	Arg	Lys	Phe	Ser	<b>Ala</b> 320
Asp	Ile	Val	Thr	Leu 325	Phe	Asp	Leu	Ile	Glu 330	Lys	Lys	Val	Thr	Ala 335	
<210 <211 <212 <213	> 33 > PR	T.	romyo	ces c	erevis	siae									
<400	> 48														

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

225	ьys	Arg	HIS	СТА	1yr 230	АТА	Thr	GLu	vai	меt 235	АІа	АТА	Ser	Pne	240
Asn	Leu	Asp	Glu	Leu 245	Lys	Ala	Leu	Ala	Gly 250	Ile	Asp	Asn	Met	Thr 255	Let
Pro	Leu	Asn	Leu 260	Leu	Glu	Gln	Leu	Tyr 265	Glu	Ser	Thr	Asp	Pro 270	Ile	Glı
Asn	Lys	Leu 275	Asn	Ser	Glu	Ser	Ala 280	Lys	Glu	Glu	Gly	Val 285	Glu	Lys	Va]
Ser	Phe 290	Ile	Asn	Asp	Glu	Pro 295	His	Phe	Arg	Tyr	Val 300	Leu	Asn	Glu	Asp
Gln 305	Met	Ala	Thr	Glu	Lys 310	Leu	Ser	Asp	Gly	Ile 315	Arg	Lys	Phe	Ser	Ala 320
Asp	Ile	Glu	Ala	Leu 325	Tyr	Lys	Leu	Val	Glu 330	Glu	Lys	Met			
<211 <212	)> 49 I> 323 2> PR 3> Sch	Т	somy	ces s	stipitis	i									
	)> 49 Ser	Ser	Asn	Ser 5	Leu	Glu	Gln	Leu	Lys 10	Ala	Thr	Gly	Thr	Val 15	Ile
Val	Thr	Asp	Thr 20	Gly	Glu	Phe	Asp	Ser 25	Ile	Ala	Lys	Tyr	Thr 30	Pro	Glı
Asp	Ala	Thr 35	Thr	Asn	Pro	Ser	Leu 40	Ile	Leu	Ala	Ala	Ala 45	Lys	Lys	Pro
Glu	Tyr 50	Ala	Lys	Val	Ile	Asp 55	Val	Ala	Ile	Glu	Tyr 60	Ala	Lys	Asp	Lys
Gly 65	Ser	Ser	Lys	Lys	Glu 70	Lys	Ala	Glu	Ile	Ala 75	Leu	Asp	Arg	Leu	Let 80
Ile	Glu	Phe	Gly	Lys 85	Asn	Ile	Leu	Ala	Ile 90	Val	Pro	Gly	Arg	Val 95	Sei
Thr	Glu	Val	Asp		Arg	Leu	Ser	Phe	Asp	Lys	Glu	Ala	Thr		Lys

туs	Ата	115	GIU	Leu	iie	АІА	120	Tyr	GIU	ser	GIN	125	iie	ser	ьys
Asp	Arg 130	Ile	Leu	Ile	Lys	Ile 135	Ala	Ser	Thr	Trp	Glu 140	Gly	Ile	Gln	Ala
Ala 145	Arg	Glu	Leu	Glu	Ala 150	Lys	His	Gly	Ile	His 155	Cys	Asn	Leu	Thr	Leu 160
Leu	Phe	Ser	Phe	Val 165	Gln	Ala	Val	Ala	Cys 170	Ala	Glu	Ala	Lys	Val 175	Thr
Leu	Ile	Ser	Pro 180	Phe	Val	Gly	Arg	Ile 185	Leu	Asp	Trp	Tyr	Lys 190	Ala	Ser
Thr	Gly	Lys 195	Thr	Tyr	Glu	Gly	Asp 200	Glu	Asp	Pro	Gly	Val 205	Ile	Ser	Val
Arg	Ala 210	Ile	Tyr	Asn	Tyr	Tyr 215	Lys	Lys	Tyr	Gly	Tyr 220	Lys	Thr	Ile	Val
Met 225	Gly	Ala	Ser	Phe	Arg 230	Asn	Thr	Gly	Glu	Ile 235	Lys	Ala	Leu	Ala	Gly 240
Cys	Asp	Tyr	Leu	Thr 245	Val	Ala	Pro	Lys	Leu 250	Leu	Glu	Glu	Leu	Leu 255	Asn
Ser	Thr	Glu	Pro 260	Val	Pro	Gln	Val	Leu 265	Asp	Ala	Ala	Ser	Ala 270	Ser	Ala
Thr	Asp	Val 275	Glu	Lys	Val	Ser	Tyr 280	Val	Asp	Asp	Glu	Ala 285	Thr	Phe	Arg
Tyr	Leu 290	Phe	Asn	Glu	Asp	Ala 295	Met	Ala	Thr	Glu	Lys 300	Leu	Ala	Gln	Gly
Ile 305	Arg	Ala	Phe	Gly	Lys 310	Asp	Ala	Val	Thr	Leu 315	Leu	Glu	Gln	Leu	Glu 320
Ala	Arg	Phe													
<210 <211 <212	> 680 > PR	Т													
<b>~212</b>	> 520	char	omvo	20 00	reviei	iaΔ									

5

<400> 50

Met 1	Thr	Gln	Phe	Thr 5	Asp	Ile	Asp	Lys	Leu 10	Ala	Val	Ser	Thr	Ile 15	Arg
Ile	Leu	Ala	Val 20	Asp	Thr	Val	Ser	Lys 25	Ala	Asn	Ser	Gly	His 30	Pro	Gly
Ala	Pro	Leu 35	Gly	Met	Ala	Pro	Ala 40	Ala	His	Val	Leu	Trp 45	Ser	Gln	Met
Arg	Met 50	Asn	Pro	Thr	Asn	Pro 55	Asp	Trp	Ile	Asn	Arg 60	Asp	Arg	Phe	Val
Leu 65	Ser	Asn	Gly	His	Ala 70	Val	Ala	Leu	Leu	Tyr 75	Ser	Met	Leu	His	Leu 80
Thr	Gly	Tyr	Asp	Leu 85	Ser	Ile	Glu	Asp	Leu 90	Lys	Gln	Phe	Arg	Gln 95	Leu
Gly	Ser	Arg	Thr 100	Pro	Gly	His	Pro	Glu 105	Phe	Glu	Leu	Pro	Gly 110	Val	Glu
Val	Thr	Thr 115	Gly	Pro	Leu	Gly	Gln 120	Gly	Ile	Ser	Asn	Ala 125	Val	Gly	Met
Ala	Met 130	Ala	Gln	Ala	Asn	Leu 135	Ala	Ala	Thr	Tyr	Asn 140	Lys	Pro	Gly	Phe
Thr 145	Leu	Ser	Asp	Asn	Tyr 150	Thr	Tyr	Val	Phe	Leu 155	Gly	Asp	Gly	Cys	<b>Leu</b> 160
Gln	Glu	Gly	Ile	Ser 165	Ser	Glu	Ala	Ser	Ser 170	Leu	Ala	Gly	His	Leu 175	Lys
Leu	Gly	Asn	Leu 180	Ile	Ala	Ile	Tyr	Asp 185	Asp	Asn	Lys	Ile	Thr 190	Ile	Asp
Gly	Ala	Thr 195	Ser	Ile	Ser	Phe	Asp 200	Glu	Asp	Val	Ala	Lys 205	Arg	Tyr	Glu
Ala	<b>Tyr</b> 210	Gly	Trp	Glu	Val	Leu 215	Tyr	Val	Glu	Asn	Gly 220	Asn	Glu	Asp	Leu
<b>Ala</b> 225	Gly	Ile	Ala	Lys	<b>Ala</b> 230	Ile	Ala	Gln	Ala	<b>Lys</b> 235	Leu	Ser	Lys	Asp	Lys 240
Pro	Thr	Leu	Ile	Lys 245	Met	Thr	Thr	Thr	Ile 250	Gly	Tyr	Gly	Ser	Leu 255	His

Ala	Gly	Ser	His 260	Ser	Val	His	Gly	Ala 265	Pro	Leu	Lys	Ala	Asp 270	Asp	Val
Lys	Gln	Leu 275	Lys	Ser	Lys	Phe	Gly 280	Phe	Asn	Pro	Asp	Lys 285	Ser	Phe	Val
Val	Pro 290	Gln	Glu	Val	Tyr	Asp 295	His	Tyr	Gln	Lys	Thr 300	Ile	Leu	Lys	Pro
Gly 305	Val	Glu	Ala	Asn	Asn 310	Lys	Trp	Asn	Lys	Leu 315	Phe	Ser	Glu	Tyr	Glr 320
Lys	Lys	Phe	Pro	Glu 325	Leu	Gly	Ala	Glu	Leu 330	Ala	Arg	Arg	Leu	Ser 335	Gly
Gln	Leu	Pro	Ala 340	Asn	Trp	Glu	Ser	Lys 345	Leu	Pro	Thr	Tyr	Thr 350	Ala	Lys
Asp	Ser	Ala 355	Val	Ala	Thr	Arg	<b>Lys</b> 360	Leu	Ser	Glu	Thr	Val 365	Leu	Glu	Asp
Val	<b>Tyr</b> 370	Asn	Gln	Leu	Pro	G1u 375	Leu	Ile	Gly	Gly	Ser 380	Ala	Asp	Leu	Thr
Pro 385	Ser	Asn	Leu	Thr	<b>Arg</b> 390	Trp	Lys	Glu	Ala	Leu 395	Asp	Phe	Gln	Pro	Pro 400
Ser	Ser	Gly	Ser	Gly 405	Asn	Tyr	Ser	Gly	<b>Arg</b> 410	Tyr	Ile	Arg	Tyr	Gly 415	Ile
Arg	Glu	His	Ala 420	Met	Gly	Ala	Ile	Met 425	Asn	Gly	Ile	Ser	Ala 430	Phe	Gly
		435	Lys		_	_	440					445			
Ala	Ala 450	Gly	Ala	Val	Arg	Leu 455	Ser	Ala	Leu	Ser	Gly 460	His	Pro	Val	Ile
Trp 465	Val	Ala	Thr	His	Asp 470	Ser	Ile	Gly	Val	Gly 475	Glu	Asp	Gly	Pro	Thr 480
His	Gln	Pro	Ile	Glu 485	Thr	Leu	Ala	His	Phe 490	Arg	Ser	Leu	Pro	Asn 495	Il€

Gln Val Trp Arg Pro Ala Asp Gly Asn Glu Val Ser Ala Ala Tyr Lys

			500					505					510		
Asn	Ser	Leu 515	Glu	Ser	Lys	His	Thr 520	Pro	Ser	Ile	Ile	Ala 525	Leu	Ser	Arg
Gln	<b>Asn</b> 530	Leu	Pro	Gln	Leu	Glu 535	Gly	Ser	Ser	Ile	Glu 540	Ser	Ala	Ser	Lys
Gly 545	Gly	Tyr	Val	Leu	Gln 550	Asp	Val	Ala	Asn	Pro 555	Asp	Ile	Ile	Leu	<b>Val</b> 560
Ala	Thr	Gly	Ser	Glu 565	Val	Ser	Leu	Ser	Val 570	Glu	Ala	Ala	Lys	Thr 575	Leu
Ala	Ala	Lys	<b>As</b> n 580	Ile	Lys	Ala	Arg	Val 585	Val	Ser	Leu	Pro	Asp 590	Phe	Phe
Thr	Phe	Asp 595	Lys	Gln	Pro	Leu	Glu 600	Tyr	Arg	Leu	Ser	Val 605	Leu	Pro	Asp
Asn	Val 610	Pro	Ile	Met	Ser	Val 615	Glu	Val	Leu	Ala	Thr 620	Thr	Cys	Trp	Gly
Lys 625	Tyr	Ala	His	Gln	Ser 630	Phe	Gly	Ile	Asp	<b>Arg</b> 635	Phe	Gly	Ala	Ser	Gly 640
Lys	Ala	Pro	Glu	Val 645	Phe	Lys	Phe	Phe	Gly 650	Phe	Thr	Pro	Glu	Gly 655	Val
Ala	Glu	Arg	Ala 660	Gln	Lys	Thr	Ile	Ala 665	Phe	Tyr	Lys	Gly	Asp 670	Lys	Leu
Ile	Ser	Pro 675	Leu	Lys	Lys	Ala	Phe 680								
<212	> 51 > 681 > PR > Sad	Т	omyc	es ce	erevisi	iae									
<400 Met 1	> 51 Ala	Gln	Phe	Ser 5	Asp	Ile	Asp	Lys	Leu 10	Ala	Val	Ser	Thr	Leu 15	Arg
Leu	Leu	Ser	Val 20	Asp	Gln	Val	Glu	Ser 25	Ala	Gln	Ser	Gly	His 30	Pro	Gly
Ala	Pro	Leu	Gly	Leu	Ala	Pro	Val	Ala	His	Val	Ile	Phe	Lys	Gln	Leu

		35					40					45			
Arg	Cys 50	Asn	Pro	Asn	Asn	Glu 55	His	Trp	Ile	Asn	Arg 60	Asp	Arg	Phe	Val
Leu 65	Ser	Asn	Gly	His	Ser 70	Cys	Ala	Leu	Leu	Tyr 75	Ser	Met	Leu	His	Leu 80
Leu	Gly	Tyr	Asp	Tyr 85	Ser	Ile	Glu	Asp	Leu 90	Arg	Gln	Phe	Arg	Gln 95	Val
Asn	Ser	Arg	Thr 100	Pro	Gly	His	Pro	Glu 105	Phe	His	Ser	Ala	Gly 110	Val	Glu
Ile	Thr	Ser 115	Gly	Pro	Leu	Gly	Gln 120	Gly	Ile	Ser	Asn	Ala 125	Val	Gly	Met
Ala	Ile 130	Ala	Gln	Ala	Asn	Phe 135	Ala	Ala	Thr	Tyr	Asn 140	Glu	Asp	Gly	Phe
Pro 145	Ile	Ser	Asp	Ser	<b>Tyr</b> 150	Thr	Phe	Ala	Ile	Val 155	Gly	Asp	Gly	Cys	Leu 160
Gln	Glu	Gly	Val	Ser 165	Ser	Glu	Thr	Ser	Ser 170	Leu	Ala	Gly	His	Leu 175	Gln
Leu	Gly	Asn	Leu 180	Ile	Thr	Phe	Tyr	Asp 185	Ser	Asn	Ser	Ile	Ser 190	Ile	Asp
Gly	Lys	Thr 195	Ser	Tyr	Ser	Phe	Asp 200	Glu	Asp	Val	Leu	Lys 205	Arg	Tyr	Glu
Ala	Tyr 210	Gly	Trp	Glu	Val	Met 215	Glu	Val	Asp	Lys	Gly 220	Asp	Asp	Asp	Met
Glu 225	Ser	Ile	Ser	Ser	<b>Ala</b> 230	Leu	Glu	Lys	Ala	<b>Lys</b> 235	Leu	Ser	Lys	Asp	Lys 240
Pro	Thr	Ile	Ile	Lys 245	Val	Thr	Thr	Thr	Ile 250	Gly	Phe	Gly	Ser	Leu 255	Gln
Gln	Gly	Thr	Ala 260	Gly	Val	His	Gly	Ser 265	Ala	Leu	Lys	Ala	<b>Asp</b> 270	Asp	Val
Lys	Gln	Leu 275	Lys	Lys	Arg	Trp	Gly 280	Phe	Asp	Pro	Asn	Lys 285	Ser	Phe	Val

Val	Pro 290	Gln	Glu	Val	Tyr	Asp 295	Tyr	Tyr	Lys	Lys	Thr 300	Val	Val	Glu	Pro
Gly 305	Gln	Lys	Leu	Asn	Glu 310	Glu	Trp	Asp	Arg	Met 315	Phe	Glu	Glu	Tyr	Lys 320
Thr	Lys	Phe	Pro	Glu 325	Lys	Gly	Lys	Glu	Leu 330	Gln	Arg	Arg	Leu	Asn 335	Gly
Glu	Leu	Pro	Glu 340	Gly	Trp	Glu	Lys	His 345	Leu	Pro	Lys	Phe	Thr 350	Pro	Asp
Asp	Asp	Ala 355	Leu	Ala	Thr	Arg	<b>Lys</b> 360	Thr	Ser	Gln	Gln	Val 365	Leu	Thr	Asn
Met	<b>Val</b> 370	Gln	Val	Leu	Pro	Glu 375	Leu	Ile	Gly	Gly	Ser 380	Ala	Asp	Leu	Thr
Pro 385	Ser	Asn	Leu	Thr	Arg 390	Trp	Glu	Gly	Ala	Val 395	Asp	Phe	Gln	Pro	Pro 400
Ile	Thr	Gln	Leu	Gly 405	Asn	Tyr	Ala	Gly	Arg 410	Tyr	Ile	Arg	Tyr	Gly 415	Val
Arg	Glu	His	Gly 420	Met	Gly	Ala	Ile	Met 425	Asn	Gly	Ile	Ser	Ala 430	Phe	Gly
Ala	Asn	Tyr 435	Lys	Pro	Tyr	Gly	Gly 440	Thr	Phe	Leu	Asn	Phe 445	Val	Ser	Tyr
Ala	Ala 450	Gly	Ala	Val	Arg	Leu 455	Ala	Ala	Leu	Ser	Gly 460	Asn	Pro	Val	Ile
Trp 465	Val	Ala	Thr	His	Asp 470	Ser	Ile	Gly	Leu	Gly 475	Glu	Asp	Gly	Pro	Thr 480
His	Gln	Pro	Ile	Glu 485	Thr	Leu	Ala	His	Leu 490	Arg	Ala	Ile	Pro	Asn 495	Met
His	Val	Trp	Arg 500	Pro	Ala	Asp	Gly	Asn 505	Glu	Thr	Ser	Ala	Ala 510	Tyr	Tyr
Ser	Ala	Ile 515	Lys	Ser	Gly	Arg	Thr 520	Pro	Ser	Val	Val	<b>Ala</b> 525	Leu	Ser	Arg

Gln Asn Leu Pro Gln Leu Glu His Ser Ser Phe Glu Lys Ala Leu Lys 530 540

Gly 545	Gly	Tyr	Val	Ile	His 550	Asp	Val	Glu	Asn	Pro 555	Asp	Ile	Ile	Leu	Val 560
Ser	Thr	Gly	Ser	Glu 565	Val	Ser	Ile	Ser	Ile 570	Asp	Ala	Ala	Lys	<b>Lys</b> 575	Leu
Tyr	Asp	Thr	<b>Lys</b> 580	Lys	Ile	Lys	Ala	Arg 585	Val	Val	Ser	Leu	Pro 590	Asp	Phe
Tyr	Thr	Phe 595	Asp	Arg	Gln	Ser	Glu 600	Glu	Tyr	Arg	Phe	Ser 605	Val	Leu	Pro
Asp	Gly 610	Val	Pro	Ile	Met	Ser 615	Phe	Glu	Val	Leu	Ala 620	Thr	Ser	Ser	Trp
Gly 625	Lys	Tyr	Ala	His	Gln 630	Ser	Phe	Gly	Leu	<b>Asp</b> 635	Glu	Phe	Gly	Arg	Ser 640
Gly	Lys	Gly	Pro	Glu 645	Ile	Tyr	Lys	Leu	Phe 650	Asp	Phe	Thr	Ala	Asp 655	Gly
Val	Ala	Ser	<b>Arg</b> 660	Ala	Glu	Lys	Thr	Ile 665	Asn	Tyr	Tyr	Lys	Gly 670	Lys	Gln
<210 <211 <212	<b>Leu</b> > 52 > 677 > PR > Pic	675 , T		Met	Gly	Arg	Ala 680	Phe							
<400 Met 1	> 52 Ser	Ser	Val	Asp 5	Gln	Lys	Ala	Ile	Ser 10	Thr	Ile	Arg	Leu	Leu 15	Ala
Val	Asp	Ala	Val 20	Ala	Ala	Ala	Asn	Ser 25	Gly	His	Pro	Gly	Ala 30	Pro	Leu
Gly	Leu	<b>Ala</b> 35	Pro	Ala	Ala	His	Ala 40	Val	Phe	Lys	Lys	Met 45	Arg	Phe	Asn
Pro	Lys 50	Asp	Thr	Lys	Trp	Ile 55	Asn	Arg	Asp	Arg	Phe 60	Val	Leu	Ser	Asn
Gly 65	His	Ala	Cys	Ala	Leu 70	Leu	Tyr	Ser	Met	Leu 75	Val	Leu	Tyr	Gly	Tyr 80

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

Pro Glu Leu Gly Ala Glu Leu Gln Arg Arg Leu Asp Gly Lys Leu Pro 325 330 335

Glu	Asn	Trp	Asp 340	Lys	Ala	Leu	Pro	Val 345	Tyr	Thr	Pro	Ala	Asp 350	Ala	Ala
Val	Ala	Thr 355	Arg	Lys	Leu	Ser	Glu 360	Ile	Val	Leu	Ser	<b>Lys</b> 365	Ile	Ile	Pro
Glu	Val 370	Pro	Glu	Ile	Ile	Gly 375	Gly	Ser	Ala	Asp	<b>Leu</b> 380	Thr	Pro	Ser	Asn
Leu 385	Thr	Lys	Ala	Lys	Gly 390	Thr	Val	Asp	Phe	Gln 395	Pro	Ala	Ala	Thr	Gly 400
Leu	Gly	Asp	Tyr	Ser 405	Gly	Arg	Tyr	Ile	Arg 410	Tyr	Gly	Val	Arg	Glu 415	His
Ala	Met	Gly	Ala 420	Ile	Met	Asn	Gly	Ile 425	Ala	Ala	Phe	Gly	Ala 430	Asn	Tyr
Lys	Asn	Tyr 435	Gly	Gly	Thr	Phe	Leu 440	Asn	Phe	Val	Ser	Tyr 445	Ala	Ala	Gly
Ala	Val 450	Arg	Leu	Ser	Ala	Leu 455	Ser	Glu	Phe	Pro	Ile 460	Thr	Trp	Val	Ala
Thr 465	His	Asp	Ser	Ile	Gly 470	Leu	Gly	Glu	Asp	Gly 475	Pro	Thr	His	Gln	Pro 480
Ile	Glu	Thr	Leu	Ala 485	His	Phe	Arg	Ala	Thr 490	Pro	Asn	Ile	Ser	Val 495	Trp
Arg	Pro	Ala	<b>Asp</b> 500	Gly	Asn	Glu	Thr	Ser 505	Ala	Ala	Tyr	Lys	Ser 510	Ala	Ile
Glu	Ser	Thr 515	His	Thr	Pro	His	11e 520	Leu	Ala	Leu	Thr	Arg 525	Gln	Asn	Leu
Pro	Gln 530	Leu	Glu	Gly	Ser	Ser 535	Ile	Glu	Lys	Ala	Ser 540	Lys	Gly	Gly	Tyr
Thr 545	Leu	Val	Gln	Gln	<b>Asp</b> 550	Lys	Ala	Asp	Ile	Ile 555	Ile	Val	Ala	Thr	Gly 560
Ser	Glu	Val	Ser	Leu 565	Ala	Val	Asp	Ala	Leu 570	Lys	Val	Leu	Glu	Gly 575	Gln
Gly	Ile	Lys	Ala	Gly	Val	Val	Ser	Leu	Pro	Asp	Gln	Leu	Thr	Phe	Asp

				580					585					590		
	Lys	Gln	Ser 595	Glu	Glu	Tyr	Lys	Leu 600	Ser	Val	Leu	Pro	Asp 605	Gly	Val	Pro
	Ile	Leu 610	Ser	Val	Glu	Val	Met 615	Ser	Thr	Phe	Gly	Trp 620	Ser	Lys	Tyr	Ser
	His 625	Gln	Gln	Phe	Gly	Leu 630	Asn	Arg	Phe	Gly	<b>Ala</b> 635	Ser	Gly	Lys	Ala	Pro 640
	Glu	Ile	Phe	Lys	Leu 645	Phe	Glu	Phe	Thr	Pro 650	Glu	Gly	Val	Ala	Glu 655	Arg
	Ala	Ala	Lys	Thr 660	Val	Ala	Phe	Tyr	Lys 665	Gly	Lys	Asp	Val	Val 670	Ser	Pro
	Leu	Arg	Ser 675	Ala	Phe											
<210> 53 <211> 348 <212> PRT <213> Saccharomyces cerevisiae																
	<400 <b>Me</b> t 1	> 53 Ser	Ile	Pro	Glu 5	Thr	Gln	Lys	Gly	Val 10	Ile	Phe	Tyr	Glu	Ser 15	His
	Gly	Lys	Leu	Glu 20	Tyr	Lys	Asp	Ile	Pro 25	Val	Pro	Lys	Pro	Lys 30	Ala	Asn
	Glu	Leu	Leu 35	Ile	Asn	Val	Lys	Tyr 40	Ser	Gly	Val	Cys	His 45	Thr	Asp	Leu
	His	Ala 50	Trp	His	Gly	Asp	Trp 55	Pro	Leu	Pro	Val	Lys 60	Leu	Pro	Leu	Val
	Gly 65	Gly	His	Glu	Gly	Ala 70	Gly	Val	Val	Val	Gly 75	Met	Gly	Glu	Asn	Val 80
	Lys	Gly	Trp	Lys	Ile 85	Gly	Asp	Tyr	Ala	Gly 90	Ile	Lys	Trp	Leu	Asn 95	Gly
	Sor	Cys	Met	Ala	Cys	Glu	Tyr	Cys	Glu	Leu	Gly	Asn	Glu		Asn	Cys
	per	_		100	-				105					110		

		115					120					125			
Tyr	<b>A</b> la 130	Thr	Ala	Asp	Ala	Val 135	Gln	Ala	Ala	His	Ile 140	Pro	Gln	Gly	Thr
Asp 145	Leu	Ala	Gln	Val	<b>A</b> la 150	Pro	Ile	Leu	Cys	Ala 155	Gly	Ile	Thr	Val	<b>Tyr</b> 160
Lys	Ala	Leu	Lys	Ser 165	Ala	Asn	Leu	Met	Ala 170	Gly	His	Trp	Val	Ala 175	Ile
Ser	Gly	Ala	Ala 180	Gly	Gly	Leu	Gly	Ser 185	Leu	Ala	Val	Gln	Tyr 190	Ala	Lys
Ala	Met	Gly 195	Tyr	Arg	Val	Leu	Gly 200	Ile	Asp	Gly	Gly	Glu 205	Gly	Lys	Glu
Glu	Leu 210	Phe	Arg	Ser	Ile	Gly 215	Gly	Glu	Val	Phe	Ile 220	Asp	Phe	Thr	Lys
Glu 225	Lys	Asp	Ile	Val	Gly 230	Ala	Val	Leu	Lys	Ala 235	Thr	Asp	Gly	Gly	Ala 240
His	Gly	Val	Ile	Asn 245	Val	Ser	Val	Ser	Glu 250	Ala	Ala	Ile	Glu	Ala 255	Ser
Thr	Arg	Tyr	Val 260	Arg	Ala	Asn	Gly	Thr 265	Thr	Val	Leu	Val	Gly 270	Met	Pro
Ala	Gly	Ala 275	Lys	Cys	Cys	Ser	Asp 280	Val	Phe	Asn	Gln	Val 285	Val	Lys	Ser
Ile	Ser 290	Ile	Val	Gly	Ser	Tyr 295	Val	Gly	Asn	Arg	Ala 300	Asp	Thr	Arg	Glu
<b>Ala</b> 305	Leu	Asp	Phe	Phe	Ala 310	Arg	Gly	Leu	Val	Lys 315	Ser	Pro	Ile	Lys	Val 320
Val	Gly	Leu	Ser	Thr 325	Leu	Pro	Glu	Ile	<b>Tyr</b> 330	Glu	Lys	Met	Glu	Lys 335	Gly
Gln	Ile	Val	Gly 340	Arg	Tyr	Val	Val	Asp 345	Thr	Ser	Lys				
<211 <212	<210> 54 <211> 1329 <212> DNA														
<213		oacte	rium s	sabur	reum										
<400	> 54														

atgaaggaat	tcttcccagg	tatttctcca	gttaagttcg	aaggtagaga	ctctaagaac	60
ccattgtctt	tcaagtacta	cgacgctaag	agagttatta	tgggtaagac	catggaagaa	120
cacttgtctt	tcgctatggc	ttggtggcac	aacttgtgtg	cttgtggtgt	tgacatgttc	180
ggtcaaggta	ccgttgacaa	gtctttcggt	gaatcttctg	gtaccatgga	acacgctaga	240
gctaaggttg	acgctggtat	tgaattcatg	aagaagttgg	gtattaagta	ctactgtttc	300
cacgacaccg	acattgttcc	agaagaccaa	gaagacatta	acgttaccaa	cgctagattg	360
gacgaaatta	ccgactacat	tttggaaaag	accaaggaca	ccgacattaa	gtgtttgtgg	420
accacctgta	acatgttctc	taacccaaga	ttcatgaacg	gtgctggttc	ttctaactct	480
gctgacgttt	tctgtttcgc	tgctgctcaa	gctaagaagg	gtttggaaaa	cgctgttaag	540
ttgggtgcta	agggtttcgt	tttctggggt	ggtagagaag	gttacgaaac	cttgttgaac	600
accgacatga	agttggaaga	agaaaacatt	gctaccttgt	tcaccatgtg	tagagactac	660
ggtagatcta	ttggtttcat	gggtgacttc	tacattgaac	caaagccaaa	ggaaccaatg	720
aagcaccaat	acgacttcga	cgctgctacc	gctattggtt	tcttgagaaa	gtacggtttg	780
gacaaggact	tcaagttgaa	cattgaagct	aaccacgcta	ccttggctgg	tcacaccttc	840
caacacgaat	tgagagtttg	tgctgttaac	ggtatgatgg	gttctgttga	cgctaaccaa	900
ggtgacacct	tgttgggttg	ggacaccgac	caattcccaa	ccaacgttta	cgacaccacc	960
ttggctatgt	acgaaatttt	gaaggctggt	ggtttgagag	gtggtttgaa	cttcgactct	1020
aagaacagaa	gaccatctaa	caccgctgac	gacatgttct	acggtttcat	tgctggtatg	1080
gacaccttcg	ctttgggttt	gattaaggct	gctgaaatta	ttgaagacgg	tagaattgac	1140
gacttcgtta	aggaaagata	cgcttcttac	aactctggta	ttggtaagaa	gattagaaac	1200
agaaaggtta	ccttgattga	atgtgctgaa	tacgctgcta	agttgaagaa	gccagaattg	1260
ccagaatctg	gtagacaaga	atacttggaa	tctgttgtca	acaacatttt	gttcggtggt	1320
tctqqttaa						1329

#### **REIVINDICACIONES**

1. Una secuencia de oligonucleótidos caracterizada porque aumenta la velocidad de transcripción de un ARN tipificado como fragmento de ARN mensajero que codifica para una proteína seleccionada del grupo que consiste en enzimas, proteínas estructurales, coenzimas, transportadores, anticuerpos, hormonas y reguladores, como fragmento de ARN regulador, como fragmento de ARN enzimáticamente activo o como fragmento de ARN de transferencia, teniendo dicha secuencia oligonucleotídica al menos 80% de identidad de secuencia con SEQ ID NO:

- 2. La secuencia de oligonucleótidos según la reivindicación 1, en la que dicha secuencia oligonucleotídica tiene al menos un 85% de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 1.
- 3. La secuencia de oligonucleótidos según la reivindicación 1 ó 2, en la que la velocidad de transcripción del fragmento de ARN en una célula huésped de levadura se incrementa al menos 2 veces al cultivar la célula huésped de levadura transformada con al menos un fragmento de ADN recombinante que comprende el oligonucleótido en al menos dos sustratos seleccionados del grupo que consiste en glucosa, manosa, fructosa, galactosa, xilosa, arabinosa, sacarosa, trehalosa, rafinosa, glicerol, etanol, acetato y lactato.
- 4. La secuencia de oligonucleótidos según la reivindicación 1 ó 2, en la que la actividad de una enzima codificada por el fragmento de ARN controlado por el oligonucleótido en una célula hospedadora de levadura se incrementa al menos 2 veces cuando se cultiva la célula huésped de levadura transformada con al menos un fragmento de ADN recombinante que comprende el oligonucleótido en al menos dos sustratos seleccionados del grupo que consiste en glucosa, manosa, fructosa, galactosa, xilosa, arabinosa, sacarosa, trehalosa, rafinosa, glicerol, etanol, acetato y lactato.
  - 5. La secuencia de oligonucleótidos según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la enzima es una enzima modificadora de carbohidratos.
- 6. La secuencia de oligonucleótidos según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la enzima es una enzima modificadora de carbohidratos seleccionada del grupo que consiste en EC 5.1.3, EC 5.3.1, EC 2.7.1, EC 2.2.1, EC 2.2.1 y EC 1.1.1.
  - 7. La secuencia de oligonucleótidos según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la proteína se selecciona del grupo consistente en SEQ ID NO: 11 a 53.
  - 8. La secuencia de oligonucleótidos según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que de 1 a 80 nucleótidos están sustituidos, suprimidos o insertados.
- 30 9. Un fragmento de ADN recombinante que comprende la secuencia oligonucleotídica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.
  - 10. Un plásmido de expresión que comprende al menos un fragmento de ADN recombinante de acuerdo con la reivindicación 9.
- 11. Una célula huésped transformada con al menos un fragmento de ADN recombinante según la reivindicación 9 o transformada con al menos un plásmido de expresión según la reivindicación 10.

Fig. 1

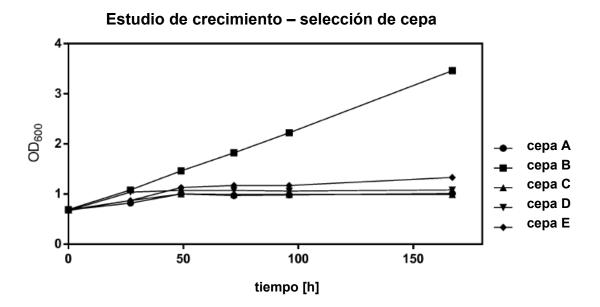


Fig. 2

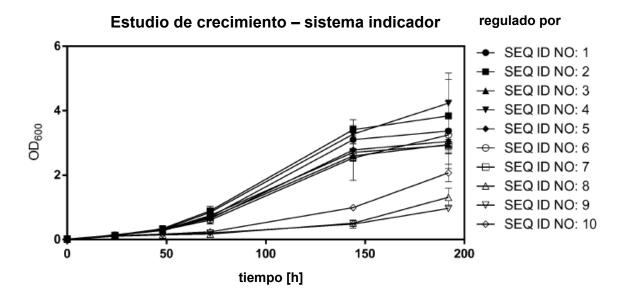


Fig. 3

### Nivel de transcrito – sistema indicador

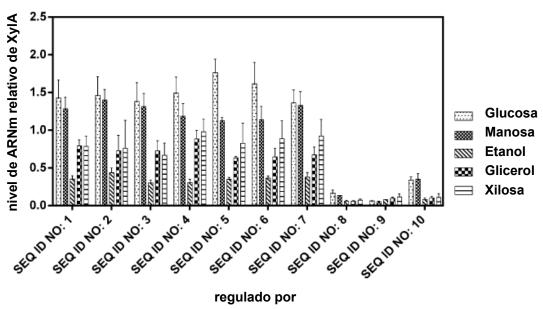


Fig. 4

