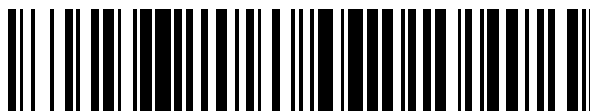


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 638 819**

51 Int. Cl.:

C07K 14/475 (2006.01)

C12N 9/88 (2006.01)

A61K 38/51 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.05.2004** **E 10184697 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.05.2017** **EP 2354155**

54 Título: **Proteínas de fusión para el tratamiento del SNC**

30 Prioridad:

16.05.2003 US 471236

16.05.2003 US 471239

16.05.2003 US 471240

16.05.2003 US 471300

29.05.2003 US 474372

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
24.10.2017

73 Titular/es:

ACORDA THERAPEUTICS, INC. (100.0%)

420 Saw Mill River Road

Ardsley, NY 10502, US

72 Inventor/es:

GRUSKIN, ELLIOTT A;

CAGGIANO, ANTHONY O;

IACI, JENNIFER;

ZIMBER, MICHAEL P y

ROY, GARGI

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 638 819 T3

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

DESCRIPCIÓN

Proteínas de fusión para el tratamiento del SNC

Antecedentes y compendio

La lesión de la médula espinal (LME) inflige trauma a las células y tejidos del sistema nervioso central (SNC) y provoca una afección grave y debilitante en el individuo. Tras la LME, la regeneración limitada de las neuronas lesionadas da como resultado una incapacidad permanente caracterizada por cierta pérdida de sensibilidad, parálisis y disfunción autónoma. Una de las razones por las que las neuronas no se regeneran es su incapacidad para atravesar la cicatriz glial que se desarrolla después de la LME. Esta cicatriz glial contiene moléculas de matriz extracelular que incluyen proteoglicanos de sulfato de condroitina (PGSC). Estudios in vitro muestran que las neuronas no logran extender los procesos a lo largo de las superficies recubiertas con PGSC, mientras que los datos in vivo correlacionan el fracaso de la regeneración con las zonas de expresión de PGSC. En la mielina del sistema nervioso central (SNC) adulto, también se han identificado varios compuestos inhibidores del crecimiento del axón como la glicoproteína asociada a la mielina (MAG), OMgp, y Reticulon 4 o Nogo que se ha demostrado que son inhibidores del crecimiento de las neuronas.

La enzima de degradación de proteoglicano, la condroitinasa ABC tipo I (SEQ ID NO: X) se ha utilizado para potenciar el crecimiento neuronal en un modelo de lesión de la columna dorsal de daño de la médula espinal. También se ha informado que el tratamiento de una lesión de la médula espinal con antagonista del receptor de NOGO promueve cierto grado limitado de regeneración neuronal. Se ha informado adicionalmente que la creación de un ratón con el gen NOGO desactivado daba como resultado ciertos grados limitados e incoherentes de regeneración neuronal después de la hemisección dorsal de la médula espinal.

Los tratamientos experimentales para la lesión del SNC han utilizado la aplicación de condroitinasa al espacio extracelular, sin embargo la enzima digiere la PGSC en la matriz extracelular y no las reservas intracelulares. Además, la difusión de la condroitinasa dentro del parénquima, el tejido esencial y distintivo de un órgano o un crecimiento anormal que se distingue de su almacén de soporte) o entre los compartimentos anatómicos es limitada. El acceso limitado de fármacos, agentes de formación de imágenes y anestésicos, etc., a las células y/o tejidos del Sistema Nervioso Central (SNC) puede reducir la utilidad o eficacia de cualquiera de estas sustancias.

El suministro de moléculas terapéuticas y de diagnóstico a células y tejidos depende, en parte, de matrices extracelulares, así como de los carbohidratos y las proteínas ligados a las membranas celulares. La matriz extracelular está compuesta en parte por proteoglicanos, entre ellos los proteoglicanos de sulfato de condroitina (PGSC). Los PGSC son una familia de proteoglicanos compuestos por una proteína núcleo y glicosaminoglicanos sulfatados ligados covalentemente. Cada proteoglicano está determinado por las cadenas laterales de glicosaminoglicano. Para los PGSC estas cadenas laterales se componen de aproximadamente 40 a 100 disacáridos sulfatados compuestos por sulfatos de condroitina 4, 6 y de dermatán. El componente proteico del PGSC se sintetiza ribosómicamente y la glicosilación se produce en el retículo endoplásmico y en el aparato de Golgi. Las cadenas de azúcares se sulfatan a continuación en las posiciones 4 o 6 por medio de diversas glicosaminoglicano sulfotransferasas.

Se pueden utilizar proteínas de transducción para transportar cargas de polipéptidos y polinucleótidos a través de barreras anatómicas y al interior de las células. Por ejemplo, la proteína TAT del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) contiene un dominio de transducción de proteínas ("PTD" en sus siglas en inglés) que está implicado en la transducción del VIH a las células. El PTD contiene un dominio de 11 aminoácidos (Péptido TAT) que es responsable de la actividad del PTD. El Péptido TAT se puede unir a proteínas y facilitar la transducción de las proteínas a las células. El mecanismo de transducción es independiente del peso molecular o de las propiedades químicas de las proteínas que están ligadas al Péptido TAT. Los estudios in vivo muestran que si una proteína de fusión consistente en el Péptido TAT ligado a la enzima de 120 kd, la beta-galactosidasa (β -Gal), se inyecta a ratones, se observa un suministro robusto de β -Gal a una amplia variedad de células. Cuando se unía al péptido de transducción TAT, se observaba actividad β -Gal en el cerebro; sin el péptido TAT, no se observaba β -Gal en el cerebro. El transporte a través de la barrera hematoencefálica se restringe normalmente a ciertas moléculas pequeñas hidrófobas y péptidos lipófilos de bajo peso molecular concretos. El transporte de proteínas tan grandes como β -Gal al cerebro no suele ser posible sin una interrupción sustancial de la barrera hematoencefálica, pero el Péptido TAT facilita el transporte a la vez que deja intacta la barrera hematoencefálica.

Las proteínas quiméricas, también denominadas proteínas de fusión, son proteínas híbridas que combinan al menos partes de dos o más proteínas o polipéptidos precursores. Las proteínas quiméricas pueden ser producidas mediante tecnología recombinante, es decir, mediante la fusión de al menos una parte de la secuencia codificante de un gen con al menos una parte de la secuencia codificante de otro gen. El gen fusionado se puede utilizar a continuación para transformar un organismo adecuado que expresa en ese caso la proteína de fusión.

En Tat Peptide Complexes, Frankel et al. (Patentes de los Estados Unidos 5.804.604; 5.747.641; 5.674.980; 5.670.617; 5.652.122) describen el uso de péptidos Tat para transportar moléculas de carga biológicamente activas ligadas covalentemente al citoplasma y los núcleos de las células. Frankel sólo describe moléculas de carga ligados

covalentemente que son (terapéuticas, diagnósticas o profilácticas), y no ilustra ni sugiere el anclaje de moléculas que facilitan la difusión, la plasticidad, el crecimiento de las neuritas y la regeneración del axón. Estas moléculas pueden incluir, pero no se limitan a, moléculas que superan la inhibición del crecimiento de las neuritas o promueven el crecimiento nervioso tales como antagonistas de NOGO solubles como NgR₂₇₋₃₁₁, moléculas de adherencia de células neurales como L1, factores neurotróficos, factores de crecimiento, inhibidores de fosfodiesterasa e inhibidores de MAG o MOG. Adicionalmente, se pueden combinar los mutantes por delección con otros compuestos que promueven la remielinización tales como las neurregulinas (GGF2) y los anticuerpos que promueven la remielinización, o las moléculas que degradan los proteoglicanos a péptidos Tat.

La regeneración después de la LME es limitada debido a una variedad de obstáculos que incluyen el depósito de PGSC en la cicatriz glial, la desmielinización de los axones, la falta de apoyo trófico y la falta de orientación axonal. Una sola terapia dirigida contra un aspecto de la LME puede no ser tan eficaz como un enfoque combinatorio. Las proteínas de fusión con condroitinasa permitirán la terapia combinatoria con una sola proteína. Los compañeros de fusión para la condroitinasa que se construirán en esta propuesta se eligieron entre las proteínas que tienen evidencia de eficacia en la LME.

El uso de una molécula que tiene la capacidad tanto de degradar las glicoproteínas de la matriz extracelular como de bloquear o superar la naturaleza inhibidora de los componentes de la mielina se puede emplear para mejorar la capacidad de las neuronas dañadas para crecer o regenerarse en comparación con cualquiera de los tratamientos solo. Las moléculas de degradación de proteoglicanos se pueden utilizar también ventajosamente para proporcionar un método para facilitar el acceso y la difusión de sustancias a células o tejidos mediante el uso de al menos una enzima capaz de escindir los proteoglicanos y preferiblemente de degradar proteoglicanos de sulfato de condroitina (PGSC).

De acuerdo con el primer aspecto de la presente invención, se proporcionan composiciones que comprenden un polipéptido que comprende un dominio de transducción de la proteína TAT y un mutante por delección de la condroitinasa ABC 1, en donde el dominio de transducción de la proteína TAT está anclado al extremo N del mutante por delección de condroitinasa ABC 1 y el mutante por delección de condroitinasa ABC 1 se selecciona entre SEQ ID NO: 2 y SEQ ID NO: 3. Las realizaciones de la presente invención incluyen por lo tanto composiciones que comprenden polipéptidos que escinden proteoglicanos, opcionalmente las composiciones pueden comprender adicionalmente polipéptidos que bloquean y/o superan la actividad de las moléculas inhibidoras del crecimiento neuronal. Las composiciones también incluyen moléculas para la transducción de los polipéptidos a través de las membranas celulares y de la barrera hematoencefálica. Las composiciones se pueden utilizar en el tratamiento de las lesiones de la médula espinal y trastornos relacionados del sistema nervioso central (SNC). Las composiciones se pueden utilizar en la regeneración de tejido neurológico dañado y facilitar la difusión y el transporte de las moléculas terapéuticas capaces de bloquear y/o superar la actividad de la molécula inhibidora del crecimiento neuronal en el tejido enfermo o dañado.

Las realizaciones de la presente invención incluyen composiciones que facilitan el suministro y la difusión de agentes terapéuticos o de diagnóstico, y preferiblemente agentes que promueven la regeneración de nervios y axones, en células o tejidos. La composición incluye el uso de una enzima capaz de escindir los proteoglicanos de sulfato de condroitina (PGSC) para aumentar la difusión de estos agentes a células o tejidos del sistema nervioso central.

Las composiciones de la presente invención comprenden proteínas quiméricas o de fusión que pueden ser susceptibles de uso sistémico en el tratamiento de lesiones de la médula espinal y trastornos relacionados del sistema nervioso central (SNC), y en particular, proteínas de fusión capaces de atravesar la barrera hematoencefálica. La proteína de fusión incluye un dominio de transducción de polipéptidos, un dominio de polipéptido capaz de escindir un proteoglicano de sulfato de condroitina (PGSC), y opcionalmente un dominio de polipéptido que bloquea y/o supera la actividad de las moléculas inhibidoras del crecimiento neuronal, todos los cuales se pueden utilizar en el tratamiento de lesiones de la médula espinal y trastornos relacionados del sistema nervioso central (SNC). Los diversos dominios de polipéptidos pueden estar ligados o unidos químicamente entre sí por conectores polipeptídicos.

También se contemplan los polinucleótidos que codifican las proteínas quiméricas o de fusión susceptibles de uso sistémico en el tratamiento de lesiones de la médula espinal y trastornos relacionados del sistema nervioso central (SNC) y, en particular, codifican proteínas de fusión capaces de atravesar la barrera hematoencefálica. Los polinucleótidos que codifican estas proteínas quiméricas o de fusión pueden incluir un dominio polinucleotídico que codifica un dominio de transducción de polipéptidos, un dominio polinucleotídico que codifica un dominio de polipéptido capaz de degradar un proteoglicano, preferiblemente escindiendo un proteoglicano de sulfato de condroitina (PGSC), un dominio de polinucleótido que codifica un dominio de polipéptido que bloquea y/o supera la actividad de moléculas inhibidoras del crecimiento neuronal, o cualquier combinación de estos dominios que pueda ser utilizada en el tratamiento de las lesiones de la médula espinal y trastornos relacionados del sistema nervioso central (SNC). El polinucleótido también incluye uno o más dominios de polinucleótidos que codifican polipéptidos que conectan los dominios del polipéptido entre sí para formar la proteína de fusión.

Una realización de la presente invención es una composición de acuerdo con el primer aspecto que facilita el acceso y la distribución del agente terapéutico y de diagnóstico de la composición a las células, a través de membranas o a

los tejidos mediante el uso de la enzima capaz de escindir los PGSC. Las moléculas o agentes de la composición pueden incluir uno o más factores de crecimiento, incluyendo Factor neurotrófico derivado del cerebro, Factor de crecimiento de tipo insulínico, Factor de crecimiento de fibroblastos, Factor neurotrófico ciliar, Factor neurotrófico derivado de glía, Factor de crecimiento transformante, Factor de crecimiento glial 2, L1, GM1, Factor de crecimiento endotelial vascular, Factor de crecimiento nervioso, Inmunofilinas. Las moléculas de la composición pueden incluir agentes fluorescentes o de contraste para la formación de imágenes. Los agentes pueden incluir células para células madre de trasplante, neuronas, otras, células como agentes de suministro, agentes quimioterapéuticos, antibióticos, terapias con anticuerpos, antagonistas del receptor de Nogo, otras enzimas condroitinasas. La proteína de fusión puede facilitar el transporte o modificar el transporte de tales agentes a células, tejidos, y/u otras localizaciones inaccesibles; y/o potenciar las tasas de penetración, distancia de penetración; o proporcionar una distribución de la concentración más uniforme. El transporte modificado se produce mediante el uso de al menos una enzima capaz de escindir PGSC. Las composiciones se pueden utilizar para tratar una lesión del SNC, preferiblemente la composición se utiliza en el tratamiento del daño neuronal por una lesión por contusión.

Se contemplan proteínas quiméricas de un dominio de degradación de proteoglicanos ligado a un polipéptido que bloquea la acción de los inhibidores del crecimiento neuronal tales como, pero no limitados a, un dominio antagonista del receptor de Nogo (NgR₂₇₋₃₁₁) o una variante ligada a una condroitinasa como la Condroitinasa ABC 1 o una variante de condroitinasa que tiene uno o más aminoácidos N terminales suprimidos. El compuesto puede incluir proteínas quiméricas de un dominio de degradación de proteoglicano unido a un polipéptido que es un promotor de adherencia de células neurales tal como un dominio promotor de la adherencia de células neurales L1 o una variante ligada a condroitinasa ABC 1 o una variante de condroitinasa que tiene uno o más aminoácidos N terminales suprimidos. Las proteínas quiméricas pueden incluir proteínas quiméricas de un dominio de degradación de proteoglicanos ligado a un polipéptido que es un estimulador de las células gliales, tal como, pero no limitado a, un estimulador de células gliales GGF2 o una variante ligada a condroitinasa ABC 1 o una variante de condroitinasa que tiene uno o más aminoácidos N terminales suprimidos.

Se puede utilizar un sistema de expresión recombinante de *E. coli* y un proceso de purificación para producir condroitinasa ABCI esencialmente pura y catalíticamente activa. Estos métodos se pueden modificar para producir quimeras de moléculas de degradación de proteoglicanos y otros agentes.

La quimera se puede analizar para determinar la actividad enzimática de la condroitinasa y la actividad biológica específica de cada compañero de fusión. Los métodos para medir las actividades de la quimera pueden ser modificados para aquellos utilizados para medir la actividad condroitinasa, incluyendo un análisis espectrofotométrico, zimografía, un análisis de HPLC para detectar productos de digestión de disacáridos PGSC y un análisis de crecimiento de neuritas in vitro. Se puede utilizar un análisis de colapso de cono de crecimiento de neuronas para evaluar los antagonistas de receptores de NOGO y se puede utilizar un análisis de crecimiento de neurita para medir la actividad de L1. La actividad de GGF2 se puede medir utilizando un análisis de proliferación de células de Schwann.

Las composiciones de la presente invención se pueden utilizar para el tratamiento de lesiones de la médula espinal y en la promoción de la regeneración de axones. Las composiciones de la presente invención también se pueden utilizar para promover la plasticidad, el re-crecimiento, la reparación y/o la regeneración de neuronas disfuncionales en el SNC que han sido dañadas como resultado de una enfermedad, tales como las enfermedades degenerativas incluyendo la enfermedad de Alzheimer y de Parkinson. Ventajosamente, el uso de polipéptidos de degradación de proteoglicanos y polipéptidos transductores de membrana en las composiciones de la presente invención también promueve la difusión y el acceso del tejido dañado o enfermo a otros agentes terapéuticos que promueven la regeneración de neuronas.

Descripción de los dibujos

El expediente de esta patente contiene al menos un dibujo/fotografía ejecutados en color. Las copias de esta patente con dibujos/fotografías en color serán proporcionados por la Oficina mediante petición y pago de la tasa necesaria.

En parte, serán evidentes otros aspectos, características, beneficios y ventajas de las realizaciones de la presente invención con respecto a la siguiente descripción, reivindicaciones adjuntas y dibujos adjuntos en los que:

La FIG. 1 es un ejemplo ilustrativo de un constructo de TAT-condroitinasa ABCI; la secuencia de ADN para todo el fragmento génico fusionada con la secuencia de Tat seguida del conector de 5-glicina; los oligonucleótidos efectores y antisentido que tienen las secuencias como 5'-tatgtatggtc gtaaaaagcgtc gtaacgtcgtcgtgg tgggtgggtgca-3' y 5'-tatgaccaccaccaccacgac gacgttgacgac gctttt acgaccatata-3' se re-asociaron y se ligaron en el sitio NdeI que está en el extremo 5' del gen ABCI clonado en pET15b (Novagen) en los sitios NdeI y BamHI. La secuencia del péptido Tat48 s7 (GRKKRRQRR) está unida con la secuencia de ABCI por un conector de pentaglicina.

La FIG. 2 son imágenes de secciones de cerebro; (I) que ilustran lóbulos de rata adulta que se incubaron en beta-galactodidasa sola (B & D), o con la adición de Coindroitinasa ABCI (A, 0,5 U/ml o C, 0,005 U/ml); (II) penetración de eosina Y a través de la corteza de un hemisferio cerebral tratado con Coindroitinasa y control

que muestra aproximadamente la misma penetración, la eosina Y es un zwitterión, que tiene una carga negativa global al pH bajo al que se utilizó, y es de 692 kDa; (III) Una solución saturada de Rojo Congo muestra una mayor penetración a través de la corteza de un hemisferio cerebral tratado con condroitinasa en comparación con el cerebro no tratado, el Rojo Congo es un colorante cargado negativamente de 697 kDa;

5 La FIG. 3 (A) es un diagrama que representa la proteína GGF completa (GGF2-M₁-E₄₂₂) y los tres fragmentos de GGF2 que contienen los dominios Ig y EGF solos y combinados; (B) una presentación esquemática de proteínas quiméricas de una molécula de degradación de proteoglicano como condroitinasa ABCI y una isoforma GGF2 del gen de neurregulina 1;

10 La FIG. 4 ilustra la estructura de (A) una proteína quimérica de NgR₂₇₋₃₁₁-condroitinasa ABCI N-terminal con y sin un grupo espaciador o conector peptídico; (B) una proteína quimérica de NgR₂₇₋₃₁₁-condroitinasa ABCI C-terminal con y sin un grupo espaciador o conector peptídico; (C) una proteína quimérica de dominio extracelular L1 y condroitinasa ABCI N-terminal con y si, un péptido espaciador o conector; (D) una proteína quimérica de dominio extracelular L1 y condroitinasa ABCI C-terminal con y sin un péptido espaciador o conector.

15 FIG. 5 (A) puntuaciones BBB de animales con lesiones en la médula espinal tratados con condroitinasa (Condroitinasa ABC I), penicilinas o fluido cerebroespinal artificial (aFCE); (B) Secciones parasagittales de las médulas espinales de animales lesionados tratados con condroitinasa (columna izquierda) o penicilinas (columna derecha). Las secciones se cortaron a 30 micras. Cada conjunto de imágenes contiene cuatro secciones parasagittales realineadas con la médula rostral a la izquierda y la médula caudal a la derecha. La sección más central de cada conjunto se ha eliminado y se ha reemplazado a continuación para facilitar la visualización. Los pares de imágenes de degeneración neuronal están teñidos con Weil, anti-GFAP y un colorante aminocúprico (de arriba hacia abajo). (C) y (D) Distribución de las puntuaciones individuales BBB de acuerdo con el grupo de tratamiento. Las puntuaciones son puntuaciones BBB a las diez semanas de la cirugía. Los promedios de grupo se muestran debajo de los puntos de datos.

Descripción detallada

25 Antes de describir las presentes composiciones y métodos, se debe entender que esta invención no está limitada a las composiciones y moléculas asociadas, metodologías o protocolos particulares descritos, ya que estos pueden variar. También se debe entender que la terminología utilizada en la descripción tiene el propósito de describir únicamente las versiones o realizaciones particulares y no pretende limitar el alcance de la presente invención que estará limitado solamente por las reivindicaciones adjuntas.

30 También se debe observar que, según se utilizan en la presente memoria y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "una", "uno" y "el" y "la" incluyen la referencia plural a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Así, por ejemplo, la referencia a una "célula" es una referencia a una o más células y equivalentes de las mismas conocidos por los expertos en la técnica, y así sucesivamente. A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos utilizados en la presente memoria tienen los mismos significados que comúnmente entienden los expertos en la técnica. Aunque se puede utilizar cualquier método y material similar o equivalente a los descritos en la presente memoria en la práctica o ensayo de las realizaciones de la presente invención, se describen a continuación los métodos, dispositivos y materiales preferidos.

"Opcional" u "opcionalmente" significa que el evento o circunstancia descritos con posterioridad pueden ocurrir o no, y que la descripción incluye los casos en los que ocurre el evento y los casos en los que no ocurre.

40 Las enzimas que escinden los PGSC incluyen la condroitinasa ABC tipo I, la condroitinasa ABC tipo II, la condroitinasa AC y la condroitinasa B, o enzimas de mamífero con actividad similar a la condroitinasa, tales como la hialuronidasa 1, la hialuronidasa 2, la hialuronidasa 3, la hialuronidasa 4, las catepsinas, las ADAMT y PH-20, o mezclas de las mismas.

45 Los PGSC son una familia de proteoglicanos compuestos por una proteína núcleo y glicosaminoglicanos sulfatados ligados covalentemente. Las cadenas de polisacáridos son escindidas por varias enzimas, incluyendo una familia de condroitinasas. Hasta la fecha, esta familia de enzimas contiene al menos cuatro miembros, la condroitinasa ABC I, ABC II, AC y B. La condroitinasa ABC I es una exo-liasa que escinde tanto la condroitina como sulfatos de dermatán. Se ha utilizado ampliamente en el estudio de la regeneración neuronal in vitro sobre sustratos cargados de PGSC y más recientemente en estudios in vivo después de la lesión del SNC.

50 Las proteínas y polipéptidos que se pueden utilizar en las composiciones y proteínas de fusión de la presente invención son aquellos que promueven la plasticidad así como la regeneración de neuronas o axones lesionados o enfermos. Estas proteínas y polipéptidos regeneradores pueden incluir proteínas de adherencia celular, aquellas que estimulan las células gliales, y los polipéptidos que bloquean el efecto inhibitorio de las proteínas que actúan como inhibidores del crecimiento axonal.

55 La plasticidad del sistema nervioso se refiere a cualquier tipo de reorganización funcional. Esta reorganización se produce con el desarrollo, el aprendizaje y la memoria y la reparación del cerebro. Los cambios estructurales que ocurren con la plasticidad pueden incluir la formación de sinapsis, la eliminación de sinapsis, la germinación de

neuritas e incluso pueden incluir el fortalecimiento o el debilitamiento de las sinapsis existentes. La regeneración se diferencia generalmente de la plasticidad por el crecimiento a largo plazo de los axones en los tractos desorganizados que es característico de la regeneración.

Las proteínas y polipéptidos que son capaces de bloquear la actividad de las moléculas inhibitoras del crecimiento neuronal pueden incluir péptidos y polipéptidos que bloquean las propiedades inhibitoras del péptido tales como, pero no limitados a Nogo, MAG, OMgp. Las composiciones adecuadas que superan la actividad de las moléculas inhibitoras del crecimiento neuronal incluyen, pero no se limitan a, los inhibidores de la familia de la Proteína Quinasa C, los inhibidores y agentes de la familia de la Quinasa Rho, tales como los inhibidores de la fosfodiesterasa, que aumentan el AMP cíclico intracelular y L1. Se ha demostrado que el péptido (NgR₂₇₋₃₁₁) inhibe la unión de Nogo66, OMgp, MAG y MOG a NogoR unido a la membrana y supera los efectos inhibidores de Nogo sobre la regeneración de procesos nerviosos.

Las proteínas y polipéptidos que afectan a la adherencia celular o estimulan las células pueden incluir, pero no se limitan, a polipéptidos tales como L1 y GGF2. L1 es una proteína de adherencia de células neurales que es un potente estimulador del crecimiento de neuritas in vitro para el cual se ha encontrado que el tratamiento de LME aguda en roedores utilizando una forma soluble de L1 conduce a un aumento en la recuperación de la función neurológica. GGF2 estimula las células gliales y se ha demostrado que mejora las medidas de resultado clínico en un modelo murino de encefalomiелitis alérgica experimental (EAE) probablemente como resultado de la estimulación de oligodendrocitos para promover la remielinización.

Las secuencias peptídicas capaces de atravesar la membrana celular útiles en la presente invención se pueden obtener de la proteína Tat del virus de la inmunodeficiencia humana de tipo 1 (VIH-1) (Fawell et al., Proc. Nat. Acad. Sci., 91: 664-68, 1994). En particular, el péptido Tat puede comprender cualquier residuo secuencial del motivo del péptido alcalino de la proteína Tat 37-72 (Vives et al., 1997) (37-CFITKALGISYGRKKRRQRRRPPQGSQTHQVSLSKQ-72 (SEQ ID NO: 56)). El número mínimo de residuos de aminoácidos puede estar en el intervalo de aproximadamente tres a aproximadamente seis, preferiblemente de aproximadamente tres a aproximadamente cinco y lo más preferiblemente aproximadamente cuatro, es decir, el requisito mínimo para un giro helicoidal alfa. Una realización preferida comprende los residuos de la proteína Tat 48-57 (GRKKRRQRRR) (SEQ ID NO: 57).

Proteínas y Péptidos Tat. Tat es una proteína de 86 aminoácidos implicada en la replicación del virus de la inmunodeficiencia humana de tipo 1 (VIH-1). La proteína de transactivación Tat del VIH-1 es eficazmente absorbida por las células (Mann y Frankel 1991; Vives et al., 1994), y son suficientes bajas concentraciones (nM) para transactivar un gen informador expresado a partir del promotor de VIH-1 (Mann y Frankel 1991). La proteína Tat exógena es capaz de translocarse a través de la membrana plasmática y alcanzar el núcleo para transactivar el genoma viral.

Se cree que una región de la proteína Tat centrada en una agrupación de aminoácidos alcalinos es responsable de esta actividad de translocación (Vives et al., 1997). La absorción celular y la translocación nuclear mediada por péptidos Tat se han demostrado en varios sistemas (Vives, et al., J. Biol. Chem. 272: 16010-16017, 1997; Jones, Genes Dev 11:2593-2599, 1997). El acoplamiento químico de un péptido derivado de Tat (residuos 37-72) a varias proteínas da como resultado su internalización en varias líneas o tejidos celulares (Fawell et al., Proc Natl Acad Sci USA 91:664-668, 1994, Anderson, et al., Biochem Biophys Res Commun 194:876-8884, 1993, Fahraeus y col., Curr Biol 6:84-91, 1996, Nagahara et al., Nat Med 4:1449-1452, 1998). Un péptido sintético que consiste en los aminoácidos alcalinos 48-60 de Tat con un residuo de cisteína en el extremo C acoplado a maleimida de fluoresceína se transloca al núcleo celular según se determina mediante microscopía de fluorescencia (Vives et al., 1997). Además, una proteína de fusión (Tat-NLS-β-Gal) que consiste en los aminoácidos 48-59 de tat fusionados por su extremo amino terminal a los aminoácidos 9-1.023 de β-galactosidasa se transloca al núcleo celular de una manera independiente de los factores citosólicos, dependiente de ATP (Efthymiadis et al., 1998).

Las proteínas quiméricas, también denominadas en la técnica proteínas de fusión, son proteínas híbridas que combinan partes de al menos dos o más proteínas o péptidos precursores. Las proteínas quiméricas se pueden producir mediante tecnología recombinante, es decir, fusionando al menos una parte de la secuencia codificante de un gen a al menos una parte de la secuencia codificante de otro gen. Cuando sea deseable, se pueden fusionar uno o más genes para los péptidos conectores con la secuencia codificante de genes para los otros dominios de polipéptidos de la proteína de fusión. El gen fusionado se puede utilizar a continuación para transformar un organismo adecuado tal como, pero sin limitarse a, células de *E. coli* o CHO que después expresan la proteína de fusión.

Los genes que codifican mutantes por delección N-terminal o C-terminal de dominios de polipéptidos de las proteínas de fusión se pueden utilizar en constructos para la expresión de las proteínas de fusión. Preferiblemente, los mutantes por delección generados mantienen su actividad de degradación catalítica de proteoglicano, actividad de bloqueo, actividad de crecimiento o actividad de transducción. Los mutantes por delección generados de las moléculas de degradación de proteoglicanos como la enzima condroitinasa ABCI en la que el mutante no tiene cierto número de aminoácidos del extremo N- y/o C-terminal son aquellos que conservan alguna actividad de degradación de proteoglicanos. Las delecciones N-terminales de condroitinasa como la condroitinasa ABC I mantienen una

etiqueta de histidina que está anclada al extremo N-terminal. Se espera que un constructo de ADN de fusión de TAT-mutante por delección de condroitinasa ABCI se pueda expresar sin la eliminación del polipéptido TAT durante la expresión. Por ejemplo, un péptido TAT Fusionado en el extremo N del mutante por delección ABCI-NA20 o ABCI-NA60. Se pueden utilizar fragmentos de polipéptidos, tales como los mostrados en la FIG. 3 para GGF2 en la construcción de proteínas de fusión quiméricas.

Los mutantes por delección catalíticamente activos de la condroitinasa ABCI se pueden preparar suprimiendo 20 o 60 aminoácidos respectivamente del extremo N de la proteína ABCI madura. Estos mutantes por delección se pueden utilizar para la construcción de la proteína quimérica de fusión N-terminal. Se pueden realizar estudios bioquímicos comparativos detallados para determinar la eficacia de la condroitinasa ABCI madura frente a diversos mutantes por delección en composiciones y proteínas de fusión con respecto a la especificidad del sustrato, la unión al sustrato y la penetración en el tejido.

Se puede preparar un mutante de condroitinasa ABCI que tiene estructura de proteína nativa, pero carece de actividad catalítica como un control nulo o negativo para bioanálisis y estudios de LME. Basándose en la estructura cristalina de la condroitinasa ABCI, se puede preparar un mutante específico de sitio denominado H501a e Y508a para inactivar la actividad catalítica en el supuesto sitio activo. Tales mutantes se pueden someter a ensayo para determinar la inactivación de la actividad catalítica y a SEC para comparar con la enzima de tipo salvaje. Si el mutante de actividad nula se crea satisfactoriamente proporcionará un control negativo para las diversas proteínas de fusión para su uso en bioanálisis y, en última instancia, en estudios con animales con LME.

Se puede utilizar un sistema de expresión de *E. Coli* para elaborar condroitinasa utilizando vectores de expresión de PET (Novagen). La proteína de fusión de GGF2-condroitinasa ABCI se puede expresar en *E. coli*. Los constructos para las proteínas de fusión de Tat-mutantes por delección de condroitinasa, las proteínas de fusión de Tat-GGF2 o las proteínas de fusión de Tat-condroitinasa-GGF2 se pueden expresar a partir de *E. coli*. Se pueden expresar otras proteínas de fusión en líneas de células CHO.

La Tabla 1 ilustra varios componentes no limitantes que se pueden utilizar en composiciones descritas en la presente memoria en forma de una molécula de fusión o quimérica. La composición o molécula quimérica descritas pueden incluir una o más de las moléculas de la Tabla 1 y todas las características de la reivindicación 1. En el caso de moléculas quiméricas, se utilizan uno o más segmentos conectores, preferiblemente polipéptidos.

Tabla 1 Componentes de las composiciones

Moléculas de transducción	Moléculas de degradación de proteoglicanos	Moléculas terapéuticas, de diagnóstico, antagonistas de receptores
Residuos 48-57 de la proteína Tat	Cualquier agente que degrada las glicoproteínas de la matriz extracelular incluyendo:	Cualquier péptido que bloquea las propiedades inhibitoras de Nogo,
Motivo alcalino de la proteína Rev de VIH-1	Crondroitinasa ABC I,	MAG, OMgp incluyendo:
Motivo alcalino de la proteína Rev de VIH-1	Condroitinasa ABC II,	Péptido 1-40* de Nogo
Proteína VP22 del virus Herpes simplex	Condroitinasa AC,	Cualquier componente del péptido 1-40 de Nogo que mantiene la capacidad de bloquear las propiedades inhibitoras de Nogo
	Condroitinasa B,	Otros péptidos que bloquean Nogo
	Hialuronidasa 1,	Anticuerpos que reconocen Nogo
	Hialuronidasa 2,	Péptidos que bloquean MAG
	Hialuronidasa 3,	Anticuerpos que reconocen MAG
	Hialuronidasa 4, mutantes por delección y/o sustitución de PH20 de las moléculas enumeradas más arriba que mantienen la actividad enzimática.	Péptidos que bloquean OMgp
		Anticuerpos que reconocen OMgp
		Anticuerpos que reconocen el receptor de Nogo-66
		Péptidos que bloquean el receptor de P75
		Anticuerpos que reconocen el receptor de neurotrofina p75
		Péptidos o anticuerpos que bloquean otros receptores de Nogo, MAG y/u OMgp
		Péptido que supera las propiedades inhibitoras de Mielina, Nogo, MAG, OMgp incluyendo:
		Inhibidores de la familia de proteína quinasa C*
		Inhibidores de la familia de la quinasa Rho
		Agentes que aumentan la concentración de AMPc intracelular
		L1

*Péptido 1-40 de Nogo: NEP-1-40 de 40 aa humano (Acetil-RIY KGV IQA IQK SDE GHP FRA YLE SEV AIS EEL VQK YSN S-amida correspondiente a los aa 1-40 de Nogo-66

En la FIG. 4A y FIG. 4B, se expone una ilustración esquemática de las proteínas de fusión quiméricas.

- 5 Se puede utilizar un componente peptídico de cualquier columna de la Tabla 1 que podría estar conectado por medio de un conector oligopeptídico bien conocido en la técnica tal como un péptido rico en glicina, por ejemplo Gly-Gly-Gly-Gly-Gly, o conectores preparados incluyendo cualquiera de los aminoácidos naturales así como aminoácidos sustituidos o beta o gamma como ácido 4-aminobutírico o ácido 6-aminocaproico. También se pueden utilizar otros conectores, incluyendo pero no limitados a, alquil diaminas, amino, o alquil dioles. Preferiblemente, el componente
- 10 de Transducción de la proteína de fusión está en una posición terminal en la proteína quimérica. Otros ejemplos de conectores comunes pueden incluir, pero no estarían limitados a Gly-Gly-Ala-Gly-Gly, conectores ricos en Gly/Ser (por ejemplo Gly4Ser3), o conectores ricos en Gly/Ala. Adicionalmente, los conectores pueden tener cualquier longitud y diseño para promover o restringir la movilidad de los componentes de la proteína de fusión.

La incorporación de aminoácidos no naturales, incluyendo aminoácidos no nativos sintéticos, aminoácidos sustituidos o uno o más D-aminoácidos a los péptidos (u otros componentes de los complejos) descritos en la presente memoria (a los que se hace referencia en lo sucesivo como "D-péptidos") es ventajosa de muchas formas diferentes. Los péptidos que contienen D-aminoácidos muestran una mayor estabilidad incrementada *in vitro* o *in vivo* en comparación con los homólogos que contienen L-aminoácidos. De este modo, la construcción de péptidos que incorporan D-aminoácidos puede ser particularmente útil cuando se desea o se requiere una mayor estabilidad intracelular. Más específicamente, los D-péptidos son resistentes a las peptidasas y proteasas endógenas, proporcionando de este modo un mejor suministro oral, transepitelial y transdérmico de fármacos y productos conjugados ligados, una mejor biodisponibilidad de complejos que pueden penetrar la membrana, y vidas intravasculares e intersticiales prolongadas cuando tales propiedades son deseables. El uso de D-péptidos también puede potenciar el suministro transdérmico, oral y transepitelial de fármacos conectados y otras moléculas de carga.

En una lesión de la médula espinal, los axones de las neuronas sensoriales ascendentes y motoras descendentes se rompen, lo que puede dar lugar a pérdida de sensibilidad y parálisis. Estos axones no se regeneran satisfactoriamente conduciendo a una discapacidad permanente. Una cicatriz envuelve el sitio de la lesión que se cree encapsula la zona de tejido frágil, estabiliza la barrera hematoencefálica y evita una abrumadora cascada de daño tisular no controlado. Esta cicatriz se compone de células gliales hipertróficas y una matriz extracelular (MEC). Los proteoglicanos de sulfato de condroitina (PGSC) son un componente importante de la cicatriz. Son expresados por las células gliales y depositados en la MEC en regiones de ruptura de la barrera hematoencefálica. La evidencia *in vitro* demuestra que estos PGSC son potentes inhibidores para el crecimiento de axones y sin desear estar limitados por la teoría, se cree que contribuyen al fracaso de los axones de la médula espinal para regenerar y reformar las sinapsis funcionales. Los estudios *in vivo* han demostrado que los axones regeneradores son capaces de crecer hacia dentro, e incluso hacia afuera, de la cicatriz.

Los PGSC y los componentes de la sustancia blanca son generalmente aceptados como barreras moleculares que las neuronas deben superar con el fin de regenerarse y restablecer las conexiones funcionales después de la lesión. Las neuronas sensoriales adultas trasplantadas colocadas en posición distal con respecto a una cicatriz en formación pueden regenerarse de forma robusta incluso a lo largo de las vías de degeneración de la sustancia blanca, sin embargo, la regeneración cesa bruscamente cuando los axones internalizan el proteoglicano que contiene la cicatriz glial. El tratamiento de las vías de la sustancia blanca del SNC con condroitinasa aumenta la capacidad de las neuronas para crecer en estos sustratos.

Los tejidos del sistema nervioso central están fuertemente compactados con células y tienen un espacio extracelular limitado. Las proteínas y carbohidratos de la matriz extracelular proporcionan fuerzas de carga y osmóticas así como sitios de unión específicos y no específicos que pueden impedir la penetración de agentes terapéuticos. La escisión enzimática de estos componentes de la matriz y celulares puede más tarde facilitar el acceso de compuestos o células a través de tejidos. Se puede utilizar una molécula de degradación de proteoglicanos como Condroitinasa ABC I que es una enzima que digiere los proteoglicanos de sulfato de condroitina para promover la difusión de moléculas terapéuticas al SNC. Los péptidos Tat transportan moléculas de carga biológicamente activas unidas covalentemente al citoplasma y a los núcleos de las células. En el caso de una proteína de fusión que tiene un dominio polipeptídico de transducción de proteínas como la proteína tat de VIH, se pueden suministrar moléculas terapéuticas para la regeneración de axones a través de la barrera hematoencefálica.

El tratamiento de las lesiones del modelo de LME, preferiblemente la lesión del modelo de contusión, se puede utilizar para determinar el grado de regeneración y recuperación funcional obtenido por las composiciones y el método descrito en la presente memoria. El grado de recuperación funcional se puede demostrar mediante una mejor conducción del tracto corticoespinal, una mejor retirada de la cinta, paseo por barra, paseo por rejilla y colocación de las patas después del tratamiento con condroitinasa de una lesión de columna dorsal. También se pueden utilizar la mejora de la habilidad motora así como de las funciones autónomas: función del intestino, de la vejiga, sensora y sexual como medidas de mejora de la función y se pueden relacionar con la estructura molecular y los componentes de las composiciones de la presente invención.

Además de la capacidad de la condroitinasa para mejorar la regeneración, la condroitinasa digiere componentes de la red perineuronal (RPN). La densidad de la RPN es variable dentro del SNC y es particularmente densa en los córtex somatosensorial, auditivo, visual y en el hipocampo. También se ha demostrado que la RPN es densa alrededor de las neuronas motoras espinales. Los autores de la presente invención han descubierto la RPN densa dentro del cuerno dorsal de la médula. La digestión de la RPN puede aumentar la plasticidad dentro del hipocampo y el córtex visual. La plasticidad dentro de sistemas intactos en la LME incompleta, especialmente en la región de los generadores de patrones centrales o en el núcleo reticular, puede apoyar la función de sistemas dañados o destruidos. La promoción de la plasticidad en estos sistemas puede ser un mecanismo distinto o adicional a la regeneración mediante el cual la condroitinasa puede mejorar la función después de la lesión del SNC. Además, la regeneración y la plasticidad pueden trabajar de manera concertada para afectar a la recuperación después de la lesión; de hecho, se ha demostrado que el tracto corticoespinal es crítico para la modulación de la plasticidad de la médula espinal.

La recuperación de la función neurológica después de una lesión por contusión en el SNC o un estado de enfermedad se puede promover administrando las proteínas de fusión a células, un tejido, o un sujeto que tienen

neuronas dañadas o enfermas, tanto si la lesión o enfermedad es inmediata como si es de larga duración.

Las proteínas de fusión de la presente memoria se administran en una cantidad eficaz para degradar los PGSC y de ese modo promover la recuperación de la función neurológica. Una vez que las proteínas o polipéptidos de las composiciones se han purificado hasta el grado deseado, se pueden suspender o diluir en un portador o excipiente fisiológicos apropiados para el tratamiento de la LME. En modelos de LME, las dosis intratecales eficaces en ratas han sido de aproximadamente 0,06 unidades en días alternos durante 14 días. Una dosis para un ser humano de 70 kilogramos puede ser de aproximadamente 17 unidades. A aproximadamente 100 unidades/miligramo, esto equivaldría a aproximadamente 170 microgramos. Las dosis de hasta 20 unidades parecen seguras en rata. Se pueden inyectar composiciones que incluyen una molécula de degradación de proteoglicano como parte de una proteína de fusión diluida en un portador o excipiente farmacéuticamente aceptables, generalmente a concentraciones en el intervalo de 1 µg a 500 mg/kg de anfitrión. La administración del agente se puede realizar mediante inyección en embolada, administración intravenosa, infusión continua, liberación sostenida de implantes o fármacos de liberación sostenida. La administración puede ser por medio de inyección, por ejemplo intramuscular, peritoneal, subcutánea, intravenosa. La administración oral puede incluir comprimidos o cápsulas, preferiblemente la dosificación oral es una formulación de liberación sostenida para su administración una o dos veces al día. La administración percutánea puede ser una vez al día, y preferiblemente es menos de una vez al día. La administración al paciente humano u otro sujeto mamífero puede continuar hasta que se consiga una mejora medible de la función autónoma o motora en el paciente.

Las proteínas de fusión de condroitinasa PTD se pueden administrar con un portador farmacéutico adecuado. La administración de las composiciones de proteínas quiméricas de la presente invención puede ser tópica, local o sistémica. Las proteínas de fusión quiméricas también pueden ser secretadas por células modificadas genéticamente, preferiblemente una proteína de fusión quimérica puede ser secretada por células modificadas genéticamente que se implantan, libres o en cápsulas, en o cerca del sitio de lesión del SNC.

Una vez que se administran las composiciones, la degradación de los PGSC elimina las moléculas inhibitoras que bloquean el crecimiento de las neuritas, y permite la regeneración de neuritas en el área afectada. La condroitinasa ABC I es una endo y exo liasa que escinde tanto CS como DS. La eliminación de CS y DS de la cicatriz glial permite la regeneración de los crecimientos de neuritas en el área dañada.

Se pueden utilizar mezclas de cualquiera de estos polipéptidos de fusión para proporcionar un tratamiento terapéutico para las lesiones y trastornos del SNC que pueden incluir pero no se limitan a lesión por contusión, lesión cerebral traumática, apoplejía, esclerosis múltiple, lesión por plexo braquial, ambliopía, lesiones de la médula espinal. Las lesiones de la médula espinal incluyen enfermedades y lesiones traumáticas, tales como el aplastamiento de las neuronas provocado por un accidente de automóvil, caída, contusión o herida de bala, así como otras lesiones. La práctica de los presentes métodos puede conferir beneficios clínicos al mamífero tratado, proporcionando mejoras clínicamente relevantes en al menos una de las funciones de coordinación motora del sujeto y la percepción sensorial. Las mejoras clínicamente relevantes pueden oscilar desde una mejora detectable hasta una restauración completa de una función deteriorada o perdida del SNC.

La regeneración de las células nerviosas en la zona afectada del SNC permite el retorno de la función motora y sensorial. La mejoría clínicamente relevante va desde una mejora detectable hasta una restauración completa de la función nerviosa alterada o perdida, variando con los pacientes individuales y las lesiones.

Una variante de una proteína o fragmentos de la misma hacen referencia a una molécula sustancialmente similar a la proteína completa o a un fragmento, que posee una actividad biológica que es sustancialmente similar a una actividad biológica de la proteína o de los fragmentos del complemento. Una molécula es sustancialmente similar a otra molécula si ambas moléculas tienen estructuras sustancialmente similares o si ambas moléculas poseen una actividad biológica similar.

Las variantes de las proteínas del complemento o sus fragmentos se producen por medios químicos o recombinantes. También se pueden preparar variantes de los polinucleótidos construidos para expresar proteínas de fusión. Las variantes pueden incluir, por ejemplo, delecciones, o inserciones o sustituciones, de residuos de aminoácidos dentro de la secuencia de aminoácidos, o delección, sustitución o inserción de ácidos nucleicos de una secuencia que codifica una proteína de fusión o un dominio polipeptídico de la proteína de fusión concretos. Por ejemplo, en algunos casos la eliminación de uno o más residuos de aminoácidos de un polipéptido de condroitinasa se puede realizar sin cambio significativo en su actividad de degradación de PGSC. Los cambios sustanciales en las propiedades funcionales como la degradación de proteoglicanos o la actividad de bloqueo contra los inhibidores del crecimiento de axones se realizan seleccionando sustituciones que son menos conservativas, es decir, que difieren más significativamente en su efecto sobre el mantenimiento de la estructura, la carga o el carácter hidrófobo de la cadena principal del péptido en la zona de la sustitución.

No se espera que la mayoría de delecciones, inserciones y sustituciones produzcan cambios radicales en las características de la molécula de proteína; sin embargo, cuando es difícil predecir el efecto exacto de la sustitución, delección o inserción antes de realizarlas, un experto en la técnica apreciará que el efecto se evaluará mediante análisis de escrutinio rutinarios. Por ejemplo, un cambio en el carácter de regeneración del axón de la molécula

polipeptídica, por medio de una degradación mayor o menor del proteoglicano, se puede medir con ensayos de recuperación funcional así como análisis de HPLC para detectar disacáridos producto de digestión de PGSC.

La utilización de una molécula de degradación de proteoglicano y una proteína tat de VIH, o un polipéptido derivado de tat, en forma de una proteína de fusión puede suministrar una molécula de interés al SNC o un sitio en el SNC donde se ha producido el daño del tejido neuronal por enfermedad o trauma. En particular, el sitio del daño en el SNC es donde se ha producido la cicatrización como resultado de una lesión por contusión. La molécula de interés, opcionalmente referida como agente o molécula de carga, puede ser una molécula terapéutica que promueve la plasticidad, el crecimiento del axón, una molécula de diagnóstico o una molécula de degradación de proteoglicano. La proteína de fusión que tiene una proteína tat de VIH de transducción de proteínas permite que las moléculas terapéuticas para la regeneración del axón sean suministradas a través de la barrera hematoencefálica o que la molécula de degradación de proteoglicano pueda ser suministrada a las células para degradar los almacenes celulares de proteoglicanos y promover la regeneración del axón.

Los polipéptidos de transporte de esta invención pueden estar ventajosamente anclados a moléculas de carga por medio de entrecruzamiento químico o por medio de fusión genética. Un residuo de cisteína terminal único es un medio preferido de entrecruzamiento químico. De acuerdo con algunas realizaciones preferidas de esta invención, el extremo carboxi del radical de transporte se fusiona genéticamente con el extremo amino del radical de carga. La realización de la presente invención consiste en una metionina amino-terminal seguida de los residuos tat 47-58, seguidos por un polipéptido de condroitinasa.

Se apreciará que los 86 aminoácidos completos que constituyen la proteína tat pueden no ser necesarios para la actividad de absorción de tat. Por ejemplo, se puede utilizar un fragmento de proteína o un péptido que tiene menos de 86 aminoácidos, **pero que muestra absorción en células y/o puede atravesar la barrera hematoencefálica**, (un fragmento o porción de tat funcionalmente eficaz). Por ejemplo, la proteína tat que contiene los residuos 1-72 puede ser suficiente para la actividad de absorción y los residuos de tat 1-67 pueden mediar la entrada de una proteína heteróloga a las células. El péptido sintético que contiene los residuos de tat 1-58 puede tener actividad de absorción.

El péptido tat puede ser una secuencia de aminoácidos única (es decir, continua) presente en la proteína tat o puede consistir en dos o más secuencias de aminoácidos que están presentes en la proteína tat, pero en la proteína natural están separadas por otras secuencias de aminoácidos. Según se utiliza en la presente memoria, la proteína tat incluye una secuencia de aminoácidos de origen natural que es la misma que la de la proteína tat natural, sus equivalentes funcionales o fragmentos funcionalmente equivalentes de los mismos (péptidos). Tales equivalentes funcionales o fragmentos funcionalmente equivalentes pueden poseer actividad de absorción hacia el interior de la célula o a través de la barrera hematoencefálica que es sustancialmente similar a la de la proteína tat natural. La proteína tat se puede obtener a partir de fuentes naturales o se puede producir utilizando técnicas de ingeniería genética o síntesis química.

La secuencia de aminoácidos de la proteína tat del VIH de origen natural se puede modificar, mediante adición, delección y/o sustitución de al menos un aminoácido presente en la proteína tat natural, para producir la proteína tat modificada (también denominada en la presente memoria proteína o polipéptido de tat). Por lo tanto, se pueden producir análogos de proteína de tat o péptidos de tat modificados con mayor estabilidad utilizando técnicas conocidas. Por lo tanto, las proteínas o péptidos de tat pueden tener secuencias de aminoácidos que son sustancialmente similares, aunque no idénticas, a la de la proteína tat de origen natural o porciones de la misma. Además, se pueden añadir colesterol u otros derivados lipídicos a la proteína tat para producir una tat modificada que tiene una mayor solubilidad de membrana.

La proteína tat de VIH-1 natural tiene una región (aminoácidos 22-37) en donde 7 de los 16 aminoácidos son cisteína. Esos residuos de cisteína son capaces de formar enlaces disulfuro entre sí, con residuos de cisteína de la región rica en cisteína de otras moléculas de proteína tat y con residuos de cisteína de una proteína de carga o el radical de carga de un producto conjugado. Semejante formación de enlaces disulfuro puede causar la pérdida de la actividad biológica de la carga. Además, incluso si no hay posibilidad de unión de disulfuro al radical de carga (por ejemplo, cuando la proteína de carga no tiene residuos de cisteína), la formación de enlaces disulfuro entre polipéptidos de transporte puede conducir a la agregación e insolubilidad del polipéptido de transporte, el producto conjugado de polipéptido de transporte-carga, o ambos. La región rica en cisteína de tat se puede suprimir para evitar la formación de enlaces disulfuro y prevenir la agregación e insolubilidad del polipéptido de transporte, el producto conjugado de polipéptido de transporte-carga, o ambos.

La condroitinasa también es capaz de promover la plasticidad en las regiones del SNC con una RPN significativamente densa, incluyendo el córtex, el tectum, el hipocampo y la médula espinal. Es razonable que una combinación de efectos, incluyendo la regeneración, el brote y la plasticidad, sea responsable de la mejora de la función después de la LME con tratamiento con condroitinasa o tratamiento con moléculas de fusión que incluyen condroitinasa u otra molécula de degradación de proteoglicanos.

NbR₂₇₋₃₁₁: Nogo es un componente de mielina de alto peso molecular que inhibe el crecimiento de las neuritas. La región amino terminal (Nogo66) es la parte de la molécula que está específicamente asociada con la inhibición del

crecimiento de las neuritas. Los métodos de clonación de la expresión revelaron que el receptor para Nogo66 (NgR) es una glicoproteína anclada a GPI expresada principalmente en neuronas. El NgR interactúa no sólo con Nogo, sino también con otros inhibidores asociados a mielina tales como MAG y MOG. Debido a su papel central en las propiedades inhibitorias de la mielina en las neuronas, NgR ha sido la diana de enfoques para suscitar antagonismo sobre sus interacciones con sus ligandos. El segmento soluble de NgR interactúa con Nogo66, MAG y MOG. La región abarca los residuos 27-311 y este fragmento de NgR puede por tanto actuar como un receptor señuelo que interferirá en la inhibición de las neuronas asociada a mielina. Si NgR₂₇₋₃₁₁ está ligado a una molécula de degradación de proteoglicano como la condroitinasa ABCI para formar una proteína de fusión quimérica, cabría esperar que el dominio del polipéptido NgR₂₇₋₃₁₁ de la proteína de fusión limitara la inhibición del crecimiento de neuritas asociada a la mielina y promoviera la regeneración axonal en las regiones digeridas con condroitinasa de una lesión de la médula espinal.

Para el producto clonado (NgR₂₇₋₃₁₁), la región precisa de interés, o los fragmentos pueden derivar del clon inicial. La actividad biológica de NgR₂₇₋₃₁₁, sus fragmentos y los polipéptidos de fusión que incluyen NgR₂₇₋₃₁₁ se puede confirmar utilizando un análisis in vitro para el colapso de conos de crecimiento en las neuronas. Se ha establecido el análisis del colapso del cono de crecimiento, y la adición de MAG o Nogo66 causa el colapso de los conos de crecimiento de una manera dependiente de la dosis. Si NgR₂₇₋₃₁₁, sus fragmentos y polipéptidos de fusión incluyendo NgR₂₇₋₃₁₁ son activos, es biológicamente activo, en ese caso deberían inhibir el colapso del cono de crecimiento mediado por MAG y Nogo66. Los datos del colapso del cono de crecimiento se pueden recoger para la inspección de fotomicrografías de neuronas GRD en respuesta a Nogo66 y MAG.

El polipéptido L1 es un miembro de la superfamilia de las inmunoglobulinas de las moléculas de adherencia celular y se expresa en axones en crecimiento, células progenitoras gliales y células de Schwann a lo largo de la vida, pero sólo tiene una expresión limitada en el SNC. L1 interactúa consigo mismo y con otras moléculas extracelulares, tales como el receptor de FGF para promover la fasciculación y el crecimiento de las neuritas. La expresión de L1 se asocia generalmente con un entorno permisivo para la regeneración axonal, la región precisa de interés, o los fragmentos de L1 pueden derivar del clon inicial. Por ejemplo, las células de Schwann que expresan L1 apoyan la regeneración nerviosa periférica y el crecimiento axonal se observa en los nervios ópticos de ratones transgénicos que expresan L1 en astrocitos pero no en nervios ópticos de tipo salvaje. Los fibroblastos diseñados para expresar L1 apoyan el crecimiento axonal cuando se trasplantan a la médula espinal. Finalmente, una forma soluble de L1 ligada a Fc promovió la recuperación funcional después de una LME aguda. Si L1 está unido a una molécula de degradación de proteoglicanos como la condroitinasa ABCI en una proteína de fusión, es razonable esperar que la proteína de fusión promueva la regeneración axonal en las regiones digeridas con condroitinasa de una lesión de la médula espinal.

Las neurregulinas y sus receptores comprenden un sistema diverso de factores de crecimiento y receptores de tirosina quinasa que se ha demostrado esencial para la organogénesis en el SNC, el epitelio muscular y otros tejidos. GGF2 es una isoforma soluble del gen de la neurregulina 1. Inicialmente se caracterizó como un mitógeno de células de Schwann 32, pero estudios posteriores han demostrado acciones directas sobre oligodendrocitos, neuronas y otros tipos de células. GGF2 disminuye la desmielinización y la inflamación y mejora la remielinización en un modelo de ratón para la esclerosis múltiple. Basándose en estos resultados, es razonable esperar que un GGF2 humano recombinante sea un tratamiento potencial para la desmielinización asociada con la LME. Cuando GGF2 está ligado a una molécula de degradación de proteoglicano como la condroitinasa ABCI, es razonable esperar que se promueva una remielinización de los axones en las regiones digeridas con condroitinasa de una LME.

Tabla 2. Ejemplos de fragmentos de GGF2 no limitantes para la expresión en E. coli para su uso en composiciones y composiciones de polipéptidos de fusión

Construido	Dominio	Sec Nucleótidos	Sec aminoácidos	Peso Molecular
GGF2-FL	GGF2 completo		M1-E422	46 kDa
GGF2/1	Dominio Ig + Dominio EGF	748-1206	L250-C402	16,8 kDa
GGF2/2	Dominio Ig a extremo C	748-1266	L250-E422	19 kDa
GGF2/3	Dominio EGF	1048-1206	T350-C402	5,7 kDa

La eficacia de una composición de la presente invención, puede ser evaluada utilizando un modelo de LME de rata validado a tres niveles diferentes de gravedad de LME.

Se encuentra disponible en el mercado una molécula de degradación de proteoglicanos como la condroitinasa ABCI en pequeñas cantidades como una enzima obtenida de forma natural (Seikagaku Corporation) y se puede fabricar

mediante un sistema de producción recombinante para que tenga esencialmente la misma actividad que la enzima purificada a partir de *Proteus vulgaris*. El ADN genómico se puede aislar de *Proteus vulgaris* utilizando el kit DNeasy Tissue (Qiagen). Los cebadores de PCR se pueden sintetizar con un sitio de restricción NdeI en el extremo 5' y un sitio BamHI en el extremo 3' que tienen las secuencias 5'-CAT ATG GCC ACC AGC MT CCT GCA TTT G-3' (F2) y 5'-GGA TCC TCA AGG GAG TGG CGA GAG-3' (R), respectivamente, para sintetizar la proteína madura. Los productos de PCR de 3,0 kb se pueden ligar al vector pCR 2.1 (kit de clonación TOPO, Invitrogen) y transformar en células DH5a competentes (Invitrogen). El ADN del plásmido se puede aislar a partir de numerosos clones escrutados mediante digestión con la enzima de restricción EcoRI. La integridad de un gen preparado de esta manera se puede confirmar mediante secuenciación de ADN repetida.

La secuencia de la condroitinasa ABCI se puede clonar en un vector PET (Novogen) para la expresión en *E. Coli*. Después de la inducción de la expresión génica con IPTG, las bacterias se pueden lisar por sonicación con la extracción concomitante de condroitinasa ABCI con Triton X-114/PBS. Los autores de la presente invención descubrieron que la mayoría de la condroitinasa ABCI recombinante se encontraba en la fracción citosólica del producto lisado de células bacterianas, lo que permitía el desarrollo de un protocolo de purificación de la condroitinasa ABCI que produce una enzima con alta actividad a altos rendimientos. El protocolo incluye cromatografía de intercambio catiónico como etapa de captura y filtración en gel como etapa de refinado. Después de estas etapas, la condroitinasa ABCI alcanza una pureza de ~95%. La filtración en membrana de intercambio aniónico (Intercept Q, Millipore) se puede utilizar para la eliminación de endotoxina y de ADN del anfitrión. Se espera que esta etapa elimine aproximadamente 75% de la endotoxina. Después de la filtración, la condroitinasa ABCI puede ser sometida a diálisis en un tampón volátil, pH 8,0 y liofilizada hasta sequedad. El producto final es estable a -70°C para su almacenamiento a largo plazo. La cABCI purificada es una proteína altamente alcalina con pI~9,5 como se determina por medio de análisis IEF-PAGE de las muestras del producto lisado celular bruto.

Se puede utilizar una diversidad de métodos analíticos para comparar la actividad enzimática de la versión recombinante de la condroitinasa ABCI con la de una forma disponible comercialmente de la enzima (Seikagaku Corporation) purificada a partir de *Proteus vulgaris*. Los métodos se pueden adaptar para evaluar la actividad de proteínas de fusión incluyendo polipéptidos de degradación de proteoglicanos como la condroitinasa. Se obtuvieron mediciones específicas de la actividad utilizando un análisis espectrofotométrico aceptado que mide el cambio en absorbancia debido a la producción de productos de reacción procedentes de la degradación de proteoglicanos. La forma recombinante de condroitinasa ABCI tenía aproximadamente 25% más de actividad específica que la condroitinasa ABCI de Seikagaku. La cromatografía de exclusión por tamaño se puede utilizar para comparar las propiedades hidrodinámicas de las enzimas. Los perfiles de elución para la enzima recombinante fueron idénticos al de la enzima natural.

Se puede utilizar una forma de zimografía para caracterizar adicionalmente la enzima y se puede adaptar para la caracterización de las proteínas de fusión. Los geles de poliácridamida se pueden polimerizar en presencia de agregano, un sustrato para la condroitinasa ABCI. Las muestras enzimáticas se pueden resolver sobre los geles impregnados con agregano por medio de electroforesis en presencia de SDS. Los geles se pueden someter a continuación a una etapa de renaturalización en donde se extrae el SDS y se deja que se replieguen las enzimas. La enzima se repliega y recupera la actividad, a continuación digiere el agregano del gel y la pérdida de carbohidrato resultante en esa región del gel se puede visualizar mediante una tinción específica de carbohidrato. Se esperaría una pérdida similar de carbohidrato en el gel para formas activas de una proteína de fusión que incluyera una porción de polipéptido de degradación de proteoglicano. En el caso de la Condroitinasa ABCI recombinante, su actividad se puede visualizar como un punto claro en el zimograma. Los resultados de la zimografía fueron compatibles con el análisis espectrofotométrico que demuestra que la forma recombinante de la condroitinasa ABCI tiene la misma o mayor actividad específica que la forma natural.

Se pueden utilizar métodos de HPLC para detectar los disacáridos con cuatro y seis sulfatos ($\Delta 4DS$ y $\Delta 6DS$, respectivamente) liberados como resultado de la digestión con condroitinasa ABCI de PGSC. Los dos disacáridos se pueden resolver eficazmente mediante cromatografía de intercambio aniónico. El análisis mediante HPLC ha sido validado demostrando que la cuantificación de $\Delta 4DS$ y $\Delta 6DS$ de los cromatogramas proporciona una relación lineal con las cantidades inyectadas en la HPLC. La producción de $\Delta 4DS$ y $\Delta 6DS$ de la digestión de PGSC está directamente relacionada con la cantidad de actividad específica de condroitinasa determinada por el análisis espectrofotométrico descrito anteriormente. Este análisis se puede utilizar como un método sensible y preciso para cuantificar independientemente los $\Delta 4DS$ y $\Delta 6DS$ liberados por digestión con condroitinasa de una variedad de sustratos y también se puede utilizar para determinar la actividad de los polipéptidos de condroitinasa en una proteína de fusión.

Otro análisis funcional que se puede realizar para caracterizar la actividad del polipéptido de proteoglicano es aquél en el que las neuronas ganglionares de la raíz dorsal (GRD) se cultivan sobre agregano o se tratan con agregano con un proteoglicano como la condroitinasa ABCI. Se espera que las neuronas cultivadas en agregano no logren adherirse a la placa ni extender los axones. Por el contrario, se esperaría que las neuronas cultivadas sobre agregano tratado con un polipéptido de degradación de proteoglicano como la condroitinasa ABCI en una composición o como parte de un polipéptido de fusión se adhirieran a la superficie y extendieran los axones. Se cree que el intenso crecimiento del axón, que se observa para la condroitinasa ABCI se debe a la digestión de los carbohidratos en la proteína del núcleo de agregano que crea un sustrato más permisivo para el crecimiento del

axón.

El modelo de contusión de rata de LME es un modelo clínicamente relevante y se puede utilizar para evaluar la eficacia de las proteínas de fusión y otras composiciones de la presente invención para promover la regeneración del axón. Con una LME por contusión, las células se destruyen, se produce una hemorragia y comienza la inflamación. Las células destruidas son eliminadas por los macrófagos y comienza una gliosis reactiva. Se forma una cavidad quística y la gliosis madura a una cicatriz glial. La mielina del área se destruye y muchas neuronas locales que no se destruyen quedan en un estado desmielinizado.

El modelo de compresión con fórceps de LME es un modelo de contusión desarrollado y caracterizado. Este modelo ha sido validado y da como resultado lesiones que son muy similares a las de los modelos de impactador más ampliamente utilizados. El modelo puede implicar una compresión con fórceps a nivel vertebral T9/T10. El fórceps comprime la médula a una anchura de 0,9, 1,3 ó 1,7 mm durante 15 segundos. Estos tres niveles de compresión permiten una lesión grave, leve o moderada. Este modelo ha sido validado utilizando la prueba de locomoción en campo abierto y el sistema de puntuación de Basso, Bresnahan y Beattie (BBB). También se caracterizó histológicamente. Las pruebas conductuales y la puntuación BBB demostraron que el fórceps produce una lesión altamente reproducible, con una recuperación similar a la observada con los modelos con impactador. Estas pruebas y datos de puntuación demuestran que el modelo de compresión con fórceps es comparable a otros modelos de contusión y suficientemente reproducible como para ser utilizado como modelo experimental de LME y se puede utilizar para la evaluación de composiciones de la presente invención.

El tejido de animales lesionados por compresión con fórceps puede ser procesado histológicamente para examinar la conservación de materia blanca, la cicatriz glial y la formación de quistes. Al igual que con otros modelos de LME por contusión, se forma un quiste central después de la lesión, con un tamaño que aumenta con el aumento de la gravedad de la lesión (disminución del espacio del fórceps). Alrededor del quiste se forma una cicatriz glial que se caracteriza por astrogliosis (GFAP), activación de macrófagos y pérdida de mielina.

Se ilustrarán varios procedimientos experimentales con referencia a los siguientes ejemplos no limitantes.

Ejemplo 1

Este ejemplo ilustra cómo se puede administrar una molécula de degradación de proteoglicano y estudiar y demostrar que muestra una mejora funcional en animales que tienen una lesión modelo por contusión.

El modelo de compresión con fórceps de LME es un modelo de contusión desarrollado y caracterizado. Este modelo ha sido validado y da como resultado lesiones que son muy similares a los modelos con impactador más ampliamente utilizados. El modelo puede implicar una compresión con fórceps a nivel vertebral T9/T10. El fórceps comprime la médula a una anchura de 0,9, 1,3 ó 1,7 mm durante 15 segundos. Estos tres niveles de compresión permiten una lesión grave, leve o moderada.

Las ratas se lesionaron con el modelo de compresión con fórceps en la vértebra T9/T10. En el momento de la cirugía se colocó un catéter intratecal para el suministro de condroitinasa. Los animales se trataron todos los días durante una semana y a continuación en días alternos durante una semana con 0,06 U/dosis de condroitinasa ABC I (Seikagaku), penicilinasas o fluido cerebroespinal artificial (aFCE). Las dosis y los controles se obtuvieron de Bradbury et al., 2002. El comportamiento se evaluó mediante pruebas locomotoras de campo abierto y el sistema de puntuación BBB el día 2 y después semanalmente tras la lesión durante diez semanas.

La FIG. 5A mostrada son las puntuaciones BBB medias para los animales tratados con condroitinasa ABC I, penicilinasas y aFCE. Las ratas tratadas con aFCE o penicilinasas se recuperaron hasta una puntuación BBB media de aproximadamente 4. Las ratas tratadas con condroitinasa se recuperaron hasta una puntuación BBB media de aproximadamente 8. Varios animales recuperaron puntuaciones superiores a 10, indicando una entrada supraespinal. Las puntuaciones de condroitinasa fueron significativamente diferentes de las de los dos grupos de control por ANOVA y post hoc de Tukey.

El tejido de estos animales fue procesado inmunohistoquímicamente para determinar la proteína ácida fibrilar glial (GFAP) para evaluar la arquitectura general de la cicatriz. El tejido también se tiñó con un colorante de Weil y un colorante de degeneración de plata para evaluar la degeneración de la mielina y las neuronas, respectivamente. Curiosamente no se observaron diferencias obvias en estos parámetros entre los tejidos tratados experimentalmente y de control.

En la FIG. 5B la lesión grande comprende varios segmentos y la conservación de la médula ventral. La tinción de Weil reveló una desmielinización intensa en los animales tratados y no tratados. Las imágenes GFAP (conjunto medio) demuestran la extensión de la cicatriz que se forma después de la lesión con el fórceps. La tinción de degeneración de plata amino-cúprica de la parte inferior muestra la vasta degeneración neural que se extiende rostralmente y caudalmente después de la lesión. De nuevo, no se observaron diferencias evidentes entre los tejidos tratados con condroitinasa y de control.

Se han realizado experimentos preliminares adicionales a niveles de lesión moderados y se ha observado una

mejora significativa en la actividad locomotora en campo abierto con el tratamiento con condroitinasa. Los animales que recibieron condroitinasa ABCI se recuperaron hasta una puntuación BBB media de 9,1 a las diez semanas después de la lesión, en comparación con 7,1 para los controles con penicilinas. La consistencia de los datos (ETM de 0,6 y 0,3, respectivamente) y la región de las puntuaciones en la escala BBB hacen que este cambio de 2 puntos no sólo sea estadísticamente significativo, sino también clínicamente significativo. Una puntuación de 9 indica la colocación plantar con apoyo de peso o apoyo de peso frecuente a consistente con escalonamiento dorsal, mientras que una puntuación de 7 indica el movimiento de cada articulación en la extremidad posterior pero sin apoyo de peso y sin barrido consistente de extremidades. Un examen de las puntuaciones del animal individual a las diez semanas muestra que 6 de 12 animales del grupo con condroitinasa se recuperaron hasta puntuaciones de 9 o más, mientras solamente uno de 12 animales del grupo con penicilinas se recuperó hasta una puntuación de 9. Un animal de cada grupo se eliminó del análisis debido a que su puntuación no logró superar nunca más de 2,5, indicando una gravedad de la lesión fuera de las normas del modelo. Las FIG. 5C y FIG. 5D incluyen un diagrama de dispersión de puntuaciones a las 10 semanas para cada animal en los grupos de tratamiento con penicilinas y condroitinasa para la lesión moderada. Las medias de los grupos se muestran a continuación.

Los resultados muestran en este estudio bien controlado que la condroitinasa mejora la función locomotora en campo abierto en ratas que se lesionaron con el modelo de compresión con fórceps en las vértebras T9/T10. Los animales se recuperaron hasta puntuaciones BBB medias de 9,7 y 9,9 para los grupos con penicilinas y condroitinasa, respectivamente. Este estudio demuestra un efecto significativo en los niveles de lesiones severas y moderadas, pero no en los niveles de lesiones leves. No se observaron diferencias significativas entre los grupos en el estudio de lesión leve (fórceps a 1,3 mm). No está claro si la condroitinasa no es eficaz con las lesiones leves, si la condroitinasa realiza cambios que no son adecuadamente analizados por medio de la prueba locomotora en campo abierto, tal como la longitud de la zancada, la colocación de la pata, las funciones sensoriales o autónomas. El análisis preliminar de histología de animales en este estudio confirmó la colocación de los catéteres y lesiones en cada animal. Los experimentos en curso que sacrifican animales en los puntos de tiempo después de la lesión con y sin tratamiento con condroitinasa caracterizarán el contenido de PGSC de la cicatriz y los efectos de la digestión con condroitinasa en la expresión del antígeno del muñón. Experimentos futuros ampliarán la batería de pruebas de comportamiento y examinarán la médula para determinar la evidencia de regeneración con rastreo del tracto.

Se realizaron dos estudios de toxicidad aguda en ratas. El primero fue un estudio intravenoso (IV) en donde se inyectaron a las ratas 0, 0,2, 0,775 o 7,775 mg/kg de condroitinasa ABCI. En el segundo estudio, se colocaron catéteres intratecales (IT) sobre las médulas espinales utilizando los mismos métodos empleados en los estudios de LME en animales y se suministraron 0,06, 0,6 y 6,0 unidades de condroitinasa ABCI a través de los catéteres IT. Estas dosis fueron 1, 10 y 100 veces mayores que las concentraciones locales estimadas de condroitinasa ABCI logradas con los catéteres IT en los experimentos de LME. Los animales fueron controlados para detectar dolor y el estrés y se obtuvieron los pesos corporales diariamente. No se observaron reacciones manifiestas durante o inmediatamente después de la administración de condroitinasa ABCI. No se observó hinchazón, inflamación, moretones o necrosis en el sitio de la inyección para el experimento IV. No se observaron cambios en la temperatura corporal en animales tratados por vía IT. No se observaron alteraciones en la alimentación, aseo o vocalizaciones. Los animales fueron evaluados para determinar el comportamiento motor en una piscina abierta. No se observaron anomalías por el personal de cuidado de animales o especialistas en comportamiento. Los animales no mostraron signos de sensibilidad articular o hinchazón. No hubo diferencias significativas en el cambio de peso entre los grupos de tratamiento. Los resultados demuestran que el tratamiento con condroitinasa ABCI no está asociado con toxicidad aguda utilizando dosis IV e IT sustancialmente mayores que las dosis IT eficaces.

Ejemplo 2

Este ejemplo describe la preparación de los dominios de agonista del receptor de Nogo, de la proteína de adherencia celular neural L1 y del polipéptido GGF2, que se pueden utilizar para las composiciones y proteínas de fusión descritas en la presente memoria.

Se seleccionó una porción soluble del receptor de Nogo humano que abarcaba los aminoácidos 27 a 311 (NgR₂₇₋₃₁₁), ya que se ha demostrado que inhibe la unión de Nogo66, MAG y MOG a NgR unido a la membrana. Se diseñaron cebadores que flanqueaban esta región, y se realizó una RT-PCR utilizando ARN de hipocampo humano (BD Biosciences). La región de 1,05 kb se amplificó y se purificó satisfactoriamente.

Se preparó L1 a través de una línea celular CHO del laboratorio del Dr. Melitta Schachner que secreta L1 humana como una proteína de fusión con Fc humano (L1-Fc). Las células se hicieron crecer en botellas rodadoras y después se purificó la L1-Fc a partir del medio acondicionado utilizando la cromatografía en columna de afinidad con proteína A. La pureza de L1-Fc se evaluó mediante SDS-PAGE y se observó una banda única con el peso molecular apropiado. La actividad biológica de L1-Fc se confirmó utilizando un análisis de crecimiento neurítico. Las placas de cultivo tisular se recubrieron con poli-L-lisina o L1-Fc y después se aislaron las células granulares cerebelosas de ratas de 10 días de edad y se colocaron en cultivo sobre los sustratos. Se observó que las neuronas cultivadas en placa sobre el sustrato L1-Fc exhibían un número sustancial de neuritas largas en comparación con los controles del sustrato de polilisina. Estos resultados demuestran que la L1-Fc producida es biológicamente activa en la promoción del crecimiento de las neuritas. Este análisis de crecimiento neurítico se utilizará para evaluar la actividad biológica relacionada con la porción L1 de la proteína de fusión de condroitinasa ABCI.

Se obtuvo una línea celular CHO que secretaba una forma soluble de glicoproteína GGF2 completa a partir de CeNeS. Se completó la optimización exhaustiva de medios y métodos de purificación para obtener GGF2 esencialmente puro y biológicamente activo. Se desarrollaron varios métodos analíticos para caracterizar el GGF2 incluyendo SDS-PAGE, isoelectroenfoque, mapeo de péptidos y análisis de carbohidratos. Por ejemplo, un gel SDS-PAGE de GGF2 reducido y no reducido; el producto aislado está esencialmente libre de proteínas contaminantes y muestra el peso molecular y la estructura monomérica esperados. La actividad biológica de GGF2 se analizó utilizando un método de proliferación de células de Schwann primarias de rata y el efecto esperado se obtuvo reproduciblemente con cuatro lotes independientes de GGF2. Se desarrolló otro análisis funcional que medía la fosforilación de la quinasa Akt, un componente de señalización celular aguas abajo de la vía del receptor erbB. Se observó que existía una fosforilación dependiente de la dosis de la quinasa Akt.

Ejemplo 3

Este ejemplo ilustra la manipulación de la condroitinasa ABCI para la construcción de quimeras.

La condroitinasa ABCI se clonó a partir de *P. vulgaris* y se expresó en *E. coli*. Sorprendentemente los intentos repetidos de crear proteínas de fusión N-terminales no tuvieron éxito porque la porción de fusión N-terminal se escindió de la condroitinasa ABCI durante la síntesis. Sin embargo, los mutantes por delección catalíticamente activos con etiquetas de fusión de His N-terminales denominados ABC I-NΔ20, ABC I-NΔ40 y ABCI-NΔ60 se prepararon mediante la supresión de 20, 40 y 60 aminoácidos respectivamente del extremo N-terminal de la proteína ABCI madura. A diferencia de la condroitinasa ABCI completa, los mutantes por delección N-terminal son capaces de sintetizar una etiqueta 6xHis como una proteína de fusión N-terminal. También se observó que la delección de 80 aminoácidos del extremo C formaba un mutante con la actividad de degradación de proteoglicano de la condroitinasa ABCI como se verificó en un análisis de zimografía.

Las proteínas de fusión con NgR₂₇₋₃₁₁, o L1 con una molécula de degradación de proteoglicano tal como condroitinasa ABCI utilizarán la expresión de mamífero y se pueden elaborar en células CHO. El ADNc para la condroitinasa ABCI ha sido clonado en el vector pSECTag (Invitrogen) en el marco de lectura apropiado. Se puede desarrollar una línea celular CHO que tiene condroitinasa ABCI secretora y se puede someter a ensayo el medio acondicionado para determinar la actividad catalítica mediante un análisis de zimografía para confirmar que la condroitinasa ABCI expresada en células de mamífero es funcional. Se puede sintetizar una versión de la condroitinasa ABCI optimizada para codones de células de mamífero por medio de métodos conocidos en la técnica para su uso en la expresión de células CHO.

GGF2 es una variante de corte y empalme del gen NRG1 expresado en el cerebro y la médula espinal de seres humanos adultos. Es una proteína glicosilada de masa molecular entre 66-90 kDa. Los autores de la presente invención han descubierto que el GGF2 recombinante expresado en células CHO está altamente glicosilado y promueve la proliferación de células de Schwann in vitro, y adicionalmente que un dominio de tipo EGF de NRG1 expresado en *E. coli* es totalmente funcional para promover la proliferación y supervivencia de miocitos.

Los autores de la presente invención han expresado fragmentos de GGF2 en *E. coli* como se ha descrito en la sección de datos preliminares. Se puede determinar el dominio específico de GGF2 responsable de la proliferación de células de Schwann y, por tanto, de la remielinización. Si los dominios Ig y EGF juntos o por separado muestran actividad biológica in vitro, se pueden utilizar para formar proteínas de fusión quiméricas.

Clonación y expresión de NgR₂₇₋₃₁₁ en células CHO. Se aisló un fragmento NgR correspondiente a los residuos 1-359 por RT-PCR a partir de ARN poli K de hipocampo humano (BD Biosciences) y su estructura se puede confirmar mediante secuenciación de ADN. El fragmento génico correspondiente a los residuos 27-311 se puede clonar a partir del fragmento mayor y después subclonar en el vector pSECTag (Invitrogen) en el marco de lectura apropiado para expresar el fragmento como una proteína secretora en células CHO. El ADN del plásmido que contiene el gen NgR₂₇₋₃₁₁ se puede transfectar en células CHO y la línea celular que produce NgR₂₇₋₃₁₁ se puede seleccionar bajo presión de selección con higromicina B. El plásmido de expresión de la quimera de NgR₂₇₋₃₁₁-ABCI se puede construir para su expresión en un sistema de expresión de células CHO utilizando métodos conocidos en la técnica.

Ejemplo 4

Este ejemplo ilustra métodos que se pueden utilizar para purificar y aislar dominios expresados de condroitinasa ABCI y GGF2 expresados en *E. coli*. Estos métodos se pueden aplicar a la purificación de proteínas de fusión quiméricas de la presente invención.

Los autores de la presente invención han desarrollado un sistema de expresión recombinante de *E. coli* eficaz y un proceso de purificación para condroitinasa ABCI que se podrían aplicar para la purificación de derivados quiméricos de condroitinasa ABCI.

Por ejemplo, se ha llevado a cabo la expresión de diversos dominios de GGF2 en el anfitrión de expresión de la condroitinasa ABCI, *E. coli*, y se han sometido a ensayo los siguientes péptidos: aa250-402, aa250-422 y aa350-402. Estos péptidos expresados se encontraron en la fracción soluble de los productos lisados de *E. coli*. Es razonable esperar que los productos quiméricos finales de estos péptidos con condroitinasa ABCI en *E. coli* también

sean solubles. Además, se espera que las características de carga de los productos quiméricos en comparación con la condroitinasa ABCI recombinante sean similares. Por lo tanto, los valores del punto isoeléctrico teórico (pI) para los péptidos de GGF2 son 9,3 para aa250-402, 9,18 para aa250-422 y 7,55 para aa350-402. Se espera que la fusión de los dos primeros péptidos con condroitinasa ABCI de como resultado proteínas quiméricas con valores pI todavía por encima de 9. En este caso se espera que la cromatografía SP tenga un buen rendimiento como etapa de captura. El péptido de GGF2 más pequeño, aa 350-402, reducirá la pI de la quimera de condroitinasa ABCI final a aproximadamente 8,4. Este cambio puede requerir la optimización de las condiciones de la etapa de captura.

Los productos quiméricos de la condroitinasa ABCI con péptidos NgR₂₇₋₃₁₁ y L1 se pueden expresar en un sistema de células CHO. Antes de la purificación de las proteínas quiméricas expresadas, las condiciones de crecimiento para la línea celular que produce las proteínas quiméricas NgR₂₇₋₃₁₁ o L1 se optimizarán en medio libre de suero. Se puede realizar un estudio detallado de optimización de los medios para determinar las condiciones de producción más alta. El volumen de aumento a escala se puede decidir basándose en la velocidad de producción de las proteínas quiméricas (pg/célula/día). Los medios acondicionados de las diversas líneas celulares productoras de quimeras pueden ser recogidos y sometidos a filtración de flujo tangencial. Se puede utilizar la cromatografía de intercambio iónico para capturar las proteínas secretadas a partir de los medios acondicionados, se puede utilizar la cromatografía de filtración en gel como una etapa de purificación de refinado y a continuación se puede utilizar la filtración en membrana de intercambio aniónico para la eliminación de endotoxinas y ADN. En cada etapa se analizará la eficacia de la purificación por SDS-PAGE, y la cuantificación espectrofotométrica de la concentración de proteína.

Ejemplo 5

Este ejemplo profético describe la evaluación in vitro de la actividad biológica de la quimera: Cada quimera se puede analizar para determinar la actividad enzimática de la condroitinasa y la actividad biológica específica de cada compañero de fusión.

La primera etapa en el análisis puede emplear metodologías bioquímicas convencionales de proteínas para confirmar la fidelidad de la expresión génica. Éstas incluyen SDSPAGE, IEE, espectrometría de masas y cromatografía de exclusión por tamaño.

La actividad específica de la quimera de condroitinasa se puede determinar utilizando un análisis espectrofotométrico convencional y uniformemente aceptado. La producción de productos de reacción a partir de la actividad catalítica de un polipéptido quimérico con condroitinasa se puede determinar midiendo la absorbancia del producto a una longitud de onda de 232 nm. Una mezcla de reacción típica consiste en 120 microlitros de mezcla de reacción (Tris 40 mM, pH 8,0, Acetato de Na 40 mM, caseína al 0,002%) combinada con sustrato (5 microlitros de condroitina C 50 mM) y 1,5 microlitros de polipéptido de fusión quimérico con condroitinasa ABCI o muestra de ensayo. El cambio en las unidades de absorbancia es la velocidad inicial que se puede convertir en una medida de actividad unitaria.

Análisis por HPLC de disacáridos: Se espera que la actividad catalítica del polipéptido quimérico con condroitinasa sobre un sustrato de PGSC libere dos especies de disacáridos sulfatados que incluyen α - Δ AUA-[1 $\rightarrow$ 3]-GalNAc-4S(Δ 4DS) y α - Δ AUA-[1 $\rightarrow$ 3]-GalNAc-6S (Δ 6DS). Estas especies pueden ser resueltas por HPLC y la cuantificación de los cromatogramas resultantes es una medida sensible y precisa de la actividad de la condroitinasa. Para realizar el análisis, las muestras de las reacciones de digestión con condroitinasa llevadas a cabo con las proteínas de fusión de condroitinasa de tipo salvaje y condroitinasa se pueden aclarar por centrifugación y después someter a un método de HPLC de intercambio aniónico validado de la siguiente manera. Se puede utilizar una columna analítica Dionex CarboPac PA-10 (4 x 250 mm) equipada con una columna protectora Dionex CarboPac PA-10 (4 x 50 mm) con una fase móvil que consiste en un gradiente de agua a pH 3,5 (tampón A) y NaCl 2M, a pH 3,5 (tampón B). La detección se puede establecer a una longitud de onda de 232 nm. Una velocidad de flujo de 1 ml/minuto y un gradiente continuo de 45 minutos de 100% de A a 100% de B proporciona una resolución aceptable de Δ 4DS y Δ 6DS. Las curvas patrón se pueden generar utilizando cantidades conocidas de Δ 4DS y Δ 6DS.

La zimografía permite la resolución de proteínas por su peso molecular con una evaluación concomitante de la actividad condroitinasa. Un gel de poli(acrilamida) al 10% se puede polimerizar en presencia de 85 pg/ml de agregano. Las muestras se pueden hervir en un tampón de carga-SDS y a continuación los analitos se pueden resolver mediante electroforesis. Después de la separación, el gel se puede incubar durante 1 hora a temperatura ambiente en Triton X100 al 2,5% y a continuación 16 horas a 37°C en Triton X-100 al 2,5% de nueva aportación. Durante estas incubaciones, el SDS puede extraerse del gel y la condroitinasa se repliega y digiere el agregano en su proximidad inmediata. Después del proceso de replegamiento, el gel se puede colorear para determinar los carbohidratos. El gel se puede incubar primero en Cetilpiridinio al 0,2% durante 90 minutos a temperatura ambiente y después transferir a Azul de Toluidina al 0,2% en H₂O 49:50:1, Etanol, y Ácido acético durante 30 minutos. El gel puede estar en ese momento completamente destañado. Después de destañar el gel se puede incubar durante la noche en una solución de 50 microgramos/ml de Stains-All (Sigma) en etanol del 50%. La actividad de la condroitinasa se puede detectar como una mancha clara en el gel que coincide con el peso molecular de la enzima. Se ha demostrado que el tamaño del aclaramiento está casi linealmente relacionado con la actividad de una Unidad.

La quimera de NgR²⁷⁻³¹¹-condroitinasa se puede evaluar para determinar la actividad del receptor de Nogo señuelo. El análisis se puede utilizar para medir el colapso de los conos de crecimiento: Se diseccionan ganglios de la raíz dorsal (GRD) de los crías de ratas Sprague Dawley 1 día después del nacimiento (P1) y se disocian en 200 U/ml de colagenasa I (Worthington) y 2,5 U/ml de dispasa (Boehringer/Roche) 2 veces durante 30 min. a 37°C. Las enzimas se eliminan y se puede añadir ADNasa (0,5 mg/ml) a los ganglios. La trituración se puede realizar con una punta de pipeta unida a un Pipetman de 1000 µl. La suspensión de células resultante se puede filtrar a través de un filtro de células de 40 micras y se centrifuga a 70 xg durante 5 min. Las células se pueden volver a suspender en DMEM/FBS al 10% y se pre-cultivan en placa durante 2 horas sobre una placa de cultivo de tejidos no recubiertas (100 mm de diámetro). Las neuronas no adherentes se eliminan y se cultivan en placa a 10.000 células/pocillo en una placa de 24 pocillos recubierta con Poli-lisina/laminina en Neurobasal/B27 libre de suero con 50 ng/ml de NGF. Después de 20 a 24 horas, se puede añadir MAG o Nogo66 a concentraciones variables durante 1 hora a 37°C para inducir el colapso del cono de crecimiento. La quimera de NgR²⁷⁻³¹¹-condroitinasa se puede añadir a diversas concentraciones para competir con MAG y Nogo66 y así proteger las neuronas del colapso del cono de crecimiento. Los cultivos se pueden fijar añadiendo un volumen igual de paraformaldehído al 8% precalentado/sacarosa 0,6 M al medio durante 20 min. mientras que las células se mantienen en una placa caliente a 37°C. Los conos de crecimiento se pueden marcar con faloidina AlexaS68 (Molecular Probes). Brevemente, las células pueden ser permeabilizadas con Triton-X 100 al 0,1% durante 5 min. a la temperatura ambiente, se bloquean durante 20 min. en BSA al 1% en PBS y se incuban en faloidina, se diluyen 1:40 en BSA al 1%, en PBS durante 20 min a RT. Las células se pueden lavar en PBS y se pueden montar en medio de montaje fluorescente (DAKO). El porcentaje de conos de crecimiento colapsado se determina analizando un mínimo de 100 conos de crecimiento por pocillo bajo un objetivo de 40x.

La actividad biológica de las proteínas de fusión con L1 se puede determinar utilizando un análisis normalizado de crecimiento de neuritas. Después de grabar un círculo de 25 mm en el centro de una placa de 35 mm tratada con cultivo de tejidos, se puede añadir 1 ml de poli-lisina de 10 µg/ml a cada círculo grabado y se incuba a 37°C durante 60 minutos. La poli-lisina proporciona un control negativo para el crecimiento de las neuritas. Los círculos grabados se pueden lavar 2 veces con solución salina equilibrada de Hank más calcio y magnesio (HBSS⁺⁺) después del último enjuague; se aplican 1,2 µl de L1-Fc (0,6 µM, 0,3 µM, 0,15 µM, 0,075 µM) sobre las placas de petri para que sirvan como un control positivo y se pueden aplicar diversas concentraciones de la proteína de fusión de L1-condroitinasa a las placas como muestras de ensayo. Las placas se pueden incubar durante 1 hora a temperatura ambiente. Las aplicaciones se aspiran ligeramente, para no secarlas e inmediatamente se lavan 2 veces con 1 ml de HBSS⁺⁺ y después se añade a cada círculo grabado 1 ml de BSA al 1% en PBS. Después de aproximadamente 15 minutos a temperatura ambiente, los círculos grabados se pueden lavar dos veces con HBSS⁺⁺ y una vez con medio de bioanálisis (NeuralBasal (Gibco) + suplementos B27 (Gibco) + L-glutamina + ácido L-glutámico, penicilina y estreptomina 100 U/ml) + suero bovino fetal al 1% que permanecerá en las placas de petri hasta el momento del análisis. Para proporcionar neuronas a la placa sobre los sustratos, se recogen células granulosas cerebelosas de los días 9 o 10 después del nacimiento (PND). El cerebro se separa del cráneo de 1 cría y el cerebelo se separa del resto del tejido, se elimina la meninges y se coloca el cerebelo en HBSS⁺⁺ enfriado con hielo. Se tritura el tejido y se trata con tripsina utilizando tripsina al 0,25% durante 15 minutos a 37°C. La acción de tripsina se inhibe añadiendo 0,5 mg/ml de inhibidor de tripsina de soja (Gibco). El tejido se enjuaga con HBSS⁺⁺ y se tritura con una pipeta Pasteur estrechada a la llama revestida con EBS. Las células disociadas se sedimentan a 500 xg durante 3 minutos, el sobrenadante se decanta y las células se resuspenden en 2 ml de medio de crecimiento. Después de triturar ligeramente, la suspensión celular se aplica cuidadosamente como recubrimiento sobre la parte superior de una almohadilla de BSA al 3,5% (en PBS), y se centrifuga a 500 xg durante 3 minutos. El sobrenadante se aspira y el sedimento se resuspende en 2 ml de medio de crecimiento. Se realiza un recuento celular y las células se diluyen hasta una concentración final de trabajo de $1,5 \times 10^5$ células/ml. Se añade una alícuota de 300 µl de células diluidas al centro de cada placa, dando como resultado la distribución uniforme de 6×10^4 células a través de toda el área superficial del círculo grabado. Se deja que las células crezcan durante 16 horas a 37°C en un entorno humidificado con un suplemento de CO₂ al 5%. Al día siguiente se retiran las placas de la incubadora a 37°C, se fijan las células con paraformaldehído al 4% y se registra el crecimiento de neuritas mediante fotomicroscopía.

Los análisis de actividad biológica para GGF2 se pueden realizar utilizando la proliferación de células de Schwann. Se diseccionan los nervios ciáticos de crías de ratas Sprague Dawley de tres días de edad y se disocian en medio L-15 (Invitrogen) que contiene tripsina al 0,25% y colagenasa de tipo I (SIGMA) al 0,03% durante 15 minutos a 37°C. Los nervios se centrifugan a 400 xg durante 5 minutos y el medio de disociación se sustituye por DMEM/FBS al 10%. Se trituran los nervios utilizando una jeringa de 10 ml con una aguja de 21 g y posteriormente una aguja de 23 g. La suspensión de células se filtra a través de una malla de 40 µm colocada sobre la abertura de un tubo cónico de 50 ml. Las células se pueden centrifugar a 400 xg durante 5 min, cultivar en placa en un matraz T-75 recubierto con poli-D-lisina (PDL) a una densidad de aproximadamente 5 millones de células en 15 ml de DMEM/FBS al 10%/PenStrep y se incuban en una incubadora a 37°C regulada con CO₂ al 10%. Después de una incubación de 24 horas, las células se pueden lavar dos veces con DMEM/FBS al 10% y volver a alimentar con medio de inhibición de fibroblastos que consiste en DMEM/FBS al 10% y 10 µl/ml de arabinósido de citosina 1 mM (Ara-C). Después de un tiempo de incubación de 2 a 3 días, se reemplaza el medio de inhibición de fibroblastos por medio de crecimiento de células de Schwann (DMEM/FBS al 10%/150 ng/ml de GGF2/forskolina 5 µM). Las células se pueden expandir y se congelan alícuotas de 2×10^6 células/ml en DMEM/DMSO al 10%, FBS al 54% en nitrógeno líquido. En el momento del uso, las células de Schwann se descongelan y se cultivan en placa a una densidad de aproximadamente 16.000

células/pocillo en una placa de cultivo de tejidos de 96 pocillos recubierta con PDL en DMEM/FBS al 5%. Después de aproximadamente 24 horas, se añade GGF2 en una dilución seriada que oscila entre 100 ng/ml y 0,78 ng/ml que contiene forskolina 5 μ M para establecer una curva patrón. También se pueden añadir muestras de proteínas de fusión de GGF2 en dilución seriada junto con forskolina 5 μ M. Se añade BrdU 10 μ M. Las células se incuban durante 48 horas en una incubadora de CO₂ al 10%. Se puede utilizar un kit de ELISA de BrdU de Roche Applied Science (Núm. de catálogo 1 647 229) para detectar la proliferación de células de Schwann. El medio se vierte de la placa y la placa se tapa con un pañuelo de papel. Se añade una alícuota de 200 μ l/pocillo de Fix/Denat y se incuba durante 30 min a 15-25°C. Se disuelve una alícuota de 100 μ l/pocillo de solución de trabajo anti-BrdU-POD (el anticuerpo liofilizado se disuelve en 1,1 ml de agua doblemente destilada y se diluye 1:100 con solución de dilución de anticuerpo) y se incuba durante 90 minutos a temperatura ambiente. Los pocillos se pueden lavar 3 veces con 200-300 μ l/pocillo de solución de lavado. Se añade una alícuota de 100 μ l de solución de sustrato y se incuba durante 15 minutos o hasta que el desarrollo del color sea suficiente para la detección fotométrica. Las placas se leen en un lector de placas SpectraMax a 450 nm bien antes de la adición de la solución de parada a 370 nm bien después de la adición de 50 ml de ácido sulfúrico 1N a cada pocillo.

ELISA Akt [pS473]: Se cultivan células de glioma C6, obtenidas de la ATCC, en DMEM/FBS al 10% en un matraz T-75 hasta la confluencia. Después del tratamiento con tripsina, las células se cultivan en una placa de 24 pocillos a una densidad de 500.000 células/pocillo en 0,5 ml de medio. Un día después del cultivo en placa las células se tratan con GGF2 (lote: Glu de Lonza Biologics) a diluciones seriadas que oscilan entre 0,78 y 100 ng/ml durante 30 minutos a 37°C para establecer una curva patrón. Como control negativo, se añade wortmanina, un inhibidor de quinasa PI3, a las células a 10 nM durante 30 minutos antes de la adición de GGF2. Las muestras de proteínas de fusión de GGF2 también se añadirán en una dilución seriada. Las células se lavan con PBS y después se extraen con 100 μ l de tampón de extracción celular (Tris 10 mM, pH 7,4, NaCl 100 mM, EDTA 1 mM, EGTA 1 mM, NaF 1 mM, Na₄P₂O₇ 20 mM, Na₃VO₄ 2 mM, Triton X-100 al 1%, glicerol al 10%, SDS al 0,1%, desoxicolato al 0,5%, PMSF 1 mM, cóctel inhibidor de proteasa (Pierce)). Los extractos de células se mantienen a -80°C hasta su uso posterior. Se puede utilizar un kit ELISA de Biosource (Número de catálogo KHOO1 II) para medir los niveles de quinasa Akt fosforilada. En resumen, se cargan 100 μ l de una dilución 1:50 de muestras y una dilución seriada de patrones de Akt [pS473] en pocillos recubiertos de antemano con anticuerpo anti-Akt durante 2 horas a temperatura ambiente (RT) o durante una noche a 4°C. Los pocillos se lavan y se añade el anticuerpo anti-Akt [pS473] y se incuba durante 1 hora. Después del lavado, se añade el antisuero anti-conejo conjugado con HRP a los pocillos y se incuba durante 30 min. Después del lavado, se añade cromógeno TMB a los pocillos y se incuba durante 30 minutos a RT antes de detener la reacción con solución de parada. La placa se lee en un lector de placas SpectraMax a 450 nm. Las densidades ópticas se trazan frente a los patrones de Akt [pS473] y la concentración de pAkt en las muestras C6 se deduce de la curva patrón.

Ejemplo 6

Este ejemplo ilustra la construcción de una proteína de fusión de polipéptido de condroitinasa y un péptido de transducción celular TAT.

La secuencia génica que codifica una enzima condroitinasa puede estar funcionalmente unida al dominio de transducción de proteínas del VIH denominado péptido TAT. El constructo de ADN de la fusión de TAT-condroitinasa ABCI de los genes quiméricos resultantes se muestra en la FIG. 1. Se observó que durante la expresión bacteriana de este constructo, el péptido TAT se eliminó de la enzima condroitinasa en algún punto del procesamiento durante el crecimiento bacteriano. La eliminación de los péptidos unidos al extremo N-terminal también se observó durante la expresión de una enzima condroitinasa ABCI etiquetada con histidina N-terminal.

Se generaron mutantes por delección de la enzima condroitinasa ABCI, donde el mutante había perdido un cierto número de aminoácidos de la porción N-terminal del polipéptido, pero mantenía la actividad de degradación de proteoglicano. Se observó que esta delección N-terminal mantenía una etiqueta de histidina que estaba anclada al extremo N-terminal. Se espera que se puedan expresar diversos constructos de ADN de la fusión TAT-mutante por delección de condroitinasa ABCI sin la eliminación del polipéptido TAT durante la expresión. Por ejemplo, el péptido TAT puede estar fusionado en el extremo N de los mutantes por delección como ABCI-NΔ20 o el mutante por delección ABCI-NΔ60. Sin pretender estar limitado por la teoría, los autores de la presente invención creen que la enzima de degradación de proteoglicano nativa contiene una secuencia señal que está anclada al extremo N-terminal. Esta secuencia señal se elimina durante la producción natural en bacterias y en la producción de la enzima clonada en *E. coli*. Se cree que alguna señal dentro de los aminoácidos n-terminales instruye a las bacterias para eliminar cualquier elemento unido a este extremo.

Se puede elaborar un constructo de ADN con el péptido TAT anclado al extremo N de uno de los mutantes por delección de condroitinasa y realizar una transferencia Western y un gel de proteína que muestran esta proteína expresada y su actividad.

Ejemplo 7

Este ejemplo ilustra la difusión de moléculas a células y tejidos utilizando una composición de degradación de proteoglicano.

Se extrajo del cráneo un cerebro de rata Sprague Dawley adulta y se dividió en cuatro en secciones frontal derecha, frontal izquierda, trasera derecha y trasera izquierda, que correspondían aproximadamente a los lóbulos frontal (frontal) y occipito-parietal (trasero). (A) Se colocó el cuarto frontal derecho en fluido cerebroespinal artificial (Núm. Catálogo 59-7316, Harvard Apparatus, Holliston, Massachusetts) que contenía la enzima beta-galactosidasa (Núm. Catálogo G 5160; Sigma, St. Louis, MO) y Condroitinasa ABC I a 0,5 U/ml (Núm. Catálogo C 3667; Sigma, St. Louis, MO) durante 2 horas a 37°C. El cuarto cerebral se aclaró varias veces en solución salina tamponada con fosfato (PBS) y a continuación se procesó con un kit de tinción Beta-Gal (Núm. Catálogo Gal-S, Sigma, St. Louis, MO). Se dejó que la reacción sustrato-enzima (producto azul) se desarrollara durante 1 hora, y el cerebro se enjuagó varias veces en PBS y las porciones de la mitad de cada corte del bloque de cerebro se cortaron utilizando rasuradoras rectas paralelas. (B) Se colocó el cuarto frontal izquierdo en fluido cerebroespinal artificial (Núm. Catálogo 59-7316, Harvard Apparatus, Holliston, MA) que contenía la enzima beta-galactosidasa (Núm. Catálogo, G 5160; Sigma, St. Louis, MO) durante 2 horas a 37°C. El cuarto cerebral se enjuagó varias veces en solución salina tamponada con fosfato (PBS) y después se procesó con un kit de tinción Beta-Gal (Núm. Catálogo Gal-Sigma, St. Louis, MO). Se permitió que la reacción sustrato-enzima (producto azul) se desarrollara durante 1 hora, y se enjuagó el cerebro varias veces en PBS y se cortaron porciones del centro de cada bloque de cerebro utilizando rasuradoras rectas paralelas. (C) El cuarto frontal derecho se colocó en fluido cerebroespinal artificial (Núm. Catálogo 59-7316; Harvard Apparatus, Holliston, MA) que contenía la enzima beta-galactosidasa (Núm. de Catálogo, G 5160, Sigma, St. Louis, MO) y condroitinasa ABC I a 0,5 U/ml (Núm. de Catálogo C 3667, Sigma, St. Louis, MO) durante 2 horas a 37°C. El cuarto de cerebro se aclaró varias veces en solución salina tamponada con fosfato (PBS) y después se procesó con un kit de tinción Beta-Gal (Núm. de Catálogo Gal-S, Sigma, St. Louis, MO). Se permitió que se desarrollara la reacción sustrato-enzima (producto azul) durante 1 hora, y se enjuagó el cerebro varias veces en PBS y se cortaron porciones del centro de cada bloque cerebral utilizando rasuradoras rectas paralelas. (D) Se colocó el cuarto trasero izquierdo en fluido cerebroespinal artificial (Núm. Catálogo 59-7316, Harvard Apparatus, Holliston, MA) que contenía la enzima beta-galactosidasa (Núm. Catálogo, G 5160; Sigma, St. Louis, MO) durante 2 horas a 37°C. El cuarto de cerebro se enjuagó varias veces en solución salina tamponada con fosfato (PBS) y después se procesó con un kit de tinción Beta-Gal (Núm. de Catálogo Gal-S, Sigma, St. Louis, MO). Se permitió que se desarrollara la reacción sustrato-enzima (producto azul) durante 1 hora, y se enjuagó el cerebro varias veces en PBS y se cortaron porciones del centro de cada bloque cerebral utilizando rasuradoras rectas paralelas. Se obtuvieron imágenes de los cerebros en un escáner y se muestran en la FIG. 2 (I) (A-D).

Los hemisferios de cerebro de rata adulta se empaparon en tampón solo o que contenía 33 U/ml de condroitinasa ABCI (Acorda) durante 2 horas a 37 grados C. Se lavaron los hemisferios y se colocaron inmediatamente en Eosina Y (Sigma) o en una solución saturada de Rojo Congo (Sigma) en etanol del 70%. Se cortaron porciones de tejido y se obtuvieron imágenes en un escáner. Véase la FIG. 2 (II) Eosina y la FIG. 2 (III) Rojo Congo.

FIG. 2(III) La solución saturada de la Rojo Congo muestra una mayor penetración a través de la corteza de un hemisferio cerebral tratado con Condroitinasa en comparación con un cerebro no tratado. Rojo Congo es un colorante cargado negativamente de 697 kDa. FIG. 2(II) La penetración de Eosina Y a través de la corteza de un hemisferio cerebral tratado con Condroitinasa se ve ligeramente más difusa, pero la penetración no parece ser más profunda en comparación con un cerebro no tratado. La eosina Y es zwitteriónica, tiene una carga negativa global al pH bajo al que se utiliza, y tiene 692 kDa. FIG. 2 (I) Los lóbulos de rata adulta se incubaron en beta-galactosidasa sola (B & D), o con la adición de Condroitinasa ABCI (A, 0,5 U/ml o C, 0,005 U/m).

Los resultados mostraron que el tejido tratado con condroitinasa afectó a la penetración de la beta-galactosidasa en el tejido del SNC. La condroitinasa tuvo efectos drásticos sobre la tasa de penetración del colorante Rojo Congo pero aparentemente no de la Eosina.

Ejemplo 8

Este ejemplo ilustra un Protocolo de Análisis de Condroitinasa ABCI que puede ser modificado para medir la actividad de las proteínas de fusión de mutantes por delección de Condroitinasa ABCI o la actividad de otras proteínas de fusión de polipéptidos de degradación de proteoglicanos descritos en la presente memoria.

La producción de productos de reacción a partir de la actividad catalítica de una molécula de degradación de proteoglicano o proteína de fusión se determina mediante una medición de la absorbancia del producto a una longitud de onda de 232 nm. Una mezcla de reacción típica consiste en 120 µl de mezcla de reacción (Tris 40 mM, pH 8,0, Acetato de Na 40 mM, caseína al 0,002%) combinada con un sustrato (5 µl de condroitina C 50 mM) y 1,5 µl de condroitinasa ABCI o una proteína de fusión de un mutante por delección de la condroitinasa ABCI-TAT. Referencia de cABCI de Seikagaku: congelada a -20°C en alícuotas de 5 ml, utilizar 1 ml por reacción, condroitina C 50 mM (PM 521) en agua: congelada a -20°C en alícuotas de 100 ml. Se pueden preparar alícuotas de la mezcla de reacción de aproximadamente 120 µl a 37°C durante 3 minutos o más. Se utiliza una longitud de onda de 232 nm con el espectrómetro.

Conociendo el coeficiente de extinción para el producto de reacción, midiendo el cambio en la absorbancia del producto de reacción a una lectura de 232 nm en el tiempo tras la adición de una cantidad conocida de la Condroitinasa ABCI u otras proteínas de fusión de polipéptidos de degradación de proteoglicanos a la mezcla de reacción de 120 µl con caseína al 0,002% y sustrato de condroitina añadido, se puede determinar la actividad

específica en moles/min/mg de la proteína de fusión de degradación de proteoglicano. La Condroitinasa ABCI de Seikagaku tiene una actividad específica bajo estas condiciones de análisis de aproximadamente 450 μ moles/min/mg.

SEQ ID NO: 1 Proteina Condroitinasa ABC I

ORIGEN

atsnpa fdpknlmqse iyhfaqnnpI adfssdknsi
 61 ltlsdkrsim gnqslwkwk ggssftlhkk livptdkeas kawgrsstpv fsfwlynekp
 121 idgyltidfg eklistseaq agfkvkldft gwrTvgvsln ndlenremtl natntssdgt
 181 qdsigrslga kvdsirfkp snvsqgeiyi drimfsvdda ryqwsdyqvk trlsepeiqlf
 241 hnvkqqlpvt penlaaidli rqrlinefvg geketnlale enisklksdf dalnThtlan
 301 ggtqgrhlit dkqiiyqpe nlmsqdkqlf dnyvilgnyt tlmfnisray vlekdpqka
 361 qlkqmyllmt khlldqgvk gsalvtthw gyssrwwyis tllmsdalke anlqtqvysd
 421 llwysrefks sfdmkvsads sdldyfntls rqlalille pddqkrinlv ntfshyitga
 481 ltqvppggkd glrpdgtawr hegnypgysf pafknasqli yllrdtpfsv gesgwnnlkk
 541 amvsawiysn pevglplagr hpfnsplks vaqgyywlam saksspdktl asiylaisdk
 601 tqnestaifg etitpaslpq gfyafnggaf gihrwqdkmv tlkayntnvw sseiynkdnr
 661 ygryqshgva qivsngsqli qgyqqegwdw nrmegattih lplkdldspk phtlmqrger
 721 gfgstssleg qygmmafni ypanlerfdp nftakksvla adnhlifigs ninssdknkn
 781 vettlfqhai tptlntlwinn gqkienmpyq tllqqgdwli dsngngylit qaeqvnsrq
 841 hqvsaenknr qptegnfsa widhstrpkd asyeymvfld atpekmgema qkfrenngly
 901 qvlrkdvdh iildklsnvt gyafyqpasi edkwikkvnk paiymthrqk dtlivsavtp
 961 dlnmtrqkaa tpvtinvtin gkwqsadkns evkyqvsgdn telftsifg ipqeiklspl
 1021 p

SEQ ID NO: 2 Proteina NΔ20 ABCI (A₄₅-N₁₀₂₃)

aqnnpI adfssdknsi
 61 ltlsdkrsim gnqslwkwk ggssftlhkk livptdkeas kawgrsstpv fsfwlynekp
 121 idgyltidfg eklistseaq agfkvkldft gwrTvgvsln ndlenremtl natntssdgt
 181 qdsigrslga kvdsirfkp snvsqgeiyi drimfsvdda ryqwsdyqvk trlsepeiqlf
 241 hnvkqqlpvt penlaaidli rqrlinefvg geketnlale enisklksdf dalnThtlan
 301 ggtqgrhlit dkqiiyqpe nlmsqdkqlf dnyvilgnyt tlmfnisray vlekdpqka
 361 qlkqmyllmt khlldqgvk gsalvtthw gyssrwwyis tllmsdalke anlqtqvysd
 421 llwysrefks sfdmkvsads sdldyfntls rqlalille pddqkrinlv ntfshyitga
 481 ltqvppggkd glrpdgtawr hegnypgysf pafknasqli yllrdtpfsv gesgwnnlkk
 541 amvsawiysn pevglplagr hpfnsplks vaqgyywlam saksspdktl asiylaisdk
 601 tqnestaifg etitpaslpq gfyafnggaf gihrwqdkmv tlkayntnvw sseiynkdnr
 661 ygryqshgva qivsngsqli qgyqqegwdw nrmegattih lplkdldspk phtlmqrger
 721 gfgstssleg qygmmafni ypanlerfdp nftakksvla adnhlifigs ninssdknkn
 781 vettlfqhai tptlntlwinn gqkienmpyq tllqqgdwli dsngngylit qaeqvnsrq
 841 hqvsaenknr qptegnfsa widhstrpkd asyeymvfld atpekmgema qkfrenngly
 901 qvlrkdvdh iildklsnvt gyafyqpasi edkwikkvnk paiymthrqk dtlivsavtp
 961 dlnmtrqkaa tpvtinvtin gkwqsadkns evkyqvsgdn telftsifg ipqeiklspl
 1021 p

SEQ ID NO: 3 Proteina NΔ60 ABCI (F₈₅-N₁₀₂₃)

ftlhkk livptdkeas kawgrsstpv fsfwlynekp
 121 idgyltidfg eklistseaq agfkvkl dft gwrvtgvsln ndlenremtl natntssdgt
 181 qdsigrslga kvdsirfkp snvsqgeiyi drimfsvdda ryqwsdyqvk trlsepei qf
 241 hnvkpqlpvt penlaaidli rqrlinefvg geketnlale enisklsdf dalnthtlan
 301 ggtqgrhlit dkqiiyqpe nlnsqdkqlf dnyvilgnyt tlmfnisray vlekdp tqka
 361 qlkqmyllmt khldqgvk gsalvtthw gyssrwwyis tllmsdalke anlqtqv yds
 421 llwysrefks sfdmkvsads sdldyfntls rqlhlllle pddqkrinlv ntfshyitga
 481 ltqvppggkd glrpdgtawr hegnypgysf pafknasqli yllrdtpfsv gesgwnnlkk
 541 amvsawiyysn pevglplagr hpfnspslks vaqgyywlam saksspdktl asiylaisdk
 601 tqnestaifg etitpaslpq gfyafnggaf gihrwqdkmv tlkayntnvw sseiynkdnr
 661 ygryqshgva qivsngsqli qgyqqegwdw nrmegattih lplkdldspk phtlmqrger
 721 gfsgtssleg qygmmafni ypanlerfdp nftakksvla adnhlifigs ninssdknkn
 781 vetlftqhai tptlntwin gqkienmpyq tlqqgdwli dsngngylit qaekvnvsrq
 841 hqvsaenknr qptegnfsa widhstrpkd asyeymvfld atpekmgema qkfrenngly
 901 qvlrkdvdh iildklsnt gyafyqpasi edkwikkvkn paivmthrq dtlivsavtp
 961 dlnmtrqkaa tptinvtn gkwqsadkns evkyqvsdn telftsytg ipqeiklspl
 1021 p

SEQ ID No. 4: Proteína NΔ60 CΔ80 ABCI (F₈₅-A₉₄₂)

ftlhkk livptdkeas kawgrsstpv fsfwlynekp
 121 idgyltidfg eklistseaq agfkvkl dft gwrvtgvsln ndlenremtl natntssdgt
 181 qdsigrslga kvdsirfkp snvsqgeiyi drimfsvdda ryqwsdyqvk trlsepei qf
 241 hnvkpqlpvt penlaaidli rqrlinefvg geketnlale enisklsdf dalnthtlan
 301 ggtqgrhlit dkqiiyqpe nlnsqdkqlf dnyvilgnyt tlmfnisray vlekdp tqka
 361 qlkqmyllmt khldqgvk gsalvtthw gyssrwwyis tllmsdalke anlqtqv yds
 421 llwysrefks sfdmkvsads sdldyfntls rqlhlllle pddqkrinlv ntfshyitga
 481 ltqvppggkd glrpdgtawr hegnypgysf pafknasqli yllrdtpfsv gesgwnnlkk
 541 amvsawiyysn pevglplagr hpfnspslks vaqgyywlam saksspdktl asiylaisdk
 601 tqnestaifg etitpaslpq gfyafnggaf gihrwqdkmv tlkayntnvw sseiynkdnr
 661 ygryqshgva qivsngsqli qgyqqegwdw nrmegattih lplkdldspk phtlmqrger
 721 gfsgtssleg qygmmafni ypanlerfdp nftakksvla adnhlifigs ninssdknkn
 781 vetlftqhai tptlntwin gqkienmpyq tlqqgdwli dsngngylit qaekvnvsrq
 841 hqvsaenknr qptegnfsa widhstrpkd asyeymvfld atpekmgema qkfrenngly
 901 qvlrkdvdh iildklsnt gyafyqpasi edkwikkvkn pa

SEQ ID NO: 5 Proteína Condroitinasa AC Locus 1HWM_A

ORIGEN

1 mkklfvtciv ffsilspall iaqqtgaet imkrvmldik kplnmdkva eknlnlqpd
 61 gswkdvpkyd damtnwlpnn hllqletiiq ayiekdshyy gddkvfdqis kafkywydsd
 121 pksrnwwhne iatpqaigem lilmrygkpk ldeavhklit ermkrgepek ktganktdia
 181 lhyfyallt sdeallsfav kelfypvqfv hyeeglqydy sylqhgplq issygavfit
 241 gvlklanyvr dtpyalstek laifskyyrd sylkairgsy mdfnvegrgv srpdilnkka
 301 ekkrlvakim idlkhteewa daiartdstv aagykiepyh hqfwngdyvq hlrpaysfnv
 361 rmvskrtrrs esgkenllg rylsdgatni qlrgpeyyini mpvwewdkip gitsrdyltd
 421 rptklwgeq gsndfaggvs dgvygasaya ldydslqakk awfffdkeiv clgaginsna
 481 penittlnq swlmgpvist agktgrgkit tfkaqqqfwl lhdaigyyfp eganlslstq
 541 sqkgnwfhin nshskdevsg dvfklwinhg arpenaqyay ivlpginkpe eikkyngtap
 601 kvlantnlq avyqqldmv qaifytagkl svagieietd kpcavlikhi ngkqviwaad
 661 plqkektavl sirdiktgt nrvkidfpqq efagatvelk

SEQ ID NO: 6 Proteína CΔ200 AC (Q₂₃-T₅₀₀)

qqtgtael imkrvmldlk kplnmmdkva eknlnltpd
 61 gswkdvpkyd damtnwlpnn hllqletiiq ayiekdshyy gddkvfdqis kafkywydsd
 121 pksmwwhne iatpqaigem lilmrygkpk ldealvhklt ermkrgepek ktganktdia
 181 lhyfyrallt sdeallsfav kelfypvqfv hyeeglqydy sylqhgppqlq issygavfit
 241 gvlklanyvr dtpyalstek laifskyyrd sylkairgsy mdfnvegrgv srpdilnkka
 301 ekkrlvakm idlkhteewa daiartdstv aagykiepyh hqfwngdyvq hlrpaysfnv
 361 rmvsktrrs esgkenllg rylsdgatni qlrgpeyyini mpvwewdkip gitsrdyltd
 421 rpltklwgeq gsndfaggvs dgvygasaya ldydslqakk awfffdkeiv clgaginsna
 481 penittlnq swlmgpvist

SEQ ID NO: 7 Proteina CA220 AC (Q₂₃-A₄₈₀)

qqtgtael imkrvmldlk kplnmmdkva eknlnltpd
 61 gswkdvpkyd damtnwlpnn hllqletiiq ayiekdshyy gddkvfdqis kafkywydsd
 121 pksmwwhne iatpqaigem lilmrygkpk ldealvhklt ermkrgepek ktganktdia
 181 lhyfyrallt sdeallsfav kelfypvqfv hyeeglqydy sylqhgppqlq issygavfit
 241 gvlklanyvr dtpyalstek laifskyyrd sylkairgsy mdfnvegrgv srpdilnkka
 301 ekkrlvakm idlkhteewa daiartdstv aagykiepyh hqfwngdyvq hlrpaysfnv
 361 rmvsktrrs esgkenllg rylsdgatni qlrgpeyyini mpvwewdkip gitsrdyltd
 421 rpltklwgeq gsndfaggvs dgvygasaya ldydslqakk awfffdkeiv clgaginsna

SEQ ID NO: 8 Proteina NA20 CA200 AC (L₄₃-T₅₀₀)

lrmmdkva eknlnltpd
 61 gswkdvpkyd damtnwlpnn hllqletiiq ayiekdshyy gddkvfdqis kafkywydsd
 121 pksmwwhne iatpqaigem lilmrygkpk ldealvhklt ermkrgepek ktganktdia
 181 lhyfyrallt sdeallsfav kelfypvqfv hyeeglqydy sylqhgppqlq issygavfit
 241 gvlklanyvr dtpyalstek laifskyyrd sylkairgsy mdfnvegrgv srpdilnkka
 301 ekkrlvakm idlkhteewa daiartdstv aagykiepyh hqfwngdyvq hlrpaysfnv
 361 rmvsktrrs esgkenllg rylsdgatni qlrgpeyyini mpvwewdkip gitsrdyltd
 421 rpltklwgeq gsndfaggvs dgvygasaya ldydslqakk awfffdkeiv clgaginsna
 481 penittlnq swlmgpvist

SEQ ID NO: 9 Proteina NA50 CA200 AC (T₇₄-T₅₀₀)

tnwlpnn hllqletiiq ayiekdshyy gddkvfdqis kafkywydsd
 121 pksmwwhne iatpqaigem lilmrygkpk ldealvhklt ermkrgepek ktganktdia
 181 lhyfyrallt sdeallsfav kelfypvqfv hyeeglqydy sylqhgppqlq issygavfit
 241 gvlklanyvr dtpyalstek laifskyyrd sylkairgsy mdfnvegrgv srpdilnkka
 301 ekkrlvakm idlkhteewa daiartdstv aagykiepyh hqfwngdyvq hlrpaysfnv
 361 rmvsktrrs esgkenllg rylsdgatni qlrgpeyyini mpvwewdkip gitsrdyltd
 421 rpltklwgeq gsndfaggvs dgvygasaya ldydslqakk awfffdkeiv clgaginsna
 481 penittlnq swlmgpvist

SEQ ID NO: 10 Proteina NA100 CA200 AC (S₁₂₃-T₅₀₀)

smwwhne iatpqaigem lilmrygkpk ldealvhklt ermkrgepek ktganktdia
 181 lhyfyrallt sdeallsfav kelfypvqfv hyeeglqydy sylqhgppqlq issygavfit
 241 gvlklanyvr dtpyalstek laifskyyrd sylkairgsy mdfnvegrgv srpdilnkka
 301 ekkrlvakm idlkhteewa daiartdstv aagykiepyh hqfwngdyvq hlrpaysfnv
 361 rmvsktrrs esgkenllg rylsdgatni qlrgpeyyini mpvwewdkip gitsrdyltd
 421 rpltklwgeq gsndfaggvs dgvygasaya ldydslqakk awfffdkeiv clgaginsna
 481 penittlnq swlmgpvist

SEQ ID NO: 11 Proteina NA50 CA275 AC (T₇₄-L₄₂₆)

tnwlpnn hllqletiiq ayiekdshyy gddkvfdqis kaffkywydsd
 121 pksmwwhne iatpqalgem lilmrygkpk ldeavhkl ermkrgepek ktganktdia
 181 lhyfyralit sdeallsfav kelfypvqfv hyeeglqydy sylqhgplq issygavfit
 241 gvlklanyvr dtpyalstek laifskyyrd sylkaigsy mdfnvegrgv srpdilnkka
 301 ekkrlvakm idlkhteewa daiartdstv aagykiepyh hqfwngdyvq hlrpaysfnv
 361 rmvskrttrs esgnkenllg rylsdgatni qlrgpeyyini mpvwewdkip gitsrdyltd
 421 rpltkl

SEQ ID NO: 12 Proteína Condroitinasa B Locus Q46079

ORIGEN

1 mkmlnklagy llpimvllnv apclgqvvas netlyqvve vkpgglvqia dgtykdvqli
 61 vsnsgkslpl itikalnpgk vfftdakve lrgehlileg iwfkdgndrai qawkshgpgl
 121 vaiygsynri tacvfdcfde ansayittsl tedgkvpqhc ridhcsftdk itfdqvinln
 181 ntaraidgs vggpgmyhrv dhcfsnpqk pgnagggi gyyrmdigr lvdslfmrq
 241 dseaeiitsk sqenvyygnt ylnqggtmnf rhgdhqvain nfyigndqrf gyggmfvwgs
 301 rhviacnyfe lsetiksrn aalylnpgam asehalafdm liannafinv ngaihfnp
 361 derrkeycaa nrlketphq lmlkgnlffk dkpyvypffk ddyfiagkns wtgnvalgve
 421 kqipvnisan rsaykpvkik diqpiegial dlaliskgi tgkplswdev rpywkempg
 481 tyaltarisa draakfkavi krnkeh

SEQ ID NO: 13 Proteína NΔ80 Condroitinasa B (G₁₀₆-H₅₀₆)

gnrai qawkshgpgl
 121 vaiygsynri tacvfdcfde ansayittsl tedgkvpqhc ridhcsftdk itfdqvinln
 181 ntaraidgs vggpgmyhrv dhcfsnpqk pgnagggi gyyrmdigr lvdslfmrq
 241 dseaeiitsk sqenvyygnt ylnqggtmnf rhgdhqvain nfyigndqrf gyggmfvwgs
 301 rhviacnyfe lsetiksrn aalylnpgam asehalafdm liannafinv ngaihfnp
 361 derrkeycaa nrlketphq lmlkgnlffk dkpyvypffk ddyfiagkns wtgnvalgve
 421 kqipvnisan rsaykpvkik diqpiegial dlaliskgi tgkplswdev rpywkempg
 481 tyaltarisa draakfkavi krnkeh

SEQ ID NO: 14 Proteína NΔ120 Condroitinasa B (I₁₄₆-H₅₀₆)

ittsl tedgkvpqhc ridhcsftdk itfdqvinln
 181 ntaraidgs vggpgmyhrv dhcfsnpqk pgnagggi gyyrmdigr lvdslfmrq
 241 dseaeiitsk sqenvyygnt ylnqggtmnf rhgdhqvain nfyigndqrf gyggmfvwgs
 301 rhviacnyfe lsetiksrn aalylnpgam asehalafdm liannafinv ngaihfnp
 361 derrkeycaa nrlketphq lmlkgnlffk dkpyvypffk ddyfiagkns wtgnvalgve
 421 kqipvnisan rsaykpvkik diqpiegial dlaliskgi tgkplswdev rpywkempg
 481 tyaltarisa draakfkavi krnkeh

SEQ ID NO: 15 Proteína CΔ19 Condroitinasa B (Q₂₆-L₄₈₈)

qvvas netlyqvve vkpgglvqia dgtykdvqli
 61 vsnsgkslpl itikalnpgk vfftdakve lrgehlileg iwfkdgndrai qawkshgpgl
 121 vaiygsynri tacvfdcfde ansayittsl tedgkvpqhc ridhcsftdk itfdqvinln
 181 ntaraidgs vggpgmyhrv dhcfsnpqk pgnagggi gyyrmdigr lvdslfmrq
 241 dseaeiitsk sqenvyygnt ylnqggtmnf rhgdhqvain nfyigndqrf gyggmfvwgs
 301 rhviacnyfe lsetiksrn aalylnpgam asehalafdm liannafinv ngaihfnp
 361 derrkeycaa nrlketphq lmlkgnlffk dkpyvypffk ddyfiagkns wtgnvalgve
 421 kqipvnisan rsaykpvkik diqpiegial dlaliskgi tgkplswdev rpywkempg
 481 tyaltarl

SEQ ID NO: 16 Proteína CΔ120 Condroitinasa B (Q₂₆-K₃₉₀)

qvvvas netlyqvcke vkpgglvqia dgtykdvqli
 61 vsnsgkslpl itikalnpgk vfftdakve lrgehlileg iwfkdgndrai qawkshgpgl
 121 vaiygsynri tacvfdcfde ansayittsl tedgkvpqhc ridhcsftdk itfdqvinln
 181 ntaraidgs vggpgmyhrv dhcfsnpqk pgnagggi gyymdigrc lvdsnlmfrq
 241 dseaeiitsk sqenvyygnt ylnccgtmnf rhgdhqvain nfyigndqrf gyggmfvwgs
 301 rhviacnyfe lsetiksrgn aalylnpgam asehalafdm liannafinv ngyaihfnpl
 361 derrkeycaa nrlkfetphq lmlkgnlffk

SEQ ID NO: 17 Proteína NΔ120 CΔ120 Condroitinasa B (I₁₄₆-K₃₉₀)

ittsl tedgkvpqhc ridhcsftdk itfdqvinln
 181 ntaraidgs vggpgmyhrv dhcfsnpqk pgnagggi gyymdigrc lvdsnlmfrq
 241 dseaeiitsk sqenvyygnt ylnccgtmnf rhgdhqvain nfyigndqrf gyggmfvwgs
 301 rhviacnyfe lsetiksrgn aalylnpgam asehalafdm liannafinv ngyaihfnpl
 361 derrkeycaa nrlkfetphq lmlkgnlffk

SEQ ID NO: 18 Locus CHU27583 del nucleótido de Coindroitinasa AC

ORIGEN

1 atgaagaat tatttgaac ctgtatagtc ttttctcta ttttaagtc tgctctgctt
 61 attgcacagc agaccggtac tgcagaactg attatgaagc gggatgatgc ggacctaaa
 121 aagcctttgc gcaatatgga taagggtggcg gaaaagaacc tgaatacgtc gcagcctgac
 181 ggtagctgga aggatgtgcc ttataaagat gatgccatga ccaattgggt gccaaacaac
 241 cacctgtac aattggaac tattatacag gcttatattg aaaaagatag tcaactattat
 301 ggcgacgata aagtgttga ccagatttcc aaagcttta agtattgta tgacagcgac
 361 ccgaaaagcc gcaactgggt gcacaatgaa attgccactc cgcagggcct tggatgaatg
 421 ctgatcctga tgcgttacgg taaaaagccg ctgtatgaag cattgggtgca taaattgacc
 481 gaaagaatga agcggggcga accggagaag aaaacggggg ccaacaaaac agatatcgcc
 541 ctgcattact ttatctgtc ttgttaacg tctgatgagg ctttcttcc ctccgctga
 601 aaagaattgt ttatcccg acagtttga cactatgagg aaggcctgca atacgattat
 661 tcctacctgc agcacgggtc gcaattacag atacgagct acgggtccgt attattacc
 721 ggggtactga aacttgccaa ttacgttagg gatccctt atgctttaag taccgagaaa
 781 ctggctatat ttcaaaagta ttaccgcgac agttatctga aagctatccg tggaggtat

841 atggatttta acgtagaag ccgcggagta agccggccag acattctaaa taaaaggca
 901 gaaaaaaga ggttgctggt ggcgaagatg atcgatctta agcactatga agaattgggt
 961 gatcgatag ccaggacaga tagcacagt gcggccggct ataagattga gccctatcac
 1021 catcagttct ggaatggtga ttatgtgca catttaagac ctgcctatc tttaattgt
 1081 cgtatggtga gtaagcggac ccgacgcagt gaatccggca ataaagaaaa cctgctgggc
 1141 aggtatttat ctgatgggc tactaacata caattgcgc gaccagaata ctataacatt
 1201 atgccggtat gggaatggga caagattcct ggcataacca gccgtgatta ttaaccgac
 1261 agaccttga cgaagcttg gggagagcag gggagcaatg acttgcagg aggggtgtct
 1321 gatggtgat acggggccag tgcctacgca ttggattacg atagcttaca ggcaaaagaa
 1381 gcctggtct ttttgacaa agagattga tgtcttggtg ccggtatcaa cagcaatgcc
 1441 cctgaaaca ttaccactac ccttaaccag agctggttaa atggccgggt tataagtact
 1501 gcaggtaaaa ccggccgggg taaaataaca acgtttaag cacagggaca gtctggttg
 1561 ttgcacgat cgattggtta ttacttct gaaggggcca acctagtct gattaccag
 1621 tcgcaaaaag gcaattggt ccacatcaac aattcacatt caaagatga agttctggt
 1681 gatgtattga agcttggat caacctggt gccaggccag aaaatgcgca gtatgcttat
 1741 atcgttttc cggaataaa caagccggaa gaaattaaa aatataatgg aacggcaccg
 1801 aaagtccttg ccaatacaa ccagtcgag gcagttatc atcagcagt agatatgga
 1861 agggctatct tctatcacg tggaataa agcgtagcgg gcatagaaat tgaacagat
 1921 aagccatgtg cagtgtgat caagcacatc aatggcaagc aggttaattg ggctgccgat
 1981 ccattgcaa aagaaaagac tgcagtgtg agcatcaggg atttaaaac aggaaaaaca
 2041 aatcgggtaa aaattgatt tccgcaacag gaattgcag gtgcaacggt tgaactgaa
 2101 tag

//

SEQ ID NO: 19 Delección NΔ50 C Δ275 (a₂₂₀ - t₁₂₇₈) del ácido nucleico de Condroitinasa AC

atgccatga ccaattggtt gccaaacaac

241 caccctgctac aattggaaac tattatacag gcttatattg aaaaagatag tcactattat
 301 ggcgacgata aagtgtttga ccagatttcc aaagctttta agtattggta tgacagcgac
 361 ccgaaaagcc gcaactggtg gcacaatgaa attgccactc cgcaggccct tggtgaaatg
 421 ctgacctga tgcgttacgg taaaaagccg cttgatgaag cattggtgca taaattgacc
 481 gaaagaatga agcggggcga accggagaag aaaacggggg ccaacaaaac agatatcgcc
 541 ctgcattact ttatctgtgc ttgttaacg tctgatgagg ctttcttc ctccgccgta
 601 aaagaattgt ttatcccg acagtttga cactatgagg aaggcctgca atacgattat
 661 tcctacctgc agcacggcc gcaattacag atatcgagct acggtgccgt atttattacc
 721 ggggtactga aacttgccaa ttacgttagg gataccctt atgctttaag taccgagaaa
 781 ctggctatat ttcaaagta ttaccgcgac agttatctga aagctatccg tggaagtat
 841 atggatttta acgtagaagg ccgaggagta agccggccag acattctaaa taaaaaggca
 901 gaaaaaaga ggttctggtt ggcgaagatg atcgatctta agcatactga agaattgggt
 961 gatcgatag ccaggacaga tagcacagtt gcggccggtt ataagattga gccctatcac
 1021 catcagtctt ggaatggtga ttatgtgcaa catttaagac ctgcctattc tttaattgt
 1081 cgtatggtga gtaagcgac ccgacgcagt gaatccggca ataaagaaa cctgctgggc
 1141 aggtatttat ctgatgggg tactaacata caattgcgcg gaccagaata ctataacatt
 1201 atgccggtat gggaatggga caagattcct ggcataacca gccgtgatta ttaaccgac
 1261 agaccttga cgaagctt

SEQ ID NO: 20 Locus CHU27584 del ácido nucleico de Condroitinasa B

ORIGEN

1 atgaagatgc tgaataaact agccggatgc ttattgccga tcatgggtgct gctgaatgtg
 61 gcaccatgct taggtcaggt tgtgtctca aatgaaactt tataccaggt tgtaaaggag

121 gtaaaacccg gtggtctggt acagattgcc gatgggactt ataaagatgt tcagctgatt
 181 gtcagcaatt caggaaaatc tggtttccc atcactatta aagccctgaa cccgggtaag
 241 gttttttta ccggagatgc taaagtagag ctgaggggag agcacctgat actggaaggc
 301 atctgttta aagacgggaa cagagctatt caggcatgga aatcacatgg acccggttg
 361 gtggctatat atggtagta taaccgcatt accgcatgtg tatttgattg ttgatgaa
 421 gccaatctg ctacattac tacttcgctt accgaagacg gaaaggatcc tcaacattgc
 481 cgcatagacc attgcagttt taccgataag atcactttg accaggtaat taacctgaac
 541 aatacagcca gagctattaa agacggctc gtgggaggac cggggatgta ccatcgtgtt
 601 gatcactgtt tttttccaa tccgaaaaa ccgggtaatg ccggaggggg aatcaggatt
 661 ggctattacc gtaatgatat aggcggtgt ctggtagact ctaacctgtt tatgcgtcag
 721 gattcggaag cagagatcat caccagcaaa tcgcaggaaa atgtttatta tggtaatac
 781 tacctgaatt gccaggcac catgaactt cgtcacggtg atcatcaggt ggccattaac
 841 aattttata taggcaatga ccagcgattt ggatacgggg gaattgttgt ttggggaagc
 901 aggcattgca tagcctgtaa ttatttgag ctgtccgaaa ccataaagtc gagggggaac
 961 gccgcattgt attaaacc cgggtctatg gcttcggagc atgctcttgc ttctgatag
 1021 ttgatagcca acaacgctt catcaatgta aatgggtatg ccatccattt taatccattg
 1081 gatgagcgca gaaaagaata ttgtgcagcc aataggctta agttcgaaac ccgcaccag
 1141 ctaattgtta aaggcaatct ttctttaag gataaacctt atgtttacc atttttaaa
 1201 gatgattatt ttatagcagg gaaaaatagc tggactgta atgtagcctt aggtgtggaa
 1261 aagggaatcc ctgttaacat ttcggccaat aggtctgcct ataagccggt aaaaattaaa
 1321 gataccagc ccatagaagg aatcgtctt gatctcaatg cgctgatcag caaaggcatt
 1381 acaggaaagc ccttagctg ggatgaagta aggcctact ggttaaaaga aatgccggg
 1441 acgtatgctt taacggccag gctttctgca gatagggtg caaagttaa agccgtaatt
 1501 aaaagaaata aagagcactg a

SEQ ID NO: 21 Delección NΔ120 CΔ120 (a₄₃₆ - g₁₁₇₀) del ácido nucleico de Condroitinasa B

attac tacttcgctt accgaagacg gaaaggtagc tcaacattgc
 481 cgcatagacc attgcagttt taccgataag atcacttttg accaggtaat taacctgaac
 541 aatacagcca gagctattaa agacgggtcg gtgggaggac cggggatgta ccatcgtgtt
 601 gatcactgtt tttttccaa tccgcaaaaa ccgggtaatg ccggaggggg aatcaggatt
 661 ggctattacc gtaatgatag aggccgtgtg ctggtagact ctaacctgtt tatgcgtcag
 721 gattcggaag cagagatcat caccagcaaa tcgcaggaaa atgtttatta tggttaatac
 781 tacctgaatt gccagggcac catgaacttt cgtcacggtg atcatcaggt ggccattaac
 841 aatttttata taggcaatga ccagcgattt ggatacgggg gaatgtttgt ttggggaagc
 901 aggcattgca tagcctgtaa ttattttgag ctgtccgaaa ccataaagtc gagggggaac
 961 gccgcattgt atttaaaccc cgggtgctatg gcttcggagc atgctcttgc tticgatatg
 1021 ttgatagcca acaacgcttt catcaatgta aatgggtatg ccatccattt taatccattg
 1081 gatgagcgca gaaaagaata ttgtgcagcc aataggctta agttcgaaac cccgcaccag
 1141 ctaatgtaa aaggcaatct tttcttaag

SEQ ID NO: 22 Locus I29953 del ácido nucleico de Condroitinasa ABCI

ORIGEN

1 ggaattccat cactcaatca ttaaatttag gcacaacgat gggctatcag cgttatgaca
 61 aatttaata aggacgcatt ggtttactg ttagccagcg tttctaagga gaaaaataat
 121 gccgataatt cgttttactg cacttgcaat gacattgggg ctattatcag cgccttataa
 181 cgcgatggca gccaccagca atcctgcatt tgatcctaaa aatctgatgc agtcagaaat
 241 ttaccatttt gcacaaaata acccattagc-agacttctca tcagataaaa actcaatac
 301 aacgttatct gataaacgta gcattatggg aaaccaatct cttttatgga aatggaaagg

361 tggtagtagc ttactttac ataaaaaact gattgtcccc accgataaag aagcatctaa
 421 agcatgggga cgctcatcta cccccgttt ctcattttgg ctttacaatg aaaaaccgat
 481 tgatggttat ctactatcg atttcggaga aaaactcatt tcaaccagtg aggcctcaggc
 541 aggccttaaa gtaaaattag atttcactgg ctggcgtgct gtgggagtct ctttaaataa
 601 cgaicttgaa aatcgagaga tgacctaaa tgcaaccaat acctcctctg atggtactca
 661 agacagcatt gggcgttctt taggtgctaa agtcgatagt attcgtttta aagcgccttc
 721 taatgtgagt cagggtgaaa tctatatga ccgtattatg ttttctgctg atgatgctcg
 781 ctaccaatgg tctgattatc aagtaaaaac tcgcttatca gaacctgaaa ttcaatttca
 841 caacgtaaaag ccacaactac ctgtaacacc tgaaaaatta gcggccattg atcttattcg
 901 ccaacgtcta attaatgaat ttgcggagg tgaaaaagag acaaacctcg cattagaaga
 961 gaatacagc aaattaaaaa gtgatttcga tgctcttaat attcacatt tagcaaatgg
 1021 tggaaacgaa ggcagacatc tgatcactga taaacaatc attattatc aaccagagaa
 1081 tcttaactcc caagataaac aactattga taattatgt attttagta attacacgac
 1141 attaatgtt aatattagcc gtgcttatgt gctggaaaaa gatccacac aaaaggcgca
 1201 actaaagcag atgtacttat taatgacaaa gcattatta gatcaaggct ttgttaaagg
 1261 gagtgttta gtgacaacc atcactgggg atacagtct cgttggtggt atattccac
 1321 gttattaatg tctgatgcac taaaagaagc gaacctacaa actcaagtt atgattcatt
 1381 actgtggtat tcacgtgagt ttaaaagtag tttgatatg aaagtaagt ctgatagctc
 1441 tgatctagat tattcaata ccttatctcg ccaacaitta gccttattat tactagagcc
 1501 tgatgatcaa aagcgtatca acttagttaa tactttcagc cattatatca ctggcgcatt
 1561 aacgcaagt ccaccgggtg gtaaagatgg ttacgccct gatgtacag catggcgaca
 1621 tgaaggcaac tatcgggct actcttccc agcctttaa aatgcctctc agctattta
 1681 ttattacgc gataccatc ttcatggtg tgaaagtgt tggataaacc tgaaaaaagc
 1741 gatgtttca gcgtggaict acagtaatcc agaagtggga ttaccgcttg caggaagaca
 1801 ccttttaac tcaccttctg taaaatcagt cgtcaaggc tattactggc ttgcatgtc
 1861 tgcaaatca tcgcctgata aaacacttgc atctatttat ctgcgatta gtgataaac
 1921 acaaaatgaa tcaactgcta tttttggaga aactattaca ccagcgtctt tacctcaagg
 1981 ttctatgcc ttaatggcg gtgcttttg tattcatctg tggcaagata aaatggtgac
 2041 actgaaagct tataacacca atgtttgtc atctgaaatt tataacaaag ataaccgtta
 2101 tggcgttac caaagtcag gtgtcgtca aatagttagt aatggctcgc agcttcaca
 2161 gggctatcag caagaaggtt gggattggaa tagaatgcaa ggggcaacca ctattcacct
 2221 tctcttaaa gacttagaca gtcctaacc tcataccta atgcaacgtg gagagcgtgg
 2281 atttagcga acatcatccc ttgaaggta atatggcatg atggcattcg atcttatta
 2341 tcccgcaat cttagcgtt ttgatcctaa ttactctg aaaaagagtg tattagccgc
 2401 tgataatcac ttaattttta ttgtagcaa tataaatagt agtgataaaa ataaaaatgt
 2461 tgaacgacc ttattccaac atgccattac tccaacatta aatacccttt ggaitaatgg
 2521 acaaaagata gaaaacatgc cttatcaaac aacacttcaa caaggtgatt ggtaattga
 2581 tagcaatggc aatggttact taattactca agcagaaaaa gtaaatgtaa gtcgccaaca
 2641 tcaggtttca gcggaaaata aaaatgccca accgacagaa ggaaacttta gctcggcatg
 2701 gatcgatcac agcactgcc ccaagatgc cagttagag tatatggtct ttttagatgc
 2761 gacacctgaa aaaatgggag agatggcaca aaaattccgt gaaaataatg gggtatatca
 2821 ggttctctg aaggataaag acgttcatat tattctgat aaactcagca atgtaacggg
 2881 atatgccttt tatcagccag catcaattga agacaaatgg atcaaaaagg ttaataaacc
 2941 tgcaattgtg atgactatc gacaaaaaga cactcttatt gtcagtgcag ttacacctga
 3001 tttaaatag actcgccaaa aagcagcaac tctgtcacc atcaatgtca cgattaatgg
 3061 caaatggcaa tctgctgata aaaatagtga agtgaaatat caggtttctg gtgataaac
 3121 tgaactgacg ttacagatt actttggtat tccacaagaa atcaaatct cgccactccc
 3181 ttgatttaat caaagaacg ctcttgctt cctttttat ttgcaggaaa tctgattatg
 3241 ctaataaaaa accctttagc ccacgcggtt acattaagcc tctgtttatc attaccgcga
 3301 caagcattac cactctgtc tcatgaagct ttcggcgata ttatctttt tgaagtgaa

3361 ttaccaata cccttaccac ttcaataat aatcaattat cgctaagcaa acagcatgct
 3421 aaagatggtg aacaatcact caaatggcaa tatcaaccac aagcaacatt aacactaaat
 3481 aatattgta attaccaaga tgataaaat acagccacac cactcacttt tatgatgtgg
 3541 atttataatg aaaaacctca atcttcccca ttaacgttag catttaaaaca aaataataaa
 3601 attgcactaa gttttaatgc tgaactaat tttacggggt ggcgaggtat tgctgttctt
 3661 ttctgtgata tgcaaggctc tgcgacaggt caactgac aattagtat caccgctcca
 3721 aaccaagccg gaacactctt tttgatcaa atcatcatga gtgtaccgtt agacaatcgt
 3781 tgggcagtac ctgactatca aacaccttac gtaataacg cagtaaacac gatggttagt
 3841 aaaaactgga gtgcattatt gatgtacgat cagatgttc aagcccatta cctacttta
 3901 aactcgata ctgaatttcg cgaatgacaa acagaaatgg ctgcgatta tcagcgcttt
 3961 gaattattatc aagggaattcc

//

SEQ	ID	NO:	23	Ácido	nucleico	de	la	fusión	de	TAT	condroitinasa
											ggctgtaaaaagcgtcgtcaacgtcgtcg
											tggtggtggtggtggtgccaccagca atcctgcatt tgatcctaaa aatctgatgc agtcagaaat
		241									ttaccatttt gcacaaaata acccattagc agacttctca tcagataaaa actcaatact
		301									aacgttatct gataaacgta gcattatggg aaaccaatct cttttatgga aatggaaagg
		361									tggtatgac ttactttac ataaaaaact gattgtccc accgataaag aagcatctaa
		421									agcatgggga cgctcatcta ccccggttt ctcattttgg ctttacaatg aaaaaccgat
		481									tgatggttat ctactatcg atttcggaga aaaactcatt tcaaccagtg aggcacaggc
		541									aggctttaaa gtaaaattag atttcactgg ctggcgtgct gtgggagtct ctttaataa
		601									cgatcttgaa aatcgagaga tgaccttaaa tgcaaccaat acctcctctg atggtactca
		661									agacagcatt gggcggttct taggtgctaa agtcgatagt attcggttta aagcgcttc
		721									taatgtgagt cagggtgaaa tctatctga cctgattatg tttctgtcg atgatgctcg
		781									ctaccaatgg tctgattatc aagtaaaaac tcgcttatca gaacctgaaa tcaatttca
		841									caacgtaaag ccacaactac ctgtaacacc tgaaaattta gcggccattg atcttattcg
		901									ccaacgtcta attaatgaat ttgtcggagg tgaaaaagag acaaacctcg cattagaaga
		961									gaatatcagc aaattaaaaa gtgatttca tgctcttaatt attcacact tagcaaatgg
		1021									tggaacgcaa ggcagacatc tgatcactga taaacaaatc attattatc aaccagagaa
		1081									tcttaactcc caagataaac aactatttga taattatgtt attttagga attacacgac
		1141									attaatgttt aatattagcc gtgcttatgt gctggaaaaa gatccacac aaaaaggcgc
		1201									actaaagcag atgtacttat taatgacaaa gcattatta gatcaaggct ttgttaaagg
		1261									gagtgttta gtgacaaccc atcactgggg atacagtct cgttggtggt atattccac
		1321									gttattaatg tctgatgcac taaaagaagc gaacctcaa actcaagttt atgattcatt
		1381									actgtggtat tcacgtgagt ttaaaagtag tttgatatg aaagtaagt ctgatagctc
		1441									tgatctagat tattcaata cttatctcg ccaacattta gccttattat tactagagcc
		1501									tgatgatcaa aagcgtatca acttagtta tactttcagc cattatatca ctggcgcat
		1561									aacgcaagt ccaccgggtg gtaagatgg ttacgcct gatggtacag catggcgaca
		1621									tgaaaggcaac tatccgggct acttttccc agccttaaa aatgccttc agcttatta
		1681									ttattacgc gatacaccat ttacgtggg tgaaagtgg tggaataacc tgaaaaaagc
		1741									gatgggttca gcgtggatct acagtaatcc agaagtggga ttaccgctg cagggaagaca
		1801									cccttttaac tcaccttctg taaaatcagt cgctcaaggc tattactggc ttgcatgct
		1861									tgcaaaaatc tcgctgata aaacactgc atctatttat ctgctgatta gtgataaac
		1921									acaaaatgaa tcaactgcta ttttggaga aactattaca ccagcgtctt tacctcaagg
		1981									ttctatgcc ttaaatggcg gtgcttttg tattcatctg tggcaagata aaatggtgac
		2041									actgaaagct tataacacca atgtttggtc atctgaaatt tataacaaag ataaccgta
		2101									tggccgttac caaagtcag gtgtcgtca aatagttagt aatggctcgc agctttcaca
		2161									gggctatcag caagaaggtt gggattggaa tagaatgcaa ggggcaacca ctattcacct
ABCI		2221									tcctcttaaa gacttagaca gtccctaaacc tcatacctta atgcaacgtg gagagcgtgg

2281 atttagcggga acatcatccc ttgaaggtca atatggcatg atggcattcg atcttattta
 2341 tccccccaat cttagcggtt ttgatcctaa ttctactgcg aaaaagagtg tatttagcgc
 2401 tgataatcac ttaattttta ttggtagcaa tataaatagt agtgataaaa ataaaaatgt
 2461 tgaacgacc ttattccaac atgccattac tccaacatta aatacccttt ggattaatgg
 2521 aaaaaagata gaaaacatgc ctatcaaac aacacttcaa caaggtgatt ggtaattga
 2581 tagcaatggc aatggttact taattactca agcagaaaaa gtaaatgtaa gtcgccaaca
 2641 tcaggtttca gcggaaaata aaaatcgcca accgacagaa ggaaacttta gctcggcatg
 2701 gatcgatcac agcactcgcc ccaaagatgc cagttatgag tatatggtct ttttagatgc
 2761 gacacctgaa aaaatgggag agatggcaca aaaatccgt gaaaataatg ggttataca
 2821 ggttcttctg aaggataaag acgttcata tttctcgtat aaactcagca atgtaacggg
 2881 atatgccttt tatcagccag catcaattga agacaaatgg atcaaaaagg ttaataaacc
 2941 tgcaattgtg atgactatc gacaaaaaga cactcttatt gtcagtgcag ttacacctga
 3001 tttaaatag actcgccaaa aagcagcaac tctgtcacc atcaatgtca cgattaatgg
 3061 caaatggcaa tctgctgata aaaatagtga agtgaaatat caggtttctg gtgataaac
 3121 tgaactgacg ttacgagtt actttggtat tccacaagaa atcaaatctt cgccactccc
 3181 ttgattaat caaaagaacg ctcttgcgtt cctttttat ttgcaggaaa tctgattatg
 3241 ctaataaaaa accctttagc ccacgcggtt acattaagcc tctgtttatc attaccgca
 3301 caagcattac ccactctgc tcatgaagct ttcggcgata ttatctttt tgaaggtgaa
 3361 ttaccaata cccttaccac tcaataat aatcaattat cgtaagcaa acagcatgct
 3421 aaagatggtg aacaatcact caaatggcaa tatcaaccac aagcaacatt aacactaat
 3481 aatattgta attaccaaga tgataaaaat acagccacac cactcacttt tatgatgtg
 3541 atttataatg aaaaactca atctcccca ttaacgttag catttaaca aaataataaa
 3601 attgcactaa gttttaatgc tgaactaat ttacggggtt ggcgaggtat tgctgttct
 3661 ttctgtgata tgcaggctc tgcgacaggt caactgac aattagtgat caccgctcca
 3721 aaccaagcgg gaacactctt tttgatcaa atcatcatga gtgtaccgtt agacaatcgt
 3781 tgggcagtag ctgactatca aacaccttac gtaataaacg cagtaaacac gatggttagt
 3841 aaaaactgga gtgcattatt gatgtacgat cagatgtttc aagccatta cctacttta
 3901 aactcgata ctgaatttcg cgtgaccaa acagaaatgg ctgcattta tcagcgcttt
 3961 gaatattatc aaggaattcc

SEQ ID NO: 24 Secuencia de la proteína TAT de VIH y conector penta Gly

G R K K R R Q R R R G G G G G

SEQ ID NO: 25 Secuencia de ácido nucleico de Tat y conector penta Gly

ggg cgt aaa aag cgt cgt caa cgt cgt cgt ggt ggt ggt ggt ggt

SEQ ID NO: 26 Ácido nucleico de Condroitinasa ABC II de la presente invención

ttaccactctgtctcatgaagctttcggcgatatttatcttttgaaggcgaattacccaataatccttaccacttcaataataatcaattatcg
 ctaagcaaacagcatgctaaagatgggtgaacaatcactcaaatggcaatatcaaccacaagcaacattaacactaataatattgtaatt
 accaagatgataaaaatacagccacaccctcacttttatgatgtggatttataatgaaaaactcaatcttccccattaacgtagcattta
 aacaaaataataaaattgcactaagttttaatgctgaacttaattttacgggggtggcgaggtattgctgttctttcgtgatatgcaaggctc
 tgcgacaggtcaacttgatcaattatgtatcaccgctccaaaccaagccggaacactctttttgatcaaatcatcatgagtgatgaccgtta
 gacaatcgttggcgagtagctgactatcaaacaccttacgtaataacgcagtaaacacgatggttagtaaaaactggagtgactattg
 atgtacgatcagatgtttcaagcccattaccctactttaacttcgatactgaatttcgcgatgaccaaacagaaatggcttgattatcag
 cgctttgaattatcaagggaattcgtagtataaaaaattactccagatagctagataaacatttagcggttatgggaaaaattggggta
 acacaacacgctgatggctcaatcacaggaaaagcccttgatcacccaaacgggaacattttatgaagtcgaaggtgtatttagtga
 ggggactcaaaaagcaltacttgatgccaatattgtaagagatgtgggcaaacgcttcttcaactgctatttacttgcgtagcgattca
 ttatcagcaactggtagaaaaaattagaagagcgtatttattaggtactcgttatgtccttgacaaggttttacagaggaagtggtta

tcaaaattactcatgttggtaccaaaacagagaaacttttgcgcgtattgttgcgcgtatgttctgcaaaaaataaccttttagcc
 ccactcaacaagctatgatgtgtacaacgccacaggagctattttgaaaagataatgaaattgtgatgcaaatgtcgcgatattcctaat
 actcaattgcaatggatgataaaaagcttattgatgtaccggattatcaacaacgtcaacaagccttagcgcgaactgcaaggttgcta
 aataaaaccattctaaagctcaaaaagggtgtgtcgtgcgggttcaaatctgatgttctattttaccattcacaacattccccgcttatgcta
 aagatgcatttggttggttagcaccagtggttatgcattaagtgtattcacccttttcgcttatctattcagcacatgagcatttaaagatgtt
 ttgttaaaaatgcggatctacaccaaaagagacaaaattcctgtgtgattaaagtggtcgtcatccaactgggtgcataaaaatgggatcg
 cgccatttaaattggatggcattagcaggaaacccagatggcaacaaaagtgtagataccacattatccgccgcttatgcaaaccttagac
 aacaaaacgcattttgaaggcattaacgctgaaagtgagccagtcggcgcgatgggcgaatgaattatgcataatgcaataacaacgaa
 gagcatcgacccaatcaccacaacaaagctggctcgccatagcgcgcggttttagccggttatctgttggtaatgaaagctatgaaaaa
 acaaccggttatggctgttatttacaatatggacaattggaattattccagctgatitaactcaatcagggttaggccatgctggatgggatt
 ggaatagatattccagggtacaacaactattcatcttccctataaacgaacttgaagcaaaacttaataaattacctgctgcaggattgaaga
 aatgttgctttcaacagaaggttactctgtgtgcaaatacccttaataataacagtatgttgccatgaaattacacggtcacagtaaatatca
 acaacaaagcttaagggcaaaaataatcttatttcttatttgataatagattattgcttttaggctcagggtattgaaaatgatgataaacacat
 acgaccgaaacaacactattccagtttgcggtccctaataatcagtcagtgatcattaatggcaaaaaggtaaatcaattagatactcaatt
 aactttaataatagcagatacattaattgatcttgcggcaatttatataagctcactaaaggacaaaactgtaaaatttagttatcaaaaaca
 acattcacttgatgatagaattcaaaaaccaacagaacaattatttgcacacgtgttatttctcatgttaaggcaccgagtaagtgaatt
 atgaatatgcaaatgatctatcgaagcacaaaaataataaagctcccaaatacacagattatacaataatgatcagctccatgcggttaaaag
 ataaaaatacccaagaagagggatattggtttttgaagccactaaggttaaaatcagcggatgcaaacattattatccagtgatgcgcgggt
 tatggtcatggctaaaatacaaaatcagcaatttaaacattaaagtattgtaaacctgtattaaatttatatcaaggtagagaaaaagatcaatt
 gatgataaaggtaatacaaatcgaaggttagtggttattctcgtcattgcttacagcagaatcgaatcaacaataatgactattaccgtaaa
 aggaatatggaattaacgacacctcaaccgggtgttattatgaagcaccacaataacaacactcttattacgacaacaccatacaggc
 aacacctactgttattaattagttaagtaa

SEQ ID NO: 27 Proteína Condroitinasa ABC II de la presente invención

```
> _ ABC (presente invención)          990 aa vs.
> _ ABC (madura)                      990 aa
matriz de puntuación: , penalizaciones espacio: -12/-2
identidad 98,3%           Puntuación alineamiento global: 6393
```

```

10      20      30      40      50      60
457676 LPTLSHEAPGDIYLFEGELPNTLTTSNNNQLSLSKQHAKDGEQSLKWYQYPQATLTLNNI
      .....
      LPTLSHEAPGDIYLFEGELPNTLTTSNNNQLSLSKQHAKDGEQSLKWYQYPQATLTLNNI
10      20      30      40      50      60

      70      80      90      100     110     120
457676 VNYQDDKNTATPLTFMMWIYNEKPQSSPLTLAFKQNNKIALSFNAELNFTGWRGIAVPPFR
      .....
      VNYQDDKNTATPLTFMMWIYNEKPQSSPLTLAFKQNNKIALSFNAELNFTGWRGIAVPPFR
      70      80      90      100     110     120

      130     140     150     160     170     180
457676 DMQGSATGQLDQLVITAPNQAGTLFFDQIIMSVPLDNRWAVPDYQTPYVNNNAVNTMVSKN
      .....
      DMQGSVTGQLDQLVITAPNQAGTLFFDQIIMSVPLDNRWAVPDYQTPYVNNNAVNTMVSKN
      130     140     150     160     170     180

      190     200     210     220     230     240
457676 WSALLMYDQMFQAHYPTLNFDTEPRDDQTEMASIIYQRFEYYQGIRSDKKITPDMLDKHLA
      .....

```


ES 2 638 819 T3

	WSALLMYDQMFQAHYPTLNFDTEFRDDQTEMASRYQRFYYQGRISDKKITPDMLDKHLA	190	200	210	220	230	240
		250	260	270	280	290	300
457676	LWEKLGLTQHADGSITGKALDHPNRQHFMKVEGVFSEGTQKALLDANMLRDVGKTLTQTA						
-	LWEKLVLTQHADGSITGKALDHPNRQHFMKVEGVFSEGTQKALLDANMLRDVGKTLTQTA						
		250	260	270	280	290	300
		310	320	330	340	350	360
457676	IYLRSDSLSATGRKKLEERYLLGTRYVLEQGFTRGSGYQIITHVGYQTRELFDWFIQRH						
-	IYLRSDSLSATDRKKLEERYLLGTRYVLEQGFHRGSGYQIISHVGYQTRELFDWFIQRH						
		310	320	330	340	350	360
		370	380	390	400	410	420
457676	VLAKNLLAPTQQAMMWYNATGRIFEKDNEIVDANVDILNTQLQWMIKSLMLPDYQQRQ						
-	VLAKNLLAPTQQAMMWYNATGRIFEKNNEIVDANVDILNTQLQWMIKSLMLPDYQQRQ						
		370	380	390	400	410	420
		430	440	450	460	470	480
457676	QALAQLOSWLNKLTILSSKGAVAGGFKSDGSIFHHSQHPAYAKDAFGGLAPSVYALSDSPF						
-	QALAQLORWLNKLTILSSKGAVAGGFKSDGSIFHHSQHPAYAKDAFGGLAPSVYALSDSPF						
		430	440	450	460	470	480
		490	500	510	520	530	540
457676	RLSTSAHEHLKDVLLKMRIYTKETQIPVVLSGRHPTGLHKIGIAPFKWMALAGTPDGKQK						
-	RLSTSAHERLKDVLLKMRIYTKETQIPAVLSGRHPTGLHKIGIAPFKWMALAGTPDGKQK						
		490	500	510	520	530	540
		550	560	570	580	590	600
457676	LDTTLSAAYAMLDNKTHFEGINAASEPVGAWAMNYASMAIQRRASTQSPQQSWLAARGF						
-	LDTTLSAAYAKLDNKTHFEGIKAASEPVGAWAMNYASMAIQRRASTQSPQQSWLAARGF						
		550	560	570	580	590	600
		610	620	630	640	650	660
457676	SRYLVGNESYENNRYGRYLQYQLEIIPADLTQSGFSHAGWDWNRYPGTTTIHLPYNEL						
-	SRYLVGNESYENNRYGRYLQYQLEIIPADLTQSGFSHAGWDWNRYPGTTTIHLPYNEL						
		610	620	630	640	650	660
		670	680	690	700	710	720
457676	EAKLNQLPAAGIEEMLLSTESYSGANTLNNNSMFAMKLHGHSKYQQQSLRANKSYFLFDN						
-	EAKLNQLPAAGIEEMLLSTESYSGANTLNNNSMFAMKLHGHSKYQQQSLRANKSYFLFDN						
		670	680	690	700	710	720
		730	740	750	760	770	780
457676	RVIALGSGIENDDKQHTTETTLFQFAVPKLSVIINGKKVNQLDTQLTLNNADTLIDPAG						
-	RVIALGSGIENDDKQHTTETTLFQFAVPKLSVIINGKKVNQLDTQLTLNNADTLIDPAG						
		730	740	750	760	770	780
		790	800	810	820	830	840
457676	NLYKLTGKQTVKFSYQKQHSLLDRNSKPTQLFATAVISHGKAPSNNENYEAIAIEAQNN						
-	NLYKLTGKQTVKFSYQKQHSLLDRNSKPTQLFATAVISHGKAPSNNENYEAIAIEAONN						

	790	800	810	820	830	840
	850	860	870	880	890	900
457676	KAPKYTVLQHNDQLHAVKDKITQEEGYGFF	EATKLKSADATLLSSDAPVMVMAKIQNQQL				
—	KAPEYTVLQHNDQPHAVKDKITQEEGYAFF	EATKLKSADATLLSSDAPVMVMAKIQNQQL				
	850	860	870	880	890	900
	910	920	930	940	950	960
457676	TLNIVNPDNLNLYQGREKQFDDKGNQIEVSVY	SRHWLTAESQSTNSTITVKGIWKLTPQ				
—	TLNIVNPDNLNLYQGREKQFDDKGNQIEVSVY	SRHWLTAESQSTNSTITVKGIWKLTPQ				
	910	920	930	940	950	960
	970	980	990			
457676	PGVIIKHHNNNTLITTTTIQATPTVINLVK					
—	PGVIIKHHNNNTLITTTTIQATPTVINLVK					
	970	980	990			

SEQ ID NO: 28 Ácido nucleico Condroitinas ABC I de la presente invención

gccaccagcaatcctgcatgtatcctaaaaatcgtatgcagtcagaaattaccatttgcacaaaataaccattagcagacttctcatc
agataaaaactcaataactaactggtatctgataaacgtatgcattatgggaaccaatctctttatggaatggaaagggttagtagcttta
ctttacataaaaaactgattgtccccaccgataaagaagcatctaaagcatggggacgctcatccacccccgttttctatttggctttac
aatgaaaaaccgattgatggtatctactatcgtttcggagaaaaactcattcaaccagtgggctcaggcaggctttaaagtaaaatt
agatttctactggctggcgtactgtgggagctctttaaataacgatctgaaaatcagagatgacctaataatgaaccaatacctcctctg
atggctactcaagacagcattggcgttctttaggtgctaaagtcgatagtattcgttttaagcgccttctaatgtgagtcagggtgaaatc
tatatcgaccgtattatgttttctgctgatgctcgtaccatggctgattatcaagtaaaaactcgttatcagaacctgaaattcaatt
tcacaacgtaaagccacaactacctgtaaacctgaaaatttagcggcattgatcttattcggcaacgtctaattaatgaattgtcggag
gtgaaaaagagacaaacctcgattagaagagaatatcagcaaaataaaaagtgtttcgtatcttaatactcacactttagcaaatg
gtggaacgcaaggcagacatctgatcactgataaacaatcattattatcaaccagagaatcttaactcgaagataaacaactattgat
aattatgttatttaggaattacacgacattaatgtttaataattagccgtgcttattgtgctggaanaagatcccacacaaaaggcgcaccta
aagcagatgtacttattaatgacaaagcatttattagatcaaggcttgttaaaggagtgctttagtgacnaccatcactggggataca
gttctcgttgggttatattccacgttattaatgtctgatgcactaaaagaagcgaacctacaaactcaagtttagtattactgtggtat
tcacgtgagtttaaaagtgtttgatagaaagtaagtgtgatagctctgatctagattattcaataccttatctcgccaacatttagcctt
attactactagagcctgatgatcaaaagcgtatcaacttagttaactttcagccattatattcactggcgcattaacgcaagtgccaccgg
gtggaataagatggttacgccctgatgttacagcatggcgacatgaaggcaactatccgggctactcttcccagcctttaaanaatgcct
ctcagcttatttattattacgcgatacaccattttcagtggtgaaagtggttggaatagcctgaaaaaagcgtatggttcagcgtggtatc
acagtaatcagagaaggttggaattaccgttcgaggaagacaccccttaactcacccttgtaaaatcagtcgctcaaggcttattactggct
tgccatgtctgcaaaatcatcgctgataaaacactgcatctattatctgcgattagtgataaaacacaaaatgaatcaactgctattttt
ggagaactattacaccagcgtctttacctcaagggttctatgcctttaatggcgtgcttttggtattcactggttgcaagataaaatgggtg
acactgaaagcttataacaccaatgttggctatctgaaattataacaagataaccgttatggcgttaccaaaagtcaggtgtcgtcga
aatagtgagtaatggctcgcagctttcacagggtatcagcaagaaggttgggattggaatagaatgccaggggcaaccactatccac
cttctcttaagacttagacagtcctaaacctataccttaatacgaacgtggagagcgtggatttagcggaaacatcatccctgaaggtc
aatatggcatgatggcattcgtatttattatcccgccaatcttgagcgttttgatcctaatttactgcgaaaaagagtgattagccgctg
ataatcacttaattttattgtagcaataataatagtagtgataaaaataaaaatgttgaacgacctattccaacatgccattactccaac
attaaatacccttggattaatggacaaaagatagaaaacatgccttatcaaacacactcaacaagggtgattggttaattgatagcgaatg
gcaatggttacttaattactcaagcagaaaaagtaaatgtaagtcgccaacatcaggtttcagcggaaaaataaaaatgcccaaccgaca
gaaggaaacttttagctcggcatggatcgtacacagcactgccccaaagatgccagttatgagtatatggtcttttagatgcgacacct
gaaaaaatgggagagatggcacaataatccgtgaaaataatgggttatatcaggttcttgtaaggataaagcgttcattattctcgt
ataaactcagcaatgtaacgggatgccttttatcagccagcatcaattgaagacaatggatcaaaaagggttaataaacctgcaattgt
gatgactatcgacaaaaagacactcttattgtcagtgagttacacctgatttaaatgactcgccaaaagcagcaactcctgtcacc

atcaatgtcacgattaatggcaatggcaatctgctgataaaaatagtgaaagtgaatatcaggtttctggtgataaactgaactgacgt
ttacgagttacttggattatccacaagaatacaactctcgccactccctga

SEQ ID NO: 29 Proteína Coindroitinas ABC I de la presente invención

365019 ATSNPAFDPKNLMQSEIYHFAQNNPLADFSSDKNSILTLSDKRSIMGNQSLLWKWKGGSS

.....

365019 FTLHKKLIVPTDKEASKAWGRSSTPVFSFWLYNEKPIDGYLTIDFGEKLISTSEAQAGFK
 365019 VKLDFTGWRTVGVSLNNDLENREMTLNATNTSSDGTQDSIGRSLGAKVDSIRFKAPSNVS
 365019 QGEIYIDRIMFSVDDARYQWSDYQVKTRLSEPEIQFHNVPQLPVTPENLAAIDLIRQL
 365019 INEFVGGEKETNLALEENISKLKSDFDALNHTLANGGTQGRHLITDKQIIYQPENLNS
 365019 QDKQLFDNYVILGNYTTLMFNISRAYVLEKDPTQKAQLKQMYLLMTKHLLDQGFVKGSAL
 365019 VTTHHWGYSSRWYISTLLMSDALKEANLQTQVYDSLLWYSREFKSSFDMKVSADSSDLD
 365019 YFNTLSRQHLALLLLEPDDQKRINLVNTFSHYITGALTQVPPGGKDGLRPDGTAWRHEGN
 365019 YPGYSFPAFKNASQLIYLLRDTFSGESGWNSLKKAMVSAWIYSNPEVGLPLAGRHLPLN
 365019 SPSLKSVAQGYWLAWSAKSSPDKTLASIYLAISDKTQNESTAIFGETITPASLPQGFYA
 365019 FNGGAFGIHRWQDKMVTLKAYNTNVWSSEIYNKDNRYGRYQSHGVAQIVSNGSQLSQGYQ
 365019 QEGWDWNRMPGATTIHLPLKDLDSPKPHLMQRGERGFSGTSSLEGQYGMMAFDLIYPAN
 365019 LERFDPNFTAKKSVLAADNHLIFIGSNINSSDKNKNVETTLFQHAIPTLNTLWINGQKI
 365019 ENMPYQTTLQQGDWLIDSNNGYLLITQAEKVNVSQRHQVSAENKNRQPTTEGNFSSAWIDH
 365019 STRPKDASYEYMVFLDATPEKMGEMAQKFRENNGLYQVLRKDKDVHILDKLSNVTGYAF
 365019 YQPASIEDKWIKVKNKPAIVMTHRQKDTLIVSAVTPDLNMTRQKAATPVTINVTINGKWQ
 365019 SADKNSEVKYQVSGDNTELTFTSYFGIPQEIKLSPLP

proteína hialuronidasa 1, **SEQ ID NO: 30**, Locus HSU96078

proteína hialuronidasa 2, **SEQ ID NO: 31**,

proteína hialuronidasa 3, **SEQ ID NO: 32**, Locus BC012892

proteína hialuronidasa 4, **SEQ ID NO: 33**, AF009010

proteína PH-20, **SEQ ID NO: 34**,

péptido Tat **SEQ ID NO: 35**

ABCI un mutante de sitio específico denominado H501a y Y508a **SEQ ID NO: 36**

SEQ ID NO: 37 Locus P59807 de la Proteína Condroitinasa ABCI

ORIGEN

1 mpifrtala mtlgllsapy namaatsnpa fdpknlmqse iyhfaqnnpl adfssdknsi
 61 ltlsdkrsim grqslwkwk ggssftlhkk livptdkeas kawgrsstpv fsfwlynekp
 121 idgyltidfg eklistseaq agfkvkl dft gwravgvsln ndlenremtl natntssdgt
 181 qdsigrslga kvdsirfkap snvsqgeiyi drimfsvdda ryqwsdyqvk trlsepei qf

241 hnvkqqlpvt penlaaidli rqrlinefvg geketnlale enisklksdf dalnihtlan
 301 ggtqgrhlit dkqiiyqpe nlnsqdkqlf dnyvilgnyt tlmfnisray vlekdpqka
 361 qlkqmyllmt khldqgvk gsalvtthw gyssrwwyis tllmsdalke anlqtqvyds
 421 llwysrefks sdfmkvsads slddyfntls rqlalille pddqkrinlv ntshyitga
 481 ltqvppggkd glrpdgtawr hegnypgysf pafknsqli yllrdtpfsv gesgwnnlkk
 541 amvsawiyysn pevglplagr hpfnsplks vaqgyywlam saksspdktl asiylaisdk
 601 tqnestaifg etitpaslpq gfyafnggaf gihrwqdknv tikayntnvw sseiyknkn
 661 ygryqshgva qivsnsgqls qgyqgegwdw nrmegattih lplkdldspk phtlmqrger
 721 gfsstssleg qygmmafli ypanlerfdp nftakksvla adnhlifigs ninssdknkn
 781 vetltfghai tptlntlwin gqkienmpyq ttlqgdwli dsnngyylit qaekvnsrq
 841 hqvsaenknr qptegnfsa widhstrpkd asyeymvfld atpekmgema qkfrenngly
 901 qvlrkdvdh iildklsnvt gyafyqpasi edkwikkvkn paivmthrqk dtlvisavtp
 961 dlnmtrqkaa tptvtinvin gkwqsadkns evkyqvsgdn teltfisyf ipqeiklspl
 1021 pXX

SEQ ID NO: 38 Proteína NΔ20 ABCI (A₄₅-N₁₀₂₃)

aqnnpl adfssdknsi

61 ltlsdkrsim gnqslwkwk ggssftlhkk livptdkeas kawgrsstpvsfswlynekp
 121 idgyltidfg eklistseaq agfkvkl dft gwravgvsl n dlenremtl natntssdgt
 181 qdsigrslga kvdsirfkp snvsqgeiyi drimfsvdda ryqwsdyqv k trlsepei qf
 241 hnvkpqlpvt penlaaidli rqrlinefvg geketnlale enisklksdf dalnihtlan
 301 ggtqgrhlit dkqiiyyqpe nlnsqdkqlf dnyvilgnyt tlmfnisray vlekdp tqka
 361 qlkqmyllmt khlldqgvk gsalvtthw gyssrwwyis tlm sdalke anlqtqv yds
 421 llwysrefks sfdmkvsads slddyfntls rqlalille pddqkrinlv ntfshyitga
 481 ltqvppggkd glrpdgtawr hegnypgysf pafknasqli yllrdtpfsv gesgw nlnkk
 541 amvsawiysn pevglplagr hpfnsplks vaqgyywlam saksspdktl asiylaisdk
 601 tqnestaifg etitpaslpq gfyafnggaf gihrwqdkmv tlkayntnvw sseiynkdnr
 661 ygryqshgva qivnsqsls qgyqqegwdw nrmegattih lplkdldspk phtlmqrger
 721 gfsgtssleg qygmmafni ypanlerfdp nftakksvla adnhlifigs ninssdknkn
 781 vetlrfqhai tptlntwin gqkienmpyq ttlqqgdwli dsngngylit qaekvnvsrq
 841 hqvsaenknr qptegnfsa widhstrpkd asyeymvfld atpekm gema qkfrenngly
 901 qvlrkdvdh iildklsnvt gyafyqpasi edkwikkvkn paivmthr qk dtlivs avtp
 961 dlnmtrqkaa tptvntin gkwqsadkns evkyqvsgdn teltfisyf ipqeiklspl
 1021 pXX

SEQ ID NO: 39 Proteína NΔ60 ABCI (F₈₅-N₁₀₂₃)

ftlhkk livptdkeas kawgrsstpvsfswlynekp

121 idgyltidfg eklistseaq agfkvkl dft gwravgvsl n dlenremtl natntssdgt
 181 qdsigrslga kvdsirfkp snvsqgeiyi drimfsvdda ryqwsdyqv k trlsepei qf
 241 hnvkpqlpvt penlaaidli rqrlinefvg geketnlale enisklksdf dalnihtlan
 301 ggtqgrhlit dkqiiyyqpe nlnsqdkqlf dnyvilgnyt tlmfnisray vlekdp tqka
 361 qlkqmyllmt khlldqgvk gsalvtthw gyssrwwyis tlm sdalke anlqtqv yds
 421 llwysrefks sfdmkvsads slddyfntls rqlalille pddqkrinlv ntfshyitga
 481 ltqvppggkd glrpdgtawr hegnypgysf pafknasqli yllrdtpfsv gesgw nlnkk
 541 amvsawiysn pevglplagr hpfnsplks vaqgyywlam saksspdktl asiylaisdk
 601 tqnestaifg etitpaslpq gfyafnggaf gihrwqdkmv tlkayntnvw sseiynkdnr

661 ygryqshgva qivnsqsls qgyqqegwdw nrmegattih lplkdldspk phtlmqrger
 721 gfsgtssleg qygmmafni ypanlerfdp nftakksvla adnhlifigs ninssdknkn
 781 vetlrfqhai tptlntwin gqkienmpyq ttlqqgdwli dsngngylit qaekvnvsrq
 841 hqvsaenknr qptegnfsa widhstrpkd asyeymvfld atpekm gema qkfrenngly
 901 qvlrkdvdh iildklsnvt gyafyqpasi edkwikkvkn paivmthr qk dtlivs avtp
 961 dlnmtrqkaa tptvntin gkwqsadkns evkyqvsgdn teltfisyf ipqeiklspl
 1021 pXX

SEQ ID NO: 40: Proteína NΔ60 CΔ80 ABCI (F₈₅-A₉₄₂)

ftlhkk livptdkeas kawgrsstpvsfswlynekp

121 idgyltidfg eklistseaq agfkvkl dft gwravgvsl n dlenremtl natntssdgt
 181 qdsigrslga kvdsirfkp snvsqgeiyi drimfsvdda ryqwsdyqv k trlsepei qf
 241 hnvkpqlpvt penlaaidli rqrlinefvg geketnlale enisklksdf dalnihtlan
 301 ggtqgrhlit dkqiiyyqpe nlnsqdkqlf dnyvilgnyt tlmfnisray vlekdp tqka
 361 qlkqmyllmt khlldqgvk gsalvtthw gyssrwwyis tlm sdalke anlqtqv yds
 421 llwysrefks sfdmkvsads slddyfntls rqlalille pddqkrinlv ntfshyitga
 481 ltqvppggkd glrpdgtawr hegnypgysf pafknasqli yllrdtpfsv gesgw nlnkk
 541 amvsawiysn pevglplagr hpfnsplks vaqgyywlam saksspdktl asiylaisdk
 601 tqnestaifg etitpaslpq gfyafnggaf gihrwqdkmv tlkayntnvw sseiynkdnr
 661 ygryqshgva qivnsqsls qgyqqegwdw nrmegattih lplkdldspk phtlmqrger
 721 gfsgtssleg qygmmafni ypanlerfdp nftakksvla adnhlifigs ninssdknkn
 781 vetlrfqhai tptlntwin gqkienmpyq ttlqqgdwli dsngngylit qaekvnvsrq
 841 hqvsaenknr qptegnfsa widhstrpkd asyeymvfld atpekm gema qkfrenngly
 901 qvlrkdvdh iildklsnvt gyafyqpasi edkwikkvkn pa

SEQ ID NO: 41: I. Secuencia de nucleótidos para TAT-ABCI-nΔ20:

1 ggtc gtaaaaagcg tegtcaacgt cgtcgtctc ctcaatgcgc aaaaaataac
 61 ccattagcag acttctcacc agataaaaac tcaatactaa cgttatctga taaacgtagc
 121 attatgggaa accaatctct tttatggaaa tggaaaggtg gtagtagctt tactttacat
 181 aaaaaactga ttgtccccc cagataaagaa gcatctaaag catggggacg ctcatccacc
 241 cccgttttct cattttggct ttacaatgaa aaaccgattg atggttaict tactatcgat
 301 ttccggagaaa aactcattc aaccagttag gtcaggcag gctttaaagt aaaattagat
 361 ttactggctt ggcgtactgt gggagtctct ttaaataacg atctgaaaa tcgagagatg
 421 acctaaatg caaccaatac ctctctgat ggtactcaag acagcattgg gcgttcttta
 481 ggtgctaag tcgatagtat tctgtttaaa gcgccttcta atgtgagtc gggtgaaatc
 541 tatatcgacc gtattatggt ttctgtcgat gatgctcgt accaatgggc tgattatcaa
 601 gtaaaaactc gcttatcaga acctgaaatt caatttcaca acgtaaagcc acaactacct
 661 gtaacacctg aaaatttagc ggccattgat ctattcgcc aacgtctaataatgaattt
 721 gtcggagggtg aaaaagagac aaacctcgca ttagaagaga atatcagcaa attaaaaagt
 781 gatttcgatg ctcttaatac tcacacttta gcaaatgggt gaacgaagg cagacatctg
 841 atcactgata aacaatcat tatttatcaa ccagagaatc ttaactctca agataaaca
 901 ctatttgata attatgttat ttaggtaata tacacgacat taatgtttaa tattagccgt
 961 gcttatgtgc tggaaaaaga tccacacaa aaggcgcaac taaagcagat gtacttatta
 1021 atgacaaagc atttattaga tcaaggcttt gtaaaaggga gtgcttagt gacnaccat
 1081 cactggggat acagttctcg ttgggtggtat attccacgt tattaatgic tgatgacta
 1141 aaagaagcga acctacaaac tcaagtttat gattcattac igtggtatc acgtgagttt
 1201 aaaagttagt ttgatatgaa agtaagtgtc gatagctctg atctagatta ttcaatacc

 1261 ttatctgcc aacatttagc ctattacta ctagagcctg atgatcaaaa gcgtatcaac
 1321 ttagttaata ctttcagcca ttatcactt ggcgcattaa cgcaagtgcc accgggtggt
 1381 aaagatggtt tacgccctga tggtagcga tggcgacatg aaggcaacta tccgggctac
 1441 tcttccag ccttataaaa tgcctctcag ctatttatt tattacgcga tacacattt
 1501 tcagtgggtg aaagtgggtg gaatagcctg aaaaaagcga tggttcagc gtggatctac
 1561 agtaatccag aagtgggtt accgcttga ggaagacacc ctcttaactc acctcgta
 1621 aaatcagtcg ctcaaggcta ttactggctt gccatgtctg caaatcacc gcctgataaa
 1681 acattgcatt ctatttatct tgcgattagt gataaaacac aaatgaatc aactgctatt
 1741 ttggagaaa ctattacacc agcgtcttta cctcaaggtt tctatgcct taatggcggt
 1801 gcttttgga tcatcggtt gcaagataaa atggtgacac tgaaagctta taacaccaat
 1861 gtttggtcat ctgaatttta taacaaagat aaccgttatg gccgttacca aagtcattgt
 1921 gtcgtcaaaa tagtgagtaa tggctgcag ctttcacagg gctatcagca agaaggttgg
 1981 gattggaata gaatgccagg ggcaaccact atccacctc ctctaaaga ctagacagt
 2041 cctaaccctc ataccctaat gcaacgtgga gagcgtggat ttagcggaa atcatccctt
 2101 gaaggtcaat atggcatgat ggcattcgat ctatttatc ccgccaatct tgagcgtttt
 2161 gatcctaatt tcaactgcga aaagagtgtg ttagccgtg ataactactt aattttatt
 2221 ggtagcaata taaatagtag tgataaaaat aaaaatgtg aaacgacctt attccaacat
 2281 gccattactc caacattaaa tacccttgg attaatggac aaaagataga aaatgcct
 2341 tatcaaaaa cactcaaca aggtgattgg ttaattgata gcaatggcaa tggttactta
 2401 attactcaag cagaaaaagt aatgtaagt cgccaacatc aggttcagc ggaaaaataa
 2461 aatcgccaac cgacagaagg aaacttagc tggcatgga tcatcagc cactcgcccc
 2521 aaagatgcca gttatagta tatgtcttt ttagatgca cacctgaaa aatgggagag
 2581 atggcacaaa aattccgtga aaataatggg ttatatcagg ttcttcgtaa ggataaagac
 2641 gtcatatata ttctgataa actcagcaat gtaacgggat atgccttta tcagccagca
 2701 tcaattgaag acaaatggat caaaaaggtt aataaacctg caattgtgat gactcatcga
 2761 caaaaagaca ctctattgt cagtgcagtt acacctgatt taaatatgac tcgcaaaaa
 2821 gcagcaactc ctgtccatc caatgtcag attaatggca aatggcaatc tgctgataaa
 2881 aatagtgaa tgaaatatca gtttctggt gataacactg aactgacgtt tacgagttac
 2941 ttggtatc cacaagaaat caactctcg ccactccctt ga

SEQ ID NO. 42: II. Secuencia de aminoácidos para TAT-ABCI-nΔ20:

grkkrqrrppqcaqnnpladfsdksniltlsdkrsimgnqslwkwkggssftlhkkli vptdkeaskawgrsstpvfsfw
lynekipidgyitldfgeklistseaagfkvkl dftgwrvtgvslnndlenremtlnatntssdgtqdsigrslgakvdsirfkapsnv
sqgeiyidrimfsvddaryqwsdyqvktlrlsepei qfhnv kplpvtpenlaaidlirqlnefv ggeketnlaleenisklsd f d
alnhtlanggtqgrhlitdkqiiyqpenlnsqdkqldnyvilgnyttlmfnisrayvlekdpqkaqlkqmyllmtkhlldqgfv
kgsalvtthhwgyssrwwyistllmsdalkeanlqtqvysllwysrefkssfdmkvsadsslddyfntlsrqhlallllepddqkr
inlvntfshyitgaltqvppggkdglrpdgtawrhegnypgysfpafknasqliyllrdtpfsvgesgwnsllkamvsawiysnp
evglplagrhlplnsplksvaqgyylamsaksspdktlasiylaisdktqnestaifgetitpaslpqgyafnggafgihrwqdk
mvtlkayntnvwssseiyknknrygryqshgvaqivsnsgslsqgyqqegwdwnrmppgattihlpkldldspkphltmqrger
gfsstsslegqygmmafddliypanlerfdpnftakksvlaadnhlifigninssdknknvettlfqhaitptlntwingqkienm
pyqtlqqgdwldnsngnylitqaekvnsrqhqvsaenknrqptegnssawidhstrpkdas yeymvfl datpekmgema
qkfrennglyqlrkdvdvhiildklsnvtgyafyqpasiedkwikkvnpaivmthrqkdtlsvavtpdlmtrqkaatpvtin
vtingkwqsadknsevkyqvsgdntelfts yf gipqeikslpl

SEQ ID NO. 43: II. Secuencia de nucleótidos para TAT-ABCI-nΔ60:

ggctgtaaaaagcgtcgtcaacgtcgtcgtcctcctcaatgctttactttacataaaaaactgattgtccccaccgataaagaagcatcta
aagcatggggacgtcgtcaccaccccgctttctcatttggccttacatgaaaaaccgattgatggttacttactatcgatttcggagaaa
aactcattcaaccagtgaggtcagggcaggtttaaagtaaaatagatttactggctggcgtactgtgggagctctttaaataacgat
cttgaaaatcgagagatgaccttaaatgcaaccaatacctcctctgatggctactcaagacagcattgggcgtctttaggtgctaaagtcg
atagttatcgttttaaagcgccttctaatgtgagtcaggggtaaatctatatcgaccgtattatgtttctgtcgtatgctcgtaccaatg
gtctgattatcaagtaaaaactcgtttatcagaacctgaaattcaatttcacaacgtaaaagccacaactacctgtaaacctgaaaaattag
cgggcattgatcttattcgtcaacgtctaatgaattgtcggaggtgaaaaagagacaaacctcgcattagaagagaatatacagca
aattaaaaagtgatttcgatgctcttaatactcacctttagcaaatggggaacgcaaggcagacatctgatcactgataaacaaatcatt
attatcaaccagagaatcttaactctcaagataaaacaactatttgataattatgtatttttaggaattacacgacattaatgtttaattagc
cgtgcttatgtctggaaaaagatccacacaaaaagcgcaactaaagcagatgtacttataatgacaaagcatttattagatcaaggc
tttgtaaaagggagtgctttgatgacnaccatcactggggatcacagttctcgttggtgtatattccacgttattaatgtctgatgactaa
aagaagcgaacctacaactcaagtttatgattcattactgtgtattcacgtgagtttaaaagtagtttgatagaaagtaagtgctgata
gctctgatctagattatttcaataccttatctcgcaaacatttagccttattactactagagcctgatgatcaaaagcgtatcaacttagta
actttcagccattatatactggtcgcaataacgcaagtgccaccgggtggttaaagatgggttacgccctgatggtacagcatggcgacat
gaaggcaactatccgggctactcttcccagcctttaaagtgccctcagcttatttattattacgcgatacaccattttcagtggttgaa
agtggttggaatagcctgaaaaaagcgtatggttcagcgtggatctacagtaatccagaagtggtgattaccgcttgacggaagacacc
tcttaactcactctgttaaaatcagtcgtcaaggctattactggccttgccatgtctgcaaaatcctgcctgataaaacacttgatctatt
tatcttgcgattagtgataaaacacaaaatgaatcaactgctatttttgagaaactattacaccagcgtctttacctaaggtttctatgcct
ttaatggcgggtgcttttgattatcgttggaagataaaatggtagactgaaagcctataaacaccaatgtttggtcatctgaaatttataa
caaagataaccgttatggcgttaccacaaagtcagtgctgctcaaatagtgagtaatggctcgcagctttcacagggtatcagcaag
aaggttgggattggaatagaatgccaggggcaaccactatccacttctcttaagacttagacagtcctaaacctatacccttaaatgc
aacgtggagagcgtggatttagcggaaacatcatccctgaagggtcaaatggcatgatggcattcgtcttattatcccgccaatctga
gcgttttgatcctaatttactgcgaaaaagagtgatttagccgctgataatcacttaattttattggtagcaatataaatagtatgataaa
aataaaaatgttgaaacgacctatttccaacatgccattactccaacattaaatccctttggttaattggacaaaagatagaaaacatgc
cttatcaaacacacttcaaacaggtgattggttaattgatagcaatggcaatggttacttaattactaagcagaaaaagtaaatgtaagt
cgcaacatcaggtttcagcggaaaataaaaatgccaaaccgacagaaggaaactttagctcggcatggatcgtacacagcactcgc
cccaagatgccagttatgagtatatggctcttttgatgcgacacctgaaaaaatgggagagatggcacaaaaatccgtgaaaataat
gggttatatcaggttctcgttaaggataaagacgttcattattctcgataaaactcagcaatgtaacgggatagccttttatcagccagca
tcaattgaagacaaatgatcaaaaaggtaataaacctgcaattgtgatgactatcgacaaaaagacactcttattgtcagtgagttta
cacctgatttaaatatgactcgccaaaaagcagcaactcctgtcaccatcaatgtcacgattaatggcaaatggcaatcgtcgataaaa
atagtgaaatgaaatcaggttctggtgataaacactgaactgacgtttacgagttactttggtattccacaagaaatcaaacctcgcga
ctcccttga

SEQ ID NO. 44: IV. Secuencia de aminoácidos para TAT-ABCI-nΔ60

grkkrrrrppqcfthhklivptdkeaskawgrsstpvsfwlynekipidgyldfgeklstseaqagfkvklfdgtgwrvtgvs
 nndlenremtlnatntssdgtqdsigrslgakvdsirfkapsnvsggeiyidrimfsvddaryqwsdyqvkrisepeiqlhnykp
 qlpvtpenlaaidlrqlnefvggeketmlaleeniskksdldalnthtlanggtqgrhlitdkqiiyqpenlnsqdkqlfdnyvil
 gnyttlmfnisrayvlekdptqkaqlkqmyllmtkhldqgfvkgsalvtthhwgyssrwwyistllmsdalkeanlqtqvysdl
 wysrefkssfdmkvsadssldyfntlsrqlhlalllepddqkrinlvntfshyitgaltqvppggkdglrpdgtawrhgnypgys
 fpafknsqliyllrdtpfsvsgswnsllkamvsauiysnpevgplagrhplnspslksvaqgyywlamsaksspdktlasiy
 laisdktqnestaifgetitpaslpqgfyafnggafgihrwqdkmvtlkayntnvwsseiynkdnrygryqshgvaqivsnsgqls
 qgyqqegwdwnrmpgattihlpkldldspkphlmqrgergfsstsslegqygmmafdliypanlerfdpnftakksvlaadn
 hlifigsninssdknkvettlfqhaitptlntwingqkienmpyqtlqqgdwliidsngnylitqaekvnvsrqhqvsaenknr
 qptegnssawidhstrpkdaseymvflatpekmgemaqkfrennglyqvirkdkdvhiildklsnvtgyafyqpasiedk
 wikkvnpaivmthrqkdtli vsavtpdlnmtrqkaatpvtinvtngkwqsadknsevkyqvsdnteltfysfipqeiklsp
 lp

SEQ ID NO. 45: V. Secuencia de nucleótidos para ABCI-TAT-C:

gccaccagcaatcctgcatttgatcctaaaaatctgatgcagtcagaaattaccatttgcacaaaataacccttagcagacttctcatc
 agataaaaactcaatactaacgttatctgataaacgtagcattatgggaaccaatctctttatggaaatggaaagggtgtagtagcttta
 cttacataaaaaactgattgtccccaccgataaagaagcatggggacgctcatccacccccgtttctcatttggccttac
 aatgaaaaaccgattgatggtatcttactatcgatttcggagaaaaactcattcaaccagtgaggctcaggcaggctttaaagtaaaatt
 agatttctactggctggcgtactgtgggagctctttaataacgatctgaaatcagagatgacctaaatgcaaccaatacctcctctg
 atggtactcaagacagcattgggcgttcttaggtgctaaagtcgatatctgtttaaagcgcttctaatgtgagtcagggtgaaatc
 tatacgcaccgtattatgtttctgctgatgctcgtaccatgtctgattatcaagtaaaaactcgttatcagaacctgaaattcaatt
 tcacaacgtaaaagccacaactacgtgaacacctgaaaatttagcggccattgatcttattcgccaacgtctaataatgaattgtcggag
 gtgaaaaagagacaaacctgcattagaagagaatcagcaaatataaaagtgttctgatgcttctaatactcacacttttagcaaatg
 gtggaacgcgaaggcagacatctgactactgataaacaatcattatctcaaccagagaatcttaactcgaagataaacaactatttga
 aattatgttattttaggtaattacacgacataatgtttaatttagccgtgttctgtgctggaaaaagatccacacaaaaggcgaacta
 aagcagatgtacttattatgacaaagcatttattgatcaaggcgttgttaagggaagtgctttagtgcacnccatcactggggataca
 gtctcgttgggtgtatattccacgttattaatgtctgatgcactaaagaagcgaacctacaactcaagttatgattactactgtggtat
 tcacgtgagtttaaaagtagttttagatgaaagtaagtgtgatagctctgatctagattattcaataccttatctcgccaacatttagcctt
 attactactagagcctgatgatcaaaagcgtatcaacttagttaatactttcagccattatatactggcgcaattaacgcaagtccaccgg
 gtggtaaagatggtttacgccctgatgttacagcatggcgacatgaaggcaactatccgggctactcttccagcctttaaataatgcct
 ctacgttatttattattacgcgatacaccattttcagtggtgaaagtgttggaatagcctgaaaaaagcgtatggttcagcgtggtatc
 acagtaatccagaagtggattaccgcttcaggaagacacctttaaactaccttcgttaaatcagtcgctcaaggcttattactggct
 tgcctatgtcgaatcatcgcctgataaaacactgcactatttattcttgcgattagtgataaaacacaaaatgaatcaactgctatttt
 ggagaaactattacaccagcgtctttacctaagggttctatgcctttaatggcggtgcttttggtattcatcgttggcgaagataaaatggtg
 aactgaaagcttataacaccaatgttggctatctgaaattataacaagataaccgttatggcgttaccacaaagcatggtgtcgtcga
 aatagtgagtaatggctcgcagctttcacagggtcatcagaagaggttgggattggaatagaatgccaggggcaaccatcatccac
 ctctctttaaagacttagacagtcctaaacctataccttaatacgaacgtggagagcgtggatttagcggaaacatcatccctgaaggtc
 aatatggcatgatggcattcgtatctatttatcccgccaactttgagcgttttgatcctaatttcactgcgaaaaagagtgtattagccgctg
 ataactacttaattttattgtagcaatataaatagtatgataaaaataaaatgttgaacgacctattccaacatgccattactccaac
 attaaataccctttgattaatggacaaaagatagaaaacatgccttatcaaacacttcaacaaggtgattggttaattgatagcaatg
 gcaatggttacttaattactcaagcagaaaaagtaaatgtaagtcgccaacatcaggtttcagcggaaaaataaaatgcccaaccgaca
 gaaggaaactttagctcggcatgcatcagcactgccccaaagatgccagttatgagtatatggtctttttagatgcgacacct
 gaaaaaatgggagagatggcacaaaaattccgtgaaaataatgggttatcaggttcttcgtaaggataaagacgttcattattctcgt
 ataaactcagcaatgtaacgggatatgcctttatcagccagcatcaattgaagacaaatggatcaaaaagggttaataaacctgcaattgt
 gtgactatcgcacaaaaagacactcttattgtcagtgagttacacctgatttaaatatgactcgccaaaaagcagcaacctcgtcacc
 atcaatgtcacgattaatggcaatggcaatctgctgataaaaatagtgaaatgaaatcaggtttctggtgataacactgaactgacgt
 ttacgagttacttggattccacaagaaatcaactctcgccactcct
 ggtcgtaaaaagcgtcgtcaacgtcgtcgtcctcctcaatgtag

SEQ ID NO. 46: V. Secuencia de aminoácidos para ABCI-TAT-C:

atsnpafdpknlmqsei yhaqnnpadlfssdknsiltlsdkrsimgnqslwkwkgssftlhkkli vptdkeaskawgrsstpv
 fsfwlynekpidgyltidfgeklisetaaqgfkvklfdtgrwvsgvslndlenremtlnatntssdgtqdsigrslgakvdsirfka
 psnvsqgeiyidrimfsvddaryqwsdyqvklrlsepei qfhvnpqlpvtpenlaaidlirqlnefvggeketnlaleenisklk
 sdfdalnthtlanggtqgrhlitdkqiiiyqpenlnsqdkqlfdnyvilgnytltmfnisrayvlekdptqkaqlkqmyllmtkhllld
 qgfvkgsalvtthhwgyssrwwyistllmsdalkeanlqtqvdydslwysrefkssfdmkvsadssdllyfntlsrqlhllllepd
 dqkrinlvntfshyitgaltqvppggkdglrpdgtawrhegnypgysfpafknasqliyllrdtpfsvgesgwnslkkamvsawi
 ysnpevglplagrhlpslksvaqgyywlamsaksspdktlasiylaisdktqnestaifgetitpaslpqgfayfnggafgihr
 wqdkmvtlkayntnvwssseiyknknrygryqshgvaqivsnsgslsqgyqqegwdwnrmpgattihlplkdldspkphltm
 qrgergfsstssleggygmmafdiippanlerfdpnftakksvlaadnhlfigsninssdknknvettlfqhaitptlntwingqki

enmpyqtlqqgdwlidsngngylitqaekvnvsrqhqvsaenknrqpte gnfssawidhstrpkdasieymvfl datpekm
 gemaqkfrennglyqvlrkdvdvhiildklslvntgyafyqpasiedkwikkvnpaivmthrqkdtlivsavtpdlnmtrqkaa
 tptvinvingkwqsadknsevkyqvs gdneltfysyfgipqeikslplgrkkrqrrppqc

SEQ ID NO. 47 Secuencia de nucleótidos para condroitinasa ABCI-nΔ20

gc acaaaataac

61 ccattagcag acttctcatc agataaaaac tcaatactaa cgttatctga taaacgtagc
 121 attatgggaa accaactctct tttatggaaa tggaaagggtg gtagtagctt tactttacat
 181 aaaaaactga ttgtcccccac cgataaagaa gcatactaaag catggggagc ctcacccacc
 241 cccgttttct cattttggct ttacaatgaa aaaccgattg atggttatct tactatcgat
 301 ttccggagaaa aactcatttc aaccagttag gtcaggcag gctttaaagt aaaattagat
 361 ttactggct ggcgtactgt gggagtctct ttaataaacg atcttgaata tcgagagatg
 421 accttaaatg caaccaatac ctctctgat ggtactcaag acagcattgg gcgttctta
 481 ggtgctaaag tcgatatgat tcgttttaa gcgccttcta atgtgagtca gggtaaatc
 541 tatatgcacc gtattatgtt ttctgtcgat gatgtcgcct accaatggct tgattatcaa
 601 gtaaaaactc gctatcaga acctgaaatt caattcaca acgtaagcc acaactacct
 661 gtaacacctg aaaatttagc ggccattgat ctattcgc aacgtctaat taatgaattt
 721 gtcggagggtg aaaaagagac aaacctcgca ttagaagaga atatcagcaa attaaaaagt
 781 gatttcgatg ctcttaatac tcacacttta gcaaatgggtg gaacgcaagg cagacatctg
 841 atcactgata aacaaatcat tatttatcaa ccagagaatc ttaactctca agataaacia
 901 ctatttgata attatgttat ttaggtaat tacacgacat taatgtttaa tattagccgt
 961 gcttatgtgc tggaaaaaga tcccacacia aaggcgcaac taaagcagat gtacttatta
 1021 atgacaaagc atttattaga tcaaggcttt gtaaaaggga gtgcttagt gacnacccat
 1081 cactggggat acagttctcg ttgggtgat attccacgt tattaatgtc tgatgacta
 1141 aaagaagcga acctacaaac tcaagttat gattcattac tgggtattc acgtgagttt
 1201 aaaagtagtt ttgatagaa agtaagtgt gatagctctg atctagatta ttcaatacc
 1261 ttatctgcc aacatttagc ctattacta cttaggcctg atgatcaaaa gcgtatcaac
 1321 ttagttaata cttagcaca ttatatcact ggcgcattaa cgcaagtgcc accgggtggt
 1381 aaagatggtt tacgccctga tggtagacga tggcgacatg aaggcaacta tccgggtctac
 1441 tcttccag ccttaaaaaa tgcctctcag ctatttatt tattacgga tacaccattt
 1501 tcagtgggtg aaagtgggtg gaatagcctg aaaaaagcga tggttcagc gtggatctac
 1561 agtaatccag aagttggtt accgcttga ggaagacacc ctcttaactc acctcgta
 1621 aaatcagtcg ctcaaggcta ttactggctt gccatgtctg caaatcactc gctgataaa
 1681 acacttgcat ctatttatct tgcgattagt gataaaacac aaaatgaatc aactgctatt
 1741 ttggagaaa ctattacacc agcgtctta cctcaaggtt tctatgcctt taatggcgtt
 1801 gcttttggtg ttcacgttg gcaagataaa atggtgacac tgaagctta taaccaat
 1861 gtttggtcat ctgaaattta taacaaagat aaccgttatg gccgttacca aagtcaggt
 1921 gtcgctcaaa tagtgagtaa tggctcgag ctttcacagg gctatcagca agaaggttgg
 1981 gattggaata gaatgccagg gcaaccact atccacttc ctcttaaaaga cttagacagt
 2041 cctaaacctc ataccttaat gcaacgtgga gacgtggat ttagcggaac atcatccct
 2101 gaaggtcaat atggcatgat ggcattcgat ctatttatc ccgccaatct tgagcgtttt
 2161 gatcctaatt tcaactcgaa aaagagtgt ttagccgtg ataactactt aattttatt
 2221 gtagcaata taaatagtag tgataaaaat aaaaatgttg aaacgacctt attccaacat
 2281 gccattactc caacattaaa tacccttggg attaatggac aaaagataga aaatgcct
 2341 tatcaaaaa cacttcaaca aggtgattgg ttaattgata gcaatggcaa tggttactta
 2401 attactcaag cagaaaaagt aatgtgaat cgccaacatc aggttcagc ggaataaaa
 2461 aatgccaac cgacagaagg aaacttagc tggcatgga tcatcacag cactcgccc
 2521 aaagatgcca gttatagta tatggtctt ttagatgca cacctgaaaa aatgggagag
 2581 atggcacaaa aattccgtga aaataatggg ttatcagg ttctcgtaa ggataaagac

2641 gttcatatta ttctgataa actcagcaat gtaacgggat atgccttta tcagccagca
 2701 tcaattgaag acaaatggat caaaaagggt aataaacctg caattgtgat gactcatga
 2761 caaaaagaca ctcttattgt cagtgcagtt acacctgatt taaatatgac tcgcaaaaa
 2821 gcagcaactc ctgtcacat caatgtcacg attaatggca aatggcaatc tgctgataaa
 2881 aatagtgaag tgaatatca ggtttctggt gataacactg aactgacgtt tacgagttac
 2941 ttggtattc cacaagaaat caactctcg ccactccctt ga

SEQ ID NO. 48: II. Secuencia de nucleótidos para ABCI-nΔ60:

tttactttacataaaaaactgattgtccccaccgataaagaagcatctaaagcatggggacgctatccacccccgttttctcattttggctt
 tacaatgaaaaaccgattgatggttacttactatcgatttcggagaaaaactcattcaaccagttaggctcaggcaggctttaagtaa
 aattagatttcaactggctggcgtactgtgggagtcctttaaataacgatcttgaatacagagatgacctaaatgcaaccaataacctcc
 tctgatggtactcaagacagcattggcgttctttaggtgctaaagtcgatagtattcgttttaaaagcgccttctaattgtgagtcagggtga
 aatctatctgacctgtattatgtttctgtcgtatgctcgtacctaatggctgattatcaagtaaaaaactcgtttatcagaacctgaaatt
 caatttcacaacgtaagccacaactacgtgaacacctgaaaatttagcggccattgatcttattcgcacagcttaattaatgaattgtc
 ggaggtgaaaaagagacaaacctcgcattagaagagaatcagcaaaataaaagtgtttcgtatccttaatactcacacttttagca
 aatggtggaacgcaaggcagacatctgactgataaacaatcattattatcaaccagagaatcttaactcgaagataaacaactat
 ttgataaattatgttatttaggtaattacacgacattaatgtttaattattagccgtgcttatgtgctggaaaaagatccacacaaaaggcga
 actaaagcagatgtacttattaatgacaaagcatttattagatcaaggctttgttaaagggaagtgttttagtgacnaccatcactggggat
 acagttctcgttggtgtatattccacgttattaatgtctgatgcactaaaaagaagcgaacctacaaactcaagttatgattcattactgtg
 gtattcacgtgagtttaaaagtagttttgatataaagtaagtgctgatagctctgactatgatttcaataacctatctcgccaacatttag
 ccttattactactagacctgatgatcaaaagcgtatcaacttagttaactttcagccattatctactggcgacattaacgcaagtgcac
 cgggtggttaaagatggtttacgccctgatgttacagcatggcgacatgaaggcaactatccgggctactcttcccagcctttaaaat
 gcctctcagcttatttatttacgcgatacaccattttcagtggtgaaagtgttggaatagcctgaaaaaagcagtggttcagcgtg
 gatctacagtaatccagaagtggtattaccgcttgacggaagacacctcttaactcaccttcgttaaaatcagtcgctcaaggctattact
 ggcttgccatgtctgcaaaatcatcgctgataaaacacttgcatctattatcttgcgattagtgataaaacacaaaatgaatcaactgcta
 ttttggagaactattacaccagcgtcttaccctcaagggttctatgcctttaatggcgggtgcttttggtattcactgttggcaagataaaatg
 gtgacactgaaagctttataacaccaatgtttggtcatctgaaatttataacaaagataaccgttatggccgttaccaaagtcagtggtgtcgc
 tcaaatagtgaatagtgctgcagctttcacagggctatcagcaagaaggttgggattggaatagaatgccaggggcaaccactatc
 cacttctcttaaaagacttagacagtcctaaacctatacccttaatgaacgtggagagcgtggatttagcggaacatcatcccttgaag
 gtcaatatggcatgatggcattcgtcttattatccgccaatcttgagcgtttgatcctaatttcaactgcgaaaaagagtgtattagccg
 ctgataatcacttaattttttagtagcaatataaataagtagtgataaaaataaaatgttgaacgacctattccaacatgccattactcc
 aacattaaatacccttgggattaatggacaaaagatagaaaacatgccttatcaaacacacttcaacaaggtgattggttaattgatagc
 aatggcaatggttacttaattactcaagcagaaaaagtaaatgtaagtcgccaacatcaggtttcagcggaaaaataaaatcgccaacc
 gacagaaggaaacttagctcggcatggatgatcacagcactgccccaaagatgccagttatgagtatatggtcttttagatgcgac
 acctgaaaaaatgggagagatggcacaataatccgtgaaataatgggttatatcagggtcttctgtaaggataaagacgttcatattatt
 ctgataaactcagcaatgtaacgggatatgcctttatcagccagcatcaattgaagacaatggatcaaaaagggttaataaacctgca
 attgtgatgactcatcgacaaaaagacactcttattgtcagtgagttacacctgatttaaatgactcgccaaaaagcagcaactcctgt
 caccatcaatgtcacgattaatggcaaatggcaatctgctgataaaaatagtgaagtgaatatcaggtttctggtgataacactgaactg
 acgtttacgagttactttggtatttcacaagaatacaactctcgccactcccttga

SEQ ID NO. 49: Secuencia de nucleótidos para TAT

ggctgtaaaaagcgtcgtcaacgtcgtcgtcctcctcaatgc

(SEQ ID NO. 50) Secuencia de aminoácidos para un péptido TAT

grkkrrrrppqc

LISTA DE SECUENCIAS

<110> Acorda Therapeutics, Inc.

5 <120> PROTEÍNAS DE FUSIÓN PARA EL TRATAMIENTO DEL SNC

<130> P43717.EP.02

10 <150> 60/471.239
<151> 16-05-2003

<150> 60/471.300
<151> 16-05-2003

15 <150> 60/471,236
<151> 16-05-2003

<150> 60/474.372
<151> 29-05-2003

20 <150> 60/471.240
<151> 16-05-2003

<160> 57

25 <170> PatentIn versión 3.2

<210> 1
<211> 997
30 <212> PRT
<213> Artificial

<220>
35 <223> Polipéptido sintético, proteína condroitinasa ABC I

<400> 1
Ala Thr Ser Asn Pro Ala Phe Asp Pro Lys Asn Leu Met Gln Ser Glu
1 5 10 15
Ile Tyr His Phe Ala Gln Asn Asn Pro Leu Ala Asp Phe Ser Ser Asp
20 25 30
Lys Asn Ser Ile Leu Thr Leu Ser Asp Lys Arg Ser Ile Met Gly Asn
35 40 45
Gln Ser Leu Leu Trp Lys Trp Lys Gly Gly Ser Ser Phe Thr Leu His
50 55 60
Lys Lys Leu Ile Val Pro Thr Asp Lys Glu Ala Ser Lys Ala Trp Gly
65 70 75 80
Arg Ser Ser Thr Pro Val Phe Ser Phe Trp Leu Tyr Asn Glu Lys Pro
85 90 95
Ile Asp Gly Tyr Leu Thr Ile Asp Phe Gly Glu Lys Leu Ile Ser Thr
100 105 110
Ser Glu Ala Gln Ala Gly Phe Lys Val Lys Leu Asp Phe Thr Gly Trp

ES 2 638 819 T3

115					120					125					
Arg	Thr	Val	Gly	Val	Ser	Leu	Asn	Asn	Asp	Leu	Glu	Asn	Arg	Glu	Met
130						135					140				
Thr	Leu	Asn	Ala	Thr	Asn	Thr	Ser	Ser	Asp	Gly	Thr	Gln	Asp	Ser	Ile
145					150					155					160
Gly	Arg	Ser	Leu	Gly	Ala	Lys	Val	Asp	Ser	Ile	Arg	Phe	Lys	Ala	Pro
				165					170					175	
Ser	Asn	Val	Ser	Gln	Gly	Glu	Ile	Tyr	Ile	Asp	Arg	Ile	Met	Phe	Ser
			180					185					190		
Val	Asp	Asp	Ala	Arg	Tyr	Gln	Trp	Ser	Asp	Tyr	Gln	Val	Lys	Thr	Arg
		195					200					205			
Leu	Ser	Glu	Pro	Glu	Ile	Gln	Phe	His	Asn	Val	Lys	Pro	Gln	Leu	Pro
	210					215					220				
Val	Thr	Pro	Glu	Asn	Leu	Ala	Ala	Ile	Asp	Leu	Ile	Arg	Gln	Arg	Leu
225					230					235					240
Ile	Asn	Glu	Phe	Val	Gly	Gly	Glu	Lys	Glu	Thr	Asn	Leu	Ala	Leu	Glu
				245					250					255	
Glu	Asn	Ile	Ser	Lys	Leu	Lys	Ser	Asp	Phe	Asp	Ala	Leu	Asn	Thr	His
			260					265					270		
Thr	Leu	Ala	Asn	Gly	Gly	Thr	Gln	Gly	Arg	His	Leu	Ile	Thr	Asp	Lys
		275					280					285			
Gln	Ile	Ile	Ile	Tyr	Gln	Pro	Glu	Asn	Leu	Asn	Ser	Gln	Asp	Lys	Gln
	290					295					300				
Leu	Phe	Asp	Asn	Tyr	Val	Ile	Leu	Gly	Asn	Tyr	Thr	Thr	Leu	Met	Phe
305					310					315					320
Asn	Ile	Ser	Arg	Ala	Tyr	Val	Leu	Glu	Lys	Asp	Pro	Thr	Gln	Lys	Ala
				325					330					335	
Gln	Leu	Lys	Gln	Met	Tyr	Leu	Leu	Met	Thr	Lys	His	Leu	Leu	Asp	Gln
			340					345					350		
Gly	Phe	Val	Lys	Gly	Ser	Ala	Leu	Val	Thr	Thr	His	His	Trp	Gly	Tyr
		355					360					365			
Ser	Ser	Arg	Trp	Trp	Tyr	Ile	Ser	Thr	Leu	Leu	Met	Ser	Asp	Ala	Leu
		370				375					380				
Lys	Glu	Ala	Asn	Leu	Gln	Thr	Gln	Val	Tyr	Asp	Ser	Leu	Leu	Trp	Tyr
385					390					395					400

ES 2 638 819 T3

Ser Arg Glu Phe Lys Ser Ser Phe Asp Met Lys Val Ser Ala Asp Ser
 405 410 415
 Ser Asp Leu Asp Tyr Phe Asn Thr Leu Ser Arg Gln His Leu Ala Leu
 420 425 430
 Leu Leu Leu Glu Pro Asp Asp Gln Lys Arg Ile Asn Leu Val Asn Thr
 435 440 445
 Phe Ser His Tyr Ile Thr Gly Ala Leu Thr Gln Val Pro Pro Gly Gly
 450 455 460
 Lys Asp Gly Leu Arg Pro Asp Gly Thr Ala Trp Arg His Glu Gly Asn
 465 470 475 480
 Tyr Pro Gly Tyr Ser Phe Pro Ala Phe Lys Asn Ala Ser Gln Leu Ile
 485 490 495
 Tyr Leu Leu Arg Asp Thr Pro Phe Ser Val Gly Glu Ser Gly Trp Asn
 500 505 510
 Asn Leu Lys Lys Ala Met Val Ser Ala Trp Ile Tyr Ser Asn Pro Glu
 515 520 525
 Val Gly Leu Pro Leu Ala Gly Arg His Pro Phe Asn Ser Pro Ser Leu
 530 535 540
 Lys Ser Val Ala Gln Gly Tyr Tyr Trp Leu Ala Met Ser Ala Lys Ser
 545 550 555 560
 Ser Pro Asp Lys Thr Leu Ala Ser Ile Tyr Leu Ala Ile Ser Asp Lys
 565 570 575
 Thr Gln Asn Glu Ser Thr Ala Ile Phe Gly Glu Thr Ile Thr Pro Ala
 580 585 590
 Ser Leu Pro Gln Gly Phe Tyr Ala Phe Asn Gly Gly Ala Phe Gly Ile
 595 600 605
 His Arg Trp Gln Asp Lys Met Val Thr Leu Lys Ala Tyr Asn Thr Asn
 610 615 620
 Val Trp Ser Ser Glu Ile Tyr Asn Lys Asp Asn Arg Tyr Gly Arg Tyr
 625 630 635 640
 Gln Ser His Gly Val Ala Gln Ile Val Ser Asn Gly Ser Gln Leu Ser
 645 650 655
 Gln Gly Tyr Gln Gln Glu Gly Trp Asp Trp Asn Arg Met Glu Gly Ala
 660 665 670

ES 2 638 819 T3

Thr Thr Ile His Leu Pro Leu Lys Asp Leu Asp Ser Pro Lys Pro His
 675 680 685
 Thr Leu Met Gln Arg Gly Glu Arg Gly Phe Ser Gly Thr Ser Ser Leu
 690 695 700
 Glu Gly Gln Tyr Gly Met Met Ala Phe Asn Leu Ile Tyr Pro Ala Asn
 705 710 715 720
 Leu Glu Arg Phe Asp Pro Asn Phe Thr Ala Lys Lys Ser Val Leu Ala
 725 730 735
 Ala Asp Asn His Leu Ile Phe Ile Gly Ser Asn Ile Asn Ser Ser Asp
 740 745 750
 Lys Asn Lys Asn Val Glu Thr Thr Leu Phe Gln His Ala Ile Thr Pro
 755 760 765
 Thr Leu Asn Thr Leu Trp Ile Asn Gly Gln Lys Ile Glu Asn Met Pro
 770 775 780
 Tyr Gln Thr Thr Leu Gln Gln Gly Asp Trp Leu Ile Asp Ser Asn Gly
 785 790 795 800
 Asn Gly Tyr Leu Ile Thr Gln Ala Glu Lys Val Asn Val Ser Arg Gln
 805 810 815
 His Gln Val Ser Ala Glu Asn Lys Asn Arg Gln Pro Thr Glu Gly Asn
 820 825 830
 Phe Ser Ser Ala Trp Ile Asp His Ser Thr Arg Pro Lys Asp Ala Ser
 835 840 845
 Tyr Glu Tyr Met Val Phe Leu Asp Ala Thr Pro Glu Lys Met Gly Glu
 850 855 860
 Met Ala Gln Lys Phe Arg Glu Asn Asn Gly Leu Tyr Gln Val Leu Arg
 865 870 875 880
 Lys Asp Lys Asp Val His Ile Ile Leu Asp Lys Leu Ser Asn Val Thr
 885 890 895
 Gly Tyr Ala Phe Tyr Gln Pro Ala Ser Ile Glu Asp Lys Trp Ile Lys
 900 905 910
 Lys Val Asn Lys Pro Ala Ile Val Met Thr His Arg Gln Lys Asp Thr
 915 920 925
 Leu Ile Val Ser Ala Val Thr Pro Asp Leu Asn Met Thr Arg Gln Lys
 930 935 940

ES 2 638 819 T3

Ala Ala Thr Pro Val Thr Ile Asn Val Thr Ile Asn Gly Lys Trp Gln
945 950 955 960

Ser Ala Asp Lys Asn Ser Glu Val Lys Tyr Gln Val Ser Gly Asp Asn
965 970 975

Thr Glu Leu Thr Phe Thr Ser Tyr Phe Gly Ile Pro Gln Glu Ile Lys
980 985 990

Leu Ser Pro Leu Pro
995

<210> 2

<211> 977

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético N(delta)20, proteína ABCI

<400> 2

Ala Gln Asn Asn Pro Leu Ala Asp Phe Ser Ser Asp Lys Asn Ser Ile
1 5 10 15

Leu Thr Leu Ser Asp Lys Arg Ser Ile Met Gly Asn Gln Ser Leu Leu
20 25 30

Trp Lys Trp Lys Gly Gly Ser Ser Phe Thr Leu His Lys Lys Leu Ile
35 40 45

Val Pro Thr Asp Lys Glu Ala Ser Lys Ala Trp Gly Arg Ser Ser Thr
50 55 60

Pro Val Phe Ser Phe Trp Leu Tyr Asn Glu Lys Pro Ile Asp Gly Tyr
65 70 75 80

Leu Thr Ile Asp Phe Gly Glu Lys Leu Ile Ser Thr Ser Glu Ala Gln
85 90 95

Ala Gly Phe Lys Val Lys Leu Asp Phe Thr Gly Trp Arg Thr Val Gly
100 105 110

Val Ser Leu Asn Asn Asp Leu Glu Asn Arg Glu Met Thr Leu Asn Ala
115 120 125

Thr Asn Thr Ser Ser Asp Gly Thr Gln Asp Ser Ile Gly Arg Ser Leu
130 135 140

Gly Ala Lys Val Asp Ser Ile Arg Phe Lys Ala Pro Ser Asn Val Ser
145 150 155 160

Gln Gly Glu Ile Tyr Ile Asp Arg Ile Met Phe Ser Val Asp Asp Ala
165 170 175

ES 2 638 819 T3

Arg Tyr Gln Trp Ser Asp Tyr Gln Val Lys Thr Arg Leu Ser Glu Pro
 180 185 190
 Glu Ile Gln Phe His Asn Val Lys Pro Gln Leu Pro Val Thr Pro Glu
 195 200 205
 Asn Leu Ala Ala Ile Asp Leu Ile Arg Gln Arg Leu Ile Asn Glu Phe
 210 215 220
 Val Gly Gly Glu Lys Glu Thr Asn Leu Ala Leu Glu Glu Asn Ile Ser
 225 230 235 240
 Lys Leu Lys Ser Asp Phe Asp Ala Leu Asn Thr His Thr Leu Ala Asn
 245 250 255
 Gly Gly Thr Gln Gly Arg His Leu Ile Thr Asp Lys Gln Ile Ile Ile
 260 265 270
 Tyr Gln Pro Glu Asn Leu Asn Ser Gln Asp Lys Gln Leu Phe Asp Asn
 275 280 285
 Tyr Val Ile Leu Gly Asn Tyr Thr Thr Leu Met Phe Asn Ile Ser Arg
 290 295 300
 Ala Tyr Val Leu Glu Lys Asp Pro Thr Gln Lys Ala Gln Leu Lys Gln
 305 310 315 320
 Met Tyr Leu Leu Met Thr Lys His Leu Leu Asp Gln Gly Phe Val Lys
 325 330 335
 Gly Ser Ala Leu Val Thr Thr His His Trp Gly Tyr Ser Ser Arg Trp
 340 345 350
 Trp Tyr Ile Ser Thr Leu Leu Met Ser Asp Ala Leu Lys Glu Ala Asn
 355 360 365
 Leu Gln Thr Gln Val Tyr Asp Ser Leu Leu Trp Tyr Ser Arg Glu Phe
 370 375 380
 Lys Ser Ser Phe Asp Met Lys Val Ser Ala Asp Ser Ser Asp Leu Asp
 385 390 395 400
 Tyr Phe Asn Thr Leu Ser Arg Gln His Leu Ala Leu Leu Leu Glu
 405 410 415
 Pro Asp Asp Gln Lys Arg Ile Asn Leu Val Asn Thr Phe Ser His Tyr
 420 425 430
 Ile Thr Gly Ala Leu Thr Gln Val Pro Pro Gly Gly Lys Asp Gly Leu
 435 440 445

ES 2 638 819 T3

Arg Pro Asp Gly Thr Ala Trp Arg His Glu Gly Asn Tyr Pro Gly Tyr
 450 455 460
 Ser Phe Pro Ala Phe Lys Asn Ala Ser Gln Leu Ile Tyr Leu Leu Arg
 465 470 475 480
 Asp Thr Pro Phe Ser Val Gly Glu Ser Gly Trp Asn Asn Leu Lys Lys
 485 490 495
 Ala Met Val Ser Ala Trp Ile Tyr Ser Asn Pro Glu Val Gly Leu Pro
 500 505 510
 Leu Ala Gly Arg His Pro Phe Asn Ser Pro Ser Leu Lys Ser Val Ala
 515 520 525
 Gln Gly Tyr Tyr Trp Leu Ala Met Ser Ala Lys Ser Ser Pro Asp Lys
 530 535 540
 Thr Leu Ala Ser Ile Tyr Leu Ala Ile Ser Asp Lys Thr Gln Asn Glu
 545 550 555 560
 Ser Thr Ala Ile Phe Gly Glu Thr Ile Thr Pro Ala Ser Leu Pro Gln
 565 570 575
 Gly Phe Tyr Ala Phe Asn Gly Gly Ala Phe Gly Ile His Arg Trp Gln
 580 585 590
 Asp Lys Met Val Thr Leu Lys Ala Tyr Asn Thr Asn Val Trp Ser Ser
 595 600 605
 Glu Ile Tyr Asn Lys Asp Asn Arg Tyr Gly Arg Tyr Gln Ser His Gly
 610 615 620
 Val Ala Gln Ile Val Ser Asn Gly Ser Gln Leu Ser Gln Gly Tyr Gln
 625 630 635 640
 Gln Glu Gly Trp Asp Trp Asn Arg Met Glu Gly Ala Thr Thr Ile His
 645 650 655
 Leu Pro Leu Lys Asp Leu Asp Ser Pro Lys Pro His Thr Leu Met Gln
 660 665 670
 Arg Gly Glu Arg Gly Phe Ser Gly Thr Ser Ser Leu Glu Gly Gln Tyr
 675 680 685
 Gly Met Met Ala Phe Asn Leu Ile Tyr Pro Ala Asn Leu Glu Arg Phe
 690 695 700
 Asp Pro Asn Phe Thr Ala Lys Lys Ser Val Leu Ala Ala Asp Asn His
 705 710 715 720
 Leu Ile Phe Ile Gly Ser Asn Ile Asn Ser Ser Asp Lys Asn Lys Asn

ES 2 638 819 T3

725 730 735
 Val Glu Thr Thr Leu Phe Gln His Ala Ile Thr Pro Thr Leu Asn Thr
 740 745 750
 Leu Trp Ile Asn Gly Gln Lys Ile Glu Asn Met Pro Tyr Gln Thr Thr
 755 760 765
 Leu Gln Gln Gly Asp Trp Leu Ile Asp Ser Asn Gly Asn Gly Tyr Leu
 770 775 780
 Ile Thr Gln Ala Glu Lys Val Asn Val Ser Arg Gln His Gln Val Ser
 785 790 795 800
 Ala Glu Asn Lys Asn Arg Gln Pro Thr Glu Gly Asn Phe Ser Ser Ala
 805 810 815
 Trp Ile Asp His Ser Thr Arg Pro Lys Asp Ala Ser Tyr Glu Tyr Met
 820 825 830
 Val Phe Leu Asp Ala Thr Pro Glu Lys Met Gly Glu Met Ala Gln Lys
 835 840 845
 Phe Arg Glu Asn Asn Gly Leu Tyr Gln Val Leu Arg Lys Asp Lys Asp
 850 855 860
 Val His Ile Ile Leu Asp Lys Leu Ser Asn Val Thr Gly Tyr Ala Phe
 865 870 875 880
 Tyr Gln Pro Ala Ser Ile Glu Asp Lys Trp Ile Lys Lys Val Asn Lys
 885 890 895
 Pro Ala Ile Val Met Thr His Arg Gln Lys Asp Thr Leu Ile Val Ser
 900 905 910
 Ala Val Thr Pro Asp Leu Asn Met Thr Arg Gln Lys Ala Ala Thr Pro
 915 920 925
 Val Thr Ile Asn Val Thr Ile Asn Gly Lys Trp Gln Ser Ala Asp Lys
 930 935 940
 Asn Ser Glu Val Lys Tyr Gln Val Ser Gly Asp Asn Thr Glu Leu Thr
 945 950 955 960
 Phe Thr Ser Tyr Phe Gly Ile Pro Gln Glu Ile Lys Leu Ser Pro Leu
 965 970 975

Pro

<210> 3

<211> 937

5 <212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético N(delta)60 ABCI

10

<400> 3

ES 2 638 819 T3

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

ES 2 638 819 T3

Thr Leu Met Phe Asn Ile Ser Arg Ala Tyr Val Leu Glu Lys Asp Pro
 260 265 270
 Thr Gln Lys Ala Gln Leu Lys Gln Met Tyr Leu Leu Met Thr Lys His
 275 280 285
 Leu Leu Asp Gln Gly Phe Val Lys Gly Ser Ala Leu Val Thr Thr His
 290 295 300
 His Trp Gly Tyr Ser Ser Arg Trp Trp Tyr Ile Ser Thr Leu Leu Met
 305 310 315 320
 Ser Asp Ala Leu Lys Glu Ala Asn Leu Gln Thr Gln Val Tyr Asp Ser
 325 330 335
 Leu Leu Trp Tyr Ser Arg Glu Phe Lys Ser Ser Phe Asp Met Lys Val
 340 345 350
 Ser Ala Asp Ser Ser Asp Leu Asp Tyr Phe Asn Thr Leu Ser Arg Gln
 355 360 365
 His Leu Ala Leu Leu Leu Leu Glu Pro Asp Asp Gln Lys Arg Ile Asn
 370 375 380
 Leu Val Asn Thr Phe Ser His Tyr Ile Thr Gly Ala Leu Thr Gln Val
 385 390 395 400
 Pro Pro Gly Gly Lys Asp Gly Leu Arg Pro Asp Gly Thr Ala Trp Arg
 405 410 415
 His Glu Gly Asn Tyr Pro Gly Tyr Ser Phe Pro Ala Phe Lys Asn Ala
 420 425 430
 Ser Gln Leu Ile Tyr Leu Leu Arg Asp Thr Pro Phe Ser Val Gly Glu
 435 440 445
 Ser Gly Trp Asn Asn Leu Lys Lys Ala Met Val Ser Ala Trp Ile Tyr
 450 455 460
 Ser Asn Pro Glu Val Gly Leu Pro Leu Ala Gly Arg His Pro Phe Asn
 465 470 475 480
 Ser Pro Ser Leu Lys Ser Val Ala Gln Gly Tyr Tyr Trp Leu Ala Met
 485 490 495
 Ser Ala Lys Ser Ser Pro Asp Lys Thr Leu Ala Ser Ile Tyr Leu Ala
 500 505 510
 Ile Ser Asp Lys Thr Gln Asn Glu Ser Thr Ala Ile Phe Gly Glu Thr
 515 520 525

ES 2 638 819 T3

Ile Thr Pro Ala Ser Leu Pro Gln Gly Phe Tyr Ala Phe Asn Gly Gly
 530 535 540
 Ala Phe Gly Ile His Arg Trp Gln Asp Lys Met Val Thr Leu Lys Ala
 545 550 555 560
 Tyr Asn Thr Asn Val Trp Ser Ser Glu Ile Tyr Asn Lys Asp Asn Arg
 565 570 575
 Tyr Gly Arg Tyr Gln Ser His Gly Val Ala Gln Ile Val Ser Asn Gly
 580 585 590
 Ser Gln Leu Ser Gln Gly Tyr Gln Gln Glu Gly Trp Asp Trp Asn Arg
 595 600 605
 Met Glu Gly Ala Thr Thr Ile His Leu Pro Leu Lys Asp Leu Asp Ser
 610 615 620
 Pro Lys Pro His Thr Leu Met Gln Arg Gly Glu Arg Gly Phe Ser Gly
 625 630 635 640
 Thr Ser Ser Leu Glu Gly Gln Tyr Gly Met Met Ala Phe Asn Leu Ile
 645 650 655
 Tyr Pro Ala Asn Leu Glu Arg Phe Asp Pro Asn Phe Thr Ala Lys Lys
 660 665 670
 Ser Val Leu Ala Ala Asp Asn His Leu Ile Phe Ile Gly Ser Asn Ile
 675 680 685
 Asn Ser Ser Asp Lys Asn Lys Asn Val Glu Thr Thr Leu Phe Gln His
 690 695 700
 Ala Ile Thr Pro Thr Leu Asn Thr Leu Trp Ile Asn Gly Gln Lys Ile
 705 710 715 720
 Glu Asn Met Pro Tyr Gln Thr Thr Leu Gln Gln Gly Asp Trp Leu Ile
 725 730 735
 Asp Ser Asn Gly Asn Gly Tyr Leu Ile Thr Gln Ala Glu Lys Val Asn
 740 745 750
 Val Ser Arg Gln His Gln Val Ser Ala Glu Asn Lys Asn Arg Gln Pro
 755 760 765
 Thr Glu Gly Asn Phe Ser Ser Ala Trp Ile Asp His Ser Thr Arg Pro
 770 775 780
 Lys Asp Ala Ser Tyr Glu Tyr Met Val Phe Leu Asp Ala Thr Pro Glu
 785 790 795 800

ES 2 638 819 T3

Lys Met Gly Glu Met Ala Gln Lys Phe Arg Glu Asn Asn Gly Leu Tyr
805 810 815

Gln Val Leu Arg Lys Asp Lys Asp Val His Ile Ile Leu Asp Lys Leu
820 825 830

Ser Asn Val Thr Gly Tyr Ala Phe Tyr Gln Pro Ala Ser Ile Glu Asp
835 840 845

Lys Trp Ile Lys Lys Val Asn Lys Pro Ala Ile Val Met Thr His Arg
850 855 860

Gln Lys Asp Thr Leu Ile Val Ser Ala Val Thr Pro Asp Leu Asn Met
865 870 875 880

Thr Arg Gln Lys Ala Ala Thr Pro Val Thr Ile Asn Val Thr Ile Asn
885 890 895

Gly Lys Trp Gln Ser Ala Asp Lys Asn Ser Glu Val Lys Tyr Gln Val
900 905 910

Ser Gly Asp Asn Thr Glu Leu Thr Phe Thr Ser Tyr Phe Gly Ile Pro
915 920 925

Gln Glu Ile Lys Leu Ser Pro Leu Pro
930 935

<210> 4

<211> 858

5 <212> PRT

<213> Artificial

<220>

10 <223> Polipéptido sintético, N(delta) 60 C(delta)80 ABCI (F[sub]85 - A[sub]942)

<400> 4

Phe Thr Leu His Lys Lys Leu Ile Val Pro Thr Asp Lys Glu Ala Ser
1 5 10 15

Lys Ala Trp Gly Arg Ser Ser Thr Pro Val Phe Ser Phe Trp Leu Tyr
20 25 30

Asn Glu Lys Pro Ile Asp Gly Tyr Leu Thr Ile Asp Phe Gly Glu Lys
35 40 45

Leu Ile Ser Thr Ser Glu Ala Gln Ala Gly Phe Lys Val Lys Leu Asp
50 55 60

Phe Thr Gly Trp Arg Thr Val Gly Val Ser Leu Asn Asn Asp Leu Glu
65 70 75 80

Asn Arg Glu Met Thr Leu Asn Ala Thr Asn Thr Ser Ser Asp Gly Thr
85 90 95

ES 2 638 819 T3

Gln Asp Ser Ile Gly Arg Ser Leu Gly Ala Lys Val Asp Ser Ile Arg
 100 105 110
 Phe Lys Ala Pro Ser Asn Val Ser Gln Gly Glu Ile Tyr Ile Asp Arg
 115 120 125
 Ile Met Phe Ser Val Asp Asp Ala Arg Tyr Gln Trp Ser Asp Tyr Gln
 130 135 140
 Val Lys Thr Arg Leu Ser Glu Pro Glu Ile Gln Phe His Asn Val Lys
 145 150 155 160
 Pro Gln Leu Pro Val Thr Pro Glu Asn Leu Ala Ala Ile Asp Leu Ile
 165 170 175
 Arg Gln Arg Leu Ile Asn Glu Phe Val Gly Gly Glu Lys Glu Thr Asn
 180 185 190
 Leu Ala Leu Glu Glu Asn Ile Ser Lys Leu Lys Ser Asp Phe Asp Ala
 195 200 205
 Leu Asn Thr His Thr Leu Ala Asn Gly Gly Thr Gln Gly Arg His Leu
 210 215 220
 Ile Thr Asp Lys Gln Ile Ile Ile Tyr Gln Pro Glu Asn Leu Asn Ser
 225 230 235 240
 Gln Asp Lys Gln Leu Phe Asp Asn Tyr Val Ile Leu Gly Asn Tyr Thr
 245 250 255
 Thr Leu Met Phe Asn Ile Ser Arg Ala Tyr Val Leu Glu Lys Asp Pro
 260 265 270
 Thr Gln Lys Ala Gln Leu Lys Gln Met Tyr Leu Leu Met Thr Lys His
 275 280 285
 Leu Leu Asp Gln Gly Phe Val Lys Gly Ser Ala Leu Val Thr Thr His
 290 295 300
 His Trp Gly Tyr Ser Ser Arg Trp Trp Tyr Ile Ser Thr Leu Leu Met
 305 310 315 320
 Ser Asp Ala Leu Lys Glu Ala Asn Leu Gln Thr Gln Val Tyr Asp Ser
 325 330 335
 Leu Leu Trp Tyr Ser Arg Glu Phe Lys Ser Ser Phe Asp Met Lys Val
 340 345 350
 Ser Ala Asp Ser Ser Asp Leu Asp Tyr Phe Asn Thr Leu Ser Arg Gln
 355 360 365

ES 2 638 819 T3

His Leu Ala Leu Leu Leu Leu Glu Pro Asp Asp Gln Lys Arg Ile Asn
 370 375 380
 Leu Val Asn Thr Phe Ser His Tyr Ile Thr Gly Ala Leu Thr Gln Val
 385 390 395 400
 Pro Pro Gly Gly Lys Asp Gly Leu Arg Pro Asp Gly Thr Ala Trp Arg
 405 410 415
 His Glu Gly Asn Tyr Pro Gly Tyr Ser Phe Pro Ala Phe Lys Asn Ala
 420 425 430
 Ser Gln Leu Ile Tyr Leu Leu Arg Asp Thr Pro Phe Ser Val Gly Glu
 435 440 445
 Ser Gly Trp Asn Asn Leu Lys Lys Ala Met Val Ser Ala Trp Ile Tyr
 450 455 460
 Ser Asn Pro Glu Val Gly Leu Pro Leu Ala Gly Arg His Pro Phe Asn
 465 470 475 480
 Ser Pro Ser Leu Lys Ser Val Ala Gln Gly Tyr Tyr Trp Leu Ala Met
 485 490 495
 Ser Ala Lys Ser Ser Pro Asp Lys Thr Leu Ala Ser Ile Tyr Leu Ala
 500 505 510
 Ile Ser Asp Lys Thr Gln Asn Glu Ser Thr Ala Ile Phe Gly Glu Thr
 515 520 525
 Ile Thr Pro Ala Ser Leu Pro Gln Gly Phe Tyr Ala Phe Asn Gly Gly
 530 535 540
 Ala Phe Gly Ile His Arg Trp Gln Asp Lys Met Val Thr Leu Lys Ala
 545 550 555 560
 Tyr Asn Thr Asn Val Trp Ser Ser Glu Ile Tyr Asn Lys Asp Asn Arg
 565 570 575
 Tyr Gly Arg Tyr Gln Ser His Gly Val Ala Gln Ile Val Ser Asn Gly
 580 585 590
 Ser Gln Leu Ser Gln Gly Tyr Gln Gln Glu Gly Trp Asp Trp Asn Arg
 595 600 605
 Met Glu Gly Ala Thr Thr Ile His Leu Pro Leu Lys Asp Leu Asp Ser
 610 615 620
 Pro Lys Pro His Thr Leu Met Gln Arg Gly Glu Arg Gly Phe Ser Gly
 625 630 635 640

ES 2 638 819 T3

Thr Ser Ser Leu Glu Gly Gln Tyr Gly Met Met Ala Phe Asn Leu Ile
645 650 655

Tyr Pro Ala Asn Leu Glu Arg Phe Asp Pro Asn Phe Thr Ala Lys Lys
660 665 670

Ser Val Leu Ala Ala Asp Asn His Leu Ile Phe Ile Gly Ser Asn Ile
675 680 685

Asn Ser Ser Asp Lys Asn Lys Asn Val Glu Thr Thr Leu Phe Gln His
690 695 700

Ala Ile Thr Pro Thr Leu Asn Thr Leu Trp Ile Asn Gly Gln Lys Ile
705 710 715 720

Glu Asn Met Pro Tyr Gln Thr Thr Leu Gln Gln Gly Asp Trp Leu Ile
725 730 735

Asp Ser Asn Gly Asn Gly Tyr Leu Ile Thr Gln Ala Glu Lys Val Asn
740 745 750

Val Ser Arg Gln His Gln Val Ser Ala Glu Asn Lys Asn Arg Gln Pro
755 760 765

Thr Glu Gly Asn Phe Ser Ser Ala Trp Ile Asp His Ser Thr Arg Pro
770 775 780

Lys Asp Ala Ser Tyr Glu Tyr Met Val Phe Leu Asp Ala Thr Pro Glu
785 790 795 800

Lys Met Gly Glu Met Ala Gln Lys Phe Arg Glu Asn Asn Gly Leu Tyr
805 810 815

Gln Val Leu Arg Lys Asp Lys Asp Val His Ile Ile Leu Asp Lys Leu
820 825 830

Ser Asn Val Thr Gly Tyr Ala Phe Tyr Gln Pro Ala Ser Ile Glu Asp
835 840 845

Lys Trp Ile Lys Lys Val Asn Lys Pro Ala
850 855

<210> 5

<211> 700

5 <212> PRT

<213> Pedobacter heparinus

<220>

10 <223> LOCUS (1HMW_A), Cadena A, Sitio activo de Condoritinasa AC Liasa

<400> 5

Met Lys Lys Leu Phe Val Thr Cys Ile Val Phe Phe Ser Ile Leu Ser
1 5 10 15

ES 2 638 819 T3

Pro Ala Leu ^{Leu 20} Ile Ala Gln Gln Thr ²⁵ Gly Thr Ala Glu ^{Leu 30} Ile Met
 Lys Arg Val ³⁵ Met Leu Asp Leu ^{Lys 40} Lys Pro Leu Arg ^{Asn 45} Met Asp Lys
 Val ^{Ala 50} Glu Lys Asn Leu ^{Asn 55} Thr Leu Gln Pro ^{Asp 60} Gly Ser Trp Lys
 Asp Val ⁶⁵ Pro Tyr Lys ^{Asp 70} Asp Ala Met Thr ^{Asn 75} Trp Leu Pro Asn ^{Asn 80}
 His Leu Leu Gln ⁸⁵ Leu Glu Thr Ile Ile ^{Gln 90} Ala Tyr Ile Glu ^{Lys 95} Asp
 Ser His Tyr ^{Tyr 100} Gly Asp Asp Lys ^{Val 105} Phe Asp Gln Ile ^{Ser 110} Lys Ala
 Phe Lys Tyr ¹¹⁵ Trp Tyr Asp Ser ^{Asp 120} Pro Lys Ser Arg ^{Asn 125} Trp Trp His
 Asn Glu ¹³⁰ Ile Ala Thr Pro ^{Gln 135} Ala Leu Gly Glu ^{Met 140} Leu Ile Leu Met
 Arg Tyr ¹⁴⁵ Gly Lys Lys ^{Pro 150} Leu Asp Glu Ala ^{Leu 155} Val His Lys Leu ^{Thr 160}
 Glu Arg Met Lys ^{Arg 165} Gly Glu Pro Glu ^{Lys 170} Lys Thr Gly Ala ^{Asn 175} Lys
 Thr Asp Ile ^{Ala 180} Leu His Tyr Phe ^{Tyr 185} Arg Ala Leu Leu ^{Thr 190} Ser Asp
 Glu Ala ^{Leu 195} Leu Ser Phe Ala ^{Val 200} Lys Glu Leu Phe ^{Tyr 205} Pro Val Gln
 Phe Val ²¹⁰ His Tyr Glu Glu ^{Gly 215} Leu Gln Tyr Asp ^{Tyr 220} Ser Tyr Leu Gln
 His Gly ²²⁵ Pro Gln Leu ^{Gln 230} Ile Ser Ser Tyr ^{Gly 235} Ala Val Phe Ile ^{Thr 240}
 Gly Val Leu Lys ^{Leu 245} Ala Asn Tyr Val ^{Arg 250} Asp Thr Pro Tyr ^{Ala 255} Leu
 Ser Thr Glu ^{Lys 260} Leu Ala Ile Phe ^{Ser 265} Lys Tyr Tyr Arg ^{Asp 270} Ser Tyr
 Leu Lys ^{Ala 275} Ile Arg Gly Ser ^{Tyr 280} Met Asp Phe Asn ^{Val 285} Glu Gly Arg

ES 2 638 819 T3

Gly Val Ser Arg Pro Asp Ile Leu Asn Lys Lys Ala Glu Lys Lys Arg
 290 295 300
 Leu Leu Val Ala Lys Met Ile Asp Leu Lys His Thr Glu Glu Trp Ala
 305 310 315 320
 Asp Ala Ile Ala Arg Thr Asp Ser Thr Val Ala Ala Gly Tyr Lys Ile
 325 330 335
 Glu Pro Tyr His His Gln Phe Trp Asn Gly Asp Tyr Val Gln His Leu
 340 345 350
 Arg Pro Ala Tyr Ser Phe Asn Val Arg Met Val Ser Lys Arg Thr Arg
 355 360 365
 Arg Ser Glu Ser Gly Asn Lys Glu Asn Leu Leu Gly Arg Tyr Leu Ser
 370 375 380
 Asp Gly Ala Thr Asn Ile Gln Leu Arg Gly Pro Glu Tyr Tyr Asn Ile
 385 390 395 400
 Met Pro Val Trp Glu Trp Asp Lys Ile Pro Gly Ile Thr Ser Arg Asp
 405 410 415
 Tyr Leu Thr Asp Arg Pro Leu Thr Lys Leu Trp Gly Glu Gln Gly Ser
 420 425 430
 Asn Asp Phe Ala Gly Gly Val Ser Asp Gly Val Tyr Gly Ala Ser Ala
 435 440 445
 Tyr Ala Leu Asp Tyr Asp Ser Leu Gln Ala Lys Lys Ala Trp Phe Phe
 450 455 460
 Phe Asp Lys Glu Ile Val Cys Leu Gly Ala Gly Ile Asn Ser Asn Ala
 465 470 475 480
 Pro Glu Asn Ile Thr Thr Thr Leu Asn Gln Ser Trp Leu Asn Gly Pro
 485 490 495
 Val Ile Ser Thr Ala Gly Lys Thr Gly Arg Gly Lys Ile Thr Thr Phe
 500 505 510
 Lys Ala Gln Gly Gln Phe Trp Leu Leu His Asp Ala Ile Gly Tyr Tyr
 515 520 525
 Phe Pro Glu Gly Ala Asn Leu Ser Leu Ser Thr Gln Ser Gln Lys Gly
 530 535 540
 Asn Trp Phe His Ile Asn Asn Ser His Ser Lys Asp Glu Val Ser Gly
 545 550 555 560
 Asp Val Phe Lys Leu Trp Ile Asn His Gly Ala Arg Pro Glu Asn Ala

ES 2 638 819 T3

565

570

575

Gln Tyr Ala Tyr Ile Val Leu Pro Gly Ile Asn Lys Pro Glu Glu Ile
580 585 590

Lys Lys Tyr Asn Gly Thr Ala Pro Lys Val Leu Ala Asn Thr Asn Gln
595 600 605

Leu Gln Ala Val Tyr His Gln Gln Leu Asp Met Val Gln Ala Ile Phe
610 615 620

Tyr Thr Ala Gly Lys Leu Ser Val Ala Gly Ile Glu Ile Glu Thr Asp
625 630 635 640

Lys Pro Cys Ala Val Leu Ile Lys His Ile Asn Gly Lys Gln Val Ile
645 650 655

Trp Ala Ala Asp Pro Leu Gln Lys Glu Lys Thr Ala Val Leu Ser Ile
660 665 670

Arg Asp Leu Lys Thr Gly Lys Thr Asn Arg Val Lys Ile Asp Phe Pro
675 680 685

Gln Gln Glu Phe Ala Gly Ala Thr Val Glu Leu Lys
690 695 700

<210> 6

<211> 478

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético C(delta)200 condroitinasa AC (Q[sub]23 - T[sub]500)

<400> 6

Gln Gln Thr Gly Thr Ala Glu Leu Ile Met Lys Arg Val Met Leu Asp
1 5 10 15

Leu Lys Lys Pro Leu Arg Asn Met Asp Lys Val Ala Glu Lys Asn Leu
20 25 30

Asn Thr Leu Gln Pro Asp Gly Ser Trp Lys Asp Val Pro Tyr Lys Asp
35 40 45

Asp Ala Met Thr Asn Trp Leu Pro Asn Asn His Leu Leu Gln Leu Glu
50 55 60

Thr Ile Ile Gln Ala Tyr Ile Glu Lys Asp Ser His Tyr Tyr Gly Asp
65 70 75 80

Asp Lys Val Phe Asp Gln Ile Ser Lys Ala Phe Lys Tyr Trp Tyr Asp
85 90 95

ES 2 638 819 T3

Ser Asp Pro Lys Ser Arg Asn Trp Trp His Asn Glu Ile Ala Thr Pro
 100 105 110
 Gln Ala Leu Gly Glu Met Leu Ile Leu Met Arg Tyr Gly Lys Lys Pro
 115 120 125
 Leu Asp Glu Ala Leu Val His Lys Leu Thr Glu Arg Met Lys Arg Gly
 130 135 140
 Glu Pro Glu Lys Lys Thr Gly Ala Asn Lys Thr Asp Ile Ala Leu His
 145 150 155 160
 Tyr Phe Tyr Arg Ala Leu Leu Thr Ser Asp Glu Ala Leu Leu Ser Phe
 165 170 175
 Ala Val Lys Glu Leu Phe Tyr Pro Val Gln Phe Val His Tyr Glu Glu
 180 185 190
 Gly Leu Gln Tyr Asp Tyr Ser Tyr Leu Gln His Gly Pro Gln Leu Gln
 195 200 205
 Ile Ser Ser Tyr Gly Ala Val Phe Ile Thr Gly Val Leu Lys Leu Ala
 210 215 220
 Asn Tyr Val Arg Asp Thr Pro Tyr Ala Leu Ser Thr Glu Lys Leu Ala
 225 230 235 240
 Ile Phe Ser Lys Tyr Tyr Arg Asp Ser Tyr Leu Lys Ala Ile Arg Gly
 245 250 255
 Ser Tyr Met Asp Phe Asn Val Glu Gly Arg Gly Val Ser Arg Pro Asp
 260 265 270
 Ile Leu Asn Lys Lys Ala Glu Lys Lys Arg Leu Leu Val Ala Lys Met
 275 280 285
 Ile Asp Leu Lys His Thr Glu Glu Trp Ala Asp Ala Ile Ala Arg Thr
 290 295 300
 Asp Ser Thr Val Ala Ala Gly Tyr Lys Ile Glu Pro Tyr His His Gln
 305 310 315 320
 Phe Trp Asn Gly Asp Tyr Val Gln His Leu Arg Pro Ala Tyr Ser Phe
 325 330 335
 Asn Val Arg Met Val Ser Lys Arg Thr Arg Arg Ser Glu Ser Gly Asn
 340 345 350
 Lys Glu Asn Leu Leu Gly Arg Tyr Leu Ser Asp Gly Ala Thr Asn Ile
 355 360 365

ES 2 638 819 T3

Gln Leu Arg Gly Pro Glu Tyr Tyr Asn Ile Met Pro Val Trp Glu Trp
370 375 380

Asp Lys Ile Pro Gly Ile Thr Ser Arg Asp Tyr Leu Thr Asp Arg Pro
385 390 395 400

Leu Thr Lys Leu Trp Gly Glu Gln Gly Ser Asn Asp Phe Ala Gly Gly
405 410 415

Val Ser Asp Gly Val Tyr Gly Ala Ser Ala Tyr Ala Leu Asp Tyr Asp
420 425 430

Ser Leu Gln Ala Lys Lys Ala Trp Phe Phe Phe Asp Lys Glu Ile Val
435 440 445

Cys Leu Gly Ala Gly Ile Asn Ser Asn Ala Pro Glu Asn Ile Thr Thr
450 455 460

Thr Leu Asn Gln Ser Trp Leu Asn Gly Pro Val Ile Ser Thr
465 470 475

<210> 7

<211> 458

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético C(delta)220 condroitinasa AC (Q[sub]23 - A[sub]480)

<400> 7

Gln Gln Thr Gly Thr Ala Glu Leu Ile Met Lys Arg Val Met Leu Asp
1 5 10 15

Leu Lys Lys Pro Leu Arg Asn Met Asp Lys Val Ala Glu Lys Asn Leu
20 25 30

Asn Thr Leu Gln Pro Asp Gly Ser Trp Lys Asp Val Pro Tyr Lys Asp
35 40 45

Asp Ala Met Thr Asn Trp Leu Pro Asn Asn His Leu Leu Gln Leu Glu
50 55 60

Thr Ile Ile Gln Ala Tyr Ile Glu Lys Asp Ser His Tyr Tyr Gly Asp
65 70 75 80

Asp Lys Val Phe Asp Gln Ile Ser Lys Ala Phe Lys Tyr Trp Tyr Asp
85 90 95

Ser Asp Pro Lys Ser Arg Asn Trp Trp His Asn Glu Ile Ala Thr Pro
100 105 110

Gln Ala Leu Gly Glu Met Leu Ile Leu Met Arg Tyr Gly Lys Lys Pro
115 120 125

ES 2 638 819 T3

Leu Asp Glu Ala Leu Val His Lys Leu Thr Glu Arg Met Lys Arg Gly
 130 135 140
 Glu Pro Glu Lys Lys Thr Gly Ala Asn Lys Thr Asp Ile Ala Leu His
 145 150 155 160
 Tyr Phe Tyr Arg Ala Leu Leu Thr Ser Asp Glu Ala Leu Leu Ser Phe
 165 170 175
 Ala Val Lys Glu Leu Phe Tyr Pro Val Gln Phe Val His Tyr Glu Glu
 180 185 190
 Gly Leu Gln Tyr Asp Tyr Ser Tyr Leu Gln His Gly Pro Gln Leu Gln
 195 200 205
 Ile Ser Ser Tyr Gly Ala Val Phe Ile Thr Gly Val Leu Lys Leu Ala
 210 215 220
 Asn Tyr Val Arg Asp Thr Pro Tyr Ala Leu Ser Thr Glu Lys Leu Ala
 225 230 235 240
 Ile Phe Ser Lys Tyr Tyr Arg Asp Ser Tyr Leu Lys Ala Ile Arg Gly
 245 250 255
 Ser Tyr Met Asp Phe Asn Val Glu Gly Arg Gly Val Ser Arg Pro Asp
 260 265 270
 Ile Leu Asn Lys Lys Ala Glu Lys Lys Arg Leu Leu Val Ala Lys Met
 275 280 285
 Ile Asp Leu Lys His Thr Glu Glu Trp Ala Asp Ala Ile Ala Arg Thr
 290 295 300
 Asp Ser Thr Val Ala Ala Gly Tyr Lys Ile Glu Pro Tyr His His Gln
 305 310 315 320
 Phe Trp Asn Gly Asp Tyr Val Gln His Leu Arg Pro Ala Tyr Ser Phe
 325 330 335
 Asn Val Arg Met Val Ser Lys Arg Thr Arg Arg Ser Glu Ser Gly Asn
 340 345 350
 Lys Glu Asn Leu Leu Gly Arg Tyr Leu Ser Asp Gly Ala Thr Asn Ile
 355 360 365
 Gln Leu Arg Gly Pro Glu Tyr Tyr Asn Ile Met Pro Val Trp Glu Trp
 370 375 380
 Asp Lys Ile Pro Gly Ile Thr Ser Arg Asp Tyr Leu Thr Asp Arg Pro
 385 390 395 400

ES 2 638 819 T3

Leu Thr Lys Leu Trp Gly Glu Gln Gly Ser Asn Asp Phe Ala Gly Gly
405 410 415

Val Ser Asp Gly Val Tyr Gly Ala Ser Ala Tyr Ala Leu Asp Tyr Asp
420 425 430

Ser Leu Gln Ala Lys Lys Ala Trp Phe Phe Phe Asp Lys Glu Ile Val
435 440 445

Cys Leu Gly Ala Gly Ile Asn Ser Asn Ala
450 455

<210> 8

<211> 458

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético, N(delta)20 C(delta)200 condroitinasa AC (L[sub]43 -T[sub]500)

<400> 8

Leu Arg Asn Met Asp Lys Val Ala Glu Lys Asn Leu Asn Thr Leu Gln
1 5 10 15

Pro Asp Gly Ser Trp Lys Asp Val Pro Tyr Lys Asp Asp Ala Met Thr
20 25 30

Asn Trp Leu Pro Asn Asn His Leu Leu Gln Leu Glu Thr Ile Ile Gln
35 40 45

Ala Tyr Ile Glu Lys Asp Ser His Tyr Tyr Gly Asp Asp Lys Val Phe
50 55 60

Asp Gln Ile Ser Lys Ala Phe Lys Tyr Trp Tyr Asp Ser Asp Pro Lys
65 70 75 80

Ser Arg Asn Trp Trp His Asn Glu Ile Ala Thr Pro Gln Ala Leu Gly
85 90 95

Glu Met Leu Ile Leu Met Arg Tyr Gly Lys Lys Pro Leu Asp Glu Ala
100 105 110

Leu Val His Lys Leu Thr Glu Arg Met Lys Arg Gly Glu Pro Glu Lys
115 120 125

Lys Thr Gly Ala Asn Lys Thr Asp Ile Ala Leu His Tyr Phe Tyr Arg
130 135 140

Ala Leu Leu Thr Ser Asp Glu Ala Leu Leu Ser Phe Ala Val Lys Glu
145 150 155 160

Leu Phe Tyr Pro Val Gln Phe Val His Tyr Glu Glu Gly Leu Gln Tyr

ES 2 638 819 T3

165 170 175
 Asp Tyr Ser Tyr₁₈₀ Leu Gln His Gly₁₈₅ Pro Gln Leu Gln Ile Ser₁₉₀ Ser Tyr
 Gly Ala Val₁₉₅ Phe Ile Thr Gly₂₀₀ Val Leu Lys Leu Ala Asn₂₀₅ Tyr Val Arg
 Asp Thr₂₁₀ Pro Tyr Ala Leu Ser₂₁₅ Thr Glu Lys Leu Ala₂₂₀ Ile Phe Ser Lys
 Tyr Tyr Arg Asp Ser Tyr₂₃₀ Leu Lys Ala Ile Arg₂₃₅ Gly Ser Tyr Met Asp₂₄₀
 Phe Asn Val Glu₂₄₅ Gly Arg Gly Val Ser Arg₂₅₀ Pro Asp Ile Leu Asn₂₅₅ Lys
 Lys Ala Glu Lys₂₆₀ Lys Arg Leu Leu Val₂₆₅ Ala Lys Met Ile Asp₂₇₀ Leu Lys
 His Thr Glu₂₇₅ Glu Trp Ala Asp Ala₂₈₀ Ile Ala Arg Thr Asp₂₈₅ Ser Thr Val
 Ala Ala₂₉₀ Gly Tyr Lys Ile Glu₂₉₅ Pro Tyr His His Gln₃₀₀ Phe Trp Asn Gly
 Asp Tyr Val Gln His Leu Arg Pro Ala Tyr Ser₃₁₅ Phe Asn Val Arg Met₃₂₀
 Val Ser Lys Arg Thr₃₂₅ Arg Arg Ser Glu Ser₃₃₀ Gly Asn Lys Glu Asn₃₃₅ Leu
 Leu Gly Arg Tyr₃₄₀ Leu Ser Asp Gly Ala₃₄₅ Thr Asn Ile Gln Leu₃₅₀ Arg Gly
 Pro Glu Tyr₃₅₅ Tyr Asn Ile Met Pro Val Trp Glu Trp Asp₃₆₅ Lys Ile Pro
 Gly Ile Thr Ser Arg Asp Tyr₃₇₅ Leu Thr Asp Arg Pro₃₈₀ Leu Thr Lys Leu
 Trp Gly Glu Gln Gly Ser₃₉₀ Asn Asp Phe Ala Gly₃₉₅ Gly Val Ser Asp Gly₄₀₀
 Val Tyr Gly Ala Ser₄₀₅ Ala Tyr Ala Leu Asp₄₁₀ Tyr Asp Ser Leu Gln Ala₄₁₅
 Lys Lys Ala Trp₄₂₀ Phe Phe Phe Asp Lys₄₂₅ Glu Ile Val Cys Leu Gly Ala₄₃₀
 Gly Ile Asn Ser Asn Ala Pro Glu₄₄₀ Asn Ile Thr Thr Thr₄₄₅ Leu Asn Gln
 Ser Trp Leu Asn Gly Pro Val Ile Ser Thr
 450 455

<210> 9
 <211> 427
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>

10 <223> Polipéptido sintético, N(delta)50 C(delta)200 de condroitinasa AC (T[sub]74 -T[sub]500)

ES 2 638 819 T3

<400> 9

Thr Asn Trp Leu Pro Asn Asn His Leu Leu Gln Leu Glu Thr Ile Ile
1 5 10 15

Gln Ala Tyr Ile Glu Lys Asp Ser His Tyr Tyr Gly Asp Asp Lys Val
20 25 30

Phe Asp Gln Ile Ser Lys Ala Phe Lys Tyr Trp Tyr Asp Ser Asp Pro
35 40 45

Lys Ser Arg Asn Trp Trp His Asn Glu Ile Ala Thr Pro Gln Ala Leu
50 55 60

Gly Glu Met Leu Ile Leu Met Arg Tyr Gly Lys Lys Pro Leu Asp Glu
65 70 75 80

Ala Leu Val His Lys Leu Thr Glu Arg Met Lys Arg Gly Glu Pro Glu
85 90 95

Lys Lys Thr Gly Ala Asn Lys Thr Asp Ile Ala Leu His Tyr Phe Tyr
100 105 110

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

Glu Leu Phe Tyr Pro Val Gln Phe Val His Tyr Glu Glu Gly Leu Gln
130 135 140

Tyr Asp Tyr Ser Tyr Leu Gln His Gly Pro Gln Leu Gln Ile Ser Ser
145 150 155 160

Tyr Gly Ala Val Phe Ile Thr Gly Val Leu Lys Leu Ala Asn Tyr Val
165 170 175

Arg Asp Thr Pro Tyr Ala Leu Ser Thr Glu Lys Leu Ala Ile Phe Ser
180 185 190

Lys Tyr Tyr Arg Asp Ser Tyr Leu Lys Ala Ile Arg Gly Ser Tyr Met
195 200 205

ES 2 638 819 T3

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

<210> 10

<211> 378

5 <212> PRT

<213> Artificial

<220>

10 <223> Polipéptido sintético, N(delta)100 C(delta)200 de condroitinasa AC (S[sub]123 - T[sub] 500)

<400> 10

Ser Arg Asn Trp Trp His Asn Glu Ile Ala Thr Pro Gln Ala Leu Gly
 1 5 10 15

ES 2 638 819 T3

Glu Met Leu Ile Leu Met Arg Tyr Gly Lys Lys Pro Leu Asp Glu Ala
 20 25 30
 Leu Val His Lys Leu Thr Glu Arg Met Lys Arg Gly Glu Pro Glu Lys
 35 40 45
 Lys Thr Gly Ala Asn Lys Thr Asp Ile Ala Leu His Tyr Phe Tyr Arg
 50 55 60
 Ala Leu Leu Thr Ser Asp Glu Ala Leu Leu Ser Phe Ala Val Lys Glu
 65 70 75 80
 Leu Phe Tyr Pro Val Gln Phe Val His Tyr Glu Glu Gly Leu Gln Tyr
 85 90 95
 Asp Tyr Ser Tyr Leu Gln His Gly Pro Gln Leu Gln Ile Ser Ser Tyr
 100 105 110
 Gly Ala Val Phe Ile Thr Gly Val Leu Lys Leu Ala Asn Tyr Val Arg
 115 120 125
 Asp Thr Pro Tyr Ala Leu Ser Thr Glu Lys Leu Ala Ile Phe Ser Lys
 130 135 140
 Tyr Tyr Arg Asp Ser Tyr Leu Lys Ala Ile Arg Gly Ser Tyr Met Asp
 145 150 155 160
 Phe Asn Val Glu Gly Arg Gly Val Ser Arg Pro Asp Ile Leu Asn Lys
 165 170 175
 Lys Ala Glu Lys Lys Arg Leu Leu Val Ala Lys Met Ile Asp Leu Lys
 180 185 190
 His Thr Glu Glu Trp Ala Asp Ala Ile Ala Arg Thr Asp Ser Thr Val
 195 200 205
 Ala Ala Gly Tyr Lys Ile Glu Pro Tyr His His Gln Phe Trp Asn Gly
 210 215 220
 Asp Tyr Val Gln His Leu Arg Pro Ala Tyr Ser Phe Asn Val Arg Met
 225 230 235 240
 Val Ser Lys Arg Thr Arg Arg Ser Glu Ser Gly Asn Lys Glu Asn Leu
 245 250 255
 Leu Gly Arg Tyr Leu Ser Asp Gly Ala Thr Asn Ile Gln Leu Arg Gly
 260 265 270
 Pro Glu Tyr Tyr Asn Ile Met Pro Val Trp Glu Trp Asp Lys Ile Pro
 275 280 285

ES 2 638 819 T3

Gly Ile Thr Ser Arg Asp Tyr Leu Thr Asp Arg Pro Leu Thr Lys Leu
290 295 300

Trp Gly Glu Gln Gly Ser Asn Asp Phe Ala Gly Gly Val Ser Asp Gly
305 310 315 320

Val Tyr Gly Ala Ser Ala Tyr Ala Leu Asp Tyr Asp Ser Leu Gln Ala
325 330 335

Lys Lys Ala Trp Phe Phe Phe Asp Lys Glu Ile Val Cys Leu Gly Ala
340 345 350

Gly Ile Asn Ser Asn Ala Pro Glu Asn Ile Thr Thr Thr Leu Asn Gln
355 360 365

Ser Trp Leu Asn Gly Pro Val Ile Ser Thr
370 375

<210> 11

<211> 353

5 <212> PRT

<213> Artificial

<220>

10 <223> Polipéptido sintético, N(delta)50 C(delta)275 de condroitinasa AC (T[sub]74 - L[sub]426)

<400> 11

Thr Asn Trp Leu Pro Asn Asn His Leu Leu Gln Leu Glu Thr Ile Ile
1 5 10 15

Gln Ala Tyr Ile Glu Lys Asp Ser His Tyr Tyr Gly Asp Asp Lys Val
20 25 30

Phe Asp Gln Ile Ser Lys Ala Phe Lys Tyr Trp Tyr Asp Ser Asp Pro
35 40 45

Lys Ser Arg Asn Trp Trp His Asn Glu Ile Ala Thr Pro Gln Ala Leu
50 55 60

Gly Glu Met Leu Ile Leu Met Arg Tyr Gly Lys Lys Pro Leu Asp Glu
65 70 75 80

Ala Leu Val His Lys Leu Thr Glu Arg Met Lys Arg Gly Glu Pro Glu
85 90 95

Lys Lys Thr Gly Ala Asn Lys Thr Asp Ile Ala Leu His Tyr Phe Tyr
100 105 110

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

Glu Leu Phe Tyr Pro Val Gln Phe Val His Tyr Glu Glu Gly Leu Gln

ES 2 638 819 T3

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

Leu

<210> 12

<211> 506

5 <212> PRT

<213> Pedobacter heparinus

<220>

10 <223> LOCUS (Q46079), precursor de Condroitinasa B (Condroitinasa B liasa) (condroitin sulfato B liasa)

<400> 12

ES 2 638 819 T3

Met Lys Met Leu Asn Lys Leu Ala Gly Tyr Leu Leu Pro Ile Met Val
 1 5 10 15
 Leu Leu Asn Val Ala Pro Cys Leu Gly Gln Val Val Ala Ser Asn Glu
 20 25 30
 Thr Leu Tyr Gln Val Val Lys Glu Val Lys Pro Gly Gly Leu Val Gln
 35 40 45
 Ile Ala Asp Gly Thr Tyr Lys Asp Val Gln Leu Ile Val Ser Asn Ser
 50 55 60
 Gly Lys Ser Gly Leu Pro Ile Thr Ile Lys Ala Leu Asn Pro Gly Lys
 65 70 75 80
 Val Phe Phe Thr Gly Asp Ala Lys Val Glu Leu Arg Gly Glu His Leu
 85 90 95
 Ile Leu Glu Gly Ile Trp Phe Lys Asp Gly Asn Arg Ala Ile Gln Ala
 100 105 110
 Trp Lys Ser His Gly Pro Gly Leu Val Ala Ile Tyr Gly Ser Tyr Asn
 115 120 125
 Arg Ile Thr Ala Cys Val Phe Asp Cys Phe Asp Glu Ala Asn Ser Ala
 130 135 140
 Tyr Ile Thr Thr Ser Leu Thr Glu Asp Gly Lys Val Pro Gln His Cys
 145 150 155 160
 Arg Ile Asp His Cys Ser Phe Thr Asp Lys Ile Thr Phe Asp Gln Val
 165 170 175
 Ile Asn Leu Asn Asn Thr Ala Arg Ala Ile Lys Asp Gly Ser Val Gly
 180 185 190
 Gly Pro Gly Met Tyr His Arg Val Asp His Cys Phe Phe Ser Asn Pro
 195 200 205
 Gln Lys Pro Gly Asn Ala Gly Gly Gly Ile Arg Ile Gly Tyr Tyr Arg
 210 215 220
 Asn Asp Ile Gly Arg Cys Leu Val Asp Ser Asn Leu Phe Met Arg Gln
 225 230 235 240
 Asp Ser Glu Ala Glu Ile Ile Thr Ser Lys Ser Gln Glu Asn Val Tyr
 245 250 255
 Tyr Gly Asn Thr Tyr Leu Asn Cys Gln Gly Thr Met Asn Phe Arg His
 260 265 270
 Gly Asp His Gln Val Ala Ile Asn Asn Phe Tyr Ile Gly Asn Asp Gln

ES 2 638 819 T3

275 280 285
 Arg Phe Gly Tyr Gly Gly Met Phe Val Trp Gly Ser Arg His Val Ile
 290 295 300
 Ala Cys Asn Tyr Phe Glu Leu Ser Glu Thr Ile Lys Ser Arg Gly Asn
 305 310 315 320
 Ala Ala Leu Tyr Leu Asn Pro Gly Ala Met Ala Ser Glu His Ala Leu
 325 330 335
 Ala Phe Asp Met Leu Ile Ala Asn Asn Ala Phe Ile Asn Val Asn Gly
 340 345 350
 Tyr Ala Ile His Phe Asn Pro Leu Asp Glu Arg Arg Lys Glu Tyr Cys
 355 360 365
 Ala Ala Asn Arg Leu Lys Phe Glu Thr Pro His Gln Leu Met Leu Lys
 370 375 380
 Gly Asn Leu Phe Phe Lys Asp Lys Pro Tyr Val Tyr Pro Phe Phe Lys
 385 390 395 400
 Asp Asp Tyr Phe Ile Ala Gly Lys Asn Ser Trp Thr Gly Asn Val Ala
 405 410 415
 Leu Gly Val Glu Lys Gly Ile Pro Val Asn Ile Ser Ala Asn Arg Ser
 420 425 430
 Ala Tyr Lys Pro Val Lys Ile Lys Asp Ile Gln Pro Ile Glu Gly Ile
 435 440 445
 Ala Leu Asp Leu Asn Ala Leu Ile Ser Lys Gly Ile Thr Gly Lys Pro
 450 455 460
 Leu Ser Trp Asp Glu Val Arg Pro Tyr Trp Leu Lys Glu Met Pro Gly
 465 470 475 480
 Thr Tyr Ala Leu Thr Ala Arg Leu Ser Ala Asp Arg Ala Ala Lys Phe
 485 490 495
 Lys Ala Val Ile Lys Arg Asn Lys Glu His
 500 505

<210> 13

<211> 401

5 <212> PRT

<213> Artificial

<220>

10 <223> Polipéptido sintético, N(delta)80 condroitinasa B (G[sub]106 - H[sub]506)

<400> 13

ES 2 638 819 T3

Gly Asn Arg Ala Ile Gln Ala Trp Lys Ser His Gly Pro Gly Leu Val
 1 5 10 15
 Ala Ile Tyr Gly Ser Tyr Asn Arg Ile Thr Ala Cys Val Phe Asp Cys
 20 25 30
 Phe Asp Glu Ala Asn Ser Ala Tyr Ile Thr Thr Ser Leu Thr Glu Asp
 35 40 45
 Gly Lys Val Pro Gln His Cys Arg Ile Asp His Cys Ser Phe Thr Asp
 50 55 60
 Lys Ile Thr Phe Asp Gln Val Ile Asn Leu Asn Asn Thr Ala Arg Ala
 65 70 75 80
 Ile Lys Asp Gly Ser Val Gly Gly Pro Gly Met Tyr His Arg Val Asp
 85 90 95
 His Cys Phe Phe Ser Asn Pro Gln Lys Pro Gly Asn Ala Gly Gly Gly
 100 105 110
 Ile Arg Ile Gly Tyr Tyr Arg Asn Asp Ile Gly Arg Cys Leu Val Asp
 115 120 125
 Ser Asn Leu Phe Met Arg Gln Asp Ser Glu Ala Glu Ile Ile Thr Ser
 130 135 140
 Lys Ser Gln Glu Asn Val Tyr Tyr Gly Asn Thr Tyr Leu Asn Cys Gln
 145 150 155 160
 Gly Thr Met Asn Phe Arg His Gly Asp His Gln Val Ala Ile Asn Asn
 165 170 175
 Phe Tyr Ile Gly Asn Asp Gln Arg Phe Gly Tyr Gly Gly Met Phe Val
 180 185 190
 Trp Gly Ser Arg His Val Ile Ala Cys Asn Tyr Phe Glu Leu Ser Glu
 195 200 205
 Thr Ile Lys Ser Arg Gly Asn Ala Ala Leu Tyr Leu Asn Pro Gly Ala
 210 215 220
 Met Ala Ser Glu His Ala Leu Ala Phe Asp Met Leu Ile Ala Asn Asn
 225 230 235 240
 Ala Phe Ile Asn Val Asn Gly Tyr Ala Ile His Phe Asn Pro Leu Asp
 245 250 255
 Glu Arg Arg Lys Glu Tyr Cys Ala Ala Asn Arg Leu Lys Phe Glu Thr
 260 265 270

ES 2 638 819 T3

Pro His Gln Leu Met Leu Lys Gly Asn Leu Phe Phe Lys Asp Lys Pro
275 280 285

Tyr Val Tyr Pro Phe Phe Lys Asp Asp Tyr Phe Ile Ala Gly Lys Asn
290 295 300

Ser Trp Thr Gly Asn Val Ala Leu Gly Val Glu Lys Gly Ile Pro Val
305 310 315 320

Asn Ile Ser Ala Asn Arg Ser Ala Tyr Lys Pro Val Lys Ile Lys Asp
325 330 335

Ile Gln Pro Ile Glu Gly Ile Ala Leu Asp Leu Asn Ala Leu Ile Ser
340 345 350

Lys Gly Ile Thr Gly Lys Pro Leu Ser Trp Asp Glu Val Arg Pro Tyr
355 360 365

Trp Leu Lys Glu Met Pro Gly Thr Tyr Ala Leu Thr Ala Arg Leu Ser
370 375 380

Ala Asp Arg Ala Ala Lys Phe Lys Ala Val Ile Lys Arg Asn Lys Glu
385 390 395 400

His

<210> 14

<211> 361

5 <212> PRT

<213> Artificial

<220>

10 <223> Polipéptido sintético, N(delta)120 condroitinasa B (I[_{sub}]146 - H[_{sub}]506)

<400> 14

Ile Thr Thr Ser Leu Thr Glu Asp Gly Lys Val Pro Gln His Cys Arg
1 5 10 15

Ile Asp His Cys Ser Phe Thr Asp Lys Ile Thr Phe Asp Gln Val Ile
20 25 30

Asn Leu Asn Asn Thr Ala Arg Ala Ile Lys Asp Gly Ser Val Gly Gly
35 40 45

Pro Gly Met Tyr His Arg Val Asp His Cys Phe Phe Ser Asn Pro Gln
50 55 60

Lys Pro Gly Asn Ala Gly Gly Gly Ile Arg Ile Gly Tyr Tyr Arg Asn
65 70 75 80

Asp Ile Gly Arg Cys Leu Val Asp Ser Asn Leu Phe Met Arg Gln Asp
85 90 95

ES 2 638 819 T3

Ser Glu Ala Glu Ile Ile Thr Ser Lys Ser Gln Glu Asn Val Tyr Tyr
100 105 110

Gly Asn Thr Tyr Leu Asn Cys Gln Gly Thr Met Asn Phe Arg His Gly
115 120 125

Asp His Gln Val Ala Ile Asn Asn Phe Tyr Ile Gly Asn Asp Gln Arg
130 135 140

Phe Gly Tyr Gly Gly Met Phe Val Trp Gly Ser Arg His Val Ile Ala
145 150 155 160

Cys Asn Tyr Phe Glu Leu Ser Glu Thr Ile Lys Ser Arg Gly Asn Ala
165 170 175

Ala Leu Tyr Leu Asn Pro Gly Ala Met Ala Ser Glu His Ala Leu Ala
180 185 190

Phe Asp Met Leu Ile Ala Asn Asn Ala Phe Ile Asn Val Asn Gly Tyr
195 200 205

Ala Ile His Phe Asn Pro Leu Asp Glu Arg Arg Lys Glu Tyr Cys Ala
210 215 220

Ala Asn Arg Leu Lys Phe Glu Thr Pro His Gln Leu Met Leu Lys Gly
225 230 235 240

Asn Leu Phe Phe Lys Asp Lys Pro Tyr Val Tyr Pro Phe Phe Lys Asp
245 250 255

Asp Tyr Phe Ile Ala Gly Lys Asn Ser Trp Thr Gly Asn Val Ala Leu
260 265 270

Gly Val Glu Lys Gly Ile Pro Val Asn Ile Ser Ala Asn Arg Ser Ala
275 280 285

Tyr Lys Pro Val Lys Ile Lys Asp Ile Gln Pro Ile Glu Gly Ile Ala
290 295 300

Leu Asp Leu Asn Ala Leu Ile Ser Lys Gly Ile Thr Gly Lys Pro Leu
305 310 315 320

Ser Trp Asp Glu Val Arg Pro Tyr Trp Leu Lys Glu Met Pro Gly Thr
325 330 335

Tyr Ala Leu Thr Ala Arg Leu Ser Ala Asp Arg Ala Ala Lys Phe Lys
340 345 350

Ala Val Ile Lys Arg Asn Lys Glu His
355 360

<210> 15

<211> 463

5 <212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Polipeptido sintético, C(delta)19 condroitinasa B (Q[sub]26 - L[sub]488)

10

<400> 15

ES 2 638 819 T3

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

ES 2 638 819 T3

Gly Thr Met Asn Phe Arg His Gly Asp His Gln Val Ala Ile Asn Asn
245 250 255

Phe Tyr Ile Gly Asn Asp Gln Arg Phe Gly Tyr Gly Gly Met Phe Val
260 265 270

Trp Gly Ser Arg His Val Ile Ala Cys Asn Tyr Phe Glu Leu Ser Glu
275 280 285

Thr Ile Lys Ser Arg Gly Asn Ala Ala Leu Tyr Leu Asn Pro Gly Ala
290 295 300

Met Ala Ser Glu His Ala Leu Ala Phe Asp Met Leu Ile Ala Asn Asn
305 310 315 320

Ala Phe Ile Asn Val Asn Gly Tyr Ala Ile His Phe Asn Pro Leu Asp
325 330 335

Glu Arg Arg Lys Glu Tyr Cys Ala Ala Asn Arg Leu Lys Phe Glu Thr
340 345 350

Pro His Gln Leu Met Leu Lys Gly Asn Leu Phe Phe Lys Asp Lys Pro
355 360 365

Tyr Val Tyr Pro Phe Phe Lys Asp Asp Tyr Phe Ile Ala Gly Lys Asn
370 375 380

Ser Trp Thr Gly Asn Val Ala Leu Gly Val Glu Lys Gly Ile Pro Val
385 390 395 400

Asn Ile Ser Ala Asn Arg Ser Ala Tyr Lys Pro Val Lys Ile Lys Asp
405 410 415

Ile Gln Pro Ile Glu Gly Ile Ala Leu Asp Leu Asn Ala Leu Ile Ser
420 425 430

Lys Gly Ile Thr Gly Lys Pro Leu Ser Trp Asp Glu Val Arg Pro Tyr
435 440 445

Trp Leu Lys Glu Met Pro Gly Thr Tyr Ala Leu Thr Ala Arg Leu
450 455 460

<210> 16

<211> 365

5 <212> PRT

<213> Artificial

<220>

10 <223> Polipéptido sintético, C(delta)120 condroitinasa B (Q[sub]26 - K[sub]390)

<400> 16

ES 2 638 819 T3

Gln Val Val Ala Ser Asn Glu Thr Leu Tyr Gln Val Val Lys Glu Val
 1 5 10 15
 Lys Pro Gly Gly Leu Val Gln Ile Ala Asp Gly Thr Tyr Lys Asp Val
 20 25 30
 Gln Leu Ile Val Ser Asn Ser Gly Lys Ser Gly Leu Pro Ile Thr Ile
 35 40 45
 Lys Ala Leu Asn Pro Gly Lys Val Phe Phe Thr Gly Asp Ala Lys Val
 50 55 60
 Glu Leu Arg Gly Glu His Leu Ile Leu Glu Gly Ile Trp Phe Lys Asp
 65 70 75 80
 Gly Asn Arg Ala Ile Gln Ala Trp Lys Ser His Gly Pro Gly Leu Val
 85 90 95
 Ala Ile Tyr Gly Ser Tyr Asn Arg Ile Thr Ala Cys Val Phe Asp Cys
 100 105 110
 Phe Asp Glu Ala Asn Ser Ala Tyr Ile Thr Thr Ser Leu Thr Glu Asp
 115 120 125
 Gly Lys Val Pro Gln His Cys Arg Ile Asp His Cys Ser Phe Thr Asp
 130 135 140
 Lys Ile Thr Phe Asp Gln Val Ile Asn Leu Asn Asn Thr Ala Arg Ala
 145 150 155 160
 Ile Lys Asp Gly Ser Val Gly Gly Pro Gly Met Tyr His Arg Val Asp
 165 170 175
 His Cys Phe Phe Ser Asn Pro Gln Lys Pro Gly Asn Ala Gly Gly Gly
 180 185 190
 Ile Arg Ile Gly Tyr Tyr Arg Asn Asp Ile Gly Arg Cys Leu Val Asp
 195 200 205
 Ser Asn Leu Phe Met Arg Gln Asp Ser Glu Ala Glu Ile Ile Thr Ser
 210 215 220
 Lys Ser Gln Glu Asn Val Tyr Tyr Gly Asn Thr Tyr Leu Asn Cys Gln
 225 230 235 240
 Gly Thr Met Asn Phe Arg His Gly Asp His Gln Val Ala Ile Asn Asn
 245 250 255
 Phe Tyr Ile Gly Asn Asp Gln Arg Phe Gly Tyr Gly Gly Met Phe Val
 260 265 270
 Trp Gly Ser Arg His Val Ile Ala Cys Asn Tyr Phe Glu Leu Ser Glu

ES 2 638 819 T3

275 280 285
 Thr Ile Lys Ser Arg Gly Asn Ala Ala Leu Tyr Leu Asn Pro Gly Ala
 290 295 300
 Met Ala Ser Glu His Ala Leu Ala Phe Asp Met Leu Ile Ala Asn Asn
 305 310 315 320
 Ala Phe Ile Asn Val Asn Gly Tyr Ala Ile His Phe Asn Pro Leu Asp
 325 330 335
 Glu Arg Arg Lys Glu Tyr Cys Ala Ala Asn Arg Leu Lys Phe Glu Thr
 340 345 350
 Pro His Gln Leu Met Leu Lys Gly Asn Leu Phe Phe Lys
 355 360 365
 <210> 17
 <211> 245
 5 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220>
 10 <223> Polipéptido sintético, N(delta)120 C(delta)120 condroitinasa B (I[_{sub}]146 - K[_{sub}]390)
 <400> 17
 Ile Thr Thr Ser Leu Thr Glu Asp Gly Lys Val Pro Gln His Cys Arg
 1 5 10 15
 Ile Asp His Cys Ser Phe Thr Asp Lys Ile Thr Phe Asp Gln Val Ile
 20 25 30
 Asn Leu Asn Asn Thr Ala Arg Ala Ile Lys Asp Gly Ser Val Gly Gly
 35 40 45
 Pro Gly Met Tyr His Arg Val Asp His Cys Phe Phe Ser Asn Pro Gln
 50 55 60
 Lys Pro Gly Asn Ala Gly Gly Gly Ile Arg Ile Gly Tyr Tyr Arg Asn
 65 70 75 80
 Asp Ile Gly Arg Cys Leu Val Asp Ser Asn Leu Phe Met Arg Gln Asp
 85 90 95
 Ser Glu Ala Glu Ile Ile Thr Ser Lys Ser Gln Glu Asn Val Tyr Tyr
 100 105 110
 Gly Asn Thr Tyr Leu Asn Cys Gln Gly Thr Met Asn Phe Arg His Gly
 115 120 125
 Asp His Gln Val Ala Ile Asn Asn Phe Tyr Ile Gly Asn Asp Gln Arg
 130 135 140

ES 2 638 819 T3

Phe Gly Tyr Gly Gly Met Phe Val Trp Gly Ser Arg His Val Ile Ala
145 150 155 160

Cys Asn Tyr Phe Glu Leu Ser Glu Thr Ile Lys Ser Arg Gly Asn Ala
165 170 175

Ala Leu Tyr Leu Asn Pro Gly Ala Met Ala Ser Glu His Ala Leu Ala
180 185 190

Phe Asp Met Leu Ile Ala Asn Asn Ala Phe Ile Asn Val Asn Gly Tyr
195 200 205

Ala Ile His Phe Asn Pro Leu Asp Glu Arg Arg Lys Glu Tyr Cys Ala
210 215 220

Ala Asn Arg Leu Lys Phe Glu Thr Pro His Gln Leu Met Leu Lys Gly
225 230 235 240

Asn Leu Phe Phe Lys
245

<210> 18

<211> 2103

<212> ADN

<213> Pedobacter heparinus

<220>

<223> LOCUS (CHU27583) Gen precursor (csIA) de condroitinasa AC de Pedobacter heparinus

<400> 18

atgaagaaat tatttgtaac ctgtatagtc tttttctcta ttttaagtcc tgctctgctt	60
attgcacagc agaccggtac tgcagaactg attatgaagc gggatgatgct ggaccttaaa	120
aagcctttgc gcaatatgga taaggtggcg gaaaagaacc tgaatacgct gcagcctgac	180
ggtagctgga aggatgtgcc ttataaagat gatgccatga ccaattggtt gccaaacaac	240
cacctgctac aattggaaac tattatacag gcttatattg aaaaagatag tcactattat	300
ggcgacgata aagtgtttga ccagatttcc aaagctttta agtattggta tgacagcgac	360
ccgaaaagcc gcaactggtg gcacaatgaa attgccactc cgcaggccct tggtgaaatg	420
ctgatcctga tgcgttacgg taaaaagccg cttgatgaag cattgggtgca taaattgacc	480
gaaagaatga agcggggcga accggagaag aaaacggggg ccaacaaaac agatatcgcc	540
ctgcattact tttatcgtgc tttgttaacg tctgatgagg ctttgctttc cttcgccgta	600
aaagaattgt tttatcccgat acagtttgta cactatgagg aaggcctgca atacgattat	660
tcctacctgc agcacggtcc gcaattacag atatcgagct acgggtgccgt atttattacc	720
gggggtactga aacttgccaa ttacgttagg gatacccctt atgctttaag taccgagaaa	780
ctggctatat tttcaaagta ttaccgcgac agttatctga aagctatccg tggaagtatt	840
atggatttta acgtagaagg ccgcgagta agccggccag acattctaaa taaaaaggca	900

ES 2 638 819 T3

```

gaaaaaaga ggttgctggt ggcgaagatg atcgatctta agcatactga agaatgggct 960
gatgcgatag ccaggacaga tagcacagtt gcggccggct ataagattga gccctatcac 1020
catcagttct ggaatggtga ttatgtgcaa catttaagac ctgcctattc ttttaatggt 1080
cgtatggtga gtaagcggac ccgacgcagt gaatccggca ataaagaaaa cctgctgggc 1140
aggtatttat ctgatggggc tactaacata caattgcgcg gaccagaata ctataacatt 1200
atgccggtat gggaatggga caagattcct ggcataacca gccgtgatta ttttaaccgac 1260
agacctttga cgaagctttg gggagagcag gggagcaatg actttgcagg aggggtgtct 1320
gatggtgtat acggggccag tgcctacgca ttggattacg atagcttaca ggcaaagaaa 1380
gcctggttct tttttgacaa agagattgta tgtcttggtg ccggtatcaa cagcaatgcc 1440
cctgaaaaca ttaccactac ccttaaccag agctgggtta atggcccggg tataagtact 1500
gcaggtaaaa ccggccgggg taaaataaca acgtttaaag cacagggaca gttctggttg 1560
ttgcacgatg cgattgggta ttactttcct gaaggggcca accttagtct gagtaccag 1620
tcgcaaaaag gcaattggtt ccacatcaac aattcacatt caaaagatga agtttctggt 1680
gatgtattta agctttggat caaccatggt gccaggccag aaaatgcgca gtatgcttat 1740
atcgttttgc cggaataaaa caagccggaa gaaattaaaa aatataatgg aacggcaccg 1800
aaagtccctg ccaataccaa ccagctgcag gcagtttatc atcagcagtt agatatggta 1860
caggctatct tctatacagc tggaaaatta agcgtagcgg gcatagaaat tgaaacagat 1920
aagccatgtg cagtgtgtat caagcacatc aatggcaagc aggtaatgtg ggctgccgat 1980
ccattgcaaa aagaaaagac tgcagtgttg agcatcaggg atttaaaaac aggaaaaaca 2040
aatcgggtaa aaattgattt tccgcaacag gaatttgagc gtgcaacggg tgaactgaaa 2100
tag 2103

```

<210> 19
 <211> 1067
 <212> ADN
 <213> Artificial

<220>
 <223> Polinucleótido sintético de ácido nucleico de condroitinasa AC delección N(delta)50 C(delta)275 (a[sub]220 - t[sub]1278)

```

<400> 19
atgccatgac caattggttg ccaacaacc acctgctaca attggaaact attatacagg 60
cttatattga aaaagatagt cactattatg gcgacgataa agtgtttgac cagatttcca 120
aagcttttaa gtattggtat gacagcgacc cgaaaagccg caactggtgg cacaatgaaa 180
ttgccactcc gcaggccctt ggtgaaatgc tgatcctgat gcgttacggg aaaaagccgc 240
ttgatgaagc attggtgcat aaattgaccg aaagaatgaa gcggggcgaa ccggagaaga 300
aaacgggggc caacaaaaca gatatcgccc tgcattactt ttatcgtgct ttgttaacgt 360
ctgatgagggc tttgctttcc ttcgccgtaa agaattggtt ttatcccgta cagtttgtac 420

```


ES 2 638 819 T3

```

actatgagga aggcctgcaa tacgattatt cctacctgca gcacgggtccg caattacaga 480
tatcgagcta cgggtgccgta tttattaccg ggggtactgaa acttgccaat tacgttaggg 540
atacccctta tgctttaagt accgagaaac tggctatatt ttcaaagtat taccgcgaca 600
gttatctgaa agctatccgt ggaagttata tggattttaa cgtagaaggc cgcggagtaa 660
gccggccaga cattctaaat aaaaaggcag aaaaaagag gttgctggtg gcgaagatga 720
tcgatcttaa gcatactgaa gaatgggctg atgcgatagc caggacagat agcacagttg 780
cggccgggcta taagattgag ccctatcacc atcagttctg gaatggtgat tatgtgcaac 840
atttaagacc tgccatttct tttaatgttc gtatggtgag taagcggacc cgacgcagtg 900
aatccggcaa taaagaaaac ctgctgggca ggtattttatc tgatggggct actaacatac 960
aattgcgcgg accagaatac tataacatta tgccggtatg ggaatgggac aagattcctg 1020
gcataaccag ccgtgattat ttaaccgaca gacctttgac gaagctt 1067

```

<210> 20

<211> 1521

<212> ADN

<213> Pedobacter Heparinus

<220>

<223> Polinucleótido sintético, LOCUS (CHU27584) gen precursor (csIB) de condroitinasa B de Pedobacter heparinus

<400> 20

```

atgaagatgc tgaataaact agccggatac ttattgccga tcatggtgct gctgaatgtg 60
gcaccatgct taggtcaggt tggtgcttca aatgaaactt tataccaggt tgtaaaggag 120
gtaaaacccg gtggtctggt acagattgcc gatgggactt ataaagatgt tcagctgatt 180
gtcagcaatt caggaaaatc tggtttggcc atcactatta aagccctgaa cccgggtaag 240
gtttttttta ccggagatgc taaagtagag ctgaggggagc agcacctgat actggaaggc 300
atctggttta aagacgggaa cagagctatt caggcatgga aatcacatgg acccggattg 360
gtggctatat atggtagcta taaccgcatt accgcatgtg tttttgattg ttttgatgaa 420
gccaattctg cttacattac tacttcgctt accgaagacg gaaaggtagc tcaacattgc 480
cgcatagacc attgcagttt taccgataag atcacttttg accaggtaat taacctgaac 540
aatacagcca gagctattaa agacggttcg gtgggaggac cggggatgta ccatcgtggt 600
gatcactggt ttttttccaa tccgcaaaaa ccgggtaatg ccggaggggg aatcaggatt 660
ggctattacc gtaatgatag aggccgttgt ctggtagact ctaacctgtt tatgcgtcag 720
gattcggag cagagatcat caccagcaaa tcgcaggaaa atgtttatta tggtaatact 780
tacctgaatt gccagggcac catgaacttt cgtcacggtg atcatcaggt ggccattaac 840
aatttttata taggcaatga ccagcgattt ggatacgggg gaatgtttgt ttggggaagc 900
aggcatgtca tagcctgtaa ttattttgag ctgtccgaaa ccataaagtc gagggggaac 960
gccgattgt atttaaacc cggtgctatg gcttcggagc atgctcttgc tttcgatatg 1020
ttgatagcca acaacgcttt catcaatgta aatgggtatg ccatccattt taatccattg 1080

```

ES 2 638 819 T3

	gatgagcgca gaaaagaata ttgtgcagcc aataggctta agttcgaaac cccgcaccag	1140
	ctaagtgttaa aaggcaatct tttctttaag gataaacctt atgtttaccc attttttaaa	1200
	gatgattatt ttatagcagg gaaaaatagc tggactggta atgtagcctt aggtgtggaa	1260
	aagggaatcc ctgttaacat ttcggccaat aggtctgcct ataagccggt aaaaattaaa	1320
	gatatccagc ccatagaagg aatcgctctt gatctcaatg cgctgatcag caaaggcatt	1380
	acaggaaagc cccttagctg ggatgaagta aggcctact ggtaaaaga aatgcccggg	1440
	acgtatgctt taacggccag gctttctgca gatagggtg caaagtttaa agccgtaatt	1500
	aaaagaaata aagagcactg a	1521
	<210> 21	
	<211> 735	
5	<212> ADN	
	<213> Artificial	
	<220>	
10	<223> Polinucleótido sintético de ácido nucleico de condroitinasa B deleción N(delta)120 C(delta)120 (a[sub]436 - g[sub]1170)	
	<400> 21	
	attactactt cgcttaccga agacggaaag gtacctcaac attgccgcat agaccattgc	60
	agttttaccg ataagatcac ttttgaccag gtaattaacc tgaacaatac agccagagct	120
	attaaagacg gttcgggtggg aggaccgggg atgtaccatc gtgttgatca ctgttttttt	180
	tccaatccgc aaaaaccggg taatgccgga gggggaatca ggattggcta ttaccgtaat	240
	gatataggcc gttgtctggt agactctaac ctgtttatgc gtcaggattc ggaagcagag	300
	atcatcacca gcaaatacgca ggaaaatggt tattatggta atacttacct gaattgccag	360
	ggcaccatga actttcgtca cggatgatcat caggtaggcca ttaacaattt ttatataggc	420
	aatgaccagc gatttgata cgggggaatg tttgtttggg gaagcaggca tgtcatagcc	480
	tgtaattatt ttgagctgtc cgaaaccata aagtcgaggg ggaacgccgc attgtattta	540
	aacccgggtg ctatggcttc ggagcatgct cttgctttcg atatgttgat agccaacaac	600
	gctttcatca atgtaaatgg gtatgccatc cattttaatc cattggatga gcgcagaaaa	660
	gaatattgtg cagccaatag gcttaagttc gaaacccgc accagctaata gttaaaaggc	720
	aatcttttct ttaag	735
15	<210> 22	
	<211> 3980	
	<212> ADN	
	<213> Artificial	
20	<220>	
	<223> Polinucleótido sintético LOCUS (I29953)	
	<400> 22	
	ggaattccat cactcaatca ttaaatttag gcacaacgat gggctatcag cgttatgaca	60
	aatttaatga aggacgcatt ggtttcactg ttagccagcg tttctaagga gaaaaataat	120

ES 2 638 819 T3

gccgatattt	cgttttactg	cacttgcaat	gacattgggg	ctattatcag	cgccttataa	180
cgcgatggca	gccaccagca	atcctgcatt	tgatccataa	aatctgatgc	agtcagaaat	240
ttaccatttt	gcacaaaata	acccattagc	agactttctca	tcagataaaa	actcaatact	300
aacgttatct	gataaacgta	gcattatggg	aaaccaatct	cttttatgga	aatggaaagg	360
tggtagtagc	tttactttac	ataaaaaact	gattgtcccc	accgataaag	aagcatctaa	420
agcatgggga	cgctcatcta	cccccgtttt	ctcattttgg	ctttacaatg	aaaaaccgat	480
tgatggttat	cttactatcg	atttcggaga	aaaactcatt	tcaaccagtg	aggctcaggc	540
aggcttttaa	gtaaaattag	atttcactgg	ctggcgtgct	gtgggagtct	ctttaaataa	600
cgatcttgaa	aatcgagaga	tgaccttaaa	tgcaaccaat	acctcctctg	atggtactca	660
agacagcatt	ggcggttctt	taggtgctaa	agtcgatagt	attcgtttta	aagcgcttc	720
taatgtgagt	cagggtgaaa	tctatatcga	ccgtattatg	ttttctgtcg	atgatgctcg	780
ctaccaatgg	tctgattatc	aagtaaaaac	tcgcttatca	gaacctgaaa	ttcaatttca	840
caacgtaaag	ccacaactac	ctgtaacacc	tgaaaattta	gcggccattg	atcttattcg	900
ccaacgtcta	attaatgaat	ttgtcggagg	tgaaaaagag	acaaacctcg	cattagaaga	960
gaatatcagc	aaattaaaaa	gtgatttcga	tgctcttaat	attcacactt	tagcaaatgg	1020
tggaacgcaa	ggcagacatc	tgatcactga	taaacaaatc	attatttatc	aaccagagaa	1080
tcttaactcc	caagataaac	aactatttga	taattatggt	atttttaggt	attacacgac	1140
attaatgttt	aatattagcc	gtgcttatgt	gctggaaaaa	gatcccacac	aaaaggcgca	1200
actaaagcag	atgtacttat	taatgacaaa	gcattttatta	gatcaaggct	ttgttaaagg	1260
gagtgcctta	gtgacaaccc	atcactgggg	atacagttct	cgttgggtgg	atatttccac	1320
gttattaatg	tctgatgcac	taaaagaagc	gaacctacaa	actcaagttt	atgattcatt	1380
actgtgggat	tcacgtgagt	ttaaaagtag	ttttgatatg	aaagtaagtg	ctgatagctc	1440
tgatctagat	tattttcaata	ccttatctcg	ccaacattta	gccttattat	tactagagcc	1500
tgatgatcaa	aagcgtatca	acttagttaa	tactttcagc	cattatatca	ctggcgcat	1560
aacgcaagtg	ccaccgggtg	gtaaagatgg	tttacgccct	gatggtacag	catggcgaca	1620
tgaaggcaac	tatccgggct	actctttccc	agcctttaaa	aatgcctctc	agcttattta	1680
tttattacgc	gatacaccat	tttcagtggg	tgaaagtggg	tggaataacc	tgaaaaaagc	1740
gatggtttca	gcgtggatct	acagtaatcc	agaagtggga	ttaccgcttg	caggaagaca	1800
cccttttaac	tcaccttcgt	taaaatcagt	cgctcaaggc	tattactggc	ttgcatgtc	1860
tgcaaaatca	tcgcctgata	aaacacttgc	atctatttat	cttgcgatta	gtgataaaac	1920
acaaaatgaa	tcaactgcta	tttttggaga	aactattaca	ccagcgtctt	tacctcaagg	1980
tttctatgcc	tttaatggcg	gtgcttttgg	tattcatcgt	tggaagata	aaatggtgac	2040
actgaaagct	tataacacca	atgtttggtc	atctgaaatt	tataacaaag	ataaccgtta	2100
tggccgttac	caaagtcatg	gtgtcgctca	aatagtgagt	aatggctcgc	agctttcaca	2160

ES 2 638 819 T3

gggctatcag caagaagggtt gggattggaa tagaatgcaa ggggcaacca ctattcacct 2220
 tcctcttaaa gacttagaca gtcctaaacc tcatacctta atgcaacgtg gagagcgtgg 2280
 atttagcgga acatcatccc ttgaagggtca atatggcatg atggcattcg atcttattta 2340
 tcccgccaat cttgagcgtt ttgatcctaa tttcactgcg aaaaagagtg tattagccgc 2400
 tgataatcac ttaattttta ttggtagcaa tataaatagt agtgataaaa ataaaaatgt 2460
 tgaaacgacc ttattccaac atgccattac tccaacatta aatacccttt ggattaatgg 2520
 aaaaaagata gaaaacatgc cttatcaaac aacacttcaa caagggtgatt ggttaattga 2580
 tagcaatggc aatgggttact taattactca agcagaaaaa gttaaattga gtcgccaaca 2640
 tcaggtttca gcggaaaata aaaatcgcca accgacagaa ggaaacttta gctcggcatg 2700
 gatcgatcac agcactcgcc ccaagatgc cagttagag tatatggtct ttttagatgc 2760
 gacacctgaa aaaatgggag agatggcaca aaaattccgt gaaaataatg ggttatatca 2820
 ggttcttcgt aaggataaag acgttcatat tttctcgat aaactcagca atgtaacggg 2880
 atatgccttt tatcagccag catcaattga agacaaatgg atcaaaaagg ttaataaacc 2940
 tgcaattgtg atgactcatc gacaaaaaga cactcttatt gtcagtgcag ttacacctga 3000
 tttaaatatg actcgccaaa aagcagcaac tcctgtcacc atcaatgtca cgattaatgg 3060
 caaatggcaa tctgtgata aaaatagtga agtgaaatat caggtttctg gtgataacac 3120
 tgaactgacg tttacgagtt actttggtat tccacaagaa atcaaaactct cgccactccc 3180
 ttgatttaat caaaagaacg ctcttgcgtt cttttttat ttgcaggaaa tctgattatg 3240
 ctaataaaaa acccttttagc ccacgcggtt acattaagcc tctgtttatc attacccgca 3300
 caagcattac ccactctgtc tcatgaagct ttcggcgata tttatctttt tgaagggtgaa 3360
 ttaccaata cccttaccac ttcaaataat aatcaattat cgctaagcaa acagcatgct 3420
 aaagatggtg aacaatcact caaatggcaa tatcaaccac aagcaacatt aacactaaat 3480
 aatattgtta attaccaaga tgataaaaat acagccacac cactcacttt tatgatgtgg 3540
 atttataatg aaaaacctca atcttcccca ttaacgtag catttaaca aaataataaa 3600
 attgcactaa gttttaatgc tgaacttaat tttacggggt ggcgaggat tgctgttcct 3660
 tttcgtgata tgcaaggctc tgcgacaggt caacttgatc aattagtgat caccgctcca 3720
 aaccaagccg gaacactctt ttttgatcaa atcatcatga gtgtaccgtt agacaatcgt 3780
 tgggcagtac ctgactatca aacaccttac gtaaataacg cagtaaacac gatgggttagt 3840
 aaaaactgga gtgcattatt gatgtacgat cagatgtttc aagcccatta ccctacttta 3900
 aacttcgata ctgaatttcg cgatgaccaa acagaaatgg cttcgattta tcagcgcttt 3960
 gaatattatc aaggaattcc 3980

<210> 23
 <211> 3835
 <212> ADN
 <213> Artificial

<220>
 <223> Polinucleótido sintético, ácido nucleico de condroitinasa ABCI de fusión con TAT
 <400> 23

ES 2 638 819 T3

ggtcgtaaaa agcgtcgtca acgtcgtcgt ggtgggtggg gtggtgccac cagcaatcct	60
gcatttgatc ctaaaaatct gatgcagtca gaaatttacc attttgaca aaataaccca	120
ttagcagact tctcatcaga taaaaactca atactaacgt tatctgataa acgtagcatt	180
atgggaaacc aatctctttt atggaaatgg aaaggtggta gtagctttac ttacataaa	240
aaactgattg tccccaccga taaagaagca tctaaagcat ggggacgctc atctaccccc	300
gttttctcat tttggcttta caatgaaaaa ccgattgatg gttatcttac tatcgatttc	360
ggagaaaaac tcatattcaac cagtgaaggct caggcaggct ttaaagtaaa attagatttc	420
actggctggc gtgctgtggg agtctcttta aataacgacg ttgaaaatcg agagatgacc	480
ttaaagtcaa ccaatacctc ctctgatggg actcaagaca gcattgggag ttcttttaggt	540
gctaaagtcg atagtattcg ttttaaagcg ctttctaag tgagtcaggg tgaaatctat	600
atcgaccgta ttatgttttc tgctgatgat gctcgtacc aatgggtctga ttatcaagta	660
aaaactcgct tatcagaacc tgaaattcaa tttcacaacg taaagccaca actacctgta	720
acacctgaaa atttagcggc cattgatctt attcgccaac gtctaattaa tgaatttgct	780
ggaggtgaaa aagagacaaa cctcgcatta gaagagaata tcagcaaatt aaaaagtgat	840
ttcgatgctc ttaatatcca cacttttagc aatgggtggaa cgcaaggcag acatctgac	900
actgataaac aaatcattat ttatcaacca gagaatctta actcccaaga taaacaacta	960
tttgataatt atgttatttt aggttaattac acgacattaa tgtttaatat tagccgtgct	1020
tatgtgctgg aaaaagatcc cacacaaaag gcgcaactaa agcagatgta cttattaatg	1080
acaaagcatt tattagatca aggctttgtt aaagggagtg ctttagtgac aaccatcac	1140
tggggataca gttctcgttg gtggtatatt tccacgttat taatgtctga tgcactaaaa	1200
gaagcgaacc tacaaactca agtttatgat tcattactgt ggtattcacg tgagttaaa	1260
agtagttttg atatgaaagt aagtgtgat agctctgac tagattattt caatacctta	1320
tctcgccaac atttagcctt attattacta gagcctgatg atcaaaagcg tatcaactta	1380
gttaataactt tcagccatta tatcactggc gcattaacgc aagtgccacc gggtggtaaa	1440
gatggtttac gccctgatgg tacagcatgg cgacatgaag gcaactatcc gggctactct	1500
ttcccagcct ttaaaaatgc ctctcagctt atttatttat tacgcgatac accattttca	1560
gtgggtgaaa gtggttgaa taacctgaaa aaagcgatgg tttcagcgtg gatctacagt	1620
aatccagaag ttggattacc gcttgaggga agacaccctt ttaactcacc ttcgttaaaa	1680
tcagtcgctc aaggctatta ctggcttgcc atgtctgcaa aatcatcgcc tgataaaaca	1740
cttgcatcta ttatcttgc gattagtgat aaaacacaaa atgaatcaac tgctatttt	1800
ggagaaacta ttacaccagc gtctttacct caaggtttct atgcctttaa tggcgggtgct	1860
tttggatttc atcgttggca agataaaatg gtgacactga aagcttataa caccaatggt	1920

ES 2 638 819 T3

tggatcatctg aaattttataa caaagataac cgttatggcc gttaccaaag tcatgggtgtc 1980
 gctcaaatag tgagtaatgg ctgcgagctt tcacagggct atcagcaaga aggttgggat 2040
 tggaatagaa tgcaaggggc aaccactatt caccttcctc ttaaagactt agacagtcct 2100
 aaacctcata ccttaatgca acgtggagag cgtggattta gcggaacatc atcccttgaa 2160
 ggtcaatatg gcatgatggc attcgatctt atttatcccg ccaatcttga gcgttttgat 2220
 cctaatttca ctgcgaaaaa gagtgtatta gccgctgata atcacttaat ttttattggt 2280
 agcaatataa atagtagtga taaaaataaa aatgttgaaa cgaccttatt ccaacatgcc 2340
 attactccaa cattaaatac cttttggatt aatggacaaa agatagaaaa catgccttat 2400
 caaacaacac ttcaacaagg tgattgggta attgatagca atggcaatgg ttacttaatt 2460
 actcaagcag aaaaagtaaa tgtaagtcgc caacatcagg tttcagcggg aaataaaaaat 2520
 cgccaaccga cagaaggaaa ctttagctcg gcatggatcg atcacagcac tcgccccaaa 2580
 gatgccagtt atgagtatat ggtcttttta gatgcgacac ctgaaaaaat gggagagatg 2640
 gcacaaaaat tccgtgaaaa taatgggtta tatcagggtt ttcgtaagga taaagacgtt 2700
 catattattc tcgataaaact cagcaatgta acgggatatg ctttttatca gccagcatca 2760
 attgaagaca aatggatcaa aaagggttaat aaacctgcaa ttgtgatgac tcatcgacaa 2820
 aaagacactc ttattgtcag tgcagttaca cctgatttaa atatgactcg ccaaaaagca 2880
 gcaactcctg tcaccatcaa tgtcacgatt aatggcaaat ggcaatctgc tgataaaaaat 2940
 agtgaagtga aatatcaggt ttctgggtgat aacactgaac tgacgtttac gagttacttt 3000
 ggtattccac aagaaatcaa actctcgcca ctcccttgat ttaatcaaaa gaacgctctt 3060
 gcgttccttt tttatttgca ggaaatctga ttatgctaata aaaaaaccct ttagcccacg 3120
 cggttacatt aagcctctgt ttatcattac ccgcacaagc attaccact ctgtctcatg 3180
 aagctttcgg cgatatttat ctttttgaag gtgaattacc caataccctt accacttcaa 3240
 ataataatca attatcgcta agcaaacagc atgctaagaa tggagaacaa tcaactcaaat 3300
 ggcaatatca accacaagca acattaacac taaataatat tgtaattac caagatgata 3360
 aaaatacagc cacaccactc acttttatga tgtggattta taatgaaaaa cctcaatctt 3420
 ccccatatac gtttagcattt aaacaaaata ataaaattgc actaagtttt aatgctgaac 3480
 ttaattttac ggggtggcga ggtattgctg ttccttttcg tgatatgcaa ggctctgcga 3540
 cagggtcaact tgatcaatta gtgatcaccg ctccaaacca agccggaaca ctcttttttg 3600
 atcaaatcat catgagtgtg ccgttagaca atcgttgggc agtacctgac tatcaaacac 3660
 cttacgtaaa taacgcagta aacacgatgg ttagtaaaaa ctggagtgcg ttattgatgt 3720
 acgatcagat gtttcaagcc cattacccta ctttaaactt cgatactgaa tttcgcgatg 3780
 accaaacaga aatggcttcg atttatcagc gctttgaata ttatcaagga attcc 3835

<210> 24

<211> 15

5 <212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético, Secuencia TAT de VIH y conector penta Gly

10

<400> 24

Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Gly Gly Gly Gly Gly
 1 5 10 15

<210> 25

<211> 45
<212> ADN
<213> Artificial

5 <220>
<223> Polinucleótido sintético, Secuencia de Tat de VIH-1 y ácido nucleico de conector penta Gly

<400> 25
ggtcgtaaaa agcgtcgtca acgtcgtcgt ggtggtggtg gtggt 45

10 <210> 26
<211> 2973
<212> ADN
<213> Artificial

15 <220>
<223> Polinucleótido sintético, Ácido nucleico de Condroitinasa ABC II

<400> 26
ttaccactc tgtctcatga agctttcggc gatatttatc tttttgaagg cgaattaccc 60
aatatcctta ccacttcaaa taataatcaa ttatcgctaa gcaaacagca tgctaaagat 120
ggtgaacaat cactcaaag gcaatatcaa ccacaagcaa cattaacact aaataatatt 180
gttaattacc aagatgataa aaatacagcc acaccactca cttttatgat gtggatttat 240
aatgaaaaac ctcaatcttc ccattaacg ttagcattta aacaaaataa taaaattgca 300
ctaagtttta atgctgaact taattttacg ggggtggcgag gtattgctgt tccttttcgt 360
gatatgcaag gctctgcgac aggtcaactt gatcaattag tgatcaccgc tccaaaccaa 420
gccggaacac tcttttttga tcaaatcatc atgagtgtac cgttagacaa tcgttgggca 480
gtacctgact atcaaacacc ttacgtaa atacgcagtaa acacgatggt tagtaaaac 540
tgagagtgc atttgatgta cgatcagatg tttcaagccc attaccctac tttaaacttc 600
gatactgaat ttcgcatga ccaaacagaa atggcttcga tttatcagcg ctttgaatat 660
tatcaaggaa ttcgtagtga taaaaaaatt actccagata tgctagataa acatttagcg 720
ttatgggaaa aattgggggtt aacacaacac gctgatggct caatcacagg aaaagccctt 780
gatcacccta accggcaaca ttttatgaaa gtcgaagggtg tatttagtga ggggactcaa 840
aaagcattac ttgatgcaa tatgctaaga gatgtgggca aaacgcttct tcaaactgct 900
atttacttgc gtagcgattc attatcagca actggtagaa aaaaattaga agagcgctat 960
ttattaggta ctcgttatgt ctttgaacaa ggttttacac gaggaagtgg ttatcaaatt 1020
20 attactcatg ttggttacca aaccagagaa ctttttgatg catgggttat tggccgcat 1080

ES 2 638 819 T3

```

gttcttgcaa aaaataacct tttagcccc actcaacaag ctatgatgtg gtacaacgcc 1140
acaggacgta tttttgaaaa agataatgaa attgttgatg caaatgtcga tattctcaat 1200
actcaattgc aatggatgat aaaaagctta ttgatgctac cggtattatca acaacgtcaa 1260
caagccttag cgcaactgca aagttggcta aataaaacca ttctaagctc aaaagggtgtt 1320
gctggcgggt tcaaactctga tggttctatt tttcaccatt cacaacatta ccccgcttat 1380
gctaaagatg catttggtgg tttagacccc agtgtttatg cattaagtga ttcacctttt 1440
cgcttatcta cttcagcaca tgagcattta aaagatgttt tgttaaaaat gcggatctac 1500
accaaagaga cacaaattcc tgtggtatta agtggctgct atccaactgg gttgcataaa 1560
atagggatcg cgccatttaa atggatggca ttagcaggaa ccccgatgg caaacaaaag 1620
ttagatacca cattatccgc cgcttatgca aacttagaca acaaacgca ttttgaaggc 1680
attaacgctg aaagtgaagg agtcggcgca tgggcaatga attatgcatc aatggcaata 1740
caacgaagag catcgaccca atcaccacaa caaagctggc tcgccatagc gcgcgggttt 1800
agccgttatc ttgttggtaa tgaaagctat gaaaataaca accgttatgg tcgttattta 1860
caatatggac aattggaaat tattccagct gatttaactc aatcagggtt tagccatgct 1920
ggatgggatt ggaatagata tccaggtaca acaactattc atcttcccta taacgaactt 1980
gaagcaaac ttaatcaatt acctgctgca ggtattgaag aaatgttgct ttcaacagaa 2040
agttactctg gtgcaaatac ccttaataat aacagtatgt ttgccatgaa attacacggt 2100
cacagtaaat atcaacaaca aagcttaagg gcaataaat cctatttctt atttgataat 2160
agagttattg ctttaggctc aggtattgaa aatgatgata aacaacatac gaccgaaaca 2220
acactattcc agtttgccgt ccctaaatta cagtcagtga tcattaatgg caaaaaggta 2280
aatcaattag atactcaatt aactttaaat aatgcagata cattaattga tcctgccggc 2340
aatttatata agctcactaa aggacaaact gtaaaattta gttatcaaaa acaacattca 2400
cttgatgata gaaattcaaa accaacagaa caattatttg caacagctgt tatttctcat 2460
ggtaaggcac cgagtaatga aaattatgaa tatgcaatag ctatcgaagc aaaaataat 2520
aaagctccca aatacacagt attacaacat aatgatcagc tccatgcggt aaaagataaa 2580
ataaccaag aagagggata tggttttttt gaagccacta agttaaaatc agcggatgca 2640
acattattat ccagtgatgc gccggttatg gtcatggcta aaatacaaaa tcagcaatta 2700
acattaagta ttgttaatcc tgatttaaat ttatatcaag gtagagaaaa agatcaattt 2760
gatgataaag gtaatcaaat cgaagttagt gtttattctc gtcattggct tacagcagaa 2820
tcgcaatcaa caaatagtag tattaccgta aaaggaatat ggaaattaac gacacctcaa 2880
cccggtgtta ttattaagca ccacaataac aacactctta ttacgacaac aaccatacag 2940
gcaacaccta ctgttattaa tttagttaag taa 2973

```

<210> 27
 <211> 990
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> Polipéptido sintético, proteína Condroitinasa ABC II
 <400> 27

ES 2 638 819 T3

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

ES 2 638 819 T3

Gly Lys Ala Leu Asp His Pro Asn Arg Gln His Phe Met Lys Val Glu
 260 265 270
 Gly Val Phe Ser Glu Gly Thr Gln Lys Ala Leu Leu Asp Ala Asn Met
 275 280 285
 Leu Arg Asp Val Gly Lys Thr Leu Leu Gln Thr Ala Ile Tyr Leu Arg
 290 295 300
 Ser Asp Ser Leu Ser Ala Thr Gly Arg Lys Lys Leu Glu Glu Arg Tyr
 305 310 315 320
 Leu Leu Gly Thr Arg Tyr Val Leu Glu Gln Gly Phe Thr Arg Gly Ser
 325 330 335
 Gly Tyr Gln Ile Ile Thr His Val Gly Tyr Gln Thr Arg Glu Leu Phe
 340 345 350
 Asp Ala Trp Phe Ile Gly Arg His Val Leu Ala Lys Asn Asn Leu Leu
 355 360 365
 Ala Pro Thr Gln Gln Ala Met Met Trp Tyr Asn Ala Thr Gly Arg Ile
 370 375 380
 Phe Glu Lys Asp Asn Glu Ile Val Asp Ala Asn Val Asp Ile Leu Asn
 385 390 395 400
 Thr Gln Leu Gln Trp Met Ile Lys Ser Leu Leu Met Leu Pro Asp Tyr
 405 410 415
 Gln Gln Arg Gln Gln Ala Leu Ala Gln Leu Gln Ser Trp Leu Asn Lys
 420 425 430
 Thr Ile Leu Ser Ser Lys Gly Val Ala Gly Gly Phe Lys Ser Asp Gly
 435 440 445
 Ser Ile Phe His His Ser Gln His Tyr Pro Ala Tyr Ala Lys Asp Ala
 450 455 460
 Phe Gly Gly Leu Ala Pro Ser Val Tyr Ala Leu Ser Asp Ser Pro Phe
 465 470 475 480
 Arg Leu Ser Thr Ser Ala His Glu His Leu Lys Asp Val Leu Leu Lys
 485 490 495
 Met Arg Ile Tyr Thr Lys Glu Thr Gln Ile Pro Val Val Leu Ser Gly
 500 505 510
 Arg His Pro Thr Gly Leu His Lys Ile Gly Ile Ala Pro Phe Lys Trp
 515 520 525

ES 2 638 819 T3

Met Ala Leu Ala Gly Thr Pro Asp Gly Lys Gln Lys Leu Asp Thr Thr
 530 535 540
 Leu Ser Ala Ala Tyr Ala Asn Leu Asp Asn Lys Thr His Phe Glu Gly
 545 550 555 560
 Ile Asn Ala Glu Ser Glu Pro Val Gly Ala Trp Ala Met Asn Tyr Ala
 565 570 575
 Ser Met Ala Ile Gln Arg Arg Ala Ser Thr Gln Ser Pro Gln Gln Ser
 580 585 590
 Trp Leu Ala Ile Ala Arg Gly Phe Ser Arg Tyr Leu Val Gly Asn Glu
 595 600 605
 Ser Tyr Glu Asn Asn Asn Arg Tyr Gly Arg Tyr Leu Gln Tyr Gly Gln
 610 615 620
 Leu Glu Ile Ile Pro Ala Asp Leu Thr Gln Ser Gly Phe Ser His Ala
 625 630 635 640
 Gly Trp Asp Trp Asn Arg Tyr Pro Gly Thr Thr Thr Ile His Leu Pro
 645 650 655
 Tyr Asn Glu Leu Glu Ala Lys Leu Asn Gln Leu Pro Ala Ala Gly Ile
 660 665 670
 Glu Glu Met Leu Leu Ser Thr Glu Ser Tyr Ser Gly Ala Asn Thr Leu
 675 680 685
 Asn Asn Asn Ser Met Phe Ala Met Lys Leu His Gly His Ser Lys Tyr
 690 695 700
 Gln Gln Gln Ser Leu Arg Ala Asn Lys Ser Tyr Phe Leu Phe Asp Asn
 705 710 715 720
 Arg Val Ile Ala Leu Gly Ser Gly Ile Glu Asn Asp Asp Lys Gln His
 725 730 735
 Thr Thr Glu Thr Thr Leu Phe Gln Phe Ala Val Pro Lys Leu Gln Ser
 740 745 750
 Val Ile Ile Asn Gly Lys Lys Val Asn Gln Leu Asp Thr Gln Leu Thr
 755 760 765
 Leu Asn Asn Ala Asp Thr Leu Ile Asp Pro Ala Gly Asn Leu Tyr Lys
 770 775 780
 Leu Thr Lys Gly Gln Thr Val Lys Phe Ser Tyr Gln Lys Gln His Ser
 785 790 795 800

ES 2 638 819 T3

Leu Asp Asp Arg Asn Ser Lys Pro Thr Glu Gln Leu Phe Ala Thr Ala
 805 810 815
 Val Ile Ser His Gly Lys Ala Pro Ser Asn Glu Asn Tyr Glu Tyr Ala
 820 825 830
 Ile Ala Ile Glu Ala Gln Asn Asn Lys Ala Pro Lys Tyr Thr Val Leu
 835 840 845
 Gln His Asn Asp Gln Leu His Ala Val Lys Asp Lys Ile Thr Gln Glu
 850 855 860
 Glu Gly Tyr Gly Phe Phe Glu Ala Thr Lys Leu Lys Ser Ala Asp Ala
 865 870 875 880
 Thr Leu Leu Ser Ser Asp Ala Pro Val Met Val Met Ala Lys Ile Gln
 885 890 895
 Asn Gln Gln Leu Thr Leu Ser Ile Val Asn Pro Asp Leu Asn Leu Tyr
 900 905 910
 Gln Gly Arg Glu Lys Asp Gln Phe Asp Asp Lys Gly Asn Gln Ile Glu
 915 920 925
 Val Ser Val Tyr Ser Arg His Trp Leu Thr Ala Glu Ser Gln Ser Thr
 930 935 940
 Asn Ser Thr Ile Thr Val Lys Gly Ile Trp Lys Leu Thr Thr Pro Gln
 945 950 955 960
 Pro Gly Val Ile Ile Lys His His Asn Asn Asn Thr Leu Ile Thr Thr
 965 970 975
 Thr Thr Ile Gln Ala Thr Pro Thr Val Ile Asn Leu Val Lys
 980 985 990

<210> 28
 <211> 2994
 <212> ADN
 <213> Artificial

<220>
 <223> Polinucleótido sintético para Condroitinasa ABCI

<220>
 <221> rasgo_misc
 <222> (1086)..(1086)
 <223> Nucleótido desconocido

<400> 28
 gccaccagca atcctgcatt tgatcctaaa aatctgatgc agtcagaaat ttaccatttt 60
 gcacaaaata acccattagc agacttctca tcagataaaa actcaatact aacgttatct 120
 gataaacgta gcattatggg aaaccaatct cttttatgga aatggaaagg tggtagtagc 180

ES 2 638 819 T3

tttacttttac	ataaaaaaact	gatttgtcccc	accgataaag	aagcatctaa	agcatgggga	240
cgctcatcca	cccccgtttt	ctcatttttg	ctttacaatg	aaaaaccgat	tgatggttat	300
cttactatcg	atttcggaga	aaaactcatt	tcaaccagtg	aggctcaggc	aggctttaaa	360
gtaaaattag	atttcactgg	ctggcgtagt	gtgggagtct	ctttaaataa	cgatcttgaa	420
aatcgagaga	tgaccttaaa	tgcaaccaat	acctcctctg	atggtagtca	agacagcatt	480
gggcgttctt	taggtgctaa	agtcgatagt	attcgtttta	aagcgccttc	taatgtgagt	540
cagggtgaaa	tctatatcga	ccgtattatg	ttttctgtcg	atgatgctcg	ctaccaatgg	600
tctgattatc	aagtaaaaac	tcgcttatca	gaacctgaaa	ttcaatttca	caacgtaaa	660
ccacaactac	ctgtaacacc	tgaaaaatta	gcggccattg	atcttattcg	ccaacgtcta	720
attaatgaat	ttgtcggagg	tgaaaaagag	acaaacctcg	cattagaaga	gaatatcagc	780
aaattaaaaa	gtgatttcga	tgctcttaat	actcacactt	tagcaaatgg	tggaacgcaa	840
ggcagacatc	tgatcactga	taaacaatc	attatttatc	aaccagagaa	tcttaactct	900
caagataaac	aactatttga	taattatgtt	attttaggta	attacacgac	attaatgttt	960
aatatttagcc	gtgcttatgt	gctggaaaaa	gatcccacac	aaaaggcgca	actaaagcag	1020
atgtacttat	taatgacaaa	gcattttatta	gatcaaggct	ttgttaaagg	gagtgcctta	1080
gtgacnacc	atcactgggg	atacagttct	cgttggtggt	atatttccac	gttattaatg	1140
tctgatgcac	taaaagaagc	gaacctacaa	actcaagttt	atgattcatt	actgtggtat	1200
tcacgtgagt	ttaaaagtag	ttttgatatg	aaagtaagtg	ctgatagctc	tgatctagat	1260
tatttcaata	ccttatctcg	ccaacattta	gccttattac	tactagagcc	tgatgatcaa	1320
aagcgatatca	acttagttaa	tactttcagc	cattatatca	ctggcgcatc	aacgcaagtg	1380
ccaccgggtg	gtaaagatgg	tttacgccct	gatggtacag	catggcgaca	tgaaggcaac	1440
tatccgggct	actctttccc	agcctttaaa	aatgcctctc	agcttattta	tttattacgc	1500
gatacaccat	tttcagtggg	tgaaagtggg	tggaatagcc	tgaaaaaagc	gatggtttca	1560
gcgtggatct	acagtaatcc	agaagttgga	ttaccgcttg	caggaagaca	ccctcttaac	1620
tcaccttcgt	taaaatcagt	cgctcaaggc	tattactggc	ttgccatgtc	tgcaaaatca	1680
tcgcctgata	aaacacttgc	atctatttat	cttgcgatta	gtgataaaac	acaaaatgaa	1740
tcaactgcta	tttttgagga	aactattaca	ccagcgtctt	tacctcaagg	tttctatgcc	1800
tttaatggcg	gtgcttttgg	tattcatcgt	tggcaagata	aaatggtgac	actgaaagct	1860
tataacacca	atgttttggtc	atctgaaatt	tataacaaag	ataaccgtta	tggccgttac	1920
caaagtcatg	gtgtcgctca	aatagttagt	aatggctcgc	agctttcaca	gggctatcag	1980
caagaagggtt	gggattggaa	tagaatgcca	ggggcaacca	ctatccacct	tcctcttaaa	2040
gacttagaca	gtcctaaacc	tcatacctta	atgcaacgtg	gagagcgtgg	atttagcgga	2100
acatcatccc	ttgaagggtca	atatggcatg	atggcattcg	atcttattta	tcccgcgaat	2160
cttgagcggt	ttgatcctaa	tttactgctg	aaaaagagtg	tattagccgc	tgataatcac	2220
ttaattttta	ttggtagcaa	tataaatagt	agtgataaaa	ataaaaatgt	tgaaacgacc	2280

ES 2 638 819 T3

```

ttattccaac atgccattac tccaacatta aatacccttt ggattaatgg acaaaagata 2340
gaaaacatgc cttatcaaac aacacttcaa caaggtgatt ggtaattga tagcaatggc 2400
aatggttact taattactca agcagaaaaa gtaaatgtaa gtcgccaaca tcaggtttca 2460
gcggaataa aaaatcgcca accgacagaa ggaaacttta gctcggcatg gatcgatcac 2520
agcactcgcc ccaaagatgc cagttatgag tatatggctt ttttagatgc gacacctgaa 2580
aaaatgggag agatggcaca aaaattccgt gaaaataatg ggttatatca ggttcttcgt 2640
aaggataaag acgttcatat tattctcgat aaactcagca atgtaacggg atatgccttt 2700
tatcagccag catcaattga agacaaatgg atcaaaaagg ttaataaacc tgcaattgtg 2760
atgactcatc gacaaaaaga cactcttatt gtcagtgcag ttacacctga tttaaatatg 2820
actcgccaaa aagcagcaac tcctgtcacc atcaatgtca cgattaatgg caaatggcaa 2880
tctgctgata aaaatagtga agtgaaatat caggtttctg gtgataacac tgaactgacg 2940
tttacgagtt actttggtat tccacaagaa atcaaaactct cgccactccc ttga 2994

```

<210> 29
 <211> 997
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> Polipéptido sintético, proteína Condroitinasa ABC I

<400> 29
 Ala Thr Ser Asn Pro Ala Phe Asp Pro Lys Asn Leu Met Gln Ser Glu
 1 5 10 15
 Ile Tyr His Phe Ala Gln Asn Asn Pro Leu Ala Asp Phe Ser Ser Asp
 20 25 30
 Lys Asn Ser Ile Leu Thr Leu Ser Asp Lys Arg Ser Ile Met Gly Asn
 35 40 45
 Gln Ser Leu Leu Trp Lys Trp Lys Gly Gly Ser Ser Phe Thr Leu His
 50 55 60
 Lys Lys Leu Ile Val Pro Thr Asp Lys Glu Ala Ser Lys Ala Trp Gly
 65 70 75 80
 Arg Ser Ser Thr Pro Val Phe Ser Phe Trp Leu Tyr Asn Glu Lys Pro
 85 90 95
 Ile Asp Gly Tyr Leu Thr Ile Asp Phe Gly Glu Lys Leu Ile Ser Thr
 100 105 110
 Ser Glu Ala Gln Ala Gly Phe Lys Val Lys Leu Asp Phe Thr Gly Trp
 115 120 125
 Arg Thr Val Gly Val Ser Leu Asn Asn Asp Leu Glu Asn Arg Glu Met

ES 2 638 819 T3

130	135	140
Thr 145	Leu Asn Ala Thr 150	Asn Thr Ser Ser Asp Gly 155
Gly 160	Thr Gln Asp Ser Ile 165	Arg Phe Lys Ala Pro 170
Ser 175	Arg Ser Val Asp Ser 180	Ile Arg Phe Lys Ala Pro 185
Ser 190	Asn Val Ser 195	Gln Gly Glu Ile Tyr 200
Val 205	Asp Asp 210	Ala Arg Tyr Gln Trp 215
Leu 220	Ser Glu Pro Glu Ile 225	Gln Phe His Asn Val 230
Val 235	Thr Pro Glu Asn 240	Leu Ala Ala Ile Asp 245
Ile 250	Asn Glu Phe 255	Val Gly Gly Glu Lys 260
Glu 265	Asn Ile Ser 270	Lys Leu Lys Ser Asp 275
Thr 280	Leu Ala Asn Gly 285	Gly Thr Ser Asp Phe 290
Gln 295	Ile Ile Ile Tyr 300	Gln Pro Glu Asn Leu 305
Leu 310	Phe Asp Asn Tyr 315	Val Ile Leu Gly Asn 320
Asn 325	Ile Ser Arg Ala 330	Tyr Val Leu Glu Lys 335
Gln 340	Leu Lys Gln Met 345	Tyr Leu Leu Met Thr 350
Gly 355	Phe Val Lys Gly 360	Ser Ala Leu Val Thr 365
Ser 370	Ser Arg Trp Trp Tyr 375	Ile Ser Thr Leu Leu 380
Lys 385	Glu Ala Asn Leu 390	Gln Thr Gln Val Tyr 395
Ser 400	Arg Glu Phe Lys 405	Ser Phe Asp Met Lys 410
		Val Ser Ala Asp 415

ES 2 638 819 T3

Ser Asp Leu Asp Tyr Phe Asn Thr Leu Ser Arg Gln His Leu Ala Leu
 420 425 430
 Leu Leu Leu Glu Pro Asp Asp Gln Lys Arg Ile Asn Leu Val Asn Thr
 435 440 445
 Phe Ser His Tyr Ile Thr Gly Ala Leu Thr Gln Val Pro Pro Gly Gly
 450 455 460
 Lys Asp Gly Leu Arg Pro Asp Gly Thr Ala Trp Arg His Glu Gly Asn
 465 470 475 480
 Tyr Pro Gly Tyr Ser Phe Pro Ala Phe Lys Asn Ala Ser Gln Leu Ile
 485 490 495
 Tyr Leu Leu Arg Asp Thr Pro Phe Ser Val Gly Glu Ser Gly Trp Asn
 500 505 510
 Asn Leu Lys Lys Ala Met Val Ser Ala Trp Ile Tyr Ser Asn Pro Glu
 515 520 525
 Val Gly Leu Pro Leu Ala Gly Arg His Pro Phe Asn Ser Pro Ser Leu
 530 535 540
 Lys Ser Val Ala Gln Gly Tyr Tyr Trp Leu Ala Met Ser Ala Lys Ser
 545 550 555 560
 Ser Pro Asp Lys Thr Leu Ala Ser Ile Tyr Leu Ala Ile Ser Asp Lys
 565 570 575
 Thr Gln Asn Glu Ser Thr Ala Ile Phe Gly Glu Thr Ile Thr Pro Ala
 580 585 590
 Ser Leu Pro Gln Gly Phe Tyr Ala Phe Asn Gly Gly Ala Phe Gly Ile
 595 600 605
 His Arg Trp Gln Asp Lys Met Val Thr Leu Lys Ala Tyr Asn Thr Asn
 610 615 620
 Val Trp Ser Ser Glu Ile Tyr Asn Lys Asp Asn Arg Tyr Gly Arg Tyr
 625 630 635 640
 Gln Ser His Gly Val Ala Gln Ile Val Ser Asn Gly Ser Gln Leu Ser
 645 650 655
 Gln Gly Tyr Gln Gln Glu Gly Trp Asp Trp Asn Arg Met Glu Gly Ala
 660 665 670
 Thr Thr Ile His Leu Pro Leu Lys Asp Leu Asp Ser Pro Lys Pro His
 675 680 685

ES 2 638 819 T3

Thr Leu Met Gln Arg Gly Glu Arg Gly Phe Ser Gly Thr Ser Ser Leu
 690 695 700
 Glu Gly Gln Tyr Gly Met Met Ala Phe Asn Leu Ile Tyr Pro Ala Asn
 705 710 715 720
 Leu Glu Arg Phe Asp Pro Asn Phe Thr Ala Lys Lys Ser Val Leu Ala
 725 730 735
 Ala Asp Asn His Leu Ile Phe Ile Gly Ser Asn Ile Asn Ser Ser Asp
 740 745 750
 Lys Asn Lys Asn Val Glu Thr Thr Leu Phe Gln His Ala Ile Thr Pro
 755 760 765
 Thr Leu Asn Thr Leu Trp Ile Asn Gly Gln Lys Ile Glu Asn Met Pro
 770 775 780
 Tyr Gln Thr Thr Leu Gln Gln Gly Asp Trp Leu Ile Asp Ser Asn Gly
 785 790 795 800
 Asn Gly Tyr Leu Ile Thr Gln Ala Glu Lys Val Asn Val Ser Arg Gln
 805 810 815
 His Gln Val Ser Ala Glu Asn Lys Asn Arg Gln Pro Thr Glu Gly Asn
 820 825 830
 Phe Ser Ser Ala Trp Ile Asp His Ser Thr Arg Pro Lys Asp Ala Ser
 835 840 845
 Tyr Glu Tyr Met Val Phe Leu Asp Ala Thr Pro Glu Lys Met Gly Glu
 850 855 860
 Met Ala Gln Lys Phe Arg Glu Asn Asn Gly Leu Tyr Gln Val Leu Arg
 865 870 875 880
 Lys Asp Lys Asp Val His Ile Ile Leu Asp Lys Leu Ser Asn Val Thr
 885 890 895
 Gly Tyr Ala Phe Tyr Gln Pro Ala Ser Ile Glu Asp Lys Trp Ile Lys
 900 905 910
 Lys Val Asn Lys Pro Ala Ile Val Met Thr His Arg Gln Lys Asp Thr
 915 920 925
 Leu Ile Val Ser Ala Val Thr Pro Asp Leu Asn Met Thr Arg Gln Lys
 930 935 940
 Ala Ala Thr Pro Val Thr Ile Asn Val Thr Ile Asn Gly Lys Trp Gln
 945 950 955 960
 Ser Ala Asp Lys Asn Ser Glu Val Lys Tyr Gln Val Ser Gly Asp Asn
 965 970 975
 Thr Glu Leu Thr Phe Thr Ser Tyr Phe Gly Ile Pro Gln Glu Ile Lys
 980 985 990
 Leu Ser Pro Leu Pro
 995

<210> 37
 <211> 1023

<212> PRT
<213> Pedobacter heparinus

<220>
5 <223> Proteína condroitinasa ABCI Locus P59807

<220>
<221> rasgo_misc
<222> (1022)..(1022)
10 <223> Aminoácido no especificado

<220>
<221> rasgo_misc
<222> (1023)..(1023)
15 <223> Aminoácido no especificado

<400> 37
Met Pro Ile Phe Arg Phe Thr Ala Leu Ala Met Thr Leu Gly Leu Leu
1 5 10 15
Ser Ala Pro Tyr Asn Ala Met Ala Ala Thr Ser Asn Pro Ala Phe Asp
20 25 30
Pro Lys Asn Leu Met Gln Ser Glu Ile Tyr His Phe Ala Gln Asn Asn
35 40 45
Pro Leu Ala Asp Phe Ser Ser Asp Lys Asn Ser Ile Leu Thr Leu Ser
50 55 60
Asp Lys Arg Ser Ile Met Gly Asn Gln Ser Leu Leu Trp Lys Trp Lys
65 70 75 80
Gly Gly Ser Ser Phe Thr Leu His Lys Lys Leu Ile Val Pro Thr Asp
85 90 95
Lys Glu Ala Ser Lys Ala Trp Gly Arg Ser Ser Thr Pro Val Phe Ser
100 105 110
Phe Trp Leu Tyr Asn Glu Lys Pro Ile Asp Gly Tyr Leu Thr Ile Asp
115 120 125
Phe Gly Glu Lys Leu Ile Ser Thr Ser Glu Ala Gln Ala Gly Phe Lys
130 135 140
Val Lys Leu Asp Phe Thr Gly Trp Arg Ala Val Gly Val Ser Leu Asn
145 150

ES 2 638 819 T3

145		150		155		160
Asn Asp Leu Glu	Asn Arg Glu Met Thr	Leu Asn Ala Thr	Asn Thr Ser			
	165	170	175			
Ser Asp Gly Thr	Gln Asp Ser Ile Gly	Arg Ser Leu Gly	Ala Lys Val			
	180	185	190			
Asp Ser Ile Arg	Phe Lys Ala Pro	Ser Asn Val Ser	Gln Gly Glu Ile			
	195	200	205			
Tyr Ile Asp Arg	Ile Met Phe Ser Val	Asp Asp Ala Arg	Tyr Gln Trp			
	210	215	220			
Ser Asp Tyr Gln	Val Lys Thr Arg Leu	Ser Glu Pro Glu	Ile Gln Phe			
	225	230	235			240
His Asn Val Lys	Pro Gln Leu Pro Val	Thr Pro Glu Asn	Leu Ala Ala			
	245	250	255			
Ile Asp Leu Ile	Arg Gln Arg Leu Ile	Asn Glu Phe Val	Gly Gly Glu			
	260	265	270			
Lys Glu Thr Asn	Leu Ala Leu Glu	Glu Asn Ile Ser	Lys Leu Lys Ser			
	275	280	285			
Asp Phe Asp Ala	Leu Asn Ile His Thr	Leu Ala Asn Gly	Gly Thr Gln			
	290	295	300			
Gly Arg His Leu	Ile Thr Asp Lys Gln	Ile Ile Tyr Gln	Pro Glu			
	305	310	315			320
Asn Leu Asn Ser	Gln Asp Lys Gln Leu	Phe Asp Asn Tyr	Val Ile Leu			
	325	330	335			
Gly Asn Tyr Thr	Thr Leu Met Phe Asn	Ile Ser Arg Ala	Tyr Val Leu			
	340	345	350			
Glu Lys Asp Pro	Thr Gln Lys Ala Gln	Leu Lys Gln Met	Tyr Leu Leu			
	355	360	365			
Met Thr Lys His	Leu Leu Asp Gln	Gly Phe Val Lys	Gly Ser Ala Leu			
	370	375	380			
Val Thr Thr His	His Trp Gly Tyr Ser	Ser Arg Trp Trp	Tyr Ile Ser			
	385	390	395			400
Thr Leu Leu Met	Ser Asp Ala Leu Lys	Glu Ala Asn Leu	Gln Thr Gln			
	405	410	415			
Val Tyr Asp Ser	Leu Leu Trp Tyr Ser	Arg Glu Phe Lys	Ser Ser Phe			
	420	425	430			

ES 2 638 819 T3

Asp Met Lys Val Ser Ala Asp Ser Ser Asp Leu Asp Tyr Phe Asn Thr
 435 440 445
 Leu Ser Arg Gln His Leu Ala Leu Leu Leu Glu Pro Asp Asp Gln
 450 455 460
 Lys Arg Ile Asn Leu Val Asn Thr Phe Ser His Tyr Ile Thr Gly Ala
 465 470 475 480
 Leu Thr Gln Val Pro Pro Gly Gly Lys Asp Gly Leu Arg Pro Asp Gly
 485 490 495
 Thr Ala Trp Arg His Glu Gly Asn Tyr Pro Gly Tyr Ser Phe Pro Ala
 500 505 510
 Phe Lys Asn Ala Ser Gln Leu Ile Tyr Leu Leu Arg Asp Thr Pro Phe
 515 520 525
 Ser Val Gly Glu Ser Gly Trp Asn Asn Leu Lys Lys Ala Met Val Ser
 530 535 540
 Ala Trp Ile Tyr Ser Asn Pro Glu Val Gly Leu Pro Leu Ala Gly Arg
 545 550 555 560
 His Pro Phe Asn Ser Pro Ser Leu Lys Ser Val Ala Gln Gly Tyr Tyr
 565 570 575
 Trp Leu Ala Met Ser Ala Lys Ser Ser Pro Asp Lys Thr Leu Ala Ser
 580 585 590
 Ile Tyr Leu Ala Ile Ser Asp Lys Thr Gln Asn Glu Ser Thr Ala Ile
 595 600 605
 Phe Gly Glu Thr Ile Thr Pro Ala Ser Leu Pro Gln Gly Phe Tyr Ala
 610 615 620
 Phe Asn Gly Gly Ala Phe Gly Ile His Arg Trp Gln Asp Lys Met Val
 625 630 635 640
 Thr Leu Lys Ala Tyr Asn Thr Asn Val Trp Ser Ser Glu Ile Tyr Asn
 645 650 655
 Lys Asp Asn Arg Tyr Gly Arg Tyr Gln Ser His Gly Val Ala Gln Ile
 660 665 670
 Val Ser Asn Gly Ser Gln Leu Ser Gln Gly Tyr Gln Gln Glu Gly Trp
 675 680 685
 Asp Trp Asn Arg Met Glu Gly Ala Thr Thr Ile His Leu Pro Leu Lys
 690 695 700

ES 2 638 819 T3

Asp Leu Asp Ser Pro Lys Pro His Thr Leu Met Gln Arg Gly Glu Arg
 705 710 715 720
 Gly Phe Ser Gly Thr Ser Ser Leu Glu Gly Gln Tyr Gly Met Met Ala
 725 730 735
 Phe Asn Leu Ile Tyr Pro Ala Asn Leu Glu Arg Phe Asp Pro Asn Phe
 740 745 750
 Thr Ala Lys Lys Ser Val Leu Ala Ala Asp Asn His Leu Ile Phe Ile
 755 760 765
 Gly Ser Asn Ile Asn Ser Ser Asp Lys Asn Lys Asn Val Glu Thr Thr
 770 775 780
 Leu Phe Gln His Ala Ile Thr Pro Thr Leu Asn Thr Leu Trp Ile Asn
 785 790 795 800
 Gly Gln Lys Ile Glu Asn Met Pro Tyr Gln Thr Thr Leu Gln Gln Gly
 805 810 815
 Asp Trp Leu Ile Asp Ser Asn Gly Asn Gly Tyr Leu Ile Thr Gln Ala
 820 825 830
 Glu Lys Val Asn Val Ser Arg Gln His Gln Val Ser Ala Glu Asn Lys
 835 840 845
 Asn Arg Gln Pro Thr Glu Gly Asn Phe Ser Ser Ala Trp Ile Asp His
 850 855 860
 Ser Thr Arg Pro Lys Asp Ala Ser Tyr Glu Tyr Met Val Phe Leu Asp
 865 870 875 880
 Ala Thr Pro Glu Lys Met Gly Glu Met Ala Gln Lys Phe Arg Glu Asn
 885 890 895
 Asn Gly Leu Tyr Gln Val Leu Arg Lys Asp Lys Asp Val His Ile Ile
 900 905 910
 Leu Asp Lys Leu Ser Asn Val Thr Gly Tyr Ala Phe Tyr Gln Pro Ala
 915 920 925
 Ser Ile Glu Asp Lys Trp Ile Lys Lys Val Asn Lys Pro Ala Ile Val
 930 935 940
 Met Thr His Arg Gln Lys Asp Thr Leu Ile Val Ser Ala Val Thr Pro
 945 950 955 960
 Asp Leu Asn Met Thr Arg Gln Lys Ala Ala Thr Pro Val Thr Ile Asn
 965 970 975
 Val Thr Ile Asn Gly Lys Trp Gln Ser Ala Asp Lys Asn Ser Glu Val
 980 985 990
 Lys Tyr Gln Val Ser Gly Asp Asn Thr Glu Leu Thr Phe Thr Ser Tyr
 995 1000 1005
 Phe Gly Ile Pro Gln Glu Ile Lys Leu Ser Pro Leu Pro Xaa Xaa
 1010 1015 1020

<210> 38
 <211> 979

<212> PRT
<213> Artificial

<220>
5 <223> Polipéptido sintético, N(delta) 20 condroitinasa ABCI que tiene secuencias gwra y dalni

<220>
<221> rasgo_misc
<222> (978)..(978)
10 <223> Aminoácido no especificado

<220>
<221> rasgo_misc
<222> (979)..(979)
15 <223> Aminoácido no especificado

<400> 38
Ala Gln Asn Asn Pro Leu Ala Asp Phe Ser Ser Asp Lys Asn Ser Ile
1 5 10 15

Leu Thr Leu Ser Asp Lys Arg Ser Ile Met Gly Asn Gln Ser Leu Leu
20 25 30

Trp Lys Trp Lys Gly Gly Ser Ser Phe Thr Leu His Lys Lys Leu Ile
35 40 45

Val Pro Thr Asp Lys Glu Ala Ser Lys Ala Trp Gly Arg Ser Ser Thr
50 55 60

Pro Val Phe Ser Phe Trp Leu Tyr Asn Glu Lys Pro Ile Asp Gly Tyr
65 70 75 80

Leu Thr Ile Asp Phe Gly Glu Lys Leu Ile Ser Thr Ser Glu Ala Gln
85 90 95

Ala Gly Phe Lys Val Lys Leu Asp Phe Thr Gly Trp Arg Ala Val Gly
100 105 110

Val Ser Leu Asn Asn Asp Leu Glu Asn Arg Glu Met Thr Leu Asn Ala
115 120 125

Thr Asn Thr Ser Ser Asp Gly Thr Gln Asp Ser Ile Gly Arg Ser Leu
130 135 140

ES 2 638 819 T3

Gly Ala Lys Val Asp Ser Ile Arg Phe Lys Ala Pro Ser Asn Val Ser
 145 150 155 160
 Gln Gly Glu Ile Tyr Ile Asp Arg Ile Met Phe Ser Val Asp Asp Ala
 165 170 175
 Arg Tyr Gln Trp Ser Asp Tyr Gln Val Lys Thr Arg Leu Ser Glu Pro
 180 185 190
 Glu Ile Gln Phe His Asn Val Lys Pro Gln Leu Pro Val Thr Pro Glu
 195 200 205
 Asn Leu Ala Ala Ile Asp Leu Ile Arg Gln Arg Leu Ile Asn Glu Phe
 210 215 220
 Val Gly Gly Glu Lys Glu Thr Asn Leu Ala Leu Glu Glu Asn Ile Ser
 225 230 235 240
 Lys Leu Lys Ser Asp Phe Asp Ala Leu Asn Ile His Thr Leu Ala Asn
 245 250 255
 Gly Gly Thr Gln Gly Arg His Leu Ile Thr Asp Lys Gln Ile Ile Ile
 260 265 270
 Tyr Gln Pro Glu Asn Leu Asn Ser Gln Asp Lys Gln Leu Phe Asp Asn
 275 280 285
 Tyr Val Ile Leu Gly Asn Tyr Thr Thr Leu Met Phe Asn Ile Ser Arg
 290 295 300
 Ala Tyr Val Leu Glu Lys Asp Pro Thr Gln Lys Ala Gln Leu Lys Gln
 305 310 315 320
 Met Tyr Leu Leu Met Thr Lys His Leu Leu Asp Gln Gly Phe Val Lys
 325 330 335
 Gly Ser Ala Leu Val Thr Thr His His Trp Gly Tyr Ser Ser Arg Trp
 340 345 350
 Trp Tyr Ile Ser Thr Leu Leu Met Ser Asp Ala Leu Lys Glu Ala Asn
 355 360 365
 Leu Gln Thr Gln Val Tyr Asp Ser Leu Leu Trp Tyr Ser Arg Glu Phe
 370 375 380
 Lys Ser Ser Phe Asp Met Lys Val Ser Ala Asp Ser Ser Asp Leu Asp
 385 390 395 400
 Tyr Phe Asn Thr Leu Ser Arg Gln His Leu Ala Leu Leu Leu Leu Glu
 405 410 415

ES 2 638 819 T3

Pro Asp Asp Gln Lys Arg Ile Asn Leu Val Asn Thr Phe Ser His Tyr
 420 425 430
 Ile Thr Gly Ala Leu Thr Gln Val Pro Pro Gly Gly Lys Asp Gly Leu
 435 440 445
 Arg Pro Asp Gly Thr Ala Trp Arg His Glu Gly Asn Tyr Pro Gly Tyr
 450 455 460
 Ser Phe Pro Ala Phe Lys Asn Ala Ser Gln Leu Ile Tyr Leu Leu Arg
 465 470 475 480
 Asp Thr Pro Phe Ser Val Gly Glu Ser Gly Trp Asn Asn Leu Lys Lys
 485 490 495
 Ala Met Val Ser Ala Trp Ile Tyr Ser Asn Pro Glu Val Gly Leu Pro
 500 505 510
 Leu Ala Gly Arg His Pro Phe Asn Ser Pro Ser Leu Lys Ser Val Ala
 515 520 525
 Gln Gly Tyr Tyr Trp Leu Ala Met Ser Ala Lys Ser Ser Pro Asp Lys
 530 535 540
 Thr Leu Ala Ser Ile Tyr Leu Ala Ile Ser Asp Lys Thr Gln Asn Glu
 545 550 555 560
 Ser Thr Ala Ile Phe Gly Glu Thr Ile Thr Pro Ala Ser Leu Pro Gln
 565 570 575
 Gly Phe Tyr Ala Phe Asn Gly Gly Ala Phe Gly Ile His Arg Trp Gln
 580 585 590
 Asp Lys Met Val Thr Leu Lys Ala Tyr Asn Thr Asn Val Trp Ser Ser
 595 600 605
 Glu Ile Tyr Asn Lys Asp Asn Arg Tyr Gly Arg Tyr Gln Ser His Gly
 610 615 620
 Val Ala Gln Ile Val Ser Asn Gly Ser Gln Leu Ser Gln Gly Tyr Gln
 625 630 635 640
 Gln Glu Gly Trp Asp Trp Asn Arg Met Glu Gly Ala Thr Thr Ile His
 645 650 655
 Leu Pro Leu Lys Asp Leu Asp Ser Pro Lys Pro His Thr Leu Met Gln
 660 665 670
 Arg Gly Glu Arg Gly Phe Ser Gly Thr Ser Ser Leu Glu Gly Gln Tyr
 675 680 685
 Gly Met Met Ala Phe Asn Leu Ile Tyr Pro Ala Asn Leu Glu Arg Phe

ES 2 638 819 T3

690 695 700
 Asp Pro Asn Phe Thr Ala Lys Lys Ser Val Leu Ala Ala Asp Asn His
 705 710 715 720
 Leu Ile Phe Ile Gly Ser Asn Ile Asn Ser Ser Asp Lys Asn Lys Asn
 725 730 735
 Val Glu Thr Thr Leu Phe Gln His Ala Ile Thr Pro Thr Leu Asn Thr
 740 745 750
 Leu Trp Ile Asn Gly Gln Lys Ile Glu Asn Met Pro Tyr Gln Thr Thr
 755 760 765
 Leu Gln Gln Gly Asp Trp Leu Ile Asp Ser Asn Gly Asn Gly Tyr Leu
 770 775 780
 Ile Thr Gln Ala Glu Lys Val Asn Val Ser Arg Gln His Gln Val Ser
 785 790 795 800
 Ala Glu Asn Lys Asn Arg Gln Pro Thr Glu Gly Asn Phe Ser Ser Ala
 805 810 815
 Trp Ile Asp His Ser Thr Arg Pro Lys Asp Ala Ser Tyr Glu Tyr Met
 820 825 830
 Val Phe Leu Asp Ala Thr Pro Glu Lys Met Gly Glu Met Ala Gln Lys
 835 840 845
 Phe Arg Glu Asn Asn Gly Leu Tyr Gln Val Leu Arg Lys Asp Lys Asp
 850 855 860
 Val His Ile Ile Leu Asp Lys Leu Ser Asn Val Thr Gly Tyr Ala Phe
 865 870 875 880
 Tyr Gln Pro Ala Ser Ile Glu Asp Lys Trp Ile Lys Lys Val Asn Lys
 885 890 895
 Pro Ala Ile Val Met Thr His Arg Gln Lys Asp Thr Leu Ile Val Ser
 900 905 910
 Ala Val Thr Pro Asp Leu Asn Met Thr Arg Gln Lys Ala Ala Thr Pro
 915 920 925
 Val Thr Ile Asn Val Thr Ile Asn Gly Lys Trp Gln Ser Ala Asp Lys
 930 935 940
 Asn Ser Glu Val Lys Tyr Gln Val Ser Gly Asp Asn Thr Glu Leu Thr
 945 950 955 960
 Phe Thr Ser Tyr Phe Gly Ile Pro Gln Glu Ile Lys Leu Ser Pro Leu
 965 970 975
 Pro Xaa Xaa

<210> 39

<211> 939

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético, N(delta) 60 c(delta)80 ABCI (F[sub]85-N[sub]1023)

<220>
 <221> rasgo_misc
 <222> (938)..(938)
 <223> Aminoácido no especificado

5

<220>
 <221> rasgo_misc
 <222> (939)..(939)
 <223> Aminoácido no especificado

10

<400> 39
 Phe Thr Leu His Lys Lys Leu Ile Val Pro Thr Asp Lys Glu Ala Ser
 1 5 10 15
 Lys Ala Trp Gly Arg Ser Ser Thr Pro Val Phe Ser Phe Trp Leu Tyr
 20 25 30
 Asn Glu Lys Pro Ile Asp Gly Tyr Leu Thr Ile Asp Phe Gly Glu Lys
 35 40 45
 Leu Ile Ser Thr Ser Glu Ala Gln Ala Gly Phe Lys Val Lys Leu Asp
 50 55 60
 Phe Thr Gly Trp Arg Ala Val Gly Val Ser Leu Asn Asn Asp Leu Glu
 65 70 75 80
 Asn Arg Glu Met Thr Leu Asn Ala Thr Asn Thr Ser Ser Asp Gly Thr
 85 90 95
 Gln Asp Ser Ile Gly Arg Ser Leu Gly Ala Lys Val Asp Ser Ile Arg
 100 105 110
 Phe Lys Ala Pro Ser Asn Val Ser Gln Gly Glu Ile Tyr Ile Asp Arg
 115 120 125
 Ile Met Phe Ser Val Asp Asp Ala Arg Tyr Gln Trp Ser Asp Tyr Gln
 130 135 140
 Val Lys Thr Arg Leu Ser Glu Pro Glu Ile Gln Phe His Asn Val Lys
 145 150 155 160
 Pro Gln Leu Pro Val Thr Pro Glu Asn Leu Ala Ala Ile Asp Leu Ile
 165 170 175

ES 2 638 819 T3

Arg Gln Arg Leu Ile Asn Glu Phe Val Gly Gly Glu Lys Glu Thr Asn
 180 185 190
 Leu Ala Leu Glu Glu Asn Ile Ser Lys Leu Lys Ser Asp Phe Asp Ala
 195 200 205
 Leu Asn Ile His Thr Leu Ala Asn Gly Gly Thr Gln Gly Arg His Leu
 210 215 220
 Ile Thr Asp Lys Gln Ile Ile Ile Tyr Gln Pro Glu Asn Leu Asn Ser
 225 230 235 240
 Gln Asp Lys Gln Leu Phe Asp Asn Tyr Val Ile Leu Gly Asn Tyr Thr
 245 250 255
 Thr Leu Met Phe Asn Ile Ser Arg Ala Tyr Val Leu Glu Lys Asp Pro
 260 265 270
 Thr Gln Lys Ala Gln Leu Lys Gln Met Tyr Leu Leu Met Thr Lys His
 275 280 285
 Leu Leu Asp Gln Gly Phe Val Lys Gly Ser Ala Leu Val Thr Thr His
 290 295 300
 His Trp Gly Tyr Ser Ser Arg Trp Trp Tyr Ile Ser Thr Leu Leu Met
 305 310 315 320
 Ser Asp Ala Leu Lys Glu Ala Asn Leu Gln Thr Gln Val Tyr Asp Ser
 325 330 335
 Leu Leu Trp Tyr Ser Arg Glu Phe Lys Ser Ser Phe Asp Met Lys Val
 340 345 350
 Ser Ala Asp Ser Ser Asp Leu Asp Tyr Phe Asn Thr Leu Ser Arg Gln
 355 360 365
 His Leu Ala Leu Leu Leu Glu Pro Asp Asp Gln Lys Arg Ile Asn
 370 375 380
 Leu Val Asn Thr Phe Ser His Tyr Ile Thr Gly Ala Leu Thr Gln Val
 385 390 395 400
 Pro Pro Gly Gly Lys Asp Gly Leu Arg Pro Asp Gly Thr Ala Trp Arg
 405 410 415
 His Glu Gly Asn Tyr Pro Gly Tyr Ser Phe Pro Ala Phe Lys Asn Ala
 420 425 430
 Ser Gln Leu Ile Tyr Leu Leu Arg Asp Thr Pro Phe Ser Val Gly Glu
 435 440 445

ES 2 638 819 T3

Ser Gly Trp Asn Asn Leu Lys Lys Ala Met Val Ser Ala Trp Ile Tyr
 450 455 460
 Ser Asn Pro Glu Val Gly Leu Pro Leu Ala Gly Arg His Pro Phe Asn
 465 470 475 480
 Ser Pro Ser Leu Lys Ser Val Ala Gln Gly Tyr Tyr Trp Leu Ala Met
 485 490 495
 Ser Ala Lys Ser Ser Pro Asp Lys Thr Leu Ala Ser Ile Tyr Leu Ala
 500 505 510
 Ile Ser Asp Lys Thr Gln Asn Glu Ser Thr Ala Ile Phe Gly Glu Thr
 515 520 525
 Ile Thr Pro Ala Ser Leu Pro Gln Gly Phe Tyr Ala Phe Asn Gly Gly
 530 535 540
 Ala Phe Gly Ile His Arg Trp Gln Asp Lys Met Val Thr Leu Lys Ala
 545 550 555 560
 Tyr Asn Thr Asn Val Trp Ser Ser Glu Ile Tyr Asn Lys Asp Asn Arg
 565 570 575
 Tyr Gly Arg Tyr Gln Ser His Gly Val Ala Gln Ile Val Ser Asn Gly
 580 585 590
 Ser Gln Leu Ser Gln Gly Tyr Gln Gln Glu Gly Trp Asp Trp Asn Arg
 595 600 605
 Met Glu Gly Ala Thr Thr Ile His Leu Pro Leu Lys Asp Leu Asp Ser
 610 615 620
 Pro Lys Pro His Thr Leu Met Gln Arg Gly Glu Arg Gly Phe Ser Gly
 625 630 635 640
 Thr Ser Ser Leu Glu Gly Gln Tyr Gly Met Met Ala Phe Asn Leu Ile
 645 650 655
 Tyr Pro Ala Asn Leu Glu Arg Phe Asp Pro Asn Phe Thr Ala Lys Lys
 660 665 670
 Ser Val Leu Ala Ala Asp Asn His Leu Ile Phe Ile Gly Ser Asn Ile
 675 680 685
 Asn Ser Ser Asp Lys Asn Lys Asn Val Glu Thr Thr Leu Phe Gln His
 690 695 700
 Ala Ile Thr Pro Thr Leu Asn Thr Leu Trp Ile Asn Gly Gln Lys Ile
 705 710 715 720
 Glu Asn Met Pro Tyr Gln Thr Thr Leu Gln Gln Gly Asp Trp Leu Ile

ES 2 638 819 T3

725 730 735
 Asp Ser Asn Gly Asn Gly Tyr Leu Ile Thr Gln Ala Glu Lys Val Asn
 740 745 750
 Val Ser Arg Gln His Gln Val Ser Ala Glu Asn Lys Asn Arg Gln Pro
 755 760 765
 Thr Glu Gly Asn Phe Ser Ser Ala Trp Ile Asp His Ser Thr Arg Pro
 770 775 780
 Lys Asp Ala Ser Tyr Glu Tyr Met Val Phe Leu Asp Ala Thr Pro Glu
 785 790 795 800
 Lys Met Gly Glu Met Ala Gln Lys Phe Arg Glu Asn Asn Gly Leu Tyr
 805 810 815
 Gln Val Leu Arg Lys Asp Lys Asp Val His Ile Ile Leu Asp Lys Leu
 820 825 830
 Ser Asn Val Thr Gly Tyr Ala Phe Tyr Gln Pro Ala Ser Ile Glu Asp
 835 840 845
 Lys Trp Ile Lys Lys Val Asn Lys Pro Ala Ile Val Met Thr His Arg
 850 855 860
 Gln Lys Asp Thr Leu Ile Val Ser Ala Val Thr Pro Asp Leu Asn Met
 865 870 875 880
 Thr Arg Gln Lys Ala Ala Thr Pro Val Thr Ile Asn Val Thr Ile Asn
 885 890 895
 Gly Lys Trp Gln Ser Ala Asp Lys Asn Ser Glu Val Lys Tyr Gln Val
 900 905 910
 Ser Gly Asp Asn Thr Glu Leu Thr Phe Thr Ser Tyr Phe Gly Ile Pro
 915 920 925
 Gln Glu Ile Lys Leu Ser Pro Leu Pro Xaa Xaa
 930 935

<210> 40

<211> 858

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético, N(delta)60 C(delta)80 condroitinasa ABCI que tiene secuencias gwrt y dalnt

<400> 40

Phe Thr Leu His Lys Lys Leu Ile Val Pro Thr Asp Lys Glu Ala Ser
 1 5 10 15

ES 2 638 819 T3

Lys Ala Trp Gly Arg Ser Ser Thr Pro Val Phe Ser Phe Trp Leu Tyr
 20 25 30
 Asn Glu Lys Pro Ile Asp Gly Tyr Leu Thr Ile Asp Phe Gly Glu Lys
 35 40 45
 Leu Ile Ser Thr Ser Glu Ala Gln Ala Gly Phe Lys Val Lys Leu Asp
 50 55 60
 Phe Thr Gly Trp Arg Ala Val Gly Val Ser Leu Asn Asn Asp Leu Glu
 65 70 75 80
 Asn Arg Glu Met Thr Leu Asn Ala Thr Asn Thr Ser Ser Asp Gly Thr
 85 90 95
 Gln Asp Ser Ile Gly Arg Ser Leu Gly Ala Lys Val Asp Ser Ile Arg
 100 105 110
 Phe Lys Ala Pro Ser Asn Val Ser Gln Gly Glu Ile Tyr Ile Asp Arg
 115 120 125
 Ile Met Phe Ser Val Asp Asp Ala Arg Tyr Gln Trp Ser Asp Tyr Gln
 130 135 140
 Val Lys Thr Arg Leu Ser Glu Pro Glu Ile Gln Phe His Asn Val Lys
 145 150 155 160
 Pro Gln Leu Pro Val Thr Pro Glu Asn Leu Ala Ala Ile Asp Leu Ile
 165 170 175
 Arg Gln Arg Leu Ile Asn Glu Phe Val Gly Gly Glu Lys Glu Thr Asn
 180 185 190
 Leu Ala Leu Glu Glu Asn Ile Ser Lys Leu Lys Ser Asp Phe Asp Ala
 195 200 205
 Leu Asn Ile His Thr Leu Ala Asn Gly Gly Thr Gln Gly Arg His Leu
 210 215 220
 Ile Thr Asp Lys Gln Ile Ile Ile Tyr Gln Pro Glu Asn Leu Asn Ser
 225 230 235 240
 Gln Asp Lys Gln Leu Phe Asp Asn Tyr Val Ile Leu Gly Asn Tyr Thr
 245 250 255
 Thr Leu Met Phe Asn Ile Ser Arg Ala Tyr Val Leu Glu Lys Asp Pro
 260 265 270
 Thr Gln Lys Ala Gln Leu Lys Gln Met Tyr Leu Leu Met Thr Lys His
 275 280 285

ES 2 638 819 T3

Leu₂₉₀ Leu Asp Gln Gly Phe Val₂₉₅ Lys Gly Ser Ala Leu₃₀₀ Val Thr Thr His
 His₃₀₅ Trp Gly Tyr Ser Ser₃₁₀ Arg Trp Trp Tyr Ile₃₁₅ Ser Thr Leu Leu Met₃₂₀
 Ser Asp Ala Leu Lys₃₂₅ Glu Ala Asn Leu Gln₃₃₀ Thr Gln Val Tyr Asp Ser₃₃₅
 Leu Leu Trp Tyr₃₄₀ Ser Arg Glu Phe Lys₃₄₅ Ser Ser Phe Asp Met₃₅₀ Lys Val
 Ser Ala Asp₃₅₅ Ser Ser Asp Leu Asp₃₆₀ Tyr Phe Asn Thr Leu₃₆₅ Ser Arg Gln
 His₃₇₀ Leu Ala Leu Leu Leu Leu₃₇₅ Glu Pro Asp Asp Gln₃₈₀ Lys Arg Ile Asn
 Leu₃₈₅ Val Asn Thr Phe Ser₃₉₀ His Tyr Ile Thr Gly₃₉₅ Ala Leu Thr Gln Val₄₀₀
 Pro Pro Gly Gly Lys₄₀₅ Asp Gly Leu Arg Pro₄₁₀ Asp Gly Thr Ala Trp Arg₄₁₅
 His Glu Gly Asn₄₂₀ Tyr Pro Gly Tyr Ser₄₂₅ Phe Pro Ala Phe Lys₄₃₀ Asn Ala
 Ser Gln Leu₄₃₅ Ile Tyr Leu Leu Arg₄₄₀ Asp Thr Pro Phe Ser₄₄₅ Val Gly Glu
 Ser Gly Trp Asn Asn Leu Lys₄₅₅ Lys Ala Met Val₄₆₀ Ser Ala Trp Ile Tyr
 Ser₄₆₅ Asn Pro Glu Val Gly₄₇₀ Leu Pro Leu Ala Gly₄₇₅ Arg His Pro Phe Asn₄₈₀
 Ser Pro Ser Leu Lys₄₈₅ Ser Val Ala Gln Gly₄₉₀ Tyr Tyr Trp Leu Ala Met₄₉₅
 Ser Ala Lys Ser₅₀₀ Ser Pro Asp Lys Thr₅₀₅ Leu Ala Ser Ile Tyr₅₁₀ Leu Ala
 Ile Ser Asp₅₁₅ Lys Thr Gln Asn Glu₅₂₀ Ser Thr Ala Ile Phe₅₂₅ Gly Glu Thr
 Ile Thr Pro Ala Ser Leu Pro₅₃₅ Gln Gly Phe Tyr Ala₅₄₀ Phe Asn Gly Gly
 Ala₅₄₅ Phe Gly Ile His Arg₅₅₀ Trp Gln Asp Lys Met₅₅₅ Val Thr Leu Lys Ala₅₆₀
 Tyr Asn Thr Asn Val Trp Ser Ser Glu Ile Tyr Asn Lys Asp Asn Arg

ES 2 638 819 T3

565 570 575
 Tyr Gly Arg Tyr Gln Ser His Gly Val Ala Gln Ile Val Ser Asn Gly
 580 585 590
 Ser Gln Leu Ser Gln Gly Tyr Gln Gln Glu Gly Trp Asp Trp Asn Arg
 595 600 605
 Met Glu Gly Ala Thr Thr Ile His Leu Pro Leu Lys Asp Leu Asp Ser
 610 615 620
 Pro Lys Pro His Thr Leu Met Gln Arg Gly Glu Arg Gly Phe Ser Gly
 625 630 635 640
 Thr Ser Ser Leu Glu Gly Gln Tyr Gly Met Met Ala Phe Asn Leu Ile
 645 650 655
 Tyr Pro Ala Asn Leu Glu Arg Phe Asp Pro Asn Phe Thr Ala Lys Lys
 660 665 670
 Ser Val Leu Ala Ala Asp Asn His Leu Ile Phe Ile Gly Ser Asn Ile
 675 680 685
 Asn Ser Ser Asp Lys Asn Lys Asn Val Glu Thr Thr Leu Phe Gln His
 690 695 700
 Ala Ile Thr Pro Thr Leu Asn Thr Leu Trp Ile Asn Gly Gln Lys Ile
 705 710 715 720
 Glu Asn Met Pro Tyr Gln Thr Thr Leu Gln Gln Gly Asp Trp Leu Ile
 725 730 735
 Asp Ser Asn Gly Asn Gly Tyr Leu Ile Thr Gln Ala Glu Lys Val Asn
 740 745 750
 Val Ser Arg Gln His Gln Val Ser Ala Glu Asn Lys Asn Arg Gln Pro
 755 760 765
 Thr Glu Gly Asn Phe Ser Ser Ala Trp Ile Asp His Ser Thr Arg Pro
 770 775 780
 Lys Asp Ala Ser Tyr Glu Tyr Met Val Phe Leu Asp Ala Thr Pro Glu
 785 790 795 800
 Lys Met Gly Glu Met Ala Gln Lys Phe Arg Glu Asn Asn Gly Leu Tyr
 805 810 815
 Gln Val Leu Arg Lys Asp Lys Asp Val His Ile Ile Leu Asp Lys Leu
 820 825 830
 Ser Asn Val Thr Gly Tyr Ala Phe Tyr Gln Pro Ala Ser Ile Glu Asp
 835 840 845
 Lys Trp Ile Lys Lys Val Asn Lys Pro Ala
 850 855

<210> 41
 <211> 2976
 <212> ADN
 <213> Artificial

<220>

<223> Polinucleótido sintético, Ácido nucleico de TAT-Condroitinasa ABC I N(delta)20

<220>
 <221> rasgo_misc
 <222> (1068)..(1068)
 <223> Nucleótido desconocido

5

<400> 41
 ggctcgtaaaa agcgtcgtca acgtcgtcgt cctcctcaat gcgcacaaaa taaccatta 60
 gcagacttct catcagataa aaactcaata ctaacgttat ctgataaacg tagcattatg 120
 ggaaaccaat ctcttttatg gaaatggaaa ggtggtagta gctttacttt acataaaaaa 180
 ctgattgtcc ccaccgataa agaagcatct aaagcatggg gacgctcatc caccgccgtt 240
 ttctcatttt ggctttacaa tgaaaaaccg attgatgggt atcttactat cgatttcgga 300
 gaaaaactca tttcaaccag tgaggctcag gcaggcttta aagtaaaatt agatttcact 360
 ggctggcgta ctgtgggagt ctctttaaat aacgatcttg aaaatcgaga gatgacctta 420
 aatgcaacca atacctcctc tgatgggtact caagacagca ttgggcggtc tttaggtgct 480
 aaagtcgata gtattcgttt taaagcgctt tctaagtga gtcagggtga aatctatctc 540
 gaccgtatta tgttttctgt cgatgatgct cgctaccaat ggtctgatta tcaagtaaaa 600
 actcgcttat cagaacctga aattcaattt cacaacgtaa agccacaact acctgtaaca 660
 cctgaaaatt tagcggccat tgatcttatt cgccaacgct taattaatga atttgtcgga 720
 ggtgaaaaag agacaaacct cgcattagaa gagaatatca gcaaattaaa aagtgatttc 780
 gatgctctta atactcacac tttagcaaat ggtggaacgc aaggcagaca tctgatcact 840
 gataaacaaa tcattattta tcaaccagag aatcttaact ctcaagataa acaactatct 900
 gataattatg ttattttagg taattacacg acattaatgt ttaatattag ccgtgcttat 960
 gtgctggaaa aagatccac acaaaaggcg caactaaagc agatgtactt attaatgaca 1020
 aagcatttat tagatcaagg ctttgtaaaa gggagtgcct tagtgacnac ccatcactgg 1080
 ggatacagtt ctcgttggtg gtatatttcc acgttattaa tgtctgatgc actaaaagaa 1140
 gcgaacctac aaactcaagt ttatgattca ttactgtggt attcacgtga gtttaaaagt 1200
 agttttgata tgaaagtaag tgctgatagc tctgatctag attatttcaa taccttatct 1260
 cgccaacatt tagccttatt actactagag cctgatgatc aaaagcgat caacttagtt 1320
 aatactttca gccattatat cactggcgca ttaacgcaag tgccaccggg tggtaaagat 1380
 ggtttacgcc ctgatggtac agcatggcga catgaaggca actatccggg ctactctttc 1440

ES 2 638 819 T3

```

ccagccttta aaaatgcctc tcagcttatt tatttattac gcgatacacc attttcagtg 1500
ggtgaaagtg gttggaatag cctgaaaaaa gcgatggttt cagcgtggat ctacagtaat 1560
ccagaagttg gattaccgct tgcaggaaga caccctctta actcaccttc gttaaaatca 1620
gtcgtctaag gctattactg gcttgccatg tctgcaaaat catcgctga taaaacactt 1680
gcatctattt atcttgcat tagtgataaa acacaaaatg aatcaactgc tatttttgga 1740
gaaactatta caccagcgtc tttacctcaa ggtttctatg cctttaatgg cggtgctttt 1800
ggtattcatc gttggcaaga taaaatgggtg aactgaaag cttataacac caatgtttgg 1860
tcattctgaaa tttataacaa agataaccgt tatggccgtt accaaagtca tgggtgcgct 1920
caaatagtga gtaatggctc gcagctttca cagggtctatc agcaagaagg ttgggattgg 1980
aatagaatgc caggggcaac cactatccac cttcctctta aagacttaga cagtcctaaa 2040
cctcatacct taatgcaacg tggagagcgt ggatttagcg gaacatcatc ccttgaaggt 2100
caatatggca tgatggcatt cgatcttatt tatcccgcga atcttgagcg ttttgatcct 2160
aatttcactg cgaaaaagag tgtattagcc gctgataatc acttaatttt tatttgtagc 2220
aatataaata gtagtgataa aaataaaaat gttgaaacga ccttattcca acatgccatt 2280
actccaacat taaataccct ttggattaat ggacaaaaga tagaaaacat gccttatcaa 2340
acaacacttc aacaagggtg ttggttaatt gatagcaatg gcaatggtta ctttaattact 2400
caagcagaaa aagtaaagt aagtcgcaa catcagggtt cagcggaata taaaaatcgc 2460
caaccgacag aaggaaactt tagctcggca tggatcgatc acagcactcg ccccaaagat 2520
gccagttatg agtatatggt ctttttagat gcgacacctg aaaaaatggg agagatggca 2580
caaaaattcc gtgaaaataa tgggttatat cagggttctt gtaaggataa agacgttcat 2640
attattctcg ataaactcag caatgtaacg ggatatgcct tttatcagcc agcatcaatt 2700
gaagacaaat ggatcaaaaa ggtaataaaa cctgcaattg tgatgactca tcgacaaaaa 2760
gacactctta ttgtcagtgc agttacacct gatttaaata tgactcgcca aaaagcagca 2820
actcctgtca ccatcaatgt cagcattaat ggcaaatggc aatctgctga taaaaatagt 2880
gaagtgaaat atcagggttc tggtgataac actgaactga cgtttacgag ttactttggt 2940
attccacaag aaatcaaact ctcgccactc ccttga 2976

```

<210> 42

<211> 991

5 <212> PRT

<213> Artificial

<220>

10 <223> Polipéptido sintético, polipéptido de fusión de TAT de VIH-1 condroitinasa ABCI-N(delta)20

<400> 42

Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Pro Pro Gln Cys Ala Gln

1

5

10

15

ES 2 638 819 T3

Asn Asn Pro Leu Ala Asp Phe Ser Ser Asp Lys Asn Ser Ile Leu Thr
 20 25 30
 Leu Ser Asp Lys Arg Ser Ile Met Gly Asn Gln Ser Leu Leu Trp Lys
 35 40 45
 Trp Lys Gly Gly Ser Ser Phe Thr Leu His Lys Lys Leu Ile Val Pro
 50 55 60
 Thr Asp Lys Glu Ala Ser Lys Ala Trp Gly Arg Ser Ser Thr Pro Val
 65 70 75 80
 Phe Ser Phe Trp Leu Tyr Asn Glu Lys Pro Ile Asp Gly Tyr Leu Thr
 85 90 95
 Ile Asp Phe Gly Glu Lys Leu Ile Ser Thr Ser Glu Ala Gln Ala Gly
 100 105 110
 Phe Lys Val Lys Leu Asp Phe Thr Gly Trp Arg Thr Val Gly Val Ser
 115 120 125
 Leu Asn Asn Asp Leu Glu Asn Arg Glu Met Thr Leu Asn Ala Thr Asn
 130 135 140
 Thr Ser Ser Asp Gly Thr Gln Asp Ser Ile Gly Arg Ser Leu Gly Ala
 145 150 155 160
 Lys Val Asp Ser Ile Arg Phe Lys Ala Pro Ser Asn Val Ser Gln Gly
 165 170 175
 Glu Ile Tyr Ile Asp Arg Ile Met Phe Ser Val Asp Asp Ala Arg Tyr
 180 185 190
 Gln Trp Ser Asp Tyr Gln Val Lys Thr Arg Leu Ser Glu Pro Glu Ile
 195 200 205
 Gln Phe His Asn Val Lys Pro Gln Leu Pro Val Thr Pro Glu Asn Leu
 210 215 220
 Ala Ala Ile Asp Leu Ile Arg Gln Arg Leu Ile Asn Glu Phe Val Gly
 225 230 235 240
 Gly Glu Lys Glu Thr Asn Leu Ala Leu Glu Glu Asn Ile Ser Lys Leu
 245 250 255
 Lys Ser Asp Phe Asp Ala Leu Asn Thr His Thr Leu Ala Asn Gly Gly
 260 265 270
 Thr Gln Gly Arg His Leu Ile Thr Asp Lys Gln Ile Ile Ile Tyr Gln
 275 280 285
 Pro Glu Asn Leu Asn Ser Gln Asp Lys Gln Leu Phe Asp Asn Tyr Val

ES 2 638 819 T3

290	295	300
Ile 305	Leu Gly Asn Tyr Thr 310	Thr Leu Met Phe Asn 315
Ile Ser Arg Ala Tyr 320		
Val Leu Glu Lys Asp 325	Pro Thr Gln Lys Ala 330	Gln Leu Lys Gln Met Tyr 335
Leu Leu Met Thr 340	Lys His Leu Leu Asp 345	Gln Gly Phe Val Lys Gly Ser 350
Ala Leu Val Thr Thr His His Trp 355	Gly Tyr Ser Ser Arg Trp Trp Tyr 360	
Ile Ser Thr Leu Leu Met Ser Asp Ala Leu Lys Glu Ala Asn Leu Gln 370		
Thr Gln Val Tyr Asp Ser Leu Leu Trp Tyr Ser Arg Glu Phe Lys Ser 385		
Ser Phe Asp Met Lys Val Ser Ala Asp Ser Ser Asp Leu Asp Tyr Phe 405		
Asn Thr Leu Ser Arg Gln His Leu Ala Leu Leu Leu Leu Glu Pro Asp 420		
Asp Gln Lys Arg Ile Asn Leu Val Asn Thr Phe Ser His Tyr Ile Thr 435		
Gly Ala Leu Thr Gln Val Pro Pro Gly Gly Lys Asp Gly Leu Arg Pro 450		
Asp Gly Thr Ala Trp Arg His Glu Gly Asn Tyr Pro Gly Tyr Ser Phe 465		
Pro Ala Phe Lys Asn Ala Ser Gln Leu Ile Tyr Leu Leu Arg Asp Thr 485		
Pro Phe Ser Val Gly Glu Ser Gly Trp Asn Ser Leu Lys Lys Ala Met 500		
Val Ser Ala Trp Ile Tyr Ser Asn Pro Glu Val Gly Leu Pro Leu Ala 515		
Gly Arg His Pro Leu Asn Ser Pro Ser Leu Lys Ser Val Ala Gln Gly 530		
Tyr Tyr Trp Leu Ala Met Ser Ala Lys Ser Ser Pro Asp Lys Thr Leu 545		
Ala Ser Ile Tyr Leu Ala Ile Ser Asp Lys Thr Gln Asn Glu Ser Thr 565		

ES 2 638 819 T3

Ala Ile Phe Gly Glu Thr Ile Thr Pro Ala Ser Leu Pro Gln Gly Phe
580 585 590

Tyr Ala Phe Asn Gly Gly Ala Phe Gly Ile His Arg Trp Gln Asp Lys
595 600 605

Met Val Thr Leu Lys Ala Tyr Asn Thr Asn Val Trp Ser Ser Glu Ile
610 615 620

Tyr Asn Lys Asp Asn Arg Tyr Gly Arg Tyr Gln Ser His Gly Val Ala
625 630 635 640

Gln Ile Val Ser Asn Gly Ser Gln Leu Ser Gln Gly Tyr Gln Gln Glu
645 650 655

Gly Trp Asp Trp Asn Arg Met Pro Gly Ala Thr Thr Ile His Leu Pro
660 665 670

Leu Lys Asp Leu Asp Ser Pro Lys Pro His Thr Leu Met Gln Arg Gly
675 680 685

Glu Arg Gly Phe Ser Gly Thr Ser Ser Leu Glu Gly Gln Tyr Gly Met
690 695 700

Met Ala Phe Asp Leu Ile Tyr Pro Ala Asn Leu Glu Arg Phe Asp Pro
705 710 715 720

Asn Phe Thr Ala Lys Lys Ser Val Leu Ala Ala Asp Asn His Leu Ile
725 730 735

Phe Ile Gly Ser Asn Ile Asn Ser Ser Asp Lys Asn Lys Asn Val Glu
740 745 750

Thr Thr Leu Phe Gln His Ala Ile Thr Pro Thr Leu Asn Thr Leu Trp
755 760 765

Ile Asn Gly Gln Lys Ile Glu Asn Met Pro Tyr Gln Thr Thr Leu Gln
770 775 780

Gln Gly Asp Trp Leu Ile Asp Ser Asn Gly Asn Gly Tyr Leu Ile Thr
785 790 795 800

Gln Ala Glu Lys Val Asn Val Ser Arg Gln His Gln Val Ser Ala Glu
805 810 815

Asn Lys Asn Arg Gln Pro Thr Glu Gly Asn Phe Ser Ser Ala Trp Ile
820 825 830

Asp His Ser Thr Arg Pro Lys Asp Ala Ser Tyr Glu Tyr Met Val Phe
835 840 845

ES 2 638 819 T3

Leu Asp Ala Thr Pro Glu Lys Met Gly Glu Met Ala Gln Lys Phe Arg
850 855 860

Glu Asn Asn Gly Leu Tyr Gln Val Leu Arg Lys Asp Lys Asp Val His
865 870 875 880

Ile Ile Leu Asp Lys Leu Ser Asn Val Thr Gly Tyr Ala Phe Tyr Gln
885 890 895

Pro Ala Ser Ile Glu Asp Lys Trp Ile Lys Lys Val Asn Lys Pro Ala
900 905 910

Ile Val Met Thr His Arg Gln Lys Asp Thr Leu Ile Val Ser Ala Val
915 920 925

Thr Pro Asp Leu Asn Met Thr Arg Gln Lys Ala Ala Thr Pro Val Thr
930 935 940

Ile Asn Val Thr Ile Asn Gly Lys Trp Gln Ser Ala Asp Lys Asn Ser
945 950 955 960

Glu Val Lys Tyr Gln Val Ser Gly Asp Asn Thr Glu Leu Thr Phe Thr
965 970 975

Ser Tyr Phe Gly Ile Pro Gln Glu Ile Lys Leu Ser Pro Leu Pro
980 985 990

<210> 43

<211> 2856

5 <212> ADN

<213> Artificial

<220>

10 <223> Polinucleótido sintético, Ácido nucleico de TAT de VIH-1-Condroitinasa ABC I N(delta)60

<220>

<221> rasgo_misc

<222> (948)..(948)

<223> Nucleótido desconocido

15

<400> 43

ggtcgtaaaa agcgtcgtca acgtcgtcgt cctcctcaat gctttacttt acataaaaaa 60

ctgattgtcc ccaccgataa agaagcatct aaagcatggg gacgctcatc caccgccgtt 120

ttctcatttt ggctttacaa tgaaaaaccg attgatgggt atcttactat cgatttcgga 180

gaaaaactca tttcaaccag tgaggctcag gcaggcttta aagtaaaatt agatttcact 240

ggctggcgta ctgtgggagt ctctttaaat aacgatcttg aaaatcgaga gatgacctta 300

aatgcaacca atacctcctc tgatggtact caagacagca ttgggcgttc tttaggtgct 360

aaagtcgata gtattcggtt taaagcgctt tctaattgtga gtcagggtga aatctatatc 420

gaccgtatta tgttttctgt cgatgatgct cgctaccaat ggtctgatta tcaagtaaaa 480

ES 2 638 819 T3

actcgtttat cagaacctga aattcaattt cacaacgtaa agccacaact acctgtaaca 540
cctgaaaatt tagcggccat tgatcttatt cgccaacgtc taattaatga atttgctgga 600
ggtgaaaaag agacaaacct cgcattagaa gagaatatca gcaaattaaa aagtgatttc 660
gatgctctta atactcacac tttagcaaat ggtggaacgc aaggcagaca tctgatcact 720
gataaacaaa tcattattta tcaaccagag aatcttaact ctcaagataa acaactatct 780
gataattatg ttatttttagg taattacacg acattaatgt ttaattattag ccgtgcttat 840
gtgctggaaa aagatcccac aaaaaggcg caactaaagc agatgtactt attaatgaca 900
aagcatttat tagatcaagg ctttggttaa gggagtgctt tagtgacnac ccatcactgg 960
ggatacagtt ctcgttggtg gtatatttcc acgttattaa tgtctgatgc actaaaagaa 1020
gcgaacctac aaactcaagt ttatgattca ttactgtggt attcacgtga gtttaaaagt 1080
agttttgata tgaaagtaag tgctgatagc tctgatctag attatttcaa taccttatct 1140
cgccaacatt tagccttatt actactagag cctgatgatc aaaagcgtat caacttagtt 1200
aatactttca gccattatat cactggcgca ttaacgcaag tgccaccggg tggtaaagat 1260
ggtttacgcc ctgatggtac agcatggcg catgaaggca actatccggg ctactctttc 1320
ccagccttta aaaatgcctc tcagcttatt tattttattac gcgatacacc attttcagt 1380
ggtgaaagt gttggaatag cctgaaaaaa gcgatggttt cagcgtggat ctacagtaat 1440
ccagaagttg gattaccgct tgcaggaaga caccctctta actcaccttc gttaaaatca 1500
gtcgtctcaag gctattactg gcttgccatg tctgcaaat catcgctga taaaacactt 1560
gcacttattt atcttgcgat tagtgataaa acacaaaatg aatcaactgc ttttttgga 1620
gaaactatta caccagcgtc ttacctcaa ggtttctatg ctttaaatgg cgggtgctttt 1680
ggtattcatc gttggcaaga taaaatggtg aactgaaag cttataacac caatgtttgg 1740
tcacttgaaa ttataacaa agataaccgt tatggccgtt accaaagtca tgggtgcgct 1800
caaatagtga gtaatggctc gcagctttca cagggtctatc agcaagaagg ttgggattgg 1860
aatagaatgc caggggcaac cactatccac cttcctctta aagacttaga cagtcctaaa 1920
cctcatacct taatgcaacg tggagagcgt ggatttagcg gaacatcatc cttgaaggt 1980
caatatggca tgatggcatt cgatcttatt tatcccgcca atcttgagcg ttttgatcct 2040
aatttcactg cgaaaaagag tgtattagcc gctgataatc acttaatttt tattggtagc 2100
aatataaata gtagtgataa aaataaaaat gttgaaacga cttatttcca acatgccatt 2160
actccaacat taaataccct ttggattaat ggacaaaaga tagaaaacat gccttatcaa 2220
acaacacttc aacaagggtg ttgggttaatt gatagcaatg gcaatggtta ctttaattact 2280
caagcagaaa aagtaaatgt aagtcgccaa catcaggttt cagcgggaaa taaaaatcgc 2340
caaccgacag aaggaaactt tagctcggca tggatcgatc acagcactcg ccccaaagat 2400
gccagttatg agtatatggt ctttttagat gcgacacctg aaaaaatggg agagatggca 2460
caaaaattcc gtgaaaataa tgggttatat cagggttctc gtaaggataa agacgttcat 2520
attattctcg ataaactcag caatgtaacg ggatagcct tttatcagcc agcatcaatt 2580
gaagacaaat ggatcaaaaa ggttaataaa cctgcaattg tgatgactca tcgacaaaaa 2640
gacactctta ttgtcagtgc agttacacct gatttaataa tgactcgcca aaaagcagca 2700
actcctgtca ccatcaatgt cactgattaat ggcaaatggc aatctgctga taaaaatagt 2760
gaagtgaaat atcaggtttc tgggtgataac actgaactga cgtttacgag ttactttggt 2820
attccacaag aaatcaaact ctcgccactc ctttga 2856

<210> 44
<211> 951

<212> PRT
<213> Artificial

<220>

5 <223> Polipéptido sintético, polipéptido de fusión de TAT de VIH-1 condroitinasa ABCI-N60

<400> 44

Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Pro Pro Gln Cys Phe Thr
1 5 10 15

Leu His Lys Lys Leu Ile Val Pro Thr Asp Lys Glu Ala Ser Lys Ala
20 25 30

Trp Gly Arg Ser Ser Thr Pro Val Phe Ser Phe Trp Leu Tyr Asn Glu
35 40 45

Lys Pro Ile Asp Gly Tyr Leu Thr Ile Asp Phe Gly Glu Lys Leu Ile
50 55 60

Ser Thr Ser Glu Ala Gln Ala Gly Phe Lys Val Lys Leu Asp Phe Thr
65 70 75 80

Gly Trp Arg Thr Val Gly Val Ser Leu Asn Asn Asp Leu Glu Asn Arg
85 90 95

Glu Met Thr Leu Asn Ala Thr Asn Thr Ser Ser Asp Gly Thr Gln Asp
100 105 110

Ser Ile Gly Arg Ser Leu Gly Ala Lys Val Asp Ser Ile Arg Phe Lys
115 120 125

Ala Pro Ser Asn Val Ser Gln Gly Glu Ile Tyr Ile Asp Arg Ile Met
130 135 140

Phe Ser Val Asp Asp Ala Arg Tyr Gln Trp Ser Asp Tyr Gln Val Lys
145 150 155 160

Thr Arg Leu Ser Glu Pro Glu Ile Gln Phe His Asn Val Lys Pro Gln
165 170 175

Leu Pro Val Thr Pro Glu Asn Leu Ala Ala Ile Asp Leu Ile Arg Gln
180 185 190

--

ES 2 638 819 T3

Arg Leu Ile Asn Glu Phe Val Gly Gly Glu Lys Glu Thr Asn Leu Ala
 195 200 205
 Leu Glu Glu Asn Ile Ser Lys Leu Lys Ser Asp Phe Asp Ala Leu Asn
 210 215 220
 Thr His Thr Leu Ala Asn Gly Gly Thr Gln Gly Arg His Leu Ile Thr
 225 230 235 240
 Asp Lys Gln Ile Ile Ile Tyr Gln Pro Glu Asn Leu Asn Ser Gln Asp
 245 250 255
 Lys Gln Leu Phe Asp Asn Tyr Val Ile Leu Gly Asn Tyr Thr Thr Leu
 260 265 270
 Met Phe Asn Ile Ser Arg Ala Tyr Val Leu Glu Lys Asp Pro Thr Gln
 275 280 285
 Lys Ala Gln Leu Lys Gln Met Tyr Leu Leu Met Thr Lys His Leu Leu
 290 295 300
 Asp Gln Gly Phe Val Lys Gly Ser Ala Leu Val Thr Thr His His Trp
 305 310 315 320
 Gly Tyr Ser Ser Arg Trp Trp Tyr Ile Ser Thr Leu Leu Met Ser Asp
 325 330 335
 Ala Leu Lys Glu Ala Asn Leu Gln Thr Gln Val Tyr Asp Ser Leu Leu
 340 345 350
 Trp Tyr Ser Arg Glu Phe Lys Ser Ser Phe Asp Met Lys Val Ser Ala
 355 360 365
 Asp Ser Ser Asp Leu Asp Tyr Phe Asn Thr Leu Ser Arg Gln His Leu
 370 375 380
 Ala Leu Leu Leu Leu Glu Pro Asp Asp Gln Lys Arg Ile Asn Leu Val
 385 390 395 400
 Asn Thr Phe Ser His Tyr Ile Thr Gly Ala Leu Thr Gln Val Pro Pro
 405 410 415
 Gly Gly Lys Asp Gly Leu Arg Pro Asp Gly Thr Ala Trp Arg His Glu
 420 425 430
 Gly Asn Tyr Pro Gly Tyr Ser Phe Pro Ala Phe Lys Asn Ala Ser Gln
 435 440 445
 Leu Ile Tyr Leu Leu Arg Asp Thr Pro Phe Ser Val Gly Glu Ser Gly
 450 455 460

ES 2 638 819 T3

Trp Asn Ser Leu Lys Lys Ala Met Val Ser Ala Trp Ile Tyr Ser Asn
 465 470 475 480
 Pro Glu Val Gly Leu Pro Leu Ala Gly Arg His Pro Leu Asn Ser Pro
 485 490 495
 Ser Leu Lys Ser Val Ala Gln Gly Tyr Tyr Trp Leu Ala Met Ser Ala
 500 505 510
 Lys Ser Ser Pro Asp Lys Thr Leu Ala Ser Ile Tyr Leu Ala Ile Ser
 515 520 525
 Asp Lys Thr Gln Asn Glu Ser Thr Ala Ile Phe Gly Glu Thr Ile Thr
 530 535 540
 Pro Ala Ser Leu Pro Gln Gly Phe Tyr Ala Phe Asn Gly Gly Ala Phe
 545 550 555 560
 Gly Ile His Arg Trp Gln Asp Lys Met Val Thr Leu Lys Ala Tyr Asn
 565 570 575
 Thr Asn Val Trp Ser Ser Glu Ile Tyr Asn Lys Asp Asn Arg Tyr Gly
 580 585 590
 Arg Tyr Gln Ser His Gly Val Ala Gln Ile Val Ser Asn Gly Ser Gln
 595 600 605
 Leu Ser Gln Gly Tyr Gln Gln Glu Gly Trp Asp Trp Asn Arg Met Pro
 610 615 620
 Gly Ala Thr Thr Ile His Leu Pro Leu Lys Asp Leu Asp Ser Pro Lys
 625 630 635 640
 Pro His Thr Leu Met Gln Arg Gly Glu Arg Gly Phe Ser Gly Thr Ser
 645 650 655
 Ser Leu Glu Gly Gln Tyr Gly Met Met Ala Phe Asp Leu Ile Tyr Pro
 660 665 670
 Ala Asn Leu Glu Arg Phe Asp Pro Asn Phe Thr Ala Lys Lys Ser Val
 675 680 685
 Leu Ala Ala Asp Asn His Leu Ile Phe Ile Gly Ser Asn Ile Asn Ser
 690 695 700
 Ser Asp Lys Asn Lys Asn Val Glu Thr Thr Leu Phe Gln His Ala Ile
 705 710 715 720
 Thr Pro Thr Leu Asn Thr Leu Trp Ile Asn Gly Gln Lys Ile Glu Asn
 725 730 735

ES 2 638 819 T3

Met Pro Tyr Gln Thr Thr Leu Gln Gln Gly Asp Trp Leu Ile Asp Ser
740 745 750

Asn Gly Asn Gly Tyr Leu Ile Thr Gln Ala Glu Lys Val Asn Val Ser
755 760 765

Arg Gln His Gln Val Ser Ala Glu Asn Lys Asn Arg Gln Pro Thr Glu
770 775 780

Gly Asn Phe Ser Ser Ala Trp Ile Asp His Ser Thr Arg Pro Lys Asp
785 790 795 800

Ala Ser Tyr Glu Tyr Met Val Phe Leu Asp Ala Thr Pro Glu Lys Met
805 810 815

Gly Glu Met Ala Gln Lys Phe Arg Glu Asn Asn Gly Leu Tyr Gln Val
820 825 830

Leu Arg Lys Asp Lys Asp Val His Ile Ile Leu Asp Lys Leu Ser Asn
835 840 845

Val Thr Gly Tyr Ala Phe Tyr Gln Pro Ala Ser Ile Glu Asp Lys Trp
850 855 860

Ile Lys Lys Val Asn Lys Pro Ala Ile Val Met Thr His Arg Gln Lys
865 870 875 880

Asp Thr Leu Ile Val Ser Ala Val Thr Pro Asp Leu Asn Met Thr Arg
885 890 895

Gln Lys Ala Ala Thr Pro Val Thr Ile Asn Val Thr Ile Asn Gly Lys
900 905 910

Trp Gln Ser Ala Asp Lys Asn Ser Glu Val Lys Tyr Gln Val Ser Gly
915 920 925

Asp Asn Thr Glu Leu Thr Phe Thr Ser Tyr Phe Gly Ile Pro Gln Glu
930 935 940

Ile Lys Leu Ser Pro Leu Pro
945 950

<210> 45

<211> 3036

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> Polinucleótido sintético, Ácido nucleico de TAT-VIH-1 C terminal-Condroitinasa ABC I

<220>

<221> rasgo_misc

<222> (1086)..(1086)

<223> Nucleótido desconocido

<400> 45

ES 2 638 819 T3

gccaccagca atcctgcatt tgatcctaaa aatctgatgc agtcagaaat ttaccat	60
gcacaaaata acccattagc agacttctca tcagataaaa actcaatact aacgttatct	120
gataaacgta gcattatggg aaaccaatct cttttatgga aatggaaagg tggtagtagc	180
tttactttac ataaaaaact gattgtcccc accgataaag aagcatctaa agcatgggga	240
cgctcatcca cccccgtttt ctcatTTTgg ctttacaatg aaaaaccgat tgatggttat	300
cttactatcg atttcggaga aaaactcatt tcaaccagtg aggctcaggc aggctttaa	360
gtaaaattag atttcactgg ctggcgtagt gtgggagtct ctttaaataa cgatcttgaa	420
aatcgagaga tgaccttaaa tgcaaccaat acctcctctg atggtagtca agacagcatt	480
gggcgTtctt taggtgctaa agtcgatagt attcgTttta aagcgcttc taatgtgagt	540
cagggTgaaa tctatatcga ccgtattatg ttttctgtcg atgatgctcg ctaccaatgg	600
tctgattatc aagtaaaac tcgcttatca gaacctgaaa ttcaatttca caacgtaaag	660
ccacaactac ctgtaacacc tgaaaaattta gcggccattg atcttattcg ccaacgtcta	720
attaatgaat ttgtcggagg tgaaaaagag acaaacctcg cattagaaga gaatatcagc	780
aaattaaaaa gtgatttcga tgctcttaat actcacactt tagcaaatgg tggaacgcaa	840
ggcagacatc tgatcactga taaacaaatc attatttatc aaccagagaa tcttaactct	900
caagataaac aactatttga taattatgtt attttaggta attacacgac attaatgttt	960
aatatttagcc gtgcttatgt gctggaaaaa gatccacac aaaaggcgca actaaagcag	1020
atgtacttat taatgacaaa gcatttatta gatcaaggct ttgttaaagg gaggcttta	1080
gtgacnacc atcactgggg atacagtTct cgTtggtggT atatttccac gttattaatg	1140
tctgatgcac taaaagaagc gaacctacaa actcaagTtt atgattcatt actgtggtat	1200
tcacgtgagt ttaaaagtag ttttgatatg aaagtaagtg ctgatagctc tgatctagat	1260
tatttcaata ctttatctcg ccaacattta gccttattac tactagagcc tgatgatcaa	1320
aagcgatatc acttagttaa tactttcagc cattatatca ctggcgcat aacgcaagtg	1380
ccaccgggtg gtaaagatgg tttacgccct gatggtacag catggcgaca tgaaggcaac	1440
tatccgggct actctttccc agcctttaa aatgcctctc agcttattta tttattacgc	1500
gatacaccat tttcagtggg tgaaagtggT tggaaatagcc tgaaaaaagc gatggtttca	1560
gcgtggatct acagtaatcc agaagtTgga ttaccgcttg caggaagaca ccctctaac	1620
tcaccttcgt taaaatcagt cgctcaaggc tattactggc ttgccatgtc tgcaaaatca	1680
tcgcctgata aaacactTgc atctatttat cttgcgatta gtgataaaac aaaaaatgaa	1740
tcaactgcta tttttggaga aactattaca ccagcgctt tacctcaagg tttctatgcc	1800
tttaatggcg gtgcttttgg tattcatcgt tggcaagata aaatggTgac actgaaagct	1860
tataacacca atgtttggTc atctgaaatt tataacaaag ataaccgtta tggccgttac	1920
caaagtcatg gtgtcgctca aatagtgagt aatggctcgc agctttcaca gggctatcag	1980

ES 2 638 819 T3

```

caagaagggtt gggattggaa tagaatgcca ggggcaacca ctatccacct tcctcttaaa 2040
gacttagaca gtcctaaacc tcataacctta atgcaacgtg gagagcgtgg atttagcgga 2100
acatcatccc ttgaagggtca atatggcatg atggcattcg atcttattta tcccgccaat 2160
cttgagcggtt ttgatacctaa tttcactgcg aaaaagagtg tattagccgc tgataatcac 2220
ttaattttta ttggtagcaa tataaatagt agtgataaaa ataaaaatgt tgaaacgacc 2280
ttattccaac atgccattac tccaacatta aatacccttt ggattaatgg acaaaagata 2340
gaaaacatgc cttatcaaac aacacttcaa caaggtgatt ggtaattga tagcaatggc 2400
aatgggttact taattactca agcagaaaaa gtaaatgtaa gtcgccaaca tcaggtttca 2460
gcggaataa aaaatcgcca accgacagaa ggaaacttta gctcggcatg gatcgatcac 2520
agcactcgcc ccaagatgc cagttatgag tatatggtct ttttagatgc gacacctgaa 2580
aaaatgggag agatggcaca aaaattccgt gaaaataatg ggttatatca ggttcttcgt 2640
aaggataaag acgttcatat tattctcgat aaactcagca atgtaacggg atatgccttt 2700
tatcagccag catcaattga agacaaatgg atcaaaaagg ttaataaacc tgcaattgtg 2760
atgactcatc gacaaaaaga cactcttatt gtcagtgcag ttacacctga tttaaatatg 2820
actcgccaaa aagcagcaac tcctgtcacc atcaatgtca cgattaatgg caaatggcaa 2880
tctgctgata aaaatagtga agtgaaatat caggtttctg gtgataacac tgaactgacg 2940
tttacgagtt actttggtat tccacaagaa atcaactct cgccactccc tggctgtaaa 3000
aagcgtcgtc aacgtcgtcg tcctcctcaa tgctag 3036

```

<210> 46
 <211> 1011
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> Polipéptido sintético, TAT de VIH-1 C terminal-Condroitinasa ABC I con secuencias gwrt y dalnt

<400> 46
 Ala Thr Ser Asn Pro Ala Phe Asp Pro Lys Asn Leu Met Gln Ser Glu
 1 5 10 15
 Ile Tyr His Phe Ala Gln Asn Asn Pro Leu Ala Asp Phe Ser Ser Asp
 20 25 30
 Lys Asn Ser Ile Leu Thr Leu Ser Asp Lys Arg Ser Ile Met Gly Asn
 35 40 45
 Gln Ser Leu Leu Trp Lys Trp Lys Gly Gly Ser Ser Phe Thr Leu His
 50 55 60
 Lys Lys Leu Ile Val Pro Thr Asp Lys Glu Ala Ser Lys Ala Trp Gly
 65 70 75 80
 Arg Ser Ser Thr Pro Val Phe Ser Phe Trp Leu Tyr Asn Glu Lys Pro

ES 2 638 819 T3

85										90					95															
Ile	Asp	Gly	Tyr	Leu	Thr	Ile	Asp	Phe	Gly	Glu	Lys	Leu	Ile	Ser	Thr															
			100					105					110																	
Ser	Glu	Ala	Gln	Ala	Gly	Phe	Lys	Val	Lys	Leu	Asp	Phe	Thr	Gly	Trp															
		115					120					125																		
Arg	Thr	Val	Gly	Val	Ser	Leu	Asn	Asn	Asp	Leu	Glu	Asn	Arg	Glu	Met															
	130					135					140																			
Thr	Leu	Asn	Ala	Thr	Asn	Thr	Ser	Ser	Asp	Gly	Thr	Gln	Asp	Ser	Ile															
	145				150					155					160															
Gly	Arg	Ser	Leu	Gly	Ala	Lys	Val	Asp	Ser	Ile	Arg	Phe	Lys	Ala	Pro															
			165					170						175																
Ser	Asn	Val	Ser	Gln	Gly	Glu	Ile	Tyr	Ile	Asp	Arg	Ile	Met	Phe	Ser															
			180					185					190																	
Val	Asp	Asp	Ala	Arg	Tyr	Gln	Trp	Ser	Asp	Tyr	Gln	Val	Lys	Thr	Arg															
		195					200					205																		
Leu	Ser	Glu	Pro	Glu	Ile	Gln	Phe	His	Asn	Val	Lys	Pro	Gln	Leu	Pro															
	210					215					220																			
Val	Thr	Pro	Glu	Asn	Leu	Ala	Ala	Ile	Asp	Leu	Ile	Arg	Gln	Arg	Leu															
	225				230					235					240															
Ile	Asn	Glu	Phe	Val	Gly	Gly	Glu	Lys	Glu	Thr	Asn	Leu	Ala	Leu	Glu															
			245						250					255																
Glu	Asn	Ile	Ser	Lys	Leu	Lys	Ser	Asp	Phe	Asp	Ala	Leu	Asn	Thr	His															
			260					265					270																	
Thr	Leu	Ala	Asn	Gly	Gly	Thr	Gln	Gly	Arg	His	Leu	Ile	Thr	Asp	Lys															
		275					280					285																		
Gln	Ile	Ile	Ile	Tyr	Gln	Pro	Glu	Asn	Leu	Asn	Ser	Gln	Asp	Lys	Gln															
	290					295					300																			
Leu	Phe	Asp	Asn	Tyr	Val	Ile	Leu	Gly	Asn	Tyr	Thr	Thr	Leu	Met	Phe															
	305				310					315				320																
Asn	Ile	Ser	Arg	Ala	Tyr	Val	Leu	Glu	Lys	Asp	Pro	Thr	Gln	Lys	Ala															
				325					330					335																
Gln	Leu	Lys	Gln	Met	Tyr	Leu	Leu	Met	Thr	Lys	His	Leu	Leu	Asp	Gln															
			340					345					350																	
Gly	Phe	Val	Lys	Gly	Ser	Ala	Leu	Val	Thr	Thr	His	His	Trp	Gly	Tyr															
		355					360					365																		

ES 2 638 819 T3

Ser Ser Arg Trp Trp Tyr Ile Ser Thr Leu Leu Met Ser Asp Ala Leu
 370 375 380
 Lys Glu Ala Asn Leu Gln Thr Gln Val Tyr Asp Ser Leu Leu Trp Tyr
 385 390 395 400
 Ser Arg Glu Phe Lys Ser Ser Phe Asp Met Lys Val Ser Ala Asp Ser
 405 410 415
 Ser Asp Leu Asp Tyr Phe Asn Thr Leu Ser Arg Gln His Leu Ala Leu
 420 425 430
 Leu Leu Leu Glu Pro Asp Asp Gln Lys Arg Ile Asn Leu Val Asn Thr
 435 440 445
 Phe Ser His Tyr Ile Thr Gly Ala Leu Thr Gln Val Pro Pro Gly Gly
 450 455 460
 Lys Asp Gly Leu Arg Pro Asp Gly Thr Ala Trp Arg His Glu Gly Asn
 465 470 475 480
 Tyr Pro Gly Tyr Ser Phe Pro Ala Phe Lys Asn Ala Ser Gln Leu Ile
 485 490 495
 Tyr Leu Leu Arg Asp Thr Pro Phe Ser Val Gly Glu Ser Gly Trp Asn
 500 505 510
 Ser Leu Lys Lys Ala Met Val Ser Ala Trp Ile Tyr Ser Asn Pro Glu
 515 520 525
 Val Gly Leu Pro Leu Ala Gly Arg His Pro Leu Asn Ser Pro Ser Leu
 530 535 540
 Lys Ser Val Ala Gln Gly Tyr Tyr Trp Leu Ala Met Ser Ala Lys Ser
 545 550 555 560
 Ser Pro Asp Lys Thr Leu Ala Ser Ile Tyr Leu Ala Ile Ser Asp Lys
 565 570 575
 Thr Gln Asn Glu Ser Thr Ala Ile Phe Gly Glu Thr Ile Thr Pro Ala
 580 585 590
 Ser Leu Pro Gln Gly Phe Tyr Ala Phe Asn Gly Gly Ala Phe Gly Ile
 595 600 605
 His Arg Trp Gln Asp Lys Met Val Thr Leu Lys Ala Tyr Asn Thr Asn
 610 615 620
 Val Trp Ser Ser Glu Ile Tyr Asn Lys Asp Asn Arg Tyr Gly Arg Tyr
 625 630 635 640

ES 2 638 819 T3

Gln Ser His Gly Val Ala Gln Ile Val Ser Asn Gly Ser Gln Leu Ser
 645 650 655
 Gln Gly Tyr Gln Gln Glu Gly Trp Asp Trp Asn Arg Met Pro Gly Ala
 660 665 670
 Thr Thr Ile His Leu Pro Leu Lys Asp Leu Asp Ser Pro Lys Pro His
 675 680 685
 Thr Leu Met Gln Arg Gly Glu Arg Gly Phe Ser Gly Thr Ser Ser Leu
 690 695 700
 Glu Gly Gln Tyr Gly Met Met Ala Phe Asp Leu Ile Tyr Pro Ala Asn
 705 710 715 720
 Leu Glu Arg Phe Asp Pro Asn Phe Thr Ala Lys Lys Ser Val Leu Ala
 725 730 735
 Ala Asp Asn His Leu Ile Phe Ile Gly Ser Asn Ile Asn Ser Ser Asp
 740 745 750
 Lys Asn Lys Asn Val Glu Thr Thr Leu Phe Gln His Ala Ile Thr Pro
 755 760 765
 Thr Leu Asn Thr Leu Trp Ile Asn Gly Gln Lys Ile Glu Asn Met Pro
 770 775 780
 Tyr Gln Thr Thr Leu Gln Gln Gly Asp Trp Leu Ile Asp Ser Asn Gly
 785 790 795 800
 Asn Gly Tyr Leu Ile Thr Gln Ala Glu Lys Val Asn Val Ser Arg Gln
 805 810 815
 His Gln Val Ser Ala Glu Asn Lys Asn Arg Gln Pro Thr Glu Gly Asn
 820 825 830
 Phe Ser Ser Ala Trp Ile Asp His Ser Thr Arg Pro Lys Asp Ala Ser
 835 840 845
 Tyr Glu Tyr Met Val Phe Leu Asp Ala Thr Pro Glu Lys Met Gly Glu
 850 855 860
 Met Ala Gln Lys Phe Arg Glu Asn Asn Gly Leu Tyr Gln Val Leu Arg
 865 870 875 880
 Lys Asp Lys Asp Val His Ile Ile Leu Asp Lys Leu Ser Asn Val Thr
 885 890 895
 Gly Tyr Ala Phe Tyr Gln Pro Ala Ser Ile Glu Asp Lys Trp Ile Lys
 900 905 910

ES 2 638 819 T3

Lys Val Asn Lys Pro Ala Ile Val Met Thr His Arg Gln Lys Asp Thr
915 920 925

Leu Ile Val Ser Ala Val Thr Pro Asp Leu Asn Met Thr Arg Gln Lys
930 935 940

Ala Ala Thr Pro Val Thr Ile Asn Val Thr Ile Asn Gly Lys Trp Gln
945 950 955 960

Ser Ala Asp Lys Asn Ser Glu Val Lys Tyr Gln Val Ser Gly Asp Asn
965 970 975

Thr Glu Leu Thr Phe Thr Ser Tyr Phe Gly Ile Pro Gln Glu Ile Lys
980 985 990

Leu Ser Pro Leu Pro Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Pro
995 1000 1005

Pro Gln Cys
1010

<210> 47
<211> 2934
<212> ADN
<213> Artificial

<220>
<223> Polinucleótido sintético, condroitinasa ABCI-N(delta)20

<220>
<221> rasgo_misc
<222> (1026)..(1026)
<223> Nucleótido desconocido

<400> 47
gcacaaaata acccattagc agacttctca tcagataaaa actcaatact aacgttatct 60
gataaacgta gcattatggg aaaccaatct cttttatgga aatggaaagg tggtagtagc 120
tttactttac ataaaaaact gattgtcccc accgataaag aagcatctaa agcatgggga 180
cgctcatcca cccccgtttt ctcatTTTgg ctttacaatg aaaaaccgat tgatgggttat 240
cttactatcg atttcggaga aaaactcatt tcaaccagtg aggctcaggc aggctttaaa 300
gtaaaattag atttcactgg ctggcgtagt gtgggagtct ctttaaataa cgatcttgaa 360
aatcgagaga tgaccttaaa tgcaaccaat acctcctctg atggtagtca agacagcatt 420
gggcgttctt taggtgctaa agtcgatagt attcgTTTTa aagcgccttc taatgtgagt 480
cagggtgaaa tctatatcga ccgtattatg ttttctgtcg atgatgctcg ctaccaatgg 540
tctgattatc aagtaaaaac tcgcttatca gaacctgaaa ttcaatttca caacgtaaag 600
ccacaactac ctgtaacacc tgaaaattta gcggccattg atcttattcg ccaacgtcta 660
attaatgaat ttgtcggagg tgaaaaagag acaaacctcg cattagaaga gaatatcagc 720
aaattaaaaa gtgatttcga tgctcttaat actcacactt tagcaaatgg tggaacgcaa 780

ES 2 638 819 T3

ggcagacatc tgatcactga taaacaaatc attatattatc aaccagagaa tcttaactct 840
 caagataaac aactatttga taattatgtt atttttaggta attacacgac attaatgttt 900
 aatatttagcc gtgcttatgt gctggaaaaa gatcccacac aaaaggcgca actaaagcag 960
 atgtacttat taatgacaaa gcatttatta gatcaaggct ttgttaaagg gagtgcttta 1020
 gtgacnacc atcactgggg atacagttct cgttgggtgt atatttccac gttattaatg 1080
 tctgatgcac taaaagaagc gaacctacaa actcaagttt atgattcatt actgtggtat 1140
 tcacgtgagt ttaaaagtag ttttgatatg aaagtaagtg ctgatatgctc tgatctagat 1200
 tatttcaata ctttatctcg ccaacattta gccttattac tactagagcc tgatgatcaa 1260
 aagcgatca acttagttaa tactttcagc cattatatca ctggcgcat aacgcaagtg 1320
 ccaccgggtg gtaaagatgg tttagccct gatggtacag catggcgaca tgaaggcaac 1380
 tatccgggct actctttccc agcctttaa aatgcctctc agcttattta tttattacgc 1440
 gatacaccat tttagtggtg tgaaagtggg tggaatagcc tgaaaaaagc gatggtttca 1500
 gcgtggatct acagtaatcc agaagttgga ttaccgcttg caggaagaca ccctcttaac 1560
 tcaccttcgt taaaatcagt cgctcaaggc tattactggc ttgccatgct tgcaaatca 1620
 tcgcctgata aaacacttgc atctatttat cttgcgatta gtgataaaac acaaatgaa 1680
 tcaactgcta tttttggaga aactattaca ccagcgtctt tacctcaagg tttctatgcc 1740
 tttaatggcg gtgcttttgg tattcatcgt tggcaagata aaatggtgac actgaaagct 1800
 tataacacca atgtttggtc atctgaaatt tataacaaag ataaccgtta tggccgttac 1860
 caaagtcagt gtgtcgctca aatagttagt aatggctcgc agctttcaca gggctatcag 1920
 caagaagggtt gggatttgaa tagaatgcca ggggcaacca ctatccacct tcctcttaaa 1980
 gacttagaca gtcctaaacc tcatacctta atgcaacgtg gagagcgtgg atttagcgga 2040
 acatcatccc ttgaaggcca atatggcatg atggcattcg atcttattta tcccgcgaat 2100
 cttgagcgtt ttgatcctaa ttactgctg aaaaagagtg tattagccgc tgataatcac 2160
 ttaattttta ttggtagcaa tataaatagt agtgataaaa ataaaaatgt tgaaacgacc 2220
 ttattccaac atgccattac tccaacatta aatacccttt ggattaatgg aaaaagata 2280
 gaaaacatgc cttatcaaac aacacttcaa caagggtgatt ggttaattga tagcaatggc 2340
 aatggttact taattactca agcagaaaaa gtaaatgtaa gtcgccaaca tcaggtttca 2400
 gcggaaaata aaaatcgcca accgacagaa ggaaacttta gctcggcatt gatcgatcac 2460
 agcactcgcc ccaagatgc cagttatgag tatatggtct ttttagatgc gacacctgaa 2520
 aaaatgggag agatggcaca aaaattccgt gaaaataatg gggtatatca ggttcttcgt 2580
 aaggataaag acgttcatat tattctcgat aaactcagca atgtaacggg atatgccttt 2640
 tatcagccag catcaattga agacaaatgg atcaaaaagg ttaataaacc tgcaattgtg 2700
 atgactcatc gacaaaaaga cactcttatt gtcagtgcag ttacacctga tttaaatatg 2760
 actcgccaaa aagcagcaac tcctgtcacc atcaatgtca cgattaatgg caaatggcaa 2820
 tctgctgata aaaatagtga agtgaaatat caggtttctg gtgataacac tgaactgacg 2880
 tttagcaggtt actttggtat tccacaagaa atcaaaactc cgccactccc ttga 2934

<210> 48
 <211> 2814
 <212> ADN
 <213> Artificial

<220>
 <223> Polinucleótido sintético, condroitinasa ABCI-N(delta)60

<220>
 <221> rasgo_misc
 <222> (906)..(906)
 <223> Nucleótido desconocido

5

<400> 48
 ttacttttac ataaaaaact gattgtcccc accgataaag aagcatctaa agcatgggga 60
 cgctcatcca cccccgtttt ctcatTTtTg ctttacaatg aaaaaccgat tgatggTtat 120
 ctTactatcg atttcggaga aaaactcatt tcaaccagtg aggcTcaggc aggcTtttaa 180
 gtaaaattag atttcactgg ctggcgTact gtgggagtct ctttaaataa cgatcttgaa 240
 aatcgagaga tgaccttaaa tgcaaccaat acctcctctg atggTactca agacagcatt 300
 gggcgTtctt taggtgctaa agtcgatagt attcgTttta aagcgcttc taatgtgagt 360
 cagggTgaaa tctatatcga ccgtattatg ttttctgtcg atgatgctcg ctaccaatgg 420
 tctgattatc aagtaaaaac tcgcttatca gaacctgaaa ttcaatttca caacgtaaag 480
 ccacaactac ctgtaacacc tgaaaattta gcggccattg atcttattcg ccaacgtcta 540
 attaatgaat ttgtcggagg tgaaaaagag acaaacctcg cattagaaga gaatatcagc 600
 aaattaaaaa gtgatttcga tgctcttaat actcacactt tagcaaatgg tggaacgcaa 660
 ggcagacatc tgatcactga taaacaaatc attatttatc aaccagagaa tcttaactct 720
 caagataaac aactatttga taattatgtt attttaggta attacacgac attaatgttt 780
 aatatttagcc gtgcttatgt gctggaaaaa gatcccacac aaaaggcgca actaaagcag 840
 atgtacttat taatgacaaa gcatttatta gatcaaggct ttgttaaagg gagtgcttta 900
 gtgacnacc atcactgggg atacagtTct cgTtggtggt atatttccac gttattaatg 960
 tctgatgcac taaaagaagc gaacctacaa actcaagttt atgattcatt actgtggtat 1020
 tcacgtgagt ttaaagtag ttttgatatg aaagtaagtg ctgatagctc tgatctagat 1080
 tatttcaata ctttatctcg ccaacattta gccttattac tactagagcc tgatgatcaa 1140
 aagcgTatca acttagttaa tactttcagc cattatatca ctggcgcatT aacgcaagtg 1200
 ccaccgggtg gtaaagatgg ttTaccctT gatggTacag catggcgaca tgaaggcaac 1260
 tatccgggct actctttccc agccttttaa aatgcctctc agcttattta tttattacgc 1320
 gatacaccat ttTcagtggg tgaaagtggT tggaatagcc tgaaaaaagc gatggTttca 1380
 gcgtggatct acagtaatcc agaagtTgga ttaccgcttg caggaagaca ccctcttaac 1440
 tcaccttctg taaaatcagt cgctcaaggc tattactggc ttgcatgtc tgcaaaatca 1500

ES 2 638 819 T3

tcgcctgata aaacacttgc atctatttat cttgcgatta gtgataaaac acaaaatgaa 1560
tcaactgcta tttttggaga aactattaca ccagcgtctt tacctcaagg tttctatgcc 1620
tttaatggcg gtgcttttgg tattcatcgt tggcaagata aaatggtgac actgaaagct 1680
tataacacca atgtttggtc atctgaaatt tataacaaag ataaccgta tggccgttac 1740
caaagtcag gtgtcgcctca aatagtgagt aatggctcgc agctttcaca gggctatcag 1800
caagaagggtt gggattggaa tagaatgccca ggggcaacca ctatccacct tcctcttaaa 1860
gacttagaca gtcctaaacc tcatacctta atgcaacgtg gagagcgtgg atttagcgga 1920
acatcatccc ttgaagggtca atatggcatg atggcattcg atcttattta tcccgccaat 1980
cttgagcggtt ttgatcctaa tttcactgcg aaaaagagtg tattagccgc tgataatcac 2040
ttaattttta ttggtagcaa tataaatagt agtgataaaa ataaaaatgt tgaaacgacc 2100
ttattccaac atgccattac tccaacatta aatacccttt ggattaatgg acaaaagata 2160
gaaaacatgc cttatcaaac aacacttcaa caaggtgatt ggttaattga tagcaatggc 2220
aatggttact taattactca agcagaaaaa gtaaatgtaa gtcgccaaca tcaggtttca 2280
gcggaataa aaaatcgcca accgacagaa ggaaacttta gctcggcatg gatcgatcac 2340
agcactcgcc ccaagatgc cagttatgag tatatggctt ttttagatgc gacacctgaa 2400
aaaatgggag agatggcaca aaaattccgt gaaaataatg ggttatatca ggttcttcgt 2460
aaggataaag acgttcatat tattctcgat aaactcagca atgtaacggg atatgccttt 2520
tatcagccag catcaattga agacaaatgg atcaaaaagg ttaataaacc tgcaattgtg 2580
atgactcatc gacaaaaaga cactcttatt gtcagtgcag ttacacctga tttaaatatg 2640
actcgccaaa aagcagcaac tcctgtcacc atcaatgtca cgattaatgg caaatggcaa 2700
tctgtgata aaaatagtga agtgaaatat caggtttctg gtgataacac tgaactgacg 2760
tttacgagtt actttggtat tccacaagaa atcaaaactct cgccactccc ttga 2814

<210> 49
<211> 39
5 <212> ADN
<213> Artificial

<220>
10 <223> Secuencia de nucleótidos para TAT

<400> 49
ggtcgtaaaa agcgtcgtca acgctgctc cctcaatgc 39

15 <210> 50
<211> 14
<212> PRT
<213> Artificial

20 <220>
<223> Secuencia de aminoácidos para un péptido de TAT

<400> 50
Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Pro Pro Gln Cys
1 5 10

25 <210> 51
<211> 16
<212> PRT
<213> Artificial

30 <220>

<223> Polipéptido sintético, aminoácidos 35-50 del LOCUS (NP_057854) Rev [Virus de la inmunodeficiencia humana 1], motivo alcalino de la proteína Rev de VIH-1, aminoácidos

<400> 51
 Arg Gln Ala Arg Arg Asn Arg Arg Arg Trp Arg Glu Arg Gln Arg
 1 5 10 15

<210> 52
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> Polipéptido sintético, aminoácidos 1-19 del LOCUS (NP_057863) [Virus linfotrópico de células T humanas 1]

<400> 52
 Met Pro Lys Thr Arg Arg Arg Pro Arg Arg Ser Gln Arg Lys Arg Pro
 1 5 10 15

Pro Thr Pro

<210> 53
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> Polipéptido sintético, la tercera hélice del homeodominio de Antennapedia (Derossi, et al., J. Biol. Chem. 271:18188-93, 1996)

<400> 53
 Arg Gln Ile Lys Ile Trp Phe Gln Asn Arg Arg Met Lys Trp Lys Lys
 1 5 10 15

<210> 54
 <211> 30
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> Polipéptido sintético, obtenible de la región variable de la cadena pesada de un anticuerpo monoclonal anti-ADN LOCUS (AAC40104)

<400> 54
 Val Ala Tyr Ile Ser Arg Gly Gly Val Ser Thr Tyr Tyr Ser Asp Thr
 1 5 10 15

Val Lys Gly Arg Phe Thr Arg Gln Lys Tyr Asn Lys Arg Ala
 20 25 30

<210> 55
 <211> 246
 <212> PRT
 <213> Herpesvirus humano

<220>
 <223> Proteína VP22 del virus Herpes simplex (Elliott y O'Hare, Cell, 88:223-33, 1997)

<400> 55

ES 2 638 819 T3

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

<210> 56

5 <211> 36

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

10 <223> Péptido sintético, residuos sucesivos del motivo del péptido alcalino de la proteína Tat
37-72 (Vives, et al., 1997)

<400> 56

ES 2 638 819 T3

Cys Phe Ile Thr Lys Ala Leu Gly Ile Ser Tyr Gly Arg Lys Lys Arg
1 5 10 15

Arg Gln Arg Arg Arg Pro Pro Gln Gly Ser Gln Thr His Gln Val Ser
20 25 30

Leu Ser Lys Gln
35

<210> 57

<211> 10

5 <212> PRT
<213> Artificial

<220>

10 <223> Polipéptido sintético, residuos de aminoácido 48-57 de la proteína Tat (VIH-1)

<400> 57

Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg
1 5 10

<210> 58

15 <211> 40

<212> PRT
<213> Artificial

<220>

20 <223> Polipéptido sintético correspondiente a los aminoácidos 821-862 de la forma corta de la proteína Nogo-A (homo sapiens) LOCUS (AAG40878)

<400> 58

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

His Pro Phe Arg Ala Tyr Leu Glu Ser Glu Val Ala Ile Ser Glu Glu
20 25 30

Leu Val Gln Lys Tyr Ser Asn Ser
35 40

25 <210> 59
<211> 5

<212> PRT
<213> Artificial

<220>

30 <223> Conector polipeptídico sintético

<400> 59

35 Gly Gly Gly Gly Gly
1 5

<210> 60

<211> 5

40 <212> PRT
<213> Artificial

<220>

<223> Conector polipeptídico sintético

<400> 60

45 Gly Gly Ala Gly Gly
1 5

<210> 61

<211> 51

<212> ADN
 <213> Artificial

 <220>
 5 <223> Oligonucleótido efector sintetizado químicamente

 <400> 61
 tatgtatggt cgtaaaaagc gtcgtcaacg tcgtcgtggt ggtggtgggc a 51

 10 <210> 62
 <211> 54
 <212> ADN
 <213> Artificial

 15 <220>
 <223> Oligonucleótido antisentido sintetizado químicamente

 <400> 62
 tatgaccacc accaccacca cgacgacgtt gacgacgctt ttacgacca taca 54
 20
 <210> 63
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial
 25
 <220>
 <223> Péptido TAT (sub) 48 - 57

 <400> 63
 Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg
 30 1 5

 <210> 64
 <211> 27
 <212> ADN
 35 <213> Artificial

 <220>
 <223> Oligonucleótido efector sintetizado químicamente con sitio de restricción NdeI

 40 <400> 64
 catatggcca ccagcmtcct gcatttg 27

 <210> 65
 <211> 24
 45 <212> ADN
 <213> Artificial

 <220>
 <223> Oligonucleótido antisentido sintetizado químicamente con sitio de restricción BamHI
 50
 <400> 65
 ggatcctcaa gggagtggcg agag 24

REIVINDICACIONES

1. Una composición que comprende:

un polipéptido que comprende un dominio de transducción de la proteína TAT y un mutante por delección de condroitinasa ABC I, en donde el dominio de transducción de la proteína TAT está anclado al extremo N del mutante por delección de condroitinasa ABC I y el mutante por delección de condroitinasa ABC I se selecciona entre SEQ ID NO: 2 y SEQ ID NO: 3.

2. La composición de la reivindicación 1, en donde el dominio de transducción de la proteína es un dominio TAT representado por SEQ ID NO: 57.

3. La composición de la reivindicación 1, en donde el dominio TAT y el mutante por delección de condroitinasa ABC I están unidos entre sí por un dominio de polipéptido conector.

4. La composición de la reivindicación 3, en donde el dominio del polipéptido conector comprende un péptido rico en glicina.

5. La composición de la reivindicación 3, en donde el dominio de polipéptido conector comprende una secuencia seleccionada del grupo que consiste en conectores ricos en Gly-Gly-Gly-Gly-Gly, Gly-Gly-Ala-Gly-Gly, Gly/Ser, o conectores ricos en Gly/Ala.

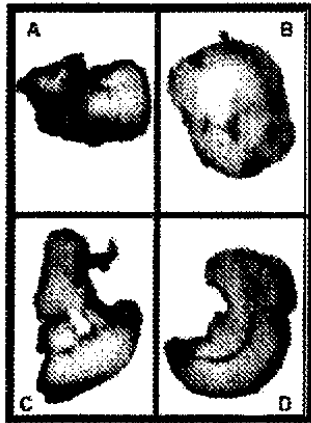
6. La composición de la reivindicación 3, en donde el dominio del polipéptido conector comprende un aminoácido de origen no natural, un aminoácido sustituido, un beta aminoácido, o un gamma aminoácido.

7. La composición de la reivindicación 1, en donde el polipéptido se selecciona entre SEQ ID NO: 42, o SEQ ID NO: 44.

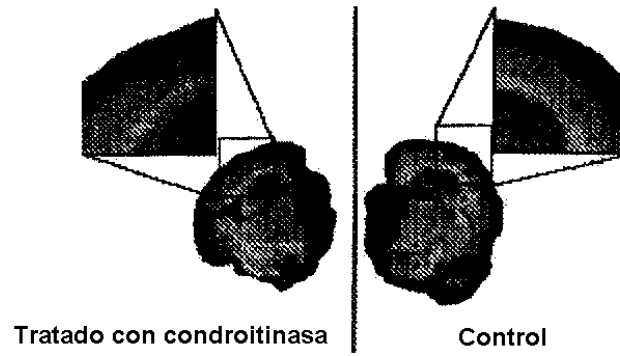
Ácido nucleico de fusión de TAT con condroitinasa ABC I

ggctgtaaaaagcgtcgtcaacgtcgtcgtggtggtggtggtgccaccagcaatcctgcattgatcetaaaaatctgatgcagtcagaaattaccat
 ttgacacaaaataaccattagcagacttctcatcagataaaaaactcaataactaacgttatctgataaacgttagcattatgggaaccaatctctttatggaaa
 tggaaagggtgtagtagctttactttacataaaaaactgattgtccccaccgataaaagaagcatctaaagcatggggacgctcatcaccctcggttttcatt
 ttggcttacaatgaaaaaccgattgatggttatcttactatcgatttcggagaaaaactcaattcaaccagtgaggctcaggcaggctttaaagtaaaattag
 atttcaactggcgtggcgtgctgtgggagctctttaaataacgatcttgaaaatcgagagatgacctaaatgcaaccaatacctctctgatggtactcaaga
 cagcattggcggttctttagggtgctaaagtcgatagtattcggtttaaagcccttctaattgtgagtcagggtgaaatctatctgaccgtattatgtttctgctg
 atgatgctcgtaccataggtctgattatcaagtaaaaaactcgttatcagaacctgaaatcaatttcacaacgtaagccacaactacctgtaacacctga
 aaatttagcgccattgactttatcccaacgtctaattaatgaattgtcggagggtgaaaaagagacaaacctcgcatagaagagaatcagcaaaatta
 aaaagtatttcgatgcttctaatactcacacttagcaaatggttggaucgcaaggcgagacatctgactactgataaacaatcattattatcaaccagagaa
 tcttaactcccaagataaacaactattgataattatgttttaggtaattacagacattaatgtttaaattagccgtgcttatgtctggaagaaatcccac
 acaaaaggcgcaactaaagcag atgtacttat taatgacaaa gcatttatta gatcaaggct ttgttaaggggagtgcttta gtgacaacc
 atcactgggg atacagtct cgttgggtgt atattccacgttataatg tctgatgcac taaaagaagc gaacctacaa actcaagttt
 atgattcattactgtgtat tcacgtgagt ttaaaagtag ttgtgatg aaagtaagtg ctgatagctctgatctagat tatttcaata cttatctcg
 ccaacattta gccttattat tactagagcctgatgatcaa aagcgtatca acttagttaa tacttccagc cattatatca ctggcgcattaacgcaagt
 ccaccgggtg gtaaatagtg ttacgcct gatggtacag catggcgacatgaaggcaac tatccgggt actcttccc agcctttaa
 aatgcctc agcttatttatttattacgc gataccat ttacgtggg tgaaagtgt tggataaac tgaaaaaagcgatgggttca gcgtggatct
 acagtaatcc agaagtggg ttaccgttg cagggaagacaccttttaac tcaccttctg taaaatcagt cgtcaaggc tattactggc
 ttgccatgtctgcaaaatca tcgcctgata aaacacttgc atctatttat ctggcgatta gtgataaacacaaaatgaa tcaactgcta ttttggaga
 aactattaca ccagcgtct tacctcaagggtttctatgcc tttaatggcg gtgcttttgg tattcatctg tggcaagata aaatgtgacactgaaagct
 tataacacca atgtttgtc atctgaaat tataacaaag ataaccgttatggccgttac caaagtcag gtgtcgctca aatagtgtg
 aatggctcgc agctttcacagggtatcag caagaaggtt gggattggaa tagaatgcaa ggggcaacca ctattcaccttctctttaa
 gacttagaca gtctaaacc tcatacttta atgcaacgtg gagagcgttgatttagcgga acatcatccc ttgaaggta atagtgcag
 atggcattcg atcttatttaccgccaat ctgagcgtt ttgatctaa ttactctgc aaaaagagtg tattagccgctgataatcac ttaatttita
 ttggtagcaa tataaatagt agtgataaaa ataaaaatgttgaacgacc ttattccaac atgccattac tccaacatta aatacccttt
 ggattaatggacaaaagata gaaaatgc ctatcaaac aacacttcaa caagtgatt ggtaattgatagcaatggc aatggttact
 taattactca agcagaaaaa gtaaatgtaa gtcccaacatcagggttca gcggaaaaa aaaaatcgcca accgacagaa ggaaacttta
 gctcggcatggatcgtcac agcactcgc ccaaatagtc cagtatag tatatggtct ttttagatcgacacctgaa aaaatgggag
 agatggcaca aaaatccgt gaaaataatg ggttatatcagggttctgt aaggataaag acgttcata tttctcgt aaactcagca
 atgtaacgggataatgcttt tatcagccag catcaattga agacaaatgg atcaaaaagg ttaataaacctgcaattgtg atgactcgc
 gacaaaaaga cactcttatt gtacgtgcag ttacacctgattttaaattat actcgccaaa aagcagcaac tctgtcacc atcaatgca
 cgattaatggcaaatggcaa tctgtgata aaaatagtg agtgaaatag caggtttctg gtgataaacactgaactgacg ttacaggtt actttggat
 tccacaagaa atcaaatct cgcactccttgaatlaa caaaagaag ctttgcgtt cctttttat ttgcaggaaa tctgattatgctaataaaaa
 accctttag ccacgcggtt acattaagcc tctgtttatc attaccgcacaagcattac cactctgtc tcatgaagct ttggcgata ttattcttt
 tgaagggtgaattaccaata cctttaccac ttcaataat aatcaattat cgtaagcaa acagcatgctaagatggtg aacaatcact
 caaatggcaa tatcaaccac aagcaacatt aacactaaataatattgta attaccaaga tgataaaaat acagccacac cactcattt
 tatgatgtgatttataatg aaaaacctca atctcccca ttaacgttag catftaaaca aaataataaattgcactaa gtttaatgc tgaactta
 ttacgggtt ggcgaggtat tgctgttctttctgtgata tgaaggctc tgcgacaggt caactigatc aattagtat
 cacegtccaaaccaagccg gaacactctt ttgtgatcaa atcatatga gtgtaccgtt agacaatcgttgggcagtac ctgactatca
 aacacttac gtaataacg cagtaaacac gatggttagtaaaaactgga gtgcattatt gatgtacgat cagatgttc aagccatta
 ccctactttaaactcgata ctgaatttcg cgatgaccaa acagaaatgg ctctgattta tcagcgcttgaatattatc aaggaatcc

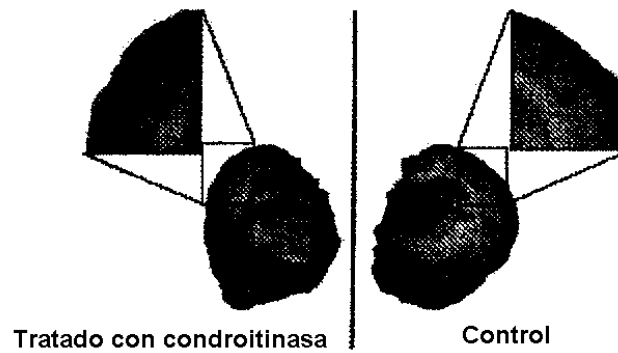
FIG. 1



(I)

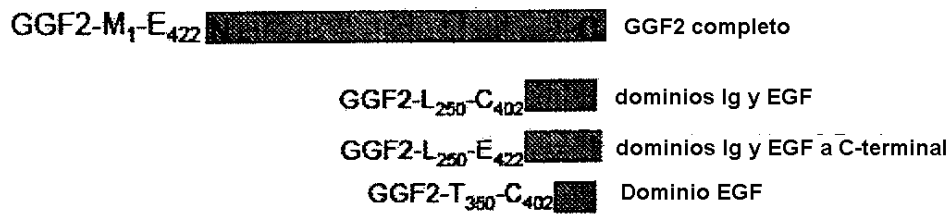


(II)

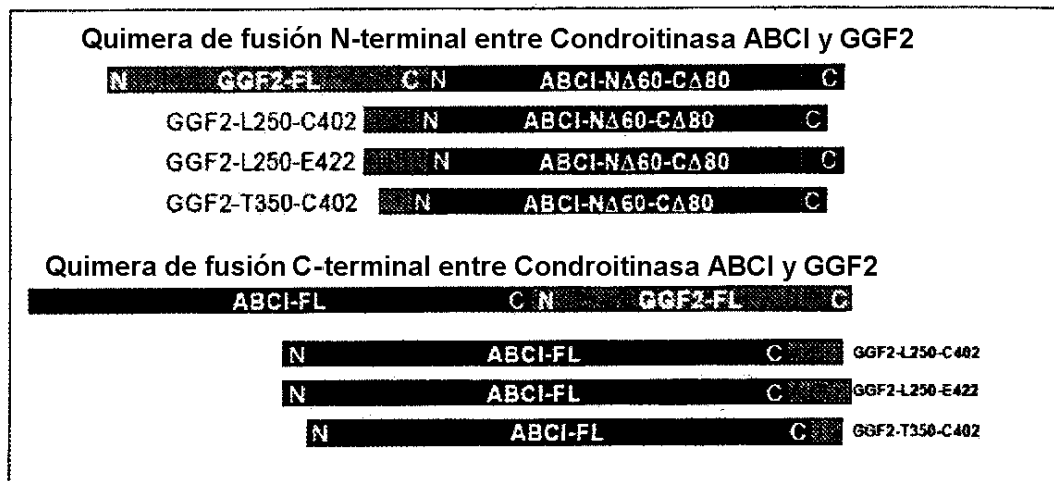


(III)

FIG. 2



(A)



(B)

FIG. 3

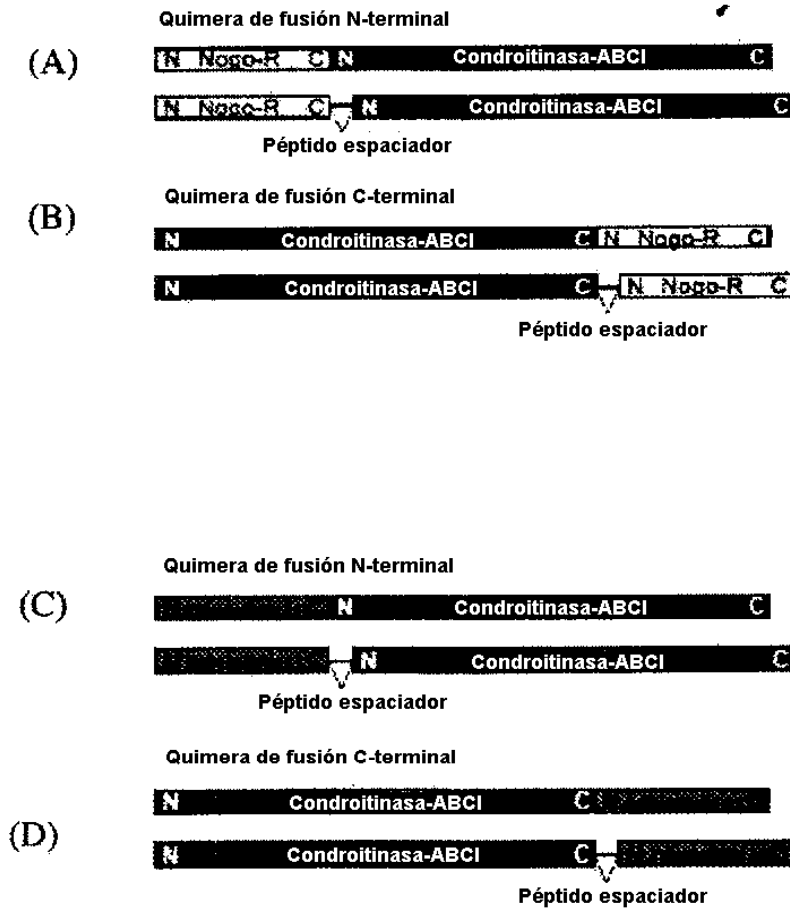


FIG. 4

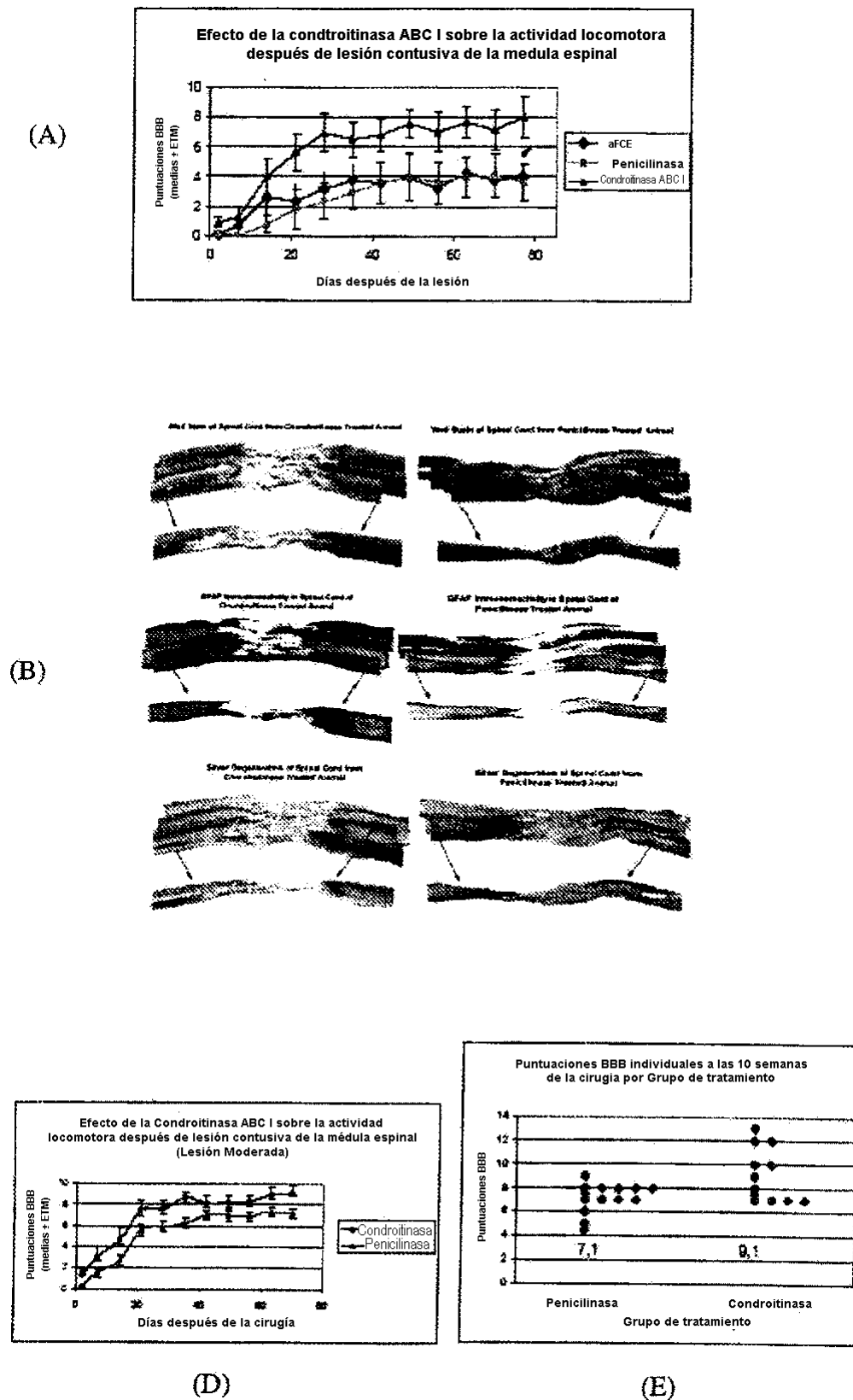


FIG. 5