

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 645 980**

51 Int. Cl.:

<b>C12P 17/18</b>	(2006.01)
<b>C12N 1/15</b>	(2006.01)
<b>C12N 1/19</b>	(2006.01)
<b>C12N 1/21</b>	(2006.01)
<b>C12N 5/10</b>	(2006.01)
<b>C12N 15/09</b>	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.01.2011 PCT/JP2011/050851**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.08.2011 WO11093185**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.01.2011 E 11736899 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.08.2017 EP 2530164**

54 Título: **Método de fabricación de piripiropeno**

30 Prioridad:

**26.01.2010 JP 2010014727**

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

**11.12.2017**

73 Titular/es:

**MEIJI SEIKA PHARMA CO., LTD. (100.0%)  
4-16, Kyobashi 2-chome  
Chuo-ku, Tokyo 104-8002, JP**

72 Inventor/es:

**ANZAI HIROYUKI;  
YAMAMOTO KENTARO;  
OYAMA KAZUHIKO;  
TSUCHIDA MARIKO;  
GOTO KIMIHIKO y  
MITOMI MASAACKI**

74 Agente/Representante:

**ARIAS SANZ, Juan**

ES 2 645 980 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

5 Método de fabricación de piriropeno

**Antecedentes de la invención**

**Campo de la invención**

10 La presente invención se refiere a un método para producir piriropeno, más específicamente, un método para producir piriropeno A, E, O o similares.

**Técnica antecedente**

15 El piriropeno A tiene, tal como se desvela en la publicación de patente japonesa abierta a inspección pública N.º 360895/1992 (documento de patente 1) y el documento Journal of Antibiotics (1993), 46(7), 1168-9 (documento no de patente 1), una actividad inhibidora contra ACAT (acil CoA-colesterol aciltransferasa) y se espera la aplicación del mismo al tratamiento de enfermedades causadas por la acumulación de colesterol o similares.

20 Como un hongo que produce piriropeno A, *Aspergillus fumigatus*, cepa FO-1289, se ha desvelado en la publicación de patente japonesa abierta a inspección pública N.º 360895/1992 (documento de patente 1); *Eupenicillium reticulosporum*, cepa NRRL-3446, se ha desvelado en el documento Applied and Environmental Microbiology (1995), 61(12), 4429-35 (documento no de patente 2); *Penicillium griseofulvum*, cepa F1959, se ha desvelado en el documento WO2004/060065 (documento de patente 2); y *Penicillium coprobium*, cepa PF1169, se ha desvelado en el documento Journal of Technical Disclosure 500997/2008 (documento de patente 3).

25 Además, como una ruta biosintética de piriropeno A, una supuesta ruta biosintética en *Aspergillus fumigatus*, cepa FO-1289, se ha desvelado en el documento Journal of Organic Chemistry (documento no de patente 3) y el documento Chemical Review (2005), 105, 4559-4580 (documento no de patente 4). Estos documentos han desvelado que, en *Aspergillus fumigatus*, cepa FO-1289, estructuras parciales sintetizadas individualmente por policétido sintasa o prenilttransferasa son enlazadas para sintetizar piriropeno A mediante una ciclasa.

**[Referencias de la técnica anterior]**

35 **[Documentos de patente]**

[Documento de patente 1] Publicación de patente japonesa abierta a inspección pública N.º 360895/1992

[Documento de patente 2] WO2004/060065

40 [Documento de patente 3] Journal of Technical Disclosure 500997/2008

**[Documentos no de patente]**

[Documento no de patente 1] Journal of Antibiotics (1993), 46(7), 1168-9.

45 [Documento no de patente 2] Applied and Environmental Microbiology (1995), 61(12), 4429-35.

[Documento no de patente 3] Journal of Organic Chemistry (1996), 61, 882-886.

[Documento no de patente 4] Chemical Review (2005), 105, 4559-4580.

**Sumario de la invención**

50 Los inventores de la presente invención han descubierto ahora que el piriropeno A o similar fue capaz de producirse cultivando un microorganismo en el que se introdujo un polinucleótido particular o un vector recombinante que lo/los comprende con un compuesto intermedio necesario para la biosíntesis de piriropeno A. La presente invención se ha realizado basándose en dicho descubrimiento.

55 Por consiguiente, un objetivo de la presente invención es proporcionar un método para producir piriropeno A.

60 Además, de acuerdo con una realización de la presente invención, un método para producir piriropeno A, caracterizado por cultivar un microorganismo en el que los polinucleótidos de (IV) o (V) a continuación o vectores recombinantes que los comprenden se introducen con piriropeno E y aislar piriropeno A mediante piriropeno O:

(IV) polinucleótidos que tienen la secuencia de nucleótidos que codifica secuencias de aminoácidos que comprenden las SEQ ID NO: 269, 270 y 275, o secuencias de aminoácidos que comprenden las SEQ ID NO: 269, 270 y 275 que tienen de uno a cuarenta restos sustituidos, delecionados, añadidos o insertados y que

65 tienen la misma actividad enzimática que las SEQ ID NO: 269, 270 y 275, respectivamente;

(V) polinucleótidos que tienen las secuencias de nucleótidos de (1), (2), (3) o (4) a continuación:

(1) secuencias de nucleótidos que comprenden de (a) a (c) a continuación:

(a) una secuencia de nucleótidos de 13266 a 15144 de una secuencia de nucleótidos mostrada en la SEQ ID NO: 266,

(b) una secuencia de nucleótidos de 16220 a 18018 de una secuencia de nucleótidos mostrada en la SEQ ID NO: 266, y

(c) una secuencia de nucleótidos de 25824 a 27178 de una secuencia de nucleótidos mostrada en la SEQ ID NO: 266;

(2) secuencias de nucleótidos que son capaces de hibridar con las secuencias complementarias a la secuencia de nucleótidos en (1)

en condiciones rigurosas que comprenden lavar con 2 × tampón de solución salina-citrato sódico (SSC) y dodecilsulfato sódico (SDS) al 0,5 % a 60 °C durante 20 minutos, y a continuación lavar con 0,2 × SSC y SDS al 0,1 % a 60 °C durante 15 minutos;

(3) secuencias de nucleótidos de (1) en las que se delecionan, sustituyen, insertan o añaden de uno a cuatro nucleótidos, o

(4) secuencias de nucleótidos que son al menos un 90 % idénticas a las secuencias de nucleótidos en (1).

Además, de acuerdo con otra realización de la presente invención, se proporciona un método para producir piripiropeno A caracterizado por cultivar un microorganismo en el que los polinucleótidos de (VI) o (VII) o vectores recombinantes que los comprenden se introducen con desacetil piripiropeno E y aislar piripiropeno A mediante piripiropeno E y piripiropeno O:

(VI) polinucleótidos que tienen la secuencia de polinucleótidos que codifica secuencias de aminoácidos que comprenden las SEQ ID NO: 269, 270, 274 y 275, o secuencias de aminoácidos que comprenden las SEQ ID NO: 269, 270, 274 y 275 que tienen de uno a cuarenta restos sustituidos, delecionados, añadidos o insertados y que tienen la misma actividad enzimática que las SEQ ID NO: 269, 270, 274 y 275, respectivamente;

(VII) polinucleótidos que tienen las secuencias de nucleótidos de (1), (2), (3) o (4) a continuación:

(1) secuencias de nucleótidos que comprenden de (a) a (d) a continuación:

(a) una secuencia de nucleótidos de 13266 a 15144 de una secuencia de nucleótidos mostrada en la SEQ ID NO: 266,

(b) una secuencia de nucleótidos de 16220 a 18018 de una secuencia de nucleótidos mostrada en la SEQ ID NO: 266,

(c) una secuencia de nucleótidos de 23205 a 24773 de una secuencia de nucleótidos mostrada en la SEQ ID NO: 266, y

(d) una secuencia de nucleótidos de 25824 a 27178 de una secuencia de nucleótidos mostrada en la SEQ ID NO: 266;

(2) secuencias de nucleótidos que son capaces de hibridar con las secuencias complementarias a la secuencia de nucleótidos en (1)

en condiciones rigurosas que comprenden lavar con 2 × tampón de solución salina-citrato sódico (SSC) y dodecilsulfato sódico (SDS) al 0,5 % a 60 °C durante 20 minutos, y a continuación lavar con 0,2 × SSC y SDS al 0,1 % a 60 °C durante 15 minutos;

(3) secuencias de nucleótidos de (1) en las que se delecionan, sustituyen, insertan o añaden de uno a cuatro nucleótidos; o

(4) secuencias de nucleótidos que son al menos un 90 % idénticas a las secuencias de nucleótidos en (1).

Además, de acuerdo con otra realización de la presente invención, se proporciona un método para producir 4-hidroxi-6-(piridin-3-il)-3-((2E,6E)-3,7,11-trimetildodeca-2,6,10-trienil)-2H-piran-2-ona, caracterizado por cultivar un microorganismo en el que al menos un polinucleótido en (VIII) y (IX) a continuación o un vector recombinante que lo/los comprende se introduce con 4-oxo-6-(3-piridil)- $\alpha$ -pirona y aislar 4-hidroxi-6-(piridin-3-il)-3-((2E,6E)-3,7,11-trimetildodeca-2,6,10-trienil)-2H-piran-2-ona:

(VIII) un polinucleótido aislado que tiene al menos una secuencia de nucleótidos seleccionada entre las secuencias de nucleótidos que codifican la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 273 o una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 273 que tiene de uno a cuarenta restos sustituidos, delecionados, añadidos o insertados y que tiene la misma actividad enzimática que la SEQ ID NO: 273;

(IX) un polinucleótido que tiene al menos una secuencia de nucleótidos seleccionada entre las secuencias de nucleótidos en (1) a (4) a continuación:

(1) una secuencia de nucleótidos de 21793 a 22877 de la secuencia de nucleótidos mostrada en la SEQ ID NO: 266;

(2) una secuencia de nucleótidos que es capaz de hibridar con una secuencia complementaria a la secuencia de nucleótidos en (1) en condiciones rigurosas que comprenden lavar con 2 × tampón de solución salina-

citrato sódico (SSC) y dodecilsulfato sódico (SDS) al 0,5 % a 60 °C durante 20 minutos, y a continuación lavar con 0,2 × SSC y SDS al 0,1 % a 60 °C durante 15 minutos;

(3) una secuencia de nucleótidos de un polinucleótido de la secuencia de nucleótidos en (1) en la que se delecionan, sustituyen, insertan o añaden de uno a cuatro nucleótidos;

5 (4) una secuencia de nucleótidos que tiene al menos un 90 % de identidad respecto a un polinucleótido de la secuencia de nucleótidos en (1).

Además, de acuerdo con otra realización de la presente invención, se proporciona un vector recombinante seleccionado entre el grupo que consiste en pPP6 (N.º de acceso de *Aspergillus oryzae* transformado con el plásmido pPP6: FERM BP-11218), pPP7 (N.º de acceso de *Aspergillus oryzae* transformado con el plásmido pPP7: FERM BP-11219) y pPP9 (N.º de acceso de *Aspergillus oryzae* transformado con el plásmido pPP9: FERM BP-11220).

15 Aún más, de acuerdo con otra realización de la presente invención, se proporciona un transformante que comprende uno o más vectores seleccionados entre el grupo que consiste en los plásmidos pPP6, pPP7 y pPP9.

De acuerdo con otra realización de la presente invención, se proporciona el uso del vector recombinante mencionado anteriormente para producir piripiropeno A.

20 De acuerdo con otra realización de la presente invención, se proporciona el uso del transformante mencionado anteriormente para producir piripiropeno A.

De acuerdo con el método de producción de la presente invención, piripiropeno A, E, O o similar es capaz de ser producido mediante técnicas de recombinación génica. Por lo tanto, el método de producción de la presente invención realiza una contribución significativa a la tecnología de producción en masa de piripiropeno A, E, O o similares.

### Breve descripción de los dibujos

30 [Figura 1] La figura 1 muestra un patrón de electroforesis de productos de PCR mediante gel de agarosa. Para la electroforesis, se usaron los productos de PCR amplificados usando los siguientes cebadores: M: marcador de peso molecular (escalera de 100 pb), carril 1: cebadores de SEQ ID NO: 1 y 2, carril 2: cebadores de SEQ ID NO: 239 y 240, carril 3: cebadores de SEQ ID NO: 237 y 238, carril 4: cebadores de SEQ ID NO: 241 y 242, carril 5: cebadores de SEQ ID NO: 247 y 248, carril 6: cebadores de SEQ ID NO: 251 y 252, carril 7: cebadores de SEQ ID NO: 245 y 246, carril 8: cebadores de SEQ ID NO: 243 y 244, carril 9: cebadores de SEQ ID NO: 249 y 250, carril 10: cebadores de SEQ ID NO: 235 y 236, carril 11: cebadores de SEQ ID NO: 233 y 234, carril 12: cebadores de SEQ ID NO: 227 y 228, carril 13: cebadores de SEQ ID NO: 229 y 230, carril 14: cebadores de SEQ ID NO: 231 y 232.

40 [Figura 2] Análogamente a la figura 1, la figura 2 muestra un patrón de electroforesis de productos de PCR mediante gel de agarosa. Para la electroforesis, se usaron los productos de PCR amplificados usando los siguientes cebadores: M: marcador de peso molecular (escalera de 100 pb), carril 1: cebadores de SEQ ID NO: 253 y 254, carril 2: cebadores de SEQ ID NO: 257 y 258, carril 3: cebadores de SEQ ID NO: 259 y 260, carril 4: cebadores de SEQ ID NO: 255 y 256, carril 5: cebadores de SEQ ID NO: 261 y 262.

45 [Figura 3] Análogamente a la figura 1, la figura 3 muestra un patrón de electroforesis de productos de PCR mediante gel de agarosa. Para la electroforesis, se usaron los productos de PCR amplificados usando los siguientes cebadores: carril 1: marcador de peso molecular (escalera de 100 pb), carril 2: cebadores de SEQ ID NO: 264 y 265 (fragmento amplificado de 400 pb).

[Figura 4] La figura 4 muestra el mapa plasmídico de pUSA.

[Figura 5] La figura 5 muestra el mapa plasmídico de pPP2.

50 [Figura 6] La figura 6 muestra un esquema de amplificación de ADNc de P450-2.

[Figura 7] La figura 7 muestra el mapa plasmídico de pPP3.

[Figura 8] La figura 8 muestra el espectro de <sup>1</sup>H-RMN de piripiropeno E en acetonitrilo deuterado.

[Figura 9] La figura 9 muestra el espectro de <sup>1</sup>H-RMN en acetonitrilo deuterado de un producto del cultivo de *Aspergillus oryzae* transformado con el plásmido pPP2.

55 [Figura 10] La figura 10 muestra el espectro de <sup>1</sup>H-RMN de piripiropeno O en acetonitrilo deuterado.

[Figura 11] la figura 11 muestra el espectro de <sup>1</sup>H-RMN en acetonitrilo deuterado de un producto del cultivo de *Aspergillus oryzae* transformado con el plásmido pPP3.

[Figura 12] la figura 12 muestra el mapa plasmídico de los plásmidos pPP6, pPP7 y pPP9.

### 60 Descripción detallada de la invención

#### Depósito de microorganismos

65 *Escherichia coli* (*Escherichia coli* EPI300™-T1<sup>R</sup>) transformado con el plásmido pCC1-PP1 se ha depositado en el International Patent Organism Depository, National Institute of Advanced Industrial Science and Technology (Dirección: AIST Tsukuba Central 6, 1-1-1 Higashi, Tsukuba, Ibaraki, Japón, 305-8566), con el N.º de acceso FERM

BP-11133 (convertido a partir de depósito doméstico con el N.º de acceso FERM P-21704) (referencia de identificación por los depositarios: *Escherichia coli* EPI300™-T1<sup>R</sup>/pCC1-PP1) a partir del 9 de octubre de 2008 (fecha de depósito original).

- 5 *Aspergillus oryzae* transformado con el plásmido pPP2 se ha depositado en el International Patent Organism Depository, National Institute of Advanced Industrial Science and Technology (Dirección: AIST Tsukuba Central 6, 1-1-1 Higashi, Tsukuba, Ibaraki, Japón, 305-8566), con el N.º de acceso FERM BP-11137 (referencia de identificación por los depositarios: *Aspergillus oryzae* PP2-1) a partir del 23 de junio de 2009.
- 10 *Aspergillus oryzae* transformado con el plásmido pPP3 se ha depositado en el International Patent Organism Depository, National Institute of Advanced Industrial Science and Technology (Dirección: AIST Tsukuba Central 6, 1-1-1 Higashi, Tsukuba, Ibaraki, Japón, 305-8566), con el N.º de acceso FERM BP-11141 (referencia de identificación por los depositarios: *Aspergillus oryzae* PP3-2) a partir del 3 de julio de 2009.
- 15 *Aspergillus oryzae* transformado con el plásmido pPP6 se ha depositado en el International Patent Organism Depository, National Institute of Advanced Industrial Science and Technology (Dirección: AIST Tsukuba Central 6, 1-1-1 Higashi, Tsukuba, Ibaraki, Japón, 305-8566), con el N.º de acceso FERM BP-11218 (referencia de identificación por los depositarios: *Aspergillus oryzae* PP6) a partir del 21 de diciembre de 2009.
- 20 *Aspergillus oryzae* transformado con el plásmido pPP7 se ha depositado en el International Patent Organism Depository, National Institute of Advanced Industrial Science and Technology (Dirección: AIST Tsukuba Central 6, 1-1-1 Higashi, Tsukuba, Ibaraki, Japón, 305-8566), con el N.º de acceso FERM BP-11219 (referencia de identificación por los depositarios: *Aspergillus oryzae* PP7) a partir del 21 de diciembre de 2009.
- 25 *Aspergillus oryzae* transformado con el plásmido pPP9 se ha depositado en el International Patent Organism Depository, National Institute of Advanced Industrial Science and Technology (Dirección: AIST Tsukuba Central 6, 1-1-1 Higashi, Tsukuba, Ibaraki, Japón, 305-8566), con el N.º de acceso FERM BP-11220 (referencia de identificación por los depositarios: *Aspergillus oryzae* PP9) a partir del 21 de diciembre de 2009.

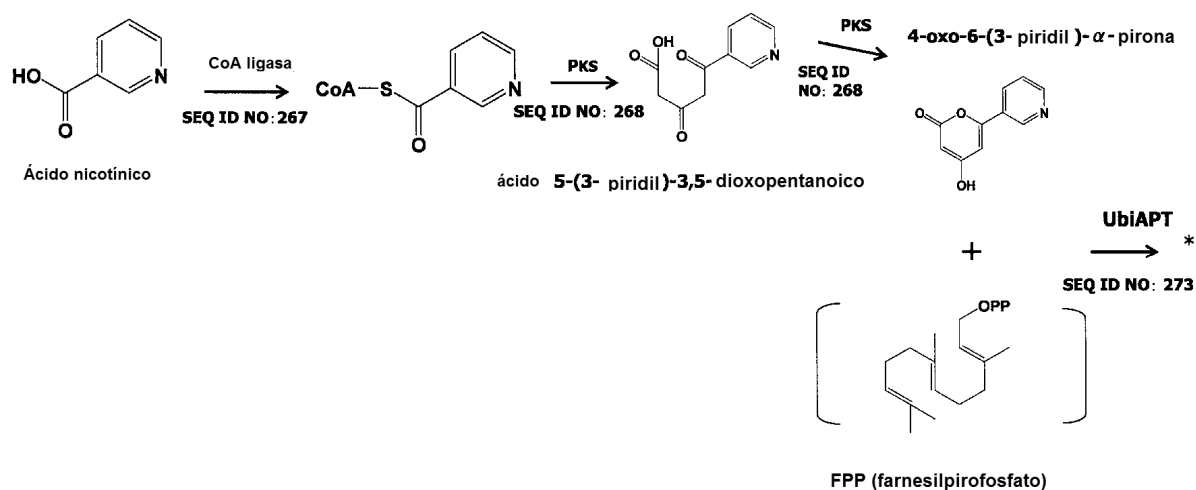
30 Método para producir piriropeno

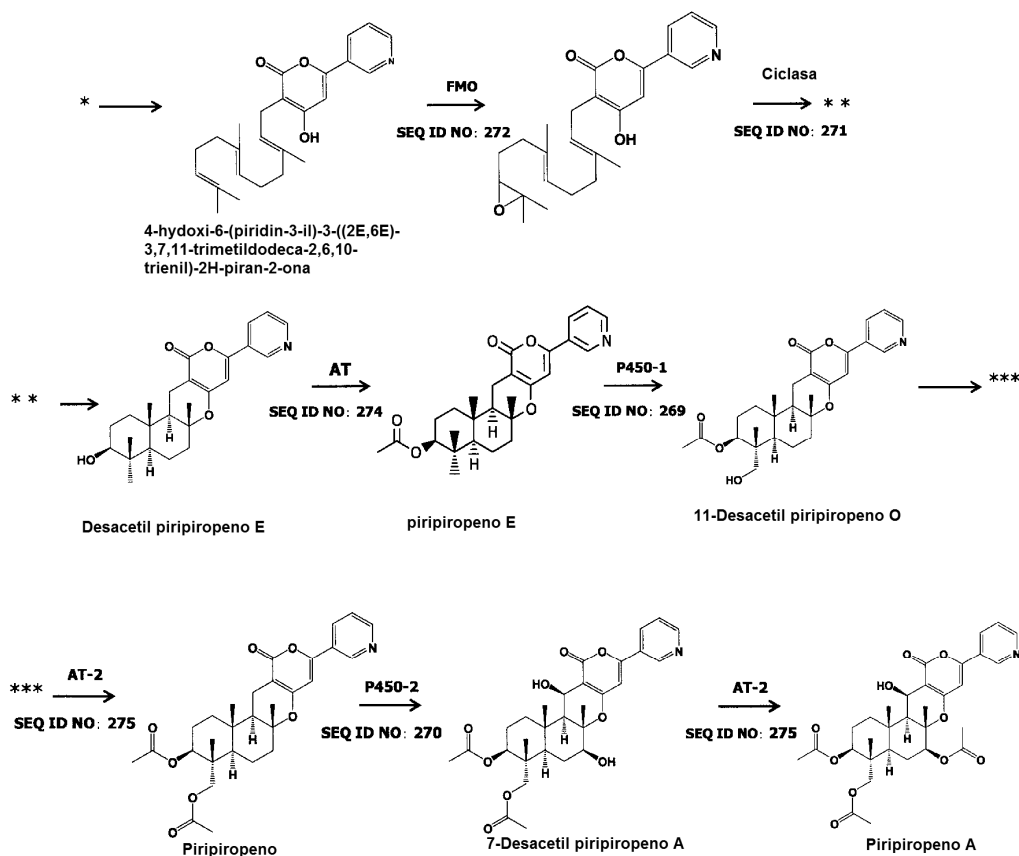
La presente invención se refiere a un método para producir piriropeno, en el que se obtiene un producto de metabolismo secundario cultivando un microorganismo en el que un gen implicado en la biosíntesis de piriropeno A se introduce con un compuesto intermedio necesario para la biosíntesis de piriropeno A.

35

Un ejemplo de una ruta biosintética de piriropeno A incluye el siguiente esquema 1.

[Tabla 1]





Esquema 1

Cada ruta biosintética del esquema mencionado anteriormente 1 se describirá en detalle a continuación.

1. Al ácido nicotínico se le permite reaccionar con CoA ligasa y además al producto resultante se le permite reaccionar con policétido sintasa (PKS) similar a LovB, generando de este modo ácido 5-(3-piridil)-3,5-dioxopentanoico.
2. Al ácido 5-(3-piridil)-3,5-dioxopentanoico se le permite reaccionar con policétido sintasa (PKS) similar a LovB, generando de este modo 4-oxo-6-(3-piridil)- $\alpha$ -pirona.
3. A 4-oxo-6-(3-piridil)- $\alpha$ -pirona y farnesilpifosfato (FPP) se les permite reaccionar con prenilttransferasa similar a UbiA (UbiAPT), generando de este modo 4-hidroxi-6-(piridin-3-il)-3-((2E,6E)-3,7,11-trimetildodeca-2,6,10-trienil)-2H-piran-2-ona.
4. A 4-hidroxi-6-(piridin-3-il)-3-((2E,6E)-3,7,11-trimetildodeca-2,6,10-trienil)-2H-piran-2-ona se le permite reaccionar con monooxigenasa dependiente de FAD (FMO) y además al producto resultante se le permite reaccionar con ciclasa (IMP: proteína integral de membrana), generando de este modo desacetil piripropeno E.
5. A desacetil piripropeno E se le permite reaccionar con Acetiltransferasa (AT), generando de este modo piripropeno E.
6. A piripropeno E se le permite reaccionar con Citocromo P450 monooxigenasa (1) (P450-1), generando de este modo 11-desacetil piripropeno O.
7. A 11-desacetil piripropeno O se le permite reaccionar con Acetiltransferasa-2 (AT-2), generando de este modo piripropeno O.
8. A piripropeno O se le permite reaccionar con Citocromo P450 monooxigenasa (2) (P450-2), generando de este modo 7-desacetil piripropeno A.
9. A 7-desacetil piripropeno A se le permite reaccionar con Acetiltransferasa-2 (AT-2), generando de este modo piripropeno A.

El desacetil piripropeno E es capaz de ser sintetizado, por ejemplo, mediante el método en el ejemplo de referencia 3 a continuación.

El piripropeno E es capaz de ser obtenido, por ejemplo, mediante el método descrito en la publicación de patente japonesa abierta a inspección pública N.º 239385/1996.

El 11-desacetil piripropeno O es capaz de ser sintetizado, por ejemplo, mediante el método descrito en el ejemplo de referencia 4 a continuación.

El piriropeno O es capaz de ser obtenido, por ejemplo, mediante el método descrito en el documento J. Antibiot. 1996, 49, 292.

5 El 7-desacetil piriropeno A es capaz de ser sintetizado, por ejemplo, mediante el método descrito en la publicación de patente japonesa abierta a inspección pública N.º 259569/1996.

La 4-oxo-6-(3-piridil)- $\alpha$ -pirona es capaz de ser sintetizada, por ejemplo, mediante el método descrito en el documento J. Org. Chem. 1983. 48. 3945.

10 De acuerdo con una realización preferida del método de producción de la presente invención, método que comprende cultivar con piriropeno E, se proporciona un método para producir piriropeno A caracterizado por cultivar un microorganismo en el que los polinucleótidos de (IV) o (V) a continuación o vector recombinante que los comprende se introducen con piriropeno E y aislar piriropeno A mediante piriropeno O:

15 (IV) polinucleótidos que tienen la secuencia de nucleótidos que codifica secuencias de aminoácidos que comprenden las SEQ ID NO: 269, 270 y 275, o secuencias de aminoácidos que comprenden las SEQ ID NO: 269, 270 y 275 que tienen de uno a cuarenta restos sustituidos, delecionados, añadidos o insertados y que tienen la misma actividad enzimática que las SEQ ID NO: 269, 270 y 275, respectivamente;

20 (V) polinucleótidos que tienen las secuencias de nucleótidos de (1), (2), (3) o (4) a continuación:

(1) secuencias de nucleótidos que comprenden de (a) a (c) a continuación:

(a) una secuencia de nucleótidos de 13266 a 15144 de una secuencia de nucleótidos mostrada en la SEQ ID NO: 266,

25 (b) una secuencia de nucleótidos de 16220 a 18018 de una secuencia de nucleótidos mostrada en la SEQ ID NO: 266, y

(c) una secuencia de nucleótidos de 25824 a 27178 de una secuencia de nucleótidos mostrada en la SEQ ID NO: 266;

30 (2) secuencias de nucleótidos que son capaces de hibridar con las secuencias complementarias a la secuencia de nucleótidos en (1)

en condiciones rigurosas que comprenden lavar con 2  $\times$  tampón de solución salina-citrato sódico (SSC) y dodecilsulfato sódico (SDS) al 0,5 % a 60 °C durante 20 minutos, y a continuación lavar con 0,2  $\times$  SSC y SDS al 0,1 % a 60 °C durante 15 minutos;

35 (3) secuencias de nucleótidos de (1) en las que se delecionan, sustituyen, insertan o añaden de uno a cuatro nucleótidos; o

(4) secuencias de nucleótidos que son al menos un 90 % idénticas a las secuencias de nucleótidos en (1).

40 De acuerdo con una realización más preferida del método de producción de la presente invención, método que comprende cultivar con piriropeno E, se proporciona un método para producir piriropeno A caracterizado por cultivar un microorganismo que comprende los plásmidos pPP2, pPP3 y pPP9 con piriropeno E y aislar piriropeno A mediante piriropeno O.

45 De acuerdo con una realización preferida del método de producción de la presente invención, método que comprende cultivar con desacetil piriropeno E, un método para producir piriropeno A caracterizado por cultivar un microorganismo en el que los polinucleótidos de (VI) o (VII) a continuación o vectores recombinantes que los comprenden se introducen con desacetil piriropeno E y aislar piriropeno A mediante piriropeno E y piriropeno O:

50 (VI) polinucleótidos que tienen la secuencia de polinucleótidos que codifica secuencias de aminoácidos que comprenden las SEQ ID NO: 269, 270, 274 y 275, o secuencias de aminoácidos que comprenden las SEQ ID NO: 269, 270, 274 y 275 que tienen de uno a cuarenta restos sustituidos, delecionados, añadidos o insertados y que tienen la misma actividad enzimática que las SEQ ID NO: 269, 270, 274 y 275, respectivamente;

55 (VII) polinucleótidos que tienen las secuencias de nucleótidos de (1), (2), (3) o (4) a continuación:

(1) secuencias de nucleótidos que comprenden de (a) a (d) a continuación:

(a) una secuencia de nucleótidos de 13266 a 15144 de una secuencia de nucleótidos mostrada en la SEQ ID NO: 266,

60 (b) una secuencia de nucleótidos de 16220 a 18018 de una secuencia de nucleótidos mostrada en la SEQ ID NO: 266,

(c) una secuencia de nucleótidos de 23205 a 24773 de una secuencia de nucleótidos mostrada en la SEQ ID NO: 266, y

65 (d) una secuencia de nucleótidos de 25824 a 27178 de una secuencia de nucleótidos mostrada en la SEQ ID NO: 266;

- (2) secuencias de nucleótidos que son capaces de hibridar con las secuencias complementarias a la secuencia de nucleótidos en (1) en condiciones rigurosas que comprenden lavar con 2 × tampón de solución salina-citrato sódico (SSC) y dodecilsulfato sódico (SDS) al 0,5 % a 60 °C durante 20 minutos, y a continuación lavar con 0,2 × SSC y SDS al 0,1 % a 60 °C durante 15 minutos;
- (3) secuencias de nucleótidos de (1) en las que se delecionan, sustituyen, insertan o añaden de uno a cuatro nucleótidos; o
- (4) secuencias de nucleótidos que son al menos un 90 % idénticas a las secuencias de nucleótidos en (1).
- 10 De acuerdo con una realización más preferida del método de producción de la presente invención, método que comprende cultivar con desacetil piripropeno E, se proporciona un método para producir piripropeno A caracterizado por cultivar un microorganismo que comprende los plásmidos pPP2, pPP3, pPP7 y pPP9 con desacetil piripropeno E y aislar piripropeno A mediante piripropeno E y piripropeno O.
- 15 De acuerdo con una realización preferida del método de producción de la presente invención, método que comprende cultivar con 4-oxo-6-(3-piridil)- $\alpha$ -pirona, se proporciona un método para producir 4-hidroxi-6-(piridin-3-il)-3-((2E,6E)-3,7,11-trimetildodeca-2,6,10-trienil)-2H-piran-2-ona caracterizado por cultivar un microorganismo en el que al menos un polinucleótido en los (I) a (III) mencionados anteriormente o un vector recombinante que lo/los comprende se introduce con 4-oxo-6-(3-piridil)- $\alpha$ -pirona y aislar 4-hidroxi-6-(piridin-3-il)-3-((2E,6E)-3,7,11-trimetildodeca-2,6,10-trienil)-2H-piran-2-ona. En este caso, se prefiere que, como el microorganismo mencionado anteriormente, pueda usarse uno capaz de la biosíntesis de farnesilpírofosfato (FPP) dentro de la célula del cuerpo. Un ejemplo de dichos microorganismos incluye microorganismos que pertenecen al género *Aspergillus*.
- 20 De acuerdo con una realización preferida del método de producción de la presente invención, método que comprende cultivar con 4-oxo-6-(3-piridil)- $\alpha$ -pirona, se proporciona un método para producir 4-hidroxi-6-(piridin-3-il)-3-((2E,6E)-3,7,11-trimetildodeca-2,6,10-trienil)-2H-piran-2-ona caracterizado por cultivar un microorganismo que comprende uno o más vectores seleccionados entre el grupo que consiste en los plásmidos pCC1-PP1, pPP2, pPP3, pPP6, pPP7 y pPP9 con 4-oxo-6-(3-piridil)- $\alpha$ -pirona y aislar 4-hidroxi-6-(piridin-3-il)-3-((2E,6E)-3,7,11-trimetildodeca-2,6,10-trienil)-2H-piran-2-ona.
- 25 De acuerdo con una realización preferida del método de producción de la presente invención, método que comprende cultivar con 4-oxo-6-(3-piridil)- $\alpha$ -pirona, se proporciona un método para producir 4-hidroxi-6-(piridin-3-il)-3-((2E,6E)-3,7,11-trimetildodeca-2,6,10-trienil)-2H-piran-2-ona, caracterizado por cultivar un microorganismo en el que al menos un polinucleótido en (VIII) y (IX) a continuación o un vector recombinante que lo/los comprende se introduce con 4-oxo-6-(3-piridil)- $\alpha$ -pirona y aislar 4-hidroxi-6-(piridin-3-il)-3-((2E,6E)-3,7,11-trimetildodeca-2,6,10-trienil)-2H-piran-2-ona:
- 30 (VIII) un polinucleótido aislado que tiene al menos una secuencia de nucleótidos seleccionada entre las secuencias de nucleótidos que codifican la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 273 o una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 273 que tiene de uno a cuarenta restos sustituidos, delecionados, añadidos o insertados y que tiene la misma actividad enzimática que la SEQ ID NO: 273;
- 35 (IX) un polinucleótido que tiene al menos una secuencia de nucleótidos seleccionada entre las secuencias de nucleótidos en (1) a (4) a continuación:
- 40 (1) una secuencia de nucleótidos de 21793 a 22877 de la secuencia de nucleótidos mostrada en la SEQ ID NO: 266;
- (2) una secuencia de nucleótidos que es capaz de hibridar con una secuencia complementaria a la secuencia de nucleótidos en (1) en condiciones rigurosas que comprenden lavar con 2 × tampón de solución salina-citrato sódico (SSC) y dodecilsulfato sódico (SDS) al 0,5 % a 60 °C durante 20 minutos, y a continuación lavar con 0,2 × SSC y SDS al 0,1 % a 60 °C durante 15 minutos;
- 50 (3) una secuencia de nucleótidos de un polinucleótido de la secuencia de nucleótidos en (1) en la que se delecionan, sustituyen, insertan o añaden de uno a cuatro nucleótidos;
- (4) una secuencia de nucleótidos que tiene al menos un 90 % de identidad respecto a un polinucleótido de la secuencia de nucleótidos en (1).
- 55 De acuerdo con una realización más preferida del método de producción de la presente invención, método que comprende cultivar con 4-oxo-6-(3-piridil)- $\alpha$ -pirona, se proporciona un método para producir 4-hidroxi-6-(piridin-3-il)-3-((2E,6E)-3,7,11-trimetildodeca-2,6,10-trienil)-2H-piran-2-ona caracterizado por cultivar un microorganismo que comprende el plásmido pPP6 con 4-oxo-6-(3-piridil)- $\alpha$ -pirona y aislar 4-hidroxi-6-(piridin-3-il)-3-((2E,6E)-3,7,11-trimetildodeca-2,6,10-trienil)-2H-piran-2-ona.
- 60 La presente descripción también se refiere a un método, método que comprende cultivar con desacetil piripropeno E, un método para producir piripropeno E caracterizado por cultivar un microorganismo en el que al menos un polinucleótido en los (I) a (III) mencionados anteriormente o un vector recombinante que lo/los comprende se introduce con desacetil piripropeno E y aislar piripropeno E.
- 65



La presente descripción también se refiere a un método, método que comprende cultivar con desacetil piripiropeno E, un método para producir piripiropeno E caracterizado por cultivar un microorganismo que comprende uno o más vectores seleccionados entre el grupo que consiste en los plásmidos pCC1-PP1, pPP2, pPP3, pPP6, pPP7 y pPP9 con desacetil piripiropeno E y aislar piripiropeno E.

La presente descripción también se refiere a un método, método que comprende cultivar con desacetil piripiropeno E, un método para producir piripiropeno E caracterizado por cultivar un microorganismo en el que al menos un polinucleótido en (X) y (XI) a continuación o un vector recombinante que lo/los comprende se introduce con desacetil piripiropeno E y aislar piripiropeno E:

(X) un polinucleótido aislado que tiene al menos una secuencia de nucleótidos seleccionada entre las secuencias de nucleótidos que codifican la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 274 o una secuencia de aminoácidos sustancialmente equivalente a esta; y

(XI) un polinucleótido que tiene al menos una secuencia de nucleótidos seleccionada entre las secuencias de nucleótidos en (1) a (4) a continuación:

(1) una secuencia de nucleótidos de 23205 a 24773 de la secuencia de nucleótidos mostrada en la SEQ ID NO: 266,

(2) una secuencia de nucleótidos que es capaz de hibridar con una secuencia complementaria a la secuencia de nucleótidos en (1) en condiciones rigurosas, y que codifica una proteína sustancialmente equivalente a una proteína codificada por la secuencia de nucleótidos;

(3) una secuencia de nucleótidos de un polinucleótido de la secuencia de nucleótidos en (1) en la que se delecionan, sustituyen, insertan o añaden uno o más nucleótidos, y que codifica una proteína sustancialmente equivalente a una proteína codificada por la secuencia de nucleótidos; y

(4) una secuencia de nucleótidos que tiene al menos un 90 % de identidad respecto a un polinucleótido de la secuencia de nucleótidos en (1), y que codifica una proteína sustancialmente equivalente a una proteína codificada por la secuencia de nucleótidos.

La presente descripción también se refiere a un método, método que comprende cultivar con desacetil piripiropeno E, un método para producir piripiropeno E caracterizado por cultivar un microorganismo que comprende el plásmido pPP7 con desacetil piripiropeno E y aislar piripiropeno E.

La presente descripción también se refiere a un método, método que comprende cultivar con piripiropeno E, un método para producir piripiropeno O caracterizado por cultivar un microorganismo en el que al menos un polinucleótido en los (I) a (III) mencionados anteriormente o un vector recombinante que lo/los comprende se introduce con piripiropeno E y aislar piripiropeno O.

La presente descripción también se refiere a un método, método que comprende cultivar con piripiropeno E, un método para producir piripiropeno O caracterizado por cultivar un microorganismo que comprende uno o más vectores seleccionados entre el grupo que consiste en los plásmidos pCC1-PP1, pPP2, pPP3, pPP6, pPP7 y pPP9 con piripiropeno E y aislar piripiropeno O.

La presente descripción también se refiere a un método, método que comprende cultivar con piripiropeno E, un método para producir piripiropeno O caracterizado por cultivar un microorganismo en el que al menos un polinucleótido en (XII) y (XIII) a continuación o un vector recombinante que lo/los comprende se introduce con piripiropeno E y aislar piripiropeno O:

(XII) un polinucleótido aislado que tiene al menos una secuencia de nucleótidos seleccionada entre las secuencias de nucleótidos que codifican al menos una secuencia de aminoácidos seleccionada entre las SEQ ID NO: 269 y 275 o una secuencia de aminoácidos sustancialmente equivalente a esta; y

(XIII) un polinucleótido que tiene al menos una secuencia de nucleótidos seleccionada entre las secuencias de nucleótidos en (1) a (4) a continuación:

(1) una secuencia de nucleótidos en (a) a (b) a continuación:

(a) una secuencia de nucleótidos de 13266 a 15144 de una secuencia de nucleótidos mostrada en la SEQ ID NO: 266, y

(b) una secuencia de nucleótidos de 25824 a 27178 de una secuencia de nucleótidos mostrada en la SEQ ID NO: 266;

(2) una secuencia de nucleótidos que es capaz de hibridar con una secuencia complementaria a la secuencia de nucleótidos en (1) en condiciones rigurosas, y que codifica una proteína sustancialmente equivalente a una proteína codificada por cada secuencia de nucleótidos;

(3) una secuencia de nucleótidos de un polinucleótido de la secuencia de nucleótidos en (1) en la que se delecionan, sustituyen, insertan o añaden uno o más nucleótidos, y que codifica una proteína sustancialmente equivalente a una proteína codificada por cada secuencia de nucleótidos; y

(4) una secuencia de nucleótidos que tiene al menos un 90 % de identidad respecto a un polinucleótido de la secuencia de nucleótidos en (1), y que codifica una proteína sustancialmente equivalente a una proteína codificada por cada secuencia de nucleótidos.

5 La presente descripción también se refiere a un método, método que comprende cultivar con piripiropeno E, un método para producir piripiropeno O caracterizado por cultivar un microorganismo que comprende uno o más vectores seleccionados entre el grupo que consiste en los plásmidos pPP2 y pPP9 con piripiropeno E y aislar piripiropeno O.

10 La presente descripción también se refiere a un método, método que comprende cultivar con piripiropeno E, un método para producir piripiropeno O caracterizado por cultivar un microorganismo que comprende los plásmidos pPP2 y pPP9 con piripiropeno E y aislar piripiropeno O.

15 La presente descripción también se refiere a un método, método que comprende cultivar con piripiropeno E, un método para producir 11-desacetil piripiropeno O caracterizado por cultivar un microorganismo en el que al menos un polinucleótido en los (I) a (III) mencionados anteriormente o un vector recombinante que lo/los comprende se introduce con piripiropeno E y aislar 11-desacetil piripiropeno O.

20 La presente descripción también se refiere a un método, método que comprende cultivar con piripiropeno E, un método para producir 11-desacetil piripiropeno O caracterizado por cultivar un microorganismo que comprende uno o más vectores seleccionados entre el grupo que consiste en los plásmidos pCC1-PP1, pPP2, pPP3, pPP6, pPP7 y pPP9 con piripiropeno E y aislar 11-desacetil piripiropeno O.

25 La presente descripción también se refiere a un método, método que comprende cultivar con piripiropeno E, un método para producir 11-desacetil piripiropeno O caracterizado por cultivar un microorganismo en el que al menos un polinucleótido en (XIV) y (XV) a continuación o un vector recombinante que lo/los comprende se introduce con piripiropeno E y aislar 11-desacetil piripiropeno:

30 (XIV) un polinucleótido aislado que tiene al menos una secuencia de nucleótidos seleccionada entre las secuencias de nucleótidos que codifican la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 269 o una secuencia de aminoácidos sustancialmente equivalente a esta; y

(XV) un polinucleótido que tiene al menos una secuencia de nucleótidos seleccionada entre las secuencias de nucleótidos en (1) a (4) a continuación:

35 (1) una secuencia de nucleótidos de 13266 a 15144 de la secuencia de nucleótidos mostrada en la SEQ ID NO: 266;

(2) una secuencia de nucleótidos que es capaz de hibridar con una secuencia complementaria a la secuencia de nucleótidos en (1) en condiciones rigurosas, y que codifica una proteína sustancialmente equivalente a una proteína codificada por la secuencia de nucleótidos;

40 (3) una secuencia de nucleótidos de un polinucleótido de la secuencia de nucleótidos en (1) en la que se delecionan, sustituyen, insertan o añaden uno o más nucleótidos, y que codifica una proteína sustancialmente equivalente a una proteína codificada por la secuencia de nucleótidos; y

45 (4) una secuencia de nucleótidos que tiene al menos un 90 % de identidad respecto a un polinucleótido de la secuencia de nucleótidos en (1), y que codifica una proteína sustancialmente equivalente a una proteína codificada por la secuencia de nucleótidos.

50 La presente descripción también se refiere a un método, método que comprende cultivar con piripiropeno E, un método para producir 11-desacetil piripiropeno O caracterizado por cultivar un microorganismo que comprende el plásmido pPP2 con piripiropeno E y aislar 11-desacetil piripiropeno O.

55 La presente descripción también se refiere a un método, método que comprende cultivar con 11-desacetil piripiropeno O, un método para producir piripiropeno O caracterizado por cultivar un microorganismo en el que al menos un polinucleótido en los (I) a (III) mencionados anteriormente o un vector recombinante que lo/los comprende se introduce con 11-desacetil piripiropeno O y aislar piripiropeno O.

60 La presente descripción también se refiere a un método, método que comprende cultivar con 11-desacetil piripiropeno O, un método para producir piripiropeno O caracterizado por cultivar un microorganismo que comprende uno o más vectores seleccionados entre el grupo que consiste en los plásmidos pCC1-PP1, pPP2, pPP3, pPP6, pPP7 y pPP9 con 11-desacetil piripiropeno O y aislar piripiropeno O.

65 La presente descripción también se refiere a un método, método que comprende cultivar con 11-desacetil piripiropeno O, un método para producir piripiropeno O caracterizado por cultivar un microorganismo en el que al menos un polinucleótido en (XIV) y (XV) a continuación o un vector recombinante que lo/los comprende se introduce con 11-desacetil piripiropeno O y aislar piripiropeno O:

(XIV) un polinucleótido aislado que tiene al menos una secuencia de nucleótidos seleccionada entre las secuencias de nucleótidos que codifican la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 275 o una secuencia de aminoácidos sustancialmente equivalente a esta; y

5 (XV) un polinucleótido que tiene al menos una secuencia de nucleótidos seleccionada entre las secuencias de nucleótidos en (1) a (4) a continuación:

(1) una secuencia de nucleótidos de 25824 a 27178 de una secuencia de nucleótidos mostrada en la SEQ ID NO: 266;

10 (2) una secuencia de nucleótidos que es capaz de hibridar con una secuencia complementaria a la secuencia de nucleótidos en (1) en condiciones rigurosas, y que codifica una proteína sustancialmente equivalente a una proteína codificada por la secuencia de nucleótidos;

(3) una secuencia de nucleótidos de un polinucleótido de la secuencia de nucleótidos en (1) en la que se delecionan, sustituyen, insertan o añaden uno o más nucleótidos, y que codifica una proteína sustancialmente equivalente a una proteína codificada por la secuencia de nucleótidos; y

15 (4) una secuencia de nucleótidos que tiene al menos un 90 % de identidad respecto a un polinucleótido de la secuencia de nucleótidos en (1), y que codifica una proteína sustancialmente equivalente a una proteína codificada por la secuencia de nucleótidos.

20 La presente descripción también se refiere a un método, método que comprende cultivar con 11-desacetil piripiropeno O, un método para producir piripiropeno O caracterizado por cultivar un microorganismo que comprende el plásmido pPP9 con 11-desacetil piripiropeno O y aislar piripiropeno O.

25 La presente descripción también se refiere a un método que comprende cultivar con piripiropeno O, un método para producir 7-desacetil piripiropeno A caracterizado por cultivar un microorganismo en el que al menos un polinucleótido en los (I) a (III) mencionados anteriormente o un vector recombinante que lo/los comprende se introduce con piripiropeno O y aislar 7-desacetil piripiropeno A.

30 La presente descripción también se refiere a un método, método que comprende cultivar con piripiropeno O, un método para producir 7-desacetil piripiropeno A caracterizado por cultivar un microorganismo que comprende uno o más vectores seleccionados entre el grupo que consiste en los plásmidos pCC1-PP1, pPP2, pPP3, pPP6, pPP7 y pPP9 con piripiropeno O y aislar 7-desacetil piripiropeno A.

35 La presente descripción también se refiere a un método, método que comprende cultivar con piripiropeno O, un método para producir 7-desacetil piripiropeno A caracterizado por cultivar un microorganismo en el que al menos un polinucleótido en (XIV) y (XV) a continuación o un vector recombinante que lo/los comprende se introduce con piripiropeno O y aislar 7-desacetil piripiropeno A:

40 (XIV) un polinucleótido aislado que tiene al menos una secuencia de nucleótidos seleccionada entre las secuencias de nucleótidos que codifican la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 270 o una secuencia de aminoácidos sustancialmente equivalente a esta; y

(XV) un polinucleótido que tiene al menos una secuencia de nucleótidos seleccionada entre las secuencias de nucleótidos en (1) a (4) a continuación:

45 (1) una secuencia de nucleótidos de 16220 a 18018 de una secuencia de nucleótidos mostrada en la SEQ ID NO: 266;

(2) una secuencia de nucleótidos que es capaz de hibridar con una secuencia complementaria a la secuencia de nucleótidos en (1) en condiciones rigurosas, y que codifica una proteína sustancialmente equivalente a una proteína codificada por la secuencia de nucleótidos;

50 (3) una secuencia de nucleótidos de un polinucleótido de la secuencia de nucleótidos en (1) en la que se delecionan, sustituyen, insertan o añaden uno o más nucleótidos, y que codifica una proteína sustancialmente equivalente a una proteína codificada por la secuencia de nucleótidos; y

55 (4) una secuencia de nucleótidos que tiene al menos un 90 % de identidad respecto a un polinucleótido de la secuencia de nucleótidos en (1), y que codifica una proteína sustancialmente equivalente a una proteína codificada por la secuencia de nucleótidos.

La presente descripción también se refiere a un método, método que comprende cultivar con piripiropeno O, un método para producir 7-desacetil piripiropeno A caracterizado por cultivar un microorganismo que comprende el plásmido pPP3 con piripiropeno O y aislar 7-desacetil piripiropeno A.

60 La presente descripción también se refiere a un método, método que comprende cultivar con 7-desacetil piripiropeno A, un método para producir piripiropeno A caracterizado por cultivar un microorganismo en el que al menos un polinucleótido en los (I) a (III) mencionados anteriormente o un vector recombinante que lo/los comprende se introduce con 7-desacetil piripiropeno A y aislar piripiropeno A.

65 La presente descripción también se refiere a un método, método que comprende cultivar con 7-desacetil piripiropeno A, un método para producir piripiropeno A caracterizado por cultivar un microorganismo que comprende uno o más

vectores seleccionados entre el grupo que consiste en los plásmidos pCC1-PP1, pPP2, pPP3, pPP6, pPP7 y pPP9 con 7-desacetil piripiropeno A y aislar piripiropeno A.

5 La presente descripción también se refiere a un método, método que comprende cultivar con 7-desacetil piripiropeno A, un método para producir piripiropeno A caracterizado por cultivar un microorganismo en el que al menos un polinucleótido en (XVI) y (XVII) a continuación o un vector recombinante que lo/los comprende se introduce con 7-desacetil piripiropeno A y aislar piripiropeno A:

10 (XVI) un polinucleótido aislado que tiene al menos una secuencia de nucleótidos seleccionada entre las secuencias de nucleótidos que codifican la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 275 o una secuencia de aminoácidos sustancialmente equivalente a esta; y

(XVII) un polinucleótido que tiene al menos una secuencia de nucleótidos seleccionada entre las secuencias de nucleótidos en (1) a (4) a continuación:

15 (1) una secuencia de nucleótidos de 25824 a 27178 de una secuencia de nucleótidos mostrada en la SEQ ID NO: 266;

(2) una secuencia de nucleótidos que es capaz de hibridar con una secuencia complementaria a la secuencia de nucleótidos en (1) en condiciones rigurosas, y que codifica una proteína sustancialmente equivalente a una proteína codificada por la secuencia de nucleótidos;

20 (3) una secuencia de nucleótidos de un polinucleótido de la secuencia de nucleótidos en (1) en la que se deleccionan, sustituyen, insertan o añaden uno o más nucleótidos, y que codifica una proteína sustancialmente equivalente a una proteína codificada por la secuencia de nucleótidos; y

25 (4) una secuencia de nucleótidos que tiene al menos un 90 % de identidad respecto a un polinucleótido de la secuencia de nucleótidos en (1), y que codifica una proteína sustancialmente equivalente a una proteína codificada por la secuencia de nucleótidos.

La presente descripción también se refiere a un método, método que comprende cultivar con 7-desacetil piripiropeno A, un método para producir piripiropeno A caracterizado por cultivar un microorganismo que comprende el plásmido pPP9 con 7-desacetil piripiropeno A y aislar piripiropeno A.

30 El microorganismo usado en la presente invención puede introducirse con un polinucleótido usando el vector recombinante descrito a continuación. Sin embargo, el polinucleótido puede introducirse en el microorganismo, por ejemplo, mediante un método de electroporación, un método con polietilenglicol, un método con *Agrobacterium*, un método con litio, un método con cloruro cálcico o similares.

35 El microorganismo usado en la presente invención no está particularmente restringido siempre que pueda introducirse con un polinucleótido o un vector recombinante que lo/los comprende. Se prefieren microorganismos que pertenecen al género *Aspergillus* y se prefiere particularmente *Aspergillus oryzae*.

40 En la presente invención, el cultivo de microorganismos puede llevarse a cabo, por ejemplo, mediante cultivo sólido en condiciones aerobias, cultivo con agitación, cultivo con burbujeo en agitación o cultivo aerobio profundo, en particular, se prefiere el cultivo con agitación. Como medio para el cultivo de microorganismos, pueden usarse componentes utilizados comúnmente, por ejemplo, como fuentes de carbono, glucosa, sacarosa, jarabe de almidón, dextrina, almidón, glicerol, melazas, aceites animales y vegetales, o similares. Además, como fuentes de nitrógeno, pueden usarse harina de soja, germen de trigo, licor de maíz fermentado, harina de semilla de algodón, extracto de carne, polipeptona, extracto de malta, extracto de levadura, sulfato de amonio, nitrato sódico, urea o similares. Además, según se requiera, la adición de sodio, potasio, calcio, magnesio, cobalto, cloro, ácido fosfórico (hidrogenofosfato dipotásico o similares), ácido sulfúrico (sulfato de magnesio o similares) o sales inorgánicas que pueden generar otros iones es eficaz. Además, según sea necesario, pueden añadirse diversas vitaminas tales como tiamina (clorhidrato de tiamina o similares), aminoácidos tales como ácido glutámico (glutamato de sodio o similares) o asparagina (DL-asparagina o similares), oligonutrientes, tales como nucleótidos o agentes de selección tales como antibióticos. Además, pueden añadirse apropiadamente sustancias orgánicas o sustancias inorgánicas que ayudan al crecimiento de un hongo y promueven la producción de piripiropeno A.

55 El pH del medio es, por ejemplo, de aproximadamente pH 5,5 a pH 8. La temperatura apropiada para el cultivo es de 15 °C a 40 °C y, en muchos casos, el crecimiento tiene lugar alrededor de 22 °C a 30 °C. La producción de 4-hidroxi-6-(piridin-3-il)-3-((2E,6E)-3,7,11-trimetildodeca-2,6,10-trienil)-2H-piran-2-ona, desacetil piripiropeno E, piripiropeno E, piripiropeno O y piripiropeno A varía dependiendo del medio y las condiciones de cultivo, o el hospedador usado. En cualquier método para el cultivo, la acumulación habitualmente alcanza un máximo en de 2 días a 10 días. El cultivo termina en el momento en el que la cantidad de piripiropeno A en el cultivo alcanza el máximo y una sustancia deseada se aísla y se purifica a partir del cultivo.

65 Para aislar ácido 5-(3-piridil)-3,5-dioxopentanoico, 4-oxo-6-(3-piridil)- $\alpha$ -pirona, desacetil piripiropeno E, piripiropeno E, piripiropeno O, 7-desacetil piripiropeno A, piripiropeno A o similares a partir del cultivo, este puede extraerse y purificarse mediante un medio de separación habitual usando propiedades del mismo, tales como un método de extracción con disolvente, un método con resina de intercambio iónico, un método de cromatografía en columna de

adsorción o distribución, un método de filtración en gel, diálisis, un método de precipitación, que pueden usarse individualmente o apropiadamente en combinación. El método de extracción con disolvente es particularmente preferido.

5 En la presente invención, la expresión "secuencia de aminoácidos sustancialmente equivalente" significa una secuencia de aminoácidos que no afecta a una actividad de un polipéptido a pesar del hecho de que uno o más aminoácidos están alterados por sustitución, delección, adición o inserción. Preferentemente, una secuencia de aminoácidos que está alterada por sustitución, delección, adición o inserción de aminoácidos tiene una identidad de secuencia del 70 % o más, preferentemente el 80 % o más, más preferentemente el 90 % o más, aún más preferentemente el 95 % o más y aún más preferentemente el 98 % o más respecto a la secuencia de aminoácidos antes de la alteración y similares. Además, el número de los restos de aminoácidos alterados es preferentemente de 1 a 40, más preferentemente de 1 a 20, aún más preferentemente de 1 a 10, aún más preferentemente de 1 a 8, y de la forma más preferente de 1 a 4.

15 Además, un ejemplo de alteración que no afecta a la actividad incluye una sustitución conservativa. La expresión "sustitución conservativa" significa la sustitución de preferentemente 1 a 40, más preferentemente 1 a 20, más preferentemente 1 a 10, aún más preferentemente 1 a 8 y de la forma más preferente 1 a 4 o más restos de aminoácidos con otros restos de aminoácidos químicamente similares, de modo que la actividad del polipéptido no se altere sustancialmente. Los ejemplos de las mismas incluyen casos donde un cierto resto de aminoácido hidrófobo se sustituye con otro resto de aminoácido hidrófobo y casos donde un cierto resto de aminoácido polar se sustituye con otro resto de aminoácido polar que tiene las mismas cargas. Los aminoácidos funcionalmente similares capaces de dicha sustitución se conocen en la técnica para cada aminoácido. Concretamente, los ejemplos de aminoácidos no polares (hidrófobos) incluyen alanina, valina, isoleucina, leucina, prolina, triptófano, fenilalanina, metionina y similares. Los ejemplos de aminoácidos polares (neutros) incluyen glicina, serina, treonina, tirosina, glutamina, asparagina, cisteína y similares. Los ejemplos de aminoácidos cargados positivamente (básicos) incluyen arginina, histidina, lisina y similares. Los ejemplos de aminoácidos cargados negativamente (ácidos) incluyen ácido aspártico, ácido glutámico y similares.

20 La expresión "condiciones rigurosas" en la presente invención significa condiciones en las que se lleva a cabo una operación de lavado de membranas después de la hibridación a temperaturas elevadas en una solución con bajas concentraciones de sal, un experto en la materia sería capaz de determinar apropiadamente la condición, por ejemplo, la condición incluye la condición de lavar en una solución con 2xSSC (1xSSC: citrato trisódico 15 mM, cloruro sódico 150 mM) y SDS al 0,5 % a 60 °C durante 20 minutos, y la condición de lavar en una solución con 0,2xSSC (1xSSC: citrato trisódico 15 mM, cloruro sódico 150 mM) y SDS al 0,1 % a 60 °C durante 15 minutos.

35 La hibridación puede llevarse a cabo de acuerdo con un método conocido. Además, cuando se usa una biblioteca disponible en el mercado, esta puede llevarse a cabo de acuerdo con un método descrito en las instrucciones adjuntas.

40 En la presente descripción, el término "identidad" (también denominada homología) para secuencias de nucleótidos significa un grado de coincidencia de bases que constituyen cada secuencia entre las secuencias a comparar. En ese momento, se tienen en cuenta la presencia de uno o más huecos y características de los aminoácidos. Cualesquiera valores de la "identidad" mostrados en la presente descripción pueden ser valores calculados usando un programa de búsqueda de homología conocido por los expertos en la materia. Por ejemplo, el valor puede calcularse fácilmente usando parámetros por defecto (configuración inicial) en FASTA, BLAST o similares.

En la presente descripción, la "identidad" para secuencias de nucleótidos es del 90 % o más, preferentemente el 95 % o más, más preferentemente el 98 % o más, aún más preferentemente el 99 % o más.

50 En la presente descripción, la expresión, "se delecionan, sustituyen, insertan o añaden uno o más nucleótidos en un polinucleótido" significa que se realizó una alteración mediante un método conocido tal como un método de mutagénesis específica de sitio, o sustitución o similar de una pluralidad de nucleótidos en un grado al cual pueden producirse de forma natural. El número de los nucleótidos alterados es uno o más nucleótidos (por ejemplo, de uno a varios nucleótidos o 1, 2, 3 o 4 nucleótidos).

55 La expresión "secuencia de nucleótidos que codifica una proteína sustancialmente equivalente a la proteína codificada por la (cada) secuencia de nucleótidos" significa una secuencia de nucleótidos que codifica una proteína que tiene una actividad equivalente a la de "la proteína codificada por la (cada) secuencia de nucleótidos".

60 Se prefiere que una proteína sustancialmente equivalente a una proteína codificada por la secuencia de nucleótidos de 3342 a 5158 de la secuencia de nucleótidos mostrada en la SEQ ID NO: 266 tenga actividad de CoA ligasa.

65 Se prefiere que una proteína sustancialmente equivalente a una proteína codificada por una secuencia de nucleótidos de 5382 a 12777 de la secuencia de nucleótidos mostrada en la SEQ ID NO: 266 tenga actividad policétido sintasa (PKS) similar a LovB.

Se prefiere que una proteína sustancialmente equivalente a una proteína codificada por una secuencia de nucleótidos de 13266 a 15144 de una secuencia de nucleótidos mostrada en la SEQ ID NO: 266 tenga actividad citocromo P450 monooxigenasa (1) (P450-1).

5 Se prefiere que una proteína sustancialmente equivalente a una proteína codificada por una secuencia de nucleótidos de 16220 a 18018 de una secuencia de nucleótidos mostrada en la SEQ ID NO: 266 tenga actividad citocromo P450 monooxigenasa (2) (P450-2).

10 Se prefiere que una proteína sustancialmente equivalente a una proteína codificada por una secuencia de nucleótidos de 18506 a 19296 de una secuencia de nucleótidos mostrada en la SEQ ID NO: 266 tenga actividad ciclasa (IMP: proteína integral de membrana).

15 Se prefiere que una proteína sustancialmente equivalente a una proteína codificada por una secuencia de nucleótidos de 19779 a 21389 de una secuencia de nucleótidos mostrada en la SEQ ID NO: 266 tenga actividad monooxigenasa dependiente de FAD (FMO).

20 Se prefiere que una proteína sustancialmente equivalente a una proteína codificada por una secuencia de nucleótidos de 21793 a 22877 de una secuencia de nucleótidos mostrada en la SEQ ID NO: 266 tenga actividad preniltransferasa similar a UbiA (UbiAPT).

Se prefiere que una proteína sustancialmente equivalente a una proteína codificada por una secuencia de nucleótidos de 23205 a 24773 de una secuencia de nucleótidos mostrada en la SEQ ID NO: 266 tenga actividad acetiltransferasa (AT).

25 Se prefiere que una proteína sustancialmente equivalente a una proteína codificada por una secuencia de nucleótidos de 25824 a 27178 de una secuencia de nucleótidos mostrada en la SEQ ID NO: 266 tenga actividad acetiltransferasa-2 (AT-2).

#### Obtención del polinucleótido aislado

30 El método para obtener el polinucleótido aislado de la presente invención no está particularmente restringido. El polinucleótido puede aislarse a partir de *Penicillium coprobium*, cepa PF1169, o un hongo filamentoso mediante el siguiente método. Concretamente, basándose en una secuencia de homología obtenida mediante el método del ejemplo 9 a continuación o similar, se sintetizan cebadores capaces de amplificar específicamente uno o más cualesquiera genes de un gen de policétido sintasa, gen de preniltransferasa, gen de hidroxilasa, gen de acetiltransferasa o gen de adenilato sintetasa, que están implicados en la síntesis de piripropeno A. Se lleva a cabo PCR para una biblioteca genómica en fósmidos de *Penicillium coprobium*, cepa PF1169, que se prepara por separado y se lleva a cabo además hibridación de colonias, obteniendo de este modo el polinucleótido aislado usado en la presente invención.

40 De acuerdo con una realización preferida de la presente invención, se proporciona al menos un polinucleótido aislado de los (I) a (III) anteriores. En particular, se proporciona al menos un polinucleótido de los siguientes (I) a (III):

45 (I) un polinucleótido aislado que tiene al menos una secuencia de nucleótidos seleccionada entre las secuencias de nucleótidos de las siguientes (a) a (d):

(a) una secuencia de nucleótidos de la SEQ ID NO: 266,  
 (b) una secuencia de nucleótidos que es capaz de hibridar con una secuencia complementaria a la secuencia de nucleótidos de la SEQ ID NO: 266 en condiciones rigurosas, y que codifica una proteína sustancialmente equivalente a la proteína codificada por la secuencia de nucleótidos de la SEQ ID NO: 266,  
 (c) una secuencia de nucleótidos de la SEQ ID NO: 266 en la que se delecionan, sustituyen, insertan o añaden uno o más nucleótidos, y que codifica una proteína sustancialmente equivalente a la proteína codificada por la secuencia de nucleótidos de la SEQ ID NO: 266, y  
 (d) una secuencia de nucleótidos que tiene al menos un 90 % de identidad respecto al polinucleótido de la secuencia de nucleótidos de la SEQ ID NO: 266, y que codifica una proteína sustancialmente equivalente a la proteína codificada por la secuencia de nucleótidos de la SEQ ID NO: 266;

60 (II) un polinucleótido aislado que tiene una secuencia de nucleótidos que codifica al menos una secuencia de aminoácidos seleccionada entre las SEQ ID NO: 267 a 275 o secuencia de aminoácidos sustancialmente equivalente a ella; y

(III) un polinucleótido aislado que tiene al menos una secuencia de nucleótidos seleccionada entre las secuencias de nucleótidos de los siguientes (1) a (4):

65 (1) una secuencia de nucleótidos en (a) a (i) a continuación:

- (a) una secuencia de nucleótidos de 3342 a 5158 de la secuencia de nucleótidos mostrada en la SEQ ID NO: 266,  
 (b) una secuencia de nucleótidos de 5382 a 12777 de la secuencia de nucleótidos mostrada en la SEQ ID NO: 266,  
 5 (c) una secuencia de nucleótidos de 13266 a 15144 de la secuencia de nucleótidos mostrada en la SEQ ID NO: 266,  
 (d) una secuencia de nucleótidos de 16220 a 18018 de la secuencia de nucleótidos mostrada en la SEQ ID NO: 266,  
 10 (e) una secuencia de nucleótidos de 18506 a 19296 de la secuencia de nucleótidos mostrada en la SEQ ID NO: 266,  
 (f) una secuencia de nucleótidos de 19779 a 21389 de la secuencia de nucleótidos mostrada en la SEQ ID NO: 266,  
 (g) una secuencia de nucleótidos de 21793 a 22877 de la secuencia de nucleótidos mostrada en la SEQ ID NO: 266,  
 15 (h) una secuencia de nucleótidos de 23205 a 24773 de la secuencia de nucleótidos mostrada en la SEQ ID NO: 266, y  
 (i) una secuencia de nucleótidos de 25824 a 27178 de la secuencia de nucleótidos mostrada en la SEQ ID NO: 266;

- (2) una secuencia de nucleótidos que es capaz de hibridar con una secuencia complementaria a la secuencia de nucleótidos de (1) en condiciones rigurosas, y que codifica una proteína sustancialmente equivalente a la proteína codificada por cada secuencia de nucleótidos;  
 (3) una secuencia de nucleótidos de un polinucleótido de la secuencia de nucleótidos en (1) en la que se delecionan, sustituyen, insertan o añaden uno o más nucleótidos, y que codifica una proteína sustancialmente equivalente a la proteína codificada por cada secuencia de nucleótidos; y  
 25 (4) una secuencia de nucleótidos que tiene al menos un 90 % de identidad respecto al polinucleótido de la secuencia de nucleótidos de (1), y que codifica una proteína sustancialmente equivalente a la proteína codificada por cada secuencia de nucleótidos.

30 De acuerdo con una realización más preferida de la presente invención, se proporciona un polinucleótido aislado seleccionado entre los siguientes (a), (b), (c), (d), (e), (f), (g) y (h):

- (a) un polinucleótido que tiene la secuencia de nucleótidos de la SEQ ID NO: 266,  
 (b) un polinucleótido que codifica un polipéptido que consiste en una secuencia de aminoácidos seleccionada entre las SEQ ID NO: 269, 270, 273, 274 y 275,  
 35 (c) un polinucleótido que tiene una secuencia de aminoácidos sustancialmente equivalente a la mostrada en la SEQ ID NO: 269, y que codifica un polipéptido que tiene actividad hidroxilasa,  
 (d) un polinucleótido que tiene una secuencia de aminoácidos sustancialmente equivalente a la mostrada en la SEQ ID NO: 270, y que codifica un polipéptido que tiene actividad hidroxilasa,  
 40 (e) un polinucleótido que tiene una secuencia de aminoácidos sustancialmente equivalente a la mostrada en la SEQ ID NO: 273, y que codifica un polipéptido que tiene actividad preniltransferasa,  
 (f) un polinucleótido que tiene una secuencia de aminoácidos sustancialmente equivalente a la mostrada en la SEQ ID NO: 274, y que codifica un polipéptido que tiene actividad acetilasa,  
 (g) un polinucleótido que tiene una secuencia de aminoácidos sustancialmente equivalente a la mostrada en la SEQ ID NO: 275, y que codifica un polipéptido que tiene actividad acetilasa, y  
 45 (h) un polinucleótido aislado que tiene una secuencia de nucleótidos seleccionada entre las siguientes (i), (ii), (iii), (iv) y (v):

- (i) una secuencia de nucleótidos de 13266 a 15144 de la secuencia de nucleótidos mostrada en la SEQ ID NO: 266,  
 50 (ii) una secuencia de nucleótidos de 16220 a 18018 de la secuencia de nucleótidos mostrada en la SEQ ID NO: 266,  
 (iii) una secuencia de nucleótidos de 21793 a 22877 de la secuencia de nucleótidos mostrada en la SEQ ID NO: 266,  
 55 (iv) una secuencia de nucleótidos de 23205 a 24773 de la secuencia de nucleótidos mostrada en la SEQ ID NO: 266, y  
 (v) una secuencia de nucleótidos de 25824 a 27178 de la secuencia de nucleótidos mostrada en la SEQ ID NO: 266.

60 De acuerdo con una realización más preferida de la presente invención, se proporciona un polinucleótido aislado seleccionado entre los siguientes (A), (B) y (C):

- (A) un polinucleótido que codifica un polipéptido que consiste en una secuencia de aminoácidos seleccionada entre la SEQ ID NO: 275,  
 65 (B) un polinucleótido que tiene una secuencia de aminoácidos sustancialmente equivalente a la mostrada en la SEQ ID NO: 275, y que codifica un polipéptido que tiene actividad acetilasa, y

(C) un polinucleótido aislado que tiene la secuencia de nucleótidos de 25824 a 27178 de la secuencia de nucleótidos mostrada en la SEQ ID NO: 266.

5 De acuerdo con una realización aún más preferida de la presente invención, se proporciona el polinucleótido de dichos (c), (d), (e), (f) y (g), en el que las secuencias de aminoácidos de los polipéptidos codificados por el polinucleótido de dichos (c), (d), (e), (f) y (g) tienen una identidad de secuencia del 90 % o más respecto a las secuencias de aminoácidos mostradas en las SEQ ID NO: 269, 270, 273, 274 y 275, respectivamente.

10 De acuerdo con una realización aún más preferida de la invención, se proporciona el polinucleótido de dicho (B), en el que la secuencia de aminoácidos del polipéptido codificado por el polinucleótido de dicho (B) tiene una identidad de secuencia del 90 % o más respecto a la secuencia de aminoácidos mostrada en la SEQ ID NO: 275.

#### Vector recombinante

15 El vector recombinante de acuerdo con la presente invención puede prepararse modificando uno o más cualesquiera de los polinucleótidos en los (I) a (III) mencionados anteriormente en una forma apropiada dependiendo de un objetivo y ligándolos a un vector según un método convencional, por ejemplo, técnicas de recombinación génica descritas en [Sambrook, J. y col., "Molecular cloning: a laboratory manual", (EE. UU.), 2ª Edición, Cold Spring Harbor Laboratory, 1989].

20 El vector recombinante usado en la presente invención se puede seleccionar apropiadamente entre vectores de virus, plásmidos, fósidos, cósmidos o similares. Por ejemplo, cuando una célula hospedadora es *Escherichia coli*, los ejemplos de los mismos incluyen bacteriófago basado en el fago  $\lambda$  y plásmidos basados en pBR y pUC. En el caso de un *Bacillus subtilis*, los ejemplos incluyen plásmidos basados en pUB. En el caso de levaduras, los ejemplos incluyen plásmidos basados en YEp, YRp, YCp y YIp.

25 Se prefiere que al menos un plásmido entre los plásmidos usados contenga un marcador de selección para seleccionar un transformante. Como el marcador de selección, se puede usar un gen que codifica resistencia a un fármaco y un gen que complementa auxotrofia. Los ejemplos preferidos concretos de los mismos incluyen cuando un hospedador a usar es una bacteria, genes de resistencia a ampilicina, genes de resistencia a kanamicina, gen de resistencia a tetraciclina y similares; en el caso de levaduras, el gen biosintético de triptófano (TRP1), gen biosintético de uracilo (URA3), gen biosintético de leucina (LEU2) y similares; en el caso de un hongo, genes de resistencia a higromicina, genes de resistencia a bialafos, genes de resistencia a bleomicina, genes de resistencia a aureobasidina, y similares; y en el caso de una planta, genes de resistencia a kanamicina, genes de resistencia a bialafos y similares.

30 Además, las moléculas de ADN que sirven como un vector de expresión usado en la presente invención preferentemente tienen secuencias de ADN necesarias para expresar cada gen, por ejemplo, señales reguladoras de la transcripción y señales reguladoras de la traducción tales como promotores, señales de iniciación de la transcripción, sitios de unión al ribosoma, señales de parada de la traducción, terminadores. Los ejemplos preferidos de los promotores incluyen promotores del operón lactosa, del operón triptófano y similares en *Escherichia coli*; promotores del gen de la alcohol deshidrogenasa, gen de la fosfatasa ácida, gen metabolizante de galactosa, gen de la gliceraldehído 3-fosfato deshidrogenasa o similares en levadura; promotores del gen de la  $\alpha$ -amilasa, del gen de la glucoamilasa, gen de la celobiohidrolasa, gen de la gliceraldehído 3-fosfato deshidrogenasa, gen abp1 o similares en hongos; un promotor del ARN de 35S del CaMV, un promotor del ARN de 19S del CaMV o un promotor del gen de la nopalina sintetasa en plantas.

35 El vector de recombinación de acuerdo con la presente invención es, preferentemente, un vector de recombinación seleccionado entre el grupo que consiste en los plásmidos pPP6, pPP7 y pPP9.

40 Además, de acuerdo con una realización preferida de la presente invención, se indica como ejemplo el uso de un vector de recombinación seleccionado entre el grupo que consiste en los plásmidos pPP6, pPP7 y pPP9 para producir piripiropeno A.

#### Transformante

45 Un hospedador en el que se introduce el polinucleótido aislado de acuerdo con la presente invención puede seleccionarse apropiadamente, dependiendo del tipo de vector usado, entre actinomicetos, *Escherichia coli*, *Bacillus subtilis*, levadura, un hongo filamentoso, células vegetales o similares.

50 Un método para introducir un vector recombinante en un hospedador puede seleccionarse, dependiendo de la célula hospedadora en ensayo, entre transferencia conyugal, transducción por fagos, así como métodos de transformación tales como un método con ion de calcio, un método con ion de litio, un método de electroporación, un método con PEG, un método con *Agrobacterium* o un método con cañón de partículas.

55



En los casos donde se introduce una pluralidad de genes en las células hospedadoras en la presente invención, los genes pueden estar contenidos en una única molécula de ADN o individualmente en diferentes moléculas de ADN. Además, cuando una célula hospedadora es una bacteria, cada gen se puede diseñar de modo que se exprese como ARNm policistrónico y se transforma en una molécula de ADN.

5 El transformante de acuerdo con la presente invención es preferentemente un transformante que comprende uno o más vectores seleccionados entre el grupo que consiste en los plásmidos pPP6, pPP7 y pPP9.

10 De acuerdo con una realización preferida de la presente invención, se indica como ejemplo el uso de un transformante que comprende uno o más vectores seleccionados entre el grupo que consiste en los plásmidos pPP6, pPP7 y pPP9 para producir piripropeno A.

### Ejemplos

15 La presente invención se ilustrará adicionalmente en detalle mediante los siguientes ejemplos, que no se pretende que restrinjan la presente invención.

#### Ejemplo 1: Preparación de ADN genómico de *Penicillium coprobium*, cepa PF1169

20 Se colocó medio NB esterilizado (500 ml) en un matraz Erlenmeyer (1 l). Se añadió *Penicillium coprobium*, cepa PF1169 (Journal of Technical Disclosure N.º 500997/2008 (documento de patente 15)) precultivado en medio agar CMMY 1/2 a 28 °C durante 4 días al medio mencionado anteriormente y se sometió a cultivo líquido a 28 °C durante 4 días. Se llevó a cabo filtración con Miracloth para obtener 5 g de células fúngicas. De estas células fúngicas, se obtuvieron 30 µg de ADN genómico de acuerdo con el manual adjunto al kit de purificación de ADN genómico Genomic-tip 100/G (fabricado por Qiagen K.K.).

#### Ejemplo 2: Cebadores degenerados para la amplificación de policétido sintasa (PKS) y fragmento amplificado de la misma

30 Basándose en una secuencia de aminoácidos conservada entre diversas policétido sintasas de hongos filamentosos, se diseñaron y sintetizaron los siguientes cebadores como cebadores degenerados para amplificación:

LC1: GAYCCIMGITYTTYAAYATG (SEQ ID NO: 1)

LC2c: GTICCICTICCRTGCATYTC (SEQ ID NO: 2)

35 (en los que R=A/G, Y=C/T, M=A/C, I=inosina).

Usando estos cebadores degenerados, el ADN genómico preparado en el ejemplo 1 y la polimerasa ExTaq (fabricada por Takara Bio Inc.) se dejaron reaccionar de acuerdo con el manual adjunto. Se detectó un fragmento amplificado de aproximadamente 700 pb (figura 1). Además, el fragmento amplificado mencionado anteriormente se analizó para especificar la secuencia de sus 500 pb internas (SEQ ID NO: 3).

#### Ejemplo 3: Secuenciación a gran escala del ADN genómico y búsqueda de homología de secuencia de aminoácidos

45 El ADN genómico de *Penicillium coprobium*, cepa PF1169, obtenido en el ejemplo 1 se sometió a secuenciación a gran escala y búsqueda de homología para secuencias de aminoácidos. Específicamente, parte de 50 µg de ADN genómico se pretrató y después de ello se sometió al secuenciador de ADN Roche 454FLX para obtener aproximadamente 250 pb, 103 miles de secuencias de fragmentos (en total, 49 Mb de secuencia).

50 Para estas secuencias, como secuencias conocidas entre policétido sintasas y preniltransferasas, las siguientes cinco secuencias (secuencias derivadas de policétido sintasas: PKS de 2146 aminoácido de *Aspergillus* (A.) *fumigatus* y ácido 6-metilsalicílico sintasa de 1744 aminoácidos de *Penicillium* (P.) *griseofluvum*; así como preniltransferasas: preniltransferasa de *Aspergillus* (A.) *fumigatus*, preniltransferasa de *Aspergillus* (A.) *fumigatus* (4-hidroxibezoato octapreniltransferasa) y preniltransferasa de *Penicillium* (P.) *marneffe*) se seleccionaron y se llevó a cabo una búsqueda mediante el software de búsqueda de homología de secuencia blastx, obteniendo de este modo 89, 86, 2, 1 y 3 secuencias de homología, respectivamente (véase la tabla 2). Además, a partir de las secuencias de homología de PKS de 2146 aminoácido de *A. fumigatus* y ácido 6-metilsalicílico sintasa de 1744 aminoácidos de *P. griseofluvum*, se obtuvieron respectivamente 19 y 23 secuencias cóntigo (las secuencias cóntigo de PKS de 2146 aminoácidos de *A. fumigatus*: SEQ ID NO: 179 a 197; las secuencias cóntigo de ácido 6-metilsalicílico sintasa de 1744 aminoácidos de *P. griseofluvum*: SEQ ID NO: 198 a 220) (véase la tabla 2).

60

[Tabla 2]

Nombre de la enzima	Origen	Número de secuencias de homología	SEQ ID NO.
Policétido sintasas	PKS de 2146 aminoácidos de <i>A. fumigatus</i>	89	4 a 92
	Ácido 6-metilsalicílico sintasa de 1744 aminoácidos de <i>P. griseofluvarum</i>	86	93 a 178
	PKS de 2146 aminoácidos de <i>A. fumigatus</i>	19 (Secuencias cóntigo)	179 a 197
	Ácido 6-metilsalicílico sintasa de 1744 aminoácidos de <i>P. Ogriseofluvarum</i>	23 (Secuencias cóntigo)	198 a 220
Preniltransferasas	Preniltransferasa de <i>A. fumigatus</i>	2	221, 222
	Preniltransferasa (4-hidroxibezoato octapreniltransferasa) de <i>A. fumigatus</i>	1	223
	Preniltransferasa de <i>P. marneffeii</i>	3	224 a 226

#### Ejemplo 4: Amplificación por PCR de ADN genómico

5 A partir de los resultados de búsqueda de blastx obtenidos en el ejemplo 3, para policétido sintasas, se sintetizaron 13 tipos de pares de cebadores mostrados en las SEQ ID NO: 227 a 252. Análogamente, para preniltransferasas, se sintetizaron 5 tipos de pares de cebadores mostrados en las SEQ ID NO: 253 a 262. Cuando se llevó a cabo PCR para el ADN genómico usando estos cebadores, se observaron fragmentos amplificados con el tamaño esperado para todos los pares de cebadores (figura 1 y figura 2).

10

#### Ejemplo 5: Construcción de biblioteca genómica en fagos

15 Se construyó una biblioteca genómica en fago  $\lambda$  de *Penicillium coprobium*, cepa PF1169, usando el kit  $\lambda$ BlueSTAR Xho I Half-site Arms (fabricado por Takara Bio Inc., N.º de catálogo 69242-3) de acuerdo con el manual adjunto. Es decir, el ADN genómico se digirió parcialmente usando una enzima de restricción, *Sau3A1*. El fragmento de ADN con aproximadamente 20 kb (0,5  $\mu$ g) se ligó con 0,5  $\mu$ g de ADN  $\lambda$ BlueSTAR adjunto al kit. Esta solución de ligamiento se sometió a empaquetamiento *in vitro* usando el kit de empaquetamiento Lambda INN (fabricado por Nippon Gene Co., Ltd.) basándose en el manual adjunto al kit para obtener 1 ml de una solución. Esta solución con fagos empaquetados (10  $\mu$ l) se infectó en 100  $\mu$ l de la cepa ER1647 de *E. coli* y se cultivó en un medio de formación de placas a 37 °C durante la noche, obteniendo de este modo aproximadamente 500 clones de placas. De este modo, se construyó la biblioteca genómica compuesta por aproximadamente 50.000 clones de fagos en los que se introdujeron de 10 a 20 kb de ADN genómico de *Penicillium coprobium*, cepa PF1169, mediante infección de clones.

#### Ejemplo 6: Cribado a partir de una biblioteca de fagos

25 Para 10.000 clones de la biblioteca en fagos preparada en el ejemplo 5, se llevó a cabo el cribado primario mediante hibridación en placa usando, como sonda, el producto de PCR amplificado por el par de cebadores LC1-LC2c preparado anteriormente. Para el etiquetado y la detección de la sonda, se usó el sistema AlkPhos Direct Labelling and Detection con CDP-Star (fabricado por GE Healthcare, N.º de catálogo RPN3690). La hibridación mencionada anteriormente se llevó a cabo de acuerdo con el manual adjunto.

30 Mediante el cribado primario, 6 clones permanecieron como candidatos. Además, como resultado del cribado secundario por hibridación en placa, se obtuvieron 4 clones. Estos clones positivos se infectaron en *E. coli*, cepa BM25.8, y los fagos se convirtieron a plásmidos de acuerdo con el manual adjunto, obteniendo de este modo 4 tipos de plásmidos que contenían una región deseada.

#### Ejemplo 7: Preparación de una biblioteca genómica en fósmidos

40 Se construyó una biblioteca genómica de *Penicillium coprobium*, cepa PF1169, de acuerdo con el manual adjunto el al kit CopyControl Fosmid Library Production (fabricado por EPICENTRE, N.º de catálogo CCFOS110). Es decir, 0,25  $\mu$ g de fragmento de ADN de aproximadamente 40 kb de ADN genómico se hicieron romos en sus extremos y a continuación se incorporaron en el vector fósrido pCCFOS (fabricado por Epicentre). Esta solución de ligamiento se sometió a empaquetamiento *in vitro* usando el MaxPlac Lambda Packaging Extract adjunto al kit basándose en el manual adjunto al kit. Esta solución con virus empaquetados (10  $\mu$ l) se infectó en 100  $\mu$ l de *E. coli*, cepa EPI300™-T1<sup>R</sup>, y se cultivó en un medio que contenía cloranfenicol a 37 °C durante una noche y se seleccionó, obteniendo de este modo aproximadamente 300 clones de colonias. De este modo, se obtuvieron aproximadamente 30.000 clones de los fósmidos en los que se introdujeron 40 kb del ADN genómico de *Penicillium coprobium*, cepa PF1169, mediante infección. Estos se dividieron en partes alícuotas en una placa de 96 pocillos de modo que hubiera aproximadamente 50 clones por pocillo. De este modo, se construyó la biblioteca genómica compuesta por 96 conjuntos, aproximadamente 4800 clones.

50

Ejemplo 8: Cribado de la biblioteca de fósmidos

De acuerdo con el manual adjunto al fósido, los ADN plasmídicos se prepararon individualmente a partir de los 96 conjuntos de la biblioteca preparada en el ejemplo 7. Usando los cebadores degenerados para la amplificación de la policétido sintasa sintetizados en el ejemplo 2, se llevó a cabo una PCR para los 96 conjuntos de estas muestras de ADN de plásmido. Como resultado, se amplificaron fragmentos de ADN de aproximadamente 700 pb de 9 conjuntos. Además, se preparó una placa de Petri que contenía colonias de aproximadamente 300 clones o más a partir de los conjuntos positivos y se volvieron a cribar por hibridación de colonias. Como resultado, usando el par de cebadores LC1-LC2c, se obtuvieron 9 tipos de fósidos de aproximadamente 4800 clones.

Ejemplo 9: Secuenciación a gran escala de ADN genómico y búsqueda de homología de secuencias de aminoácidos

El ADN genómico de *Penicillium coprobium*, cepa PF1169, obtenido en el ejemplo 1 se sometió a secuenciación a gran escala y búsqueda de homología para secuencias de aminoácidos. Específicamente, parte de 50 µg del ADN genómico se pretrató y a continuación se sometió a secuenciador de ADN Roche 454FLX para obtener 1405 secuencias de fragmentos con una longitud media de cóntigo de 19,621 kb (secuencia de una longitud total de bases de 27,568160 Mb).

Para estas secuencias, como secuencias conocidas entre policétido sintasas y preniltransferasas, se seleccionaron las siguientes cinco secuencias (secuencias derivadas de policétido sintasas: ácido 6-metilsalicílico sintasa de 1744 aminoácidos de *Penicillium (P.) griseofluvarum* (P22367) y PKS de 2146 aminoácidos de *Aspergillus (A.) fumigatus* (Q4WZA8); así como preniltransferasas: preniltransferasa de *Penicillium (P.) marneffeii* (Q0MRO8), preniltransferasa de *Aspergillus (A.) fumigatus* (Q4WBI5) y preniltransferasa de *Aspergillus (A.) fumigatus* (4-hidroxibezoato octapreniltransferasa) (Q4WLD0)) y se llevó a cabo una búsqueda mediante el software de búsqueda de secuencia de homología blastx, obteniendo de este modo 22 (P22367), 21 (Q4WZA8), 2 (Q0MRO8), 3 (Q4WBI5) y 3 (Q4WLD0) de las secuencias homólogas, respectivamente.

Ejemplo 10: Cribado de la biblioteca en fósidos y análisis de secuencia de genes agrupados

De acuerdo con el manual adjunto al kit de fósidos (fabricado por EPICENTRE, Kit CopyControl Fosmid Library Production), los ADN plasmídicos se prepararon individualmente a partir de 96 conjuntos de la biblioteca preparada en el ejemplo 7. Basándose en las secuencias de bases determinadas por el secuenciador de ADN Roche 454FLX, se llevó a cabo una búsqueda de homología para secuencias de aminoácidos para buscar regiones adyacentes a policétido sintasa y preniltransferasa. Basándose en la secuencia de bases de preniltransferasa de la región obtenida, se sintetizó un par de cebadores (N.º 27) capaz de amplificar un fragmento de ADN de 400 pb. Usando los cebadores, se llevó a cabo PCR para estos 48 conjuntos de muestras de ADN plasmídico. Como resultado, se amplificaron fragmentos de ADN esperados de aproximadamente 400 pb (SEQ ID NO: 263) a partir de 11 conjuntos (véase la figura 3). Además, se preparó una placa de Petri que contenía colonias de aproximadamente 300 clones o más a partir de 6 conjuntos de los conjuntos positivos y se llevó a cabo un cribado de nuevo por hibridación de colonias. Como resultado, usando el par de cebadores 27F + 27R (cebador 27F: SEQ ID NO: 264, cebador 27R: SEQ ID NO: 265), se obtuvieron 4 tipos de fósidos a partir de aproximadamente 4800 clones. Uno de ellos se nombró pCC1-PP1 y se determinó la secuencia entera del fragmento insertado (SEQ ID NO: 266).

El pCC1-PP1 obtenido se transformó en *Escherichia coli*, cepa EPI300™-T1<sup>R</sup>, (adjunta al kit de fósidos), obteniendo de esta manera *Escherichia coli*, cepa EPI300™-T1<sup>R</sup>/pCC1-PP1.

Cuando se llevó a cabo una búsqueda de homología entre la secuencia mencionada anteriormente de la SEQ ID NO: 266 y cada una de CoA ligasa; policétido sintasa (PKS) similar a LovB; citocromo P450 monooxigenasa, ciclasa (IMP: proteína integral de membrana), monooxigenasa dependiente de FAD (FMO), que son hidroxilasas; preniltransferasa similar a UbiA (UbiAPT); acetiltransferasa (AT), acetiltransferasa-2 (AT-2), que son acetiltransferasas; y ATPasa transportadora de cationes (las enzimas mencionadas anteriormente derivan todas de *Aspergillus fumigatus*, cepa Af293), se observó una alta homología del 70 % o más en cada búsqueda.

Los nucleótidos 3342 a 5158 de la SEQ ID NO: 266 codifican CoA ligasa y el polipéptido correspondiente se muestra con la secuencia de aminoácidos representada en la SEQ ID NO: 267; los nucleótidos 5382 a 12777 de la SEQ ID NO: 266 codifican la policétido sintasa (PKS) similar a LovB y el polipéptido correspondiente se muestra con la secuencia de aminoácidos representada en la SEQ ID NO: 268; los nucleótidos 13266 a 15144 de la SEQ ID NO: 266 (en lo sucesivo en el presente documento, una proteína codificada por esta secuencia de polinucleótidos se denomina citocromo P450 monooxigenasa (1) (P450-1)) y los nucleótidos 16220 a 18018 (en lo sucesivo en el presente documento, una proteína codificada por esta secuencia de polinucleótidos se denomina citocromo P450 monooxigenasa (2) (P450-2)) codifican citocromo P450 monooxigenasas y los polipéptidos correspondientes se muestran con las secuencias de aminoácidos representadas en las SEQ ID NO: 269 y 270, respectivamente; los nucleótidos 18506 a 19296 de la SEQ ID NO: 266 codifica ciclasa y el polipéptido correspondiente se muestra con la secuencia de aminoácidos representada en la SEQ ID NO: 271; los nucleótidos 19779 a 21389 de la SEQ ID NO: 266 codifican la monooxigenasa dependiente de FAD (FMO) y el polipéptido correspondiente se muestra con la secuencia de aminoácidos representada en la SEQ ID NO: 272; los nucleótidos 21793 a 22877 de la SEQ ID NO:

266 codifican la preniltransferasa similar a UbiA (UbiAPT) y el polipéptido correspondiente se muestra con la secuencia de aminoácidos representada en la SEQ ID NO: 273; los nucleótidos 23205 a 24773 de la SEQ ID NO: 266 codifican acetiltransferasa (AT) y el polipéptido correspondiente se muestra con la secuencia de aminoácidos representada en la SEQ ID NO: 274; los nucleótidos 25824 a 27178 de SEQ ID NO: 266 codifican acetiltransferasa-2 (AT-2) y el polipéptido correspondiente se muestra con la secuencia de aminoácidos representada en la SEQ ID NO: 275; y los nucleótidos 27798 a 31855 de la SEQ ID NO: 266 codifican ATPasa transportadora de cationes y el polipéptido correspondiente se muestra con la secuencia de aminoácidos representada en la SEQ ID NO: 276.

#### Ejemplo 11: Análisis de la función de genes mediante transformación de *Aspergillus oryzae*

El piripropeno E usado posteriormente fue capaz de ser producido mediante, por ejemplo, un método para cultivar un microorganismo basado en el método descrito en la publicación de patente japonesa abierta a inspección pública N.º 239385/1996, el documento WO94/09147 o la patente en EE. UU. N.º 5597835, o el método de síntesis total descrito en el documento Tetrahedron Letters, vol. 37, N.º 36, 6461-6464, 1996. Además, el piripropeno O usado posteriormente fue capaz de ser producido mediante un método para cultivar un microorganismo basado en el método descrito en el documento J. Antibiotics 49, 292-298, 1996 o el documento WO94/09147.

#### (1) Preparación del vector de expresión para introducir en un hongo filamentoso

pUSA (figura 4) y pHSG399 (Takara Bio Inc.) se digirieron individualmente con *KpnI* y se ligaron, obteniendo de este modo pUSA-HSG. Este plásmido se digirió con *SmaI* y *KpnI* en el orden mencionado, y se sometió a purificación en gel, obteniendo de esta manera un ADN vector lineal que tiene un extremo cohesivo *KpnI* y un extremo como *SmaI*.

#### (2) Preparación del plásmido pPP2

Con el fósido pCC1-PP1 como modelo, el polinucleótido del P450-1 anteriormente mencionado se amplificó usando un par de cebadores P450-1 con Kpn F (SEQ ID NO: 277)/P450-1 con Swa R (SEQ ID NO: 278). Un fragmento de ADN purificado se clonó en pCR-Blunt (Invitrogen, N.º de catálogo K2700-20). El plásmido obtenido se digirió con *KpnI* y *SwaI*. El fragmento de P450-1 anteriormente mencionado se ligó al vector pUSA-HSG mencionado anteriormente, obteniendo de esta manera un plásmido pPP2 mostrado en la figura 5.

#### (3) Preparación del plásmido pPP3

Con el fósido pCC1-PP1 como modelo, de acuerdo con el curso mostrado en la figura 6, se amplificaron primero exones solos usando los pares de cebadores F1 (SEQ ID NO: 279)/R1 (SEQ ID NO: 280), F2 (SEQ ID NO: 281)/R2 (SEQ ID NO: 282), F3 (SEQ ID NO: 283)/R3 (SEQ ID NO: 284), F4 (SEQ ID NO: 285)/R4 (SEQ ID NO: 286), F5 (SEQ ID NO: 287)/R5 (SEQ ID NO: 288) y F6 (SEQ ID NO: 289)/R6 (SEQ ID NO: 290), obteniendo de este modo seis fragmentos. A continuación, se llevó a cabo una amplificación con estos fragmentos como modelo usando los pares de cebadores F1/R2, F3/R4 y F5/R6, obteniendo de esta manera fragmentos más largos. Además, repitiendo la amplificación usando los pares de cebadores F1/R4 y F1/R6, se preparó ADNc que no contenía intrones del polinucleótido del P450-2 mencionado anteriormente. Este fragmento de ADNc se insertó en pCR-Blunt (Invitrogen, N.º de catálogo K2700-20) y el plásmido obtenido se usó como molde para amplificación mediante un par de cebadores, infusión F de ADNc de P450-2 (SEQ ID NO: 291)/infusión R de ADNc de P450-2 (SEQ ID NO: 292). Basándose en el manual del kit, se obtuvo un plásmido pPP3 mostrado en la figura 7 usando el kit In-Fusion Advantage PCR Cloning (Clontech).

#### (4) Preparación de cada plásmido pPP6, pPP7 y pPP9

Usando el vector pUSA-HSG para transformación de hongo filamentoso obtenido en el ejemplo 11(1) mencionado anteriormente, se obtuvo cada uno de los siguientes plásmidos, concretamente pPP6, pPP7 y pPP9.

##### 1) Preparación del plásmido pPP6 (UbiA PT)

Con el fósido pCC1-PP1 como modelo, el polinucleótido de la UbiA PT mencionada anteriormente se amplificó en cada caso usando UbiA PT F con Kpn (SEQ ID NO: 293) y UbiA PT R con Swa (SEQ ID NO: 294). Un fragmento de ADN purificado se clonó en un vector para fragmentos de PCR, pCR-Blunt (Invitrogen, N.º de catálogo K2700-20). El plásmido obtenido se digirió con *KpnI* y *SwaI*. Después de purificar cada fragmento, se ligó entre los sitios de *KpnI* y *SmaI* del vector de hongo filamentoso descrito anteriormente pUSA-HSG, obteniendo de este modo un plásmido pPP6 mostrado en la figura 12.

##### 2) Preparación del plásmido pPP7 (AT)

Con el fósido pCC1-PP1 como modelo, el polinucleótido de AT se amplificó en cada caso usando un par de cebadores AT F con Swa (SEQ ID NO: 295) y AT R con Kpn (SEQ ID NO: 296). Un fragmento purificado se clonó en un vector para fragmentos de PCR, pCR-Blunt (Invitrogen, N.º de catálogo K2700-20). El plásmido obtenido se digirió con *KpnI* y *SwaI*. Cada fragmento se ligó entre los sitios de *KpnI* y *SmaI* del vector de hongo filamentoso

descrito anteriormente pUSA-HSG, obteniendo de este modo un plásmido pPP7 mostrado en la figura 12.

3) Preparación del plásmido pPP9 (AT-2)

5 Con el fósido pCC1-PP1 como modelo, un fragmento de toxina se amplificó usando una infusión de par de cebadores F de toxina (SEQ ID NO: 297) e infusión R de toxina (SEQ ID NO:298), y se insertó entre los sitios de *KpnI* y *SmaI* del vector de hongo filamentoso descrito anteriormente pUSA-HSG usando el kit In-Fusion Advantage PCR Cloning (fabricado por Clontech, N.º de catálogo 639619), basándose en el manual del kit, obteniendo de este modo un plásmido pPP9 mostrado en la figura 12.

10

(5) Obtención de transformante de *Aspergillus oryzae* (*A. oryzae*)

15 En un medio de agar CD-Met (que contiene L-metionina 40 µg/ml), se cultivó *A. oryzae* (cepa HL-1105) a 30 °C durante una semana. A partir de esta placa de Petri, se recogieron conidios (>10<sup>8</sup>) y se sembraron en 100 ml de medio líquido YPD en un matraz de 500 ml. Después de cultivar 20 horas (30 °C, 180 rpm), se obtuvieron células fúngicas que tenían forma de bola de musgo. Las células fúngicas se recogieron con un filtro de vidrio 3G-1, se lavaron con NaCl 0,8 M, y se eliminó el agua minuciosamente. El resultante se suspendió en solución TF I (solución de formación de protoplastos) y después se agitó a 30 °C, a 60 rpm durante 2 horas. A un intervalo de 30 minutos, se llevó a cabo observación con el microscopio y se comprobó la presencia de protoplastos. Seguidamente, el medio de cultivo se filtró y se sometió a centrifugado (2000 rpm, 5 minutos) para recoger los protoplastos, que se lavaron después con solución TF II. Después de lavar, se añadieron 0,8 volúmenes de solución TF II y 0,2 volúmenes de solución TF III y se mezcló, obteniendo de esta manera una suspensión de protoplastos.

25 A 200 µl de esta suspensión, se le añadieron 10 µg de ADN de plásmido (pPP2 o pPP3). La mezcla se dejó reposar en hielo 30 minutos y se añadió solución TF III (1 ml). La mezcla resultante se mezcló suavemente y a continuación se dejó reposar a temperatura ambiente durante 15 minutos. Después de ello, el ADN plasmídico se introdujo en los protoplastos mencionados anteriormente. A esto se le añadió solución TF II (8 ml) y se sometió a centrifugado (a 2000 rpm durante 5 minutos). Además, los protoplastos se recuperaron a continuación dejándose de 1 a 2 ml. La solución de protoplastos recuperada se añadió gota a gota a un medio de regeneración (capa inferior) y se vertió un medio de regeneración (capa superior). El resultante se mezcló volteando una placa de Petri y a continuación se cultivó a 30 °C durante de 4 a 5 días. Los clones generados se aislaron en el medio de regeneración (capa inferior), se subcultivaron y purificaron, obteniendo de este modo un transformante (*Aspergillus oryzae* PP2-1 y *Aspergillus oryzae* PP3-2).

35 Basándose en el método descrito en el ejemplo 11 (5) mencionado anteriormente, se obtuvieron transformantes en las que se introdujeron cada uno de los ADN plasmídicos (pPP6, pPP7 y pPP9) (*Aspergillus oryzae* PP6, *Aspergillus oryzae* PP7 y *Aspergillus oryzae* PP9).

40 La solución TF I mencionada anteriormente (solución de formación de protoplastos) se preparó con las siguientes composiciones.

Nombre del compuesto	Concentración
Yatalasa (fabricado por Takara Bio Inc.)	20 mg/ml
Sulfato de amonio	0,6 M
Ácido maleico-NaOH	50 mM

45 Después de preparar las composiciones mencionadas anteriormente (pH 5,5), se llevó a cabo esterilización por filtración.

La solución TF II mencionada anteriormente se preparó con las siguientes composiciones.

Nombre del compuesto	Cantidad
Sorbitol 1,2 M (PM=182,17)	43,72 g
CaCl <sub>2</sub> 50 mM	10 ml de CaCl <sub>2</sub> 1 M (1/20)
NaCl 35 mM	1,4 ml de NaCl 5 M
Tris-HCl 10 mM	2 ml de Tris-HCl 1 M (1/100)

50 Se añadió agua adicional hasta alcanzar un volumen total de 200 ml.

Después de preparar las composiciones mencionadas anteriormente, se llevó a cabo esterilización con autoclave.

La solución TF III mencionada anteriormente se preparó con las siguientes composiciones.

Nombre del compuesto	Cantidad
PEG4000 al 60 %	6 g
CaCl <sub>2</sub> 50 mM	500 µl de CaCl <sub>2</sub> 1 M (1/20)

## ES 2 645 980 T3

Tris-HCl 50 mM                      500 µl de Tris-HCl 1 M (1/100)

Se añadió agua adicional hasta alcanzar un volumen total de 10 ml.

Después de preparar las composiciones mencionadas anteriormente, se llevó a cabo esterilización por filtración.

5

El medio de regeneración anteriormente mencionado se preparó con las siguientes composiciones.

Nombre del compuesto	Cantidad	Concentración
Sorbitol (PM=182,17)	218,6 g	1,2 M
NaNO <sub>3</sub>	3,0 g	0,3 % (p/v)
KCl	2,0 g	0,2 % (p/v)
KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	1,0 g	0,1 % (p/v)
MgSO <sub>4</sub> ·7H <sub>2</sub> O	2 ml (MgSO <sub>4</sub> 1M)	0,05 % 2 mM
Solución de oligoelementos	1 ml	
Glucosa	20,0 g	2 % (p/v)

Se añadió agua adicional hasta alcanzar un volumen total de 1 L.

10

Después de preparar las composiciones mencionadas anteriormente (pH 5,5), se llevó a cabo esterilización con autoclave.

Además, la solución de oligoelementos usada anteriormente se preparó con la siguiente composición.

15

Nombre del compuesto	Cantidad
FeSO <sub>4</sub> ·7H <sub>2</sub> O	1,0 g
ZnSO <sub>4</sub> ·7H <sub>2</sub> O	8,8 g
CuSO <sub>4</sub> ·5H <sub>2</sub> O	0,4 g
Na <sub>2</sub> B <sub>4</sub> O <sub>7</sub> ·10H <sub>2</sub> O	0,1 g
(NH <sub>4</sub> ) <sub>6</sub> Mo <sub>7</sub> O <sub>24</sub> ·4H <sub>2</sub> O	0,05 g

Se añadió agua adicional hasta alcanzar un volumen total de 1 L.

Después de preparar las composiciones mencionadas anteriormente, se llevó a cabo esterilización con autoclave.

20

### (6) Análisis de función y ensayos de cultivo de adición de P450-1

A un medio YPD (extracto de levadura al 1 % (p/v), peptona al 2 % (p/v), dextrosa al 2 % (p/v)) que contenía maltosa al 1 % (p/v), se le añadió 1/100 volumen de una solución en dimetilsulfóxido de piripropeno E 2 mg/ml para proporcionar el medio A. A partir de flora de *Aspergillus oryzae* PP2-1 cultivada en medio agar de Czapek Dox, se recogieron conidios de los mismos y se suspendieron en agua esterilizada. Esta suspensión de conidios se ajustó a 10<sup>4</sup> esporas/ml. Además, se añadieron 100 µl de esta suspensión de conidios ajustada a 10 ml de medio A y se cultivó con agitación a 25 °C durante 96 horas. A esta solución de cultivo, se le añadieron 10 ml de acetona y la mezcla se mezcló bien. Seguidamente, la acetona se eliminó usando un concentrador centrífugo. A esto se le añadieron 10 ml de acetato de etilo y la mezcla resultante se mezcló bien y a continuación solamente se recuperó la capa de acetato de etilo. Un producto seco obtenido eliminando el acetato de etilo usando el concentrador centrífugo se disolvió en 1000 µl de metanol. Esto se usó como una muestra y se analizó mediante LC-MS (Waters, Micromass ZQ, 2996PDA, módulo de separación 2695, columna: Waters Xterra C18 (φ 4,5x50 mm, 5 µm)) y LC-RMN (fabricado por Burker Daltonik, Avance500).

35

Como resultados de la medición por LC-MS mencionada anteriormente, se confirmó que el compuesto obtenido era un único compuesto A que aumentó en un peso molecular de 16 en comparación con piripropeno E. Además, como resultados de la medición por LC-RMN, se confirmó que este compuesto A era un hidróxido en la posición 11 de piripropeno E. Se confirmó que la citocromo P450 monooxigenasa (1) mencionada anteriormente era una enzima que tenía una actividad hidroxilasa de la posición 11 de piripropeno E con piripropeno E como sustrato.

40

Las propiedades fisicoquímicas del compuesto A mencionado anteriormente se muestran a continuación:

1. Espectro de masas: ES-MS 468M/Z (M+H)<sup>+</sup>

45

2. Fórmula molecular: C<sub>27</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>6</sub>

3. HPLC: Columna: columna Waters Xterra C18 (5 µm, 4,6 mmx50 mm), 40 °C, Fase móvil: de solución de acetonitrilo acuosa al 20 % a acetonitrilo al 100 % en 10 minutos (gradiente lineal), Caudal: 0,8 ml/min, Detección: tiempo de retención 6,696 minutos a UV 323 nm.

4. Espectro de  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CD}_3\text{CN}$ , 2H: 3,134, 3,157 H-11)

Los gráficos del espectro de  $^1\text{H-RMN}$  de piriropeno E y el espectro de  $^1\text{H-RMN}$  de acuerdo con 4 descrito anteriormente se muestran en la figura 8 y la figura 9, respectivamente.

5 (7) Análisis de función y ensayo de cultivo de adición de P450-2

A un medio YPD (extracto de levadura al 1 % (p/v), peptona al 2 % (p/v), dextrosa al 2 % (p/v)) que contenía maltosa al 1 % (p/v), se le añadió 1/100 volumen de una solución en dimetilsulfóxido de piriropeno E 2 mg/ml para proporcionar el medio A, y análogamente se añadió 1/100 volumen de una solución en dimetilsulfóxido de piriropeno O 2 mg/ml para proporcionar el medio B. A partir de flora de *Aspergillus oryzae* PP3-2 cultivada en medio agar de Czapek Dox, se recogieron conidios de los mismos y se suspendieron en agua esterilizada. Esta suspensión de conidios se ajustó a  $10^4$  esporas/ml. Además, se añadieron 100  $\mu\text{l}$  de esta suspensión de conidios ajustada a 50 ml de medio A o medio B y se cultivaron con agitación a 25 °C durante 96 horas. A esta solución de cultivo, se le añadieron 50 ml de acetona y la mezcla se mezcló bien. Seguidamente, la acetona se eliminó usando un concentrador centrífugo. A esto se le añadieron 50 ml de acetato de etilo y la mezcla resultante se mezcló bien y a continuación solamente se recuperó la capa de acetato de etilo. Un producto seco obtenido eliminando el acetato de etilo usando el concentrador centrífugo se disolvió en 1500  $\mu\text{l}$  de metanol. Esto se usó como una muestra y se analizó por LC-MS (fabricado por Waters, Micromass ZQ, 2996PDA, módulo de separación 2695, columna: Waters Xterra C18 ( $\phi$  4,5x50 mm, 5  $\mu\text{m}$ )) y LC-RMN (fabricado por Burkert Daltonik, Avance500). Como resultados de la medida por LC-MS, de una muestra obtenida del medio A, se detectó el compuesto B que aumentó en un peso molecular de 32 en comparación con piriropeno E. Además, a partir de una muestra obtenida del medio B, se detectó el compuesto C que aumentó en un peso molecular de 32 en comparación con piriropeno O. Además, como resultados de la medición por LC-RMN, se confirmó que este compuesto C era un hidróxido en la posición 7 y la posición 13 de piriropeno O. Se confirmó que la citocromo P450 monooxigenasa (2) mencionada anteriormente tenía una actividad hidroxilasa de la posición 7 y la posición 13 de cada uno de piriropeno E o piriropeno O.

Las propiedades fisicoquímicas del compuesto B anteriormente mencionado se muestran a continuación:

1. Espectro de masas: ES-MS 484M/Z ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>
2. Fórmula molecular:  $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{NO}_7$
3. HPLC: Columna: columna Waters Xterra C18 (5  $\mu\text{m}$ , 4,6 mmx50 mm), 40 °C, Fase móvil: de solución de acetonitrilo acuosa al 20 % a acetonitrilo al 100 % en 10 minutos (gradiente lineal), Caudal: 0,8 ml/min, Detección: tiempo de retención 5,614 minutos a UV 323 nm.

Las propiedades fisicoquímicas del compuesto C anteriormente mencionado se muestran a continuación:

1. Espectro de masas: ES-MS 542M/Z ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>
2. Fórmula molecular:  $\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{NO}_9$
3. HPLC: Columna: columna Waters Xterra C18 (5  $\mu\text{m}$ , 4,6 mmx50 mm), 40 °C, Fase móvil: de solución de acetonitrilo acuosa al 20 % a acetonitrilo al 100 % en 10 minutos (gradiente lineal), Caudal: 0,8 ml/min, Detección: tiempo de retención 5,165 minutos a UV 323 nm.
4. Espectro de  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CD}_3\text{CN}$ , 1H 4,858 H-13), ( $\text{CD}_3\text{CN}$ , 1H 3,65 H-7),

Los gráficos del espectro de  $^1\text{H-RMN}$  de piriropeno O y el compuesto C mencionado anteriormente se muestran en la figura 10 y la figura 11, respectivamente.

6 (8) Análisis de la función y ensayo de cultivo de adición de preniltransferasa

A un medio YPD (extracto de levadura al 1 % (p/v), peptona al 2 % (p/v), dextrosa al 2 % (p/v)) que contenía un 1 % (p/v) de maltosa, se le añadió un 1/100 volumen de 2 mg/ml de solución en dimetilsulfóxido del compuesto D (4-oxo-6-(3-piridil)- $\alpha$ -pirona, esto se aplica en lo sucesivo) (véase el ejemplo de referencia 1) para proporcionar medio C. A partir de flora de *Aspergillus oryzae* PP6 cultivado en medio agar de Czapek Dox, se recogieron conidios del mismo y se suspendieron en agua esterilizada. Esta suspensión de conidios se ajustó a  $10^4$  esporas/ml. Además, se añadieron 200  $\mu\text{l}$  de esto a 20 ml de medio C y se cultivó con agitación a 25 °C durante 96 horas. A esta solución de cultivo, se le añadieron 20 ml de acetona y la mezcla se mezcló bien. Seguidamente, la acetona se retiró usando un concentrador centrífugo. A esto se le añadieron 20 ml de acetato de etilo y la mezcla resultante se mezcló bien y a continuación solamente se recuperó la capa de acetato de etilo. Un producto seco obtenido retirando acetato de etilo usando el concentrador centrífugo se disolvió en 1000  $\mu\text{l}$  de metanol. Esto se usó como muestra y se analizó mediante LC-MS (Waters, Micromass ZQ, 2996PDA, módulo de separación 2695, Columna: Waters XTerra C18 ( $\phi$  4,5x50 mm, 5  $\mu\text{m}$ )).

Como resultados de la medición por LC-MS, se detectó compuesto F (4-hidroxi-6-(piridin-3-il)-3-((2E,6E)-3,7,11-trimetildodeca-2,6,10-trienil)-2H-piran-2-ona, esto se aplica en lo sucesivo) en el que un grupo farnesilo se añade al compuesto D. Se confirmó que este compuesto tenía el mismo tiempo de retención, picos iónicos moleculares y absorción UV en LC-MS que el compuesto F descrito en el ejemplo de referencia 2. A partir de esto se confirmó que

la preniltransferasa tenía una actividad preniltransferasa para añadir el grupo farnesilo al compuesto D.

(9) Análisis de la función y ensayo de cultivo de adición de acetiltransferasa-1

- 5 A un medio YPD (extracto de levadura al 1 % (p/v), peptona al 2 % (p/v), dextrosa al 2 % (p/v)) que contenía un 1 % (p/v) de maltosa, se le añadió un 1/100 volumen de 2 mg/ml de solución en dimetilsulfóxido de desacetil piripropeno E (véase el ejemplo de referencia 3) para proporcionar medio D; se le añadió un 1/100 volumen de 2 mg/ml de solución en dimetilsulfóxido de 11-desacetil piripropeno O (véase el ejemplo de referencia 4) para proporcionar medio E y se le añadieron 2 mg/ml de solución en dimetilsulfóxido de 7-desacetil piripropeno A (véase el ejemplo de referencia 5) para proporcionar medio F. A partir de flora de *Aspergillus oryzae* PP7 cultivado en medio agar de Czapek Dox, se recogieron conidios del mismo y se suspendieron en agua esterilizada. Esta suspensión de conidios se ajustó a  $10^4$  esporas/ml. Además, se añadieron 200  $\mu$ l de esto a 20 ml de medio D, medio E o medio F y se cultivó con agitación a 25 °C durante 96 horas. A esta solución de cultivo, se le añadieron 20 ml de acetona y la mezcla se mezcló bien. Seguidamente, la acetona se retiró usando un concentrador centrífugo. A esto se le añadieron 20 ml de acetato de etilo y la mezcla resultante se mezcló bien y a continuación solamente se recuperó la capa de acetato de etilo. Un producto seco obtenido retirando acetato de etilo usando el concentrador centrífugo se disolvió en 1000  $\mu$ l de metanol. Esto se usó como muestra y se analizó mediante LC-MS (Waters, Micromass ZQ, 2996PDA, módulo de separación 2695, Columna: Waters XTerra C18 ( $\phi$  4,5×50 mm, 5  $\mu$ m)).
- 10
- 15
- 20 Como resultados de la medición por LC-MS, se detectó un único compuesto que aumentaba un peso molecular de 42 en comparación con desacetil piripropeno E a partir del medio D. Se confirmó que el compuesto tenía el mismo tiempo de retención, picos iónicos moleculares y absorción UV que piripropeno E (véase el ejemplo de referencia 6). Mientras tanto, no se detectaron compuestos recién generados a partir del medio E y el medio F. A partir de esto, se confirmó que la acetiltransferasa-1 tenía una actividad acetiltransferasa que acetilaba específicamente la posición 1 de desacetil piripropeno E.
- 25

(10) Análisis de la función y ensayo de cultivo de adición de acetiltransferasa-2

- 30 A un medio YPD (extracto de levadura al 1 % (p/v), peptona al 2 % (p/v), dextrosa al 2 % (p/v)) que contenía un 1 % (p/v) de maltosa, se le añadió un 1/100 volumen de 2 mg/ml de solución en dimetilsulfóxido de desacetil piripropeno E (véase el ejemplo de referencia 3) para proporcionar medio D; se añadió un 1/100 volumen de 2 mg/ml de solución en dimetilsulfóxido de 11-desacetil piripropeno O (véase el ejemplo de referencia 4) para proporcionar medio E y se añadieron 2 mg/ml de solución en dimetilsulfóxido de 7-desacetil piripropeno A (véase el ejemplo de referencia 5) para proporcionar medio F. A partir de flora de *Aspergillus oryzae* PP9 cultivado en medio agar de Czapek Dox, se recogieron conidios del mismo y se suspendieron en agua esterilizada. Esta suspensión de conidios se ajustó a  $10^4$  esporas/ml. Además, se añadieron 200  $\mu$ l de esto a 20 ml de medio D, medio E o medio F y se cultivó con agitación a 25 °C durante 96 horas. A esta solución de cultivo, se le añadieron 20 ml de acetona y la mezcla se mezcló bien. Seguidamente, la acetona se retiró usando un concentrador centrífugo. A esto se le añadieron 20 ml de acetato de etilo y la mezcla resultante se mezcló bien y a continuación solamente se recuperó la capa de acetato de etilo. Un producto seco obtenido retirando acetato de etilo usando el concentrador centrífugo se disolvió en 1000  $\mu$ l de metanol. Esto se usó como muestra y se analizó mediante LC-MS (Waters, Micromass ZQ, 2996PDA, módulo de separación 2695, Columna: Waters XTerra C18 ( $\phi$  4,5×50 mm, 5  $\mu$ m)).
- 35
- 40
- 45 Como resultados de la medición por LC-MS, se detectó un único compuesto que aumentaba un peso molecular de 42 en comparación con 11-desacetil piripropeno O a partir del medio E. Se confirmó que este compuesto tenía el mismo tiempo de retención, picos iónicos moleculares y absorción UV que piripropeno O (véase el ejemplo de referencia 7). Además, se detectó un único compuesto que aumentaba un peso molecular de 42 en comparación con 7-desacetil piripropeno A, a partir del medio F. Se confirmó que el compuesto tenía el mismo tiempo de retención, picos iónicos moleculares y absorción UV que piripropeno A (véase el ejemplo de referencia 8). Mientras tanto, no se detectaron compuestos recién generados a partir del medio D. A partir de esto, se confirmó que acetiltransferasa-2 tiene una actividad acetiltransferasa que acetilaba específicamente la posición 11 de 11-desacetil piripropeno O y la posición 7 de 7-desacetil piripropeno A.
- 50

Ejemplo de referencia 1: Síntesis del compuesto D (4-oxo-6-(3-piridil)- $\alpha$ -pirona)

- 55 El compuesto D mencionado anteriormente se obtuvo mediante el método descrito en el documento J. Org. Chem. 1983. 48. 3945.

Ejemplo de referencia 2: Obtención y análisis estructural del compuesto F (4-hidroxi-6-(piridin-3-il)-3-((2E,6E)-3,7,11-trimetildodeca-2,6,10-trienil)-2H-piran-2-ona)

- 60 Un caldo de cultivo que contenía piripropenos obtenido mediante el método descrito en el documento Journal of Technical Disclosure (documento de patente 3) se extrajo con acetato de butilo y seguidamente se filtró usando Celite. El Celite (2,5 g) usado durante la filtración se retiró y se añadió metanol (30 ml). El resultante se agitó a temperatura ambiente durante 23 horas. La materia insoluble se retiró por filtración y el metanol se evaporó a
- 65



presión reducida, obteniendo de este modo el compuesto F (191 mg).

ESI-MS; m/z 394 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO) δ (ppm) 1,48 (3H, s), 1,51 (3H, s), 1,55 (3H, s), 1,69 (3H, s), 1,85 (2H, t, J = 7,5 Hz), 1,91-1,95 (4H, m), 2,01 (2H, dt, J = 6,9, 6,9 Hz), 3,03 (2H, d, J = 7,1 Hz), 4,98 (1H, t, J = 7,0 Hz), 5,02 (1H, t, J = 6,9 Hz), 5,13 (1H, t, J = 7,0 Hz), 6,75 (1H, s), 7,54 (1H, dd, J = 4,8, 8,2 Hz), 8,09 (1H, ddd, J = 1,4, 1,9, 8,2 Hz), 8,66 (1H, dd, J = 1,4, 4,8 Hz), 8,91 (1H, d, J = 1,9 Hz)

#### Ejemplo de referencia 3: Síntesis y análisis estructural de desacetil piriropeno E

Se disolvió piriropeno E (29 mg) en metanol-agua (19:1, 1 ml) y se le añadió carbonato potásico (53 mg). El resultante se agitó durante 44 horas. Seguidamente, el disolvente se evaporó a presión reducida y se añadió un disolvente mixto de cloroformo-metanol (10:1). La material insoluble se retiró por filtración y el disolvente se evaporó a presión reducida, obteniendo de este modo un producto puro. El producto impuro se purificó mediante cromatografía en capa fina preparativa (gel de sílice de Merck 60F254, 0,5 mm, cloroformo:metanol=10:1), obteniendo de este modo desacetil piriropeno E (18 mg).

ESI-MS; m/z 410 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 0,82 (3H, s), 0,92 (3H, s), 1,00-1,03 (1H, m), 1,04 (3H, s), 1,12 (1H, dt, J = 4,0, 13,2 Hz), 1,27 (3H, s), 1,41-1,53 (2H, m), 1,59-1,75 (3H, m), 1,80-1,84 (2H, m), 2,15 (1H, dt, J = 3,2, 12,4 Hz), 2,18-2,29 (1H, m), 2,54 (1H, dd, J = 3,2, 17,6 Hz), 3,25 (1H, dd, J = 4,4, 11,2 Hz), 6,43 (1H, s), 7,39 (1H, dd, J = 4,8, 8,0 Hz), 8,11 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,65 (1H, d, J = 4,8 Hz), 8,99 (1H, d, J = 1,6 Hz)

#### Ejemplo de referencia 4: Síntesis y análisis estructural de 11-desacetil piriropeno O

Se disolvió piriropeno O (30 mg) en metanol-agua (19:1, 2 ml) y se le añadió carbonato potásico (20 mg). El resultante se agitó durante 22 horas, y seguidamente se añadió ácido acético (0,1 ml) y el disolvente se evaporó a presión reducida. Se añadieron acetato de etilo y agua y a continuación la extracción se llevó a cabo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con solución saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, obteniendo de este modo un producto impuro de 1,11-didesacetil piriropeno O (30 mg).

El producto impuro de 1,11-didesacetil piriropeno O (23 mg) se disolvió en N,N-dimetilformamida (0,4 ml) y trietilamina (8 mg) y se le añadió anhídrido de ácido acético (7 mg). Después de agitar la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 23 horas, se añadió agua y a continuación se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con solución saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, obteniendo de este modo un producto impuro de 1-desacetil piriropeno O (28 mg).

El producto impuro de 1-desacetil piriropeno O (28 mg) se disolvió en tolueno y se añadió 1,8-diazabicyclo[5,4,0]-7-undeceno (20 mg). La mezcla se agitó a 70 °C durante 20 horas y se le dejó enfriar. Se añadieron acetato de etilo y agua y a continuación se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con solución saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, obteniendo de este modo un producto impuro de 11-desacetil piriropeno O (20 mg).

Después de disolverlo en metanol, esto se usó como una muestra y la HPLC (fabricada por SHIMADZU, LC-6AD, SPD-M20A PDA, CBM-20A, Columna; Waters XTerra C18 (φ 4,5×50 mm, 5 μm, fase móvil solución acuosa de acetonitrilo al 30 % hasta solución acuosa de acetonitrilo al 55 % en 25 minutos (gradiente lineal), caudal: 1,0 ml/min, tiempo de retención de 18 a 19 minutos) se repitió hasta la separación preparativa, obteniendo de este modo 11-desacetil piriropeno O (4,0 mg).

ESI-MS; m/z 468 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm); 0,68 (3H, s), 0,95 (3H, s), 1,21-2,21 (10H, m), 1,25 (3H, s), 2,05 (3H, s), 2,20 (1H, dd, J = 4,63, 17,3 Hz), 2,50 (1H, dd, J = 4,63, 17,3 Hz), 2,94 (1H, d, J = 12,5 Hz), 3,33 (1H, d, J = 12,5 Hz), 4,87 (1H, dd, J = 4,6, 12,2 Hz), 6,48 (1H, s), 7,57 (1H, dd, J = 5,1, 8,1 Hz), 8,29 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,68 (1H, d, J = 4,6 Hz), 9,04 (1H, s)

#### Ejemplo de referencia 5: Síntesis de 7-desacetil piriropeno A

Se sintetizó 7-desacetil piriropeno A mediante el método descrito en la publicación de patente japonesa abierta a inspección pública N.º 259569/1996.

#### Ejemplo de referencia 6: Obtención de piriropeno E

Se obtuvo piriropeno E mediante el método descrito en la publicación de patente japonesa abierta a inspección pública N.º 239385/1996

Ejemplo de referencia 7: Obtención de piriropeno O

Se obtuvo piriropeno O mediante el método descrito en el documento J. Antibiot. 1996, 49, 292.

5 Ejemplo de referencia 8: Síntesis de piriropeno A

Se obtuvo piriropeno A mediante el método descrito en el documento WO94/09147.

[Números de acceso]

10 FERM BP-11133  
 FERM BP-11137  
 FERM BP-11141  
 FERM BP-11218  
 15 FERM BP-11219  
 FERM BP-11220

LISTADO DE SECUENCIAS

20 <110> Meiji Seika Kaisha Ltd.

<120> Método de fabricación de piriropeno

<130> 187411PX

25 <150> JP2010-14727  
 <151> 26-01-2010

<160> 298

30 <170> PatentIn versión 3.3

<210> 1

<211> 21

35 <212> ADN

<213> Hongos filamentosos

<220>

<221> base\_modificada

40 <222> (6)..(6)

<223> I

<220>

<221> base\_modificada

45 <222> (9)..(9)

<223> I

<400> 1

gayccnmgnt tyttyaayat g

50 21

<210> 2

<211> 20

<212> ADN

<213> Hongos filamentosos

55 <220>

<221> base\_modificada

<222> (3)..(3)

<223> I

60 <220>

<221> base\_modificada

<222> (6)..(6)

<223> I

65 <220>

ES 2 645 980 T3

```

<221> base_modificada
<222> (9)..(9)
<223> I

5   <400> 2
    gtnccngtnc crtgcatytc                                20

<210> 3
<211> 500
10  <212> ADN
    <213> Hongos filamentosos

<400> 3

    cattaccgag tgagggccct ctgggtccaa cctcccaccc gtgtttattt accttggtgc    60
    ttcggcggggc cgccttaac tggcgcgccg ggggcttacg ccccggggcc cgcgcccgcc    120
    gaagacaccc tcgaactctg tctgaagatt gtagtctgag tataaatata aattatttaa    180
    aactttcaac aacggatctc ttggttccgg catcgatgaa gaacgcagcg aaatgcgata    240
    cgtaatgtga attgcaaatt cagtgaatca tcgagtcttt gaacgcacat tgcgccccct    300
    ggtattccgg ggggcatgcc tgtccgagcg tcattgctgc cctcaagccc ggcttgtgtg    360
    ttgggccccg tcctccgatt ccgggggacg ggcccgaaag gcagcggcgg caccgcgtcc    420
    ggtcctcgag cgtatggggc tttgtcaccg gctctgtagg cccggccggc gcttgccgat    480
15  caacccaaat ttttatccag                                500

<210> 4
<211> 28
20  <212> PRT
    <213> Penicillium coprobium PF1169

<400> 4

    Gln Pro Trp Lys Asp Ser Ile Trp Ala Gly Asp Val Tyr Met Phe Glu
    1          5          10          15

    Gly Asp Asp Ile Val Ala Val Tyr Gly Gly Val Lys
    20          25

25  <210> 5
    <211> 36
    <212> PRT
    <213> Penicillium coprobium PF1169

30  <400> 5

```

ES 2 645 980 T3

His Asn Ser Ile Phe Gln Ala Leu Ala Arg Lys Ile Leu Asp Met Ala  
1 5 10 15

Leu Pro Pro Gly Gly Gly Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Ala Lys Arg  
20 25 30

Pro Ala Pro Ile  
35

5 <210> 6  
<211> 70  
<212> PRT  
<213> *Penicillium coprobium* PF1169  
<400> 6

Gly Arg Phe Leu Ser Ser Asp Gly Arg Cys His Thr Phe Asp Glu Lys  
1 5 10 15

Ala Asn Gly Tyr Ala Arg Gly Glu Ala Val Gly Cys Leu Ile Leu Lys  
20 25 30

Pro Leu Ala Lys Ala Leu His Asp Gln Asn Lys Ile Arg Ala Val Ile  
35 40 45

Arg Gly Thr Gly Ser Asn Gln Asp Gly Arg Thr Ala Gly Ile Thr Val  
50 55 60

10 Pro Asn Gly Ala Ala Gln  
65 70

15 <210> 7  
<211> 74  
<212> PRT  
<213> *Penicillium coprobium* PF1169  
<400> 7

ES 2 645 980 T3

Arg Ile Ser Tyr Tyr Phe Asp Trp Gln Gly Pro Ser Met Ala Val Asp  
 1 5 10 15

Thr Gly Cys Ser Ser Ser Leu Leu Ala Val His Leu Gly Val Glu Ala  
 20 25 30

Leu Gln Asn Asp Asp Cys Ser Met Ala Val Ala Val Gly Ser Asn Leu  
 35 40 45

Ile Leu Ser Pro Asn Ala Tyr Ile Ala Asp Ser Lys Thr Arg Met Leu  
 50 55 60

Ser Pro Thr Gly Arg Ser Arg Met Trp Asp  
 65 70

5 <210> 8  
 <211> 51  
 <212> PRT  
 <213> *Penicillium coprobium* PF1169  
 <400> 8

Ser Ser Phe Leu Thr Ser Thr Val Gln Gln Ile Val Glu Glu Thr Ile  
 1 5 10 15

Gln Gly Gly Thr Gly Gln Val Val Met Glu Ser Asp Leu Met Gln Thr  
 20 25 30

10 Glu Phe Leu Glu Ala Ala Asn Gly His Arg Met Asn Asp Cys Gly Val  
 35 40 45

Val Thr Ser  
 50

15 <210> 9  
 <211> 79  
 <212> PRT  
 <213> *Penicillium coprobium* PF1169  
 <400> 9

ES 2 645 980 T3

Phe Asn Ala Ala His Arg Val Leu Pro Leu Pro Ser Tyr Lys Trp Asp  
1 5 10 15

Leu Lys Asn Tyr Trp Ile Pro Tyr Thr Asn Asn Phe Cys Leu Leu Lys  
20 25 30

Gly Ala Pro Ala Ala Pro Val Ala Glu Ala Thr Pro Ile Ser Val Phe  
35 40 45

Leu Ser Ser Ala Ala Gln Arg Val Leu Glu Thr Ser Gly Asp Asn Ser  
50 55 60

Ser Ala Phe Ile Val Ile Glu Asn Asp Ile Ala Asp Pro Asp Leu  
65 70 75

5 <210> 10  
<211> 84  
<212> PRT  
<213> *Penicillium coprobium* PF1169  
  
<400> 10

Val Ile Arg Gly Thr Gly Ser Asn Gln Asp Gly Arg Thr Ala Gly Ile  
1 5 10 15

Thr Val Pro Asn Gly Ala Ala Gln Glu Ser Leu Ile Arg Ser Val Tyr  
20 25 30

Ala Gln Ala Asp Leu Asp Pro Ser Glu Thr Asp Phe Val Glu Ala His  
35 40 45

Gly Thr Gly Thr Leu Ala Gly Asp Pro Val Glu Thr Gly Ala Ile Ala  
50 55 60

Arg Val Phe Gly Thr Asp Arg Pro Pro Gly Asp Pro Val Arg Ile Gly  
65 70 75 80

10 Ser Ile Lys Thr

15 <210> 11  
<211> 81  
<212> PRT  
<213> *Penicillium coprobium* PF1169  
  
<400> 11

ES 2 645 980 T3

Gln Glu Ala Lys Ala Met Asp Pro Gln Gln Arg Met Leu Leu Glu Cys  
 1 5 10 15

Thr Tyr Glu Ala Leu Glu Asn Gly Gly Ile Ser Lys Glu Ser Leu Lys  
 20 25 30

Gly Gln Asn Val Gly Val Phe Val Gly Ser Ala Phe Pro Asp Tyr Glu  
 35 40 45

Met Tyr Asn Arg Arg Asp Leu Glu Thr Ala Pro Met His Gln Ser Thr  
 50 55 60

Gly Asn Ala Leu Ala Leu Gln Ser Asn Arg Ile Ser Tyr Tyr Phe Asp  
 65 70 75 80

Phe

5 <210> 12  
 <211> 66  
 <212> PRT  
 <213> *Penicillium coprobium* PF1169  
 <400> 12

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

Ser Gly Arg Phe Pro Glu Ala Pro Asp Thr Glu Ala Phe Trp Asp Leu  
 20 25 30

Leu Lys Lys Gly Leu Asp Val His Arg Glu Val Pro Pro Glu Arg Trp  
 35 40 45

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

10 Lys Leu  
 65

15 <210> 13  
 <211> 14  
 <212> PRT  
 <213> *Penicillium coprobium* PF1169  
 <400> 13

Glu Lys Asn Thr Ser Gln Val Glu Tyr Gly Cys Trp Tyr Asn  
 1 5 10

20 <210> 14  
 <211> 71  
 <212> PRT

ES 2 645 980 T3

<213> *Penicillium coprobium* PF1169

<400> 14

```

Ala Gly Gly Asn Thr Thr Val Ala Leu Glu Asp Ala Pro Ile Arg Thr
 1                               5                               10                               15

Arg Ser Gly Ser Asp Pro Arg Ser Leu His Pro Ile Ala Ile Ser Ala
                20                               25                               30

Lys Ser Lys Val Ser Leu Arg Gly Asn Leu Glu Asn Leu Leu Ala Tyr
                35                               40                               45

Leu Asp Thr His Pro Asp Val Ser Leu Ser Asp Leu Ser Tyr Thr Thr
                50                               55                               60

Thr Ala Arg Arg His His His
65                               70

```

5

<210> 15

<211> 77

<212> PRT

10 <213> *Penicillium coprobium* PF1169

<400> 15

```

Ala Thr Asp Thr Glu Lys Phe Trp Asp Leu Leu Ala Ser Gly Val Asp
 1                               5                               10                               15

Val His Arg Lys Ile Pro Ala Asp Arg Phe Asp Val Glu Thr His Tyr
                20                               25                               30

Asp Pro Asn Gly Lys Arg Met Asn Ala Ser His Thr Pro Tyr Gly Cys
                35                               40                               45

Phe Ile Asp Glu Pro Gly Leu Phe Asp Ala Ala Phe Phe Asn Met Ser
                50                               55                               60

Pro Arg Glu Ala Gln Gln Thr Asp Pro Met Gln Arg Leu
65                               70                               75

```

15

<210> 16

<211> 39

<212> PRT

20 <213> *Penicillium coprobium* PF1169

<400> 16



ES 2 645 980 T3

Pro Glu Tyr Ser Gln Pro Leu Cys Thr Ala Ile Gln Ile Ala Leu Val  
 1 5 10 15

Glu Leu Leu Glu Ser Phe Gly Val Val Pro Lys Ala Val Val Gly His  
 20 25 30

Ser Ser Gly Glu Ile Ala Ala  
 35

<210> 17  
 <211> 71  
 <212> PRT  
 <213> *Penicillium coprobium* PF1169

5

<400> 17

Arg Arg Thr Phe Leu Pro Trp Arg Leu Thr Ser Ser Ala Leu Ser Gly  
 1 5 10 15

Gln Glu Leu Thr Gln Ser Leu Ala Ile Asp Ala Val Pro Ile Arg Ser  
 20 25 30

Ser Lys Glu Pro Thr Val Gly Phe Val Phe Thr Gly Gln Gly Ala Gln  
 35 40 45

Trp His Gly Met Gly Lys Glu Leu Leu Ser Thr Tyr Pro Ile Phe Arg  
 50 55 60

Gln Thr Met Gln Asp Val Asp  
 65 70

10

<210> 18  
 <211> 75  
 <212> PRT  
 <213> *Penicillium coprobium* PF1169

15

<400> 18

Leu Arg Arg Leu Leu His Ala Lys Asn Asp Ser Leu Val Ala Ala Phe  
 1 5 10 15

Phe Gln Lys Thr Tyr Cys Ala Leu Arg Lys Glu Ile Thr Ser Leu Pro  
 20 25 30

Pro Ser Glu Arg Gln Val Phe Pro Arg Phe Thr Ser Ile Val Asp Leu  
 35 40 45

ES 2 645 980 T3

Leu Ala Arg Phe Lys Glu Phe Gly Pro Asn Pro Ala Leu Glu Ser Ala  
 50 55 60

Leu Thr Thr Ile Tyr Gln Leu Gly Cys Phe Ile  
 65 70 75

5 <210> 19  
 <211> 81  
 <212> PRT  
 <213> *Penicillium coprobium* PF1169  
 <400> 19

Phe Asp Ala Ala Phe Phe Asn Met Ser Pro Arg Glu Ala Gln Gln Thr  
 1 5 10 15

Asp Pro Met Gln Arg Leu Ala Ile Val Thr Ala Tyr Glu Ala Leu Glu  
 20 25 30

Arg Ala Gly Tyr Val Ala Asn Arg Thr Ala Ala Thr Asn Leu His Arg  
 35 40 45

Ile Gly Thr Phe Tyr Gly Gln Ala Ser Asp Asp Tyr Arg Glu Val Asn  
 50 55 60

Thr Ala Gln Glu Ile Ser Thr Tyr Phe Ile Pro Gly Gly Cys Arg Ala  
 65 70 75 80

10 Phe  
 <210> 20  
 <211> 38  
 <212> PRT  
 15 <213> *Penicillium coprobium* PF1169  
 <400> 20

Asp Thr Ala Cys Ser Ser Ser Leu Val Ala Leu His Tyr Ala Val Gln  
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Asn Gly Glu Ser Thr Glu Ala Leu Ile Ala Gly Cys His  
 20 25 30

Leu Asn Ile Val Pro Asp  
 35

20 <210> 21  
 <211> 75  
 <212> PRT  
 <213> *Penicillium coprobium* PF1169  
 25 <400> 21

ES 2 645 980 T3

Ala Lys His Pro Pro Ala Thr Ser Ile Leu Leu Gln Gly Asn Pro Lys  
 1 5 10 15

Thr Ala Thr Gln Ser Leu Phe Leu Phe Pro Asp Gly Ser Gly Ser Ala  
 20 25 30

Thr Ser Tyr Ala Thr Ile Pro Gly Ile Ser Pro Asp Val Cys Val Tyr  
 35 40 45

Gly Leu Asn Cys Pro Tyr Met Arg Thr Pro Glu Lys Leu Lys Phe Ser  
 50 55 60

Leu Asp Glu Leu Thr Ala Pro Tyr Val Ala Glu  
 65 70 75

5 <210> 22  
 <211> 38  
 <212> PRT  
 <213> *Penicillium coprobium* PF1169  
 <400> 22

Gly Asn Gly Ser Ala Met Ile Ser Asn Arg Ile Ser Trp Phe Phe Asp  
 1 5 10 15

Leu Lys Gly Pro Ser Leu Ser Leu Asp Thr Ala Cys Ser Ser Ser Leu  
 20 25 30

Val Ala Leu His Leu Ala  
 35

10  
 15 <210> 23  
 <211> 57  
 <212> PRT  
 <213> *Penicillium coprobium* PF1169  
 <400> 23

Ala Ile Arg Asp Glu Val Arg Gln Leu Pro Thr Pro Leu Arg Ala Leu  
 1 5 10 15

Val Pro Ala Phe Glu Asn Val Leu Glu Leu Ala Asn Tyr Thr Asp Leu  
 20 25 30

Arg Lys Gly Pro Leu Ser Gly Ser Ile Asp Gly Val Leu Leu Cys Val  
 35 40 45

Val Gln Leu Ser Ser Leu Ile Gly Tyr  
 50 55

20 <210> 24

ES 2 645 980 T3

<211> 74  
 <212> PRT  
 <213> *Penicillium coprobium* PF1169

5 <400> 24

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

<210> 25  
 <211> 52  
 <212> PRT  
 <213> *Penicillium coprobium* PF1169

10

<400> 25

15

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

<210> 26  
 <211> 57  
 <212> PRT  
 <213> *Penicillium coprobium* PF1169

20

<400> 26

25

Trp Arg Ile Thr Val Ala Ile Val Gly Gly Val Asn Ala Leu Cys Gly  
 1 5 10 15

ES 2 645 980 T3

Pro Gly Leu Thr Arg Val Leu Asp Lys Ala Gly Ala Ile Ser Ser Asp  
20 25 30

Gly Ser Cys Lys Ser Phe Asp Asp Asp Ala His Gly Tyr Ala Arg Gly  
35 40 45

Glu Gly Ala Gly Ala Leu Val Leu Lys  
50 55

5 <210> 27  
<211> 78  
<212> PRT  
<213> *Penicillium coprobium* PF1169

<400> 27

Leu Ile Asp Asp Thr Thr Val Trp Ile Glu Ile Gly Pro His Pro Val  
1 5 10 15

Cys Leu Gly Phe Val Lys Ala Thr Leu Glu Ser Val Ala Val Ala Val  
20 25 30

Pro Ser Leu Arg Arg Gly Glu Asn Ala Trp Cys Thr Leu Ala Gln Ser  
35 40 45

Leu Thr Thr Leu His Asn Ala Gly Val Pro Val Gly Trp Ser Glu Phe  
50 55 60

His Arg Pro Phe Glu Arg Ala Leu Cys Leu Leu Asp Leu Pro  
65 70 75

10  
15 <210> 28  
<211> 65  
<212> PRT  
<213> *Penicillium coprobium* PF1169

<400> 28

ES 2 645 980 T3

Val Trp Ile Glu Ile Gly Pro His Pro Val Cys Leu Gly Phe Val Lys  
 1 5 10 15

Ala Thr Leu Glu Ser Val Ala Val Ala Val Pro Ser Leu Arg Arg Gly  
 20 25 30

Glu Asn Ala Trp Cys Thr Leu Ala Gln Ser Leu Thr Thr Leu His Asn  
 35 40 45

Ala Gly Val Pro Val Gly Trp Ser Glu Phe His Arg Pro Phe Glu Arg  
 50 55 60

Ala

65

5 <210> 29  
 <211> 83  
 <212> PRT  
 <213> *Penicillium coprobium* PF1169

10 <400> 29

Thr Ser Asp Asp Tyr Arg Glu Val Asn Ser Gly Gln Asp Ile Asp Thr  
 1 5 10 15

Tyr Phe Ile Pro Gly Gly Asn Arg Ala Phe Thr Pro Gly Arg Ile Asn  
 20 25 30

Tyr Tyr Phe Lys Phe Ser Gly Pro Ser Val Ser Val Asp Thr Ala Cys  
 35 40 45

Ser Ser Ser Leu Ala Ala Ile His Val Ala Cys Asn Ser Leu Trp Arg  
 50 55 60

Asn Glu Ser Asp Ser Ala Val Ala Gly Gly Val Asn Ile Leu Thr Asn  
 65 70 75 80

Pro Asp Asn

15 <210> 30  
 <211> 54  
 <212> PRT  
 <213> *Penicillium coprobium* PF1169

<400> 30

ES 2 645 980 T3

Gly Arg Phe Leu Ser Ser Asp Gly Arg Cys His Thr Phe Asp Glu Lys  
1 5 10 15

Ala Asn Gly Tyr Ala Arg Gly Glu Ala Val Gly Cys Leu Ile Leu Lys  
20 25 30

Pro Leu Ala Lys Ala Leu His Asp Gln Asn Lys Ile Arg Ala Val Ile  
35 40 45

Arg Gly Thr Gly Ser Asn  
50

<210> 31  
<211> 63  
<212> PRT  
<213> *Penicillium coprobium* PF1169

5

<400> 31

Asp Thr Ala Cys Ser Ser Ser Leu Tyr Ala Leu His Ser Ala Cys Leu  
1 5 10 15

Ala Leu Asp Ser Arg Asp Cys Asp Gly Ala Val Val Ala Ala Ala Asn  
20 25 30

Leu Ile Gln Ser Pro Glu Gln Gln Met Ile Ala Val Lys Ala Gly Ile  
35 40 45

Leu Ser Pro Asp Ser Met Cys His Thr Phe Asp Glu Ser Ala Asn  
50 55 60

10

<210> 32  
<211> 55  
<212> PRT  
<213> *Penicillium coprobium* PF1169

15

<400> 32

Lys Gln Thr Thr Ser Arg Gly Tyr Phe Leu Asp His Leu Glu Asp Phe  
1 5 10 15

Asp Cys Gln Phe Phe Gly Ile Ser Pro Lys Glu Ala Glu Gln Met Asp  
20 25 30

Pro Gln Gln Arg Val Ser Leu Glu Val Ala Ser Glu Ala Leu Glu Asp  
35 40 45

Ala Gly Ile Pro Ala Lys Ser  
50 55

20

<210> 33  
<211> 38

ES 2 645 980 T3

<212> PRT  
<213> *Penicillium coprobium* PF1169

<400> 33

5

Pro Val Gly Cys Arg Ala Phe Gly Pro Gly Arg Ile Asn Tyr Phe Phe  
1 5 10 15

Lys Phe Ser Gly Pro Ser Phe Ser Ile Asp Thr Ala Cys Ser Ser Ser  
20 25 30

Leu Ala Thr Ile Gln Val  
35

<210> 34  
<211> 18  
<212> PRT  
<213> *Penicillium coprobium* PF1169

10

<400> 34

Ala Cys Thr Ser Leu Trp Asn Gly Glu Thr Asp Thr Val Val Ala Gly  
1 5 10 15

Gly Met

15

<210> 35  
<211> 12  
<212> PRT  
<213> *Penicillium coprobium* PF1169

20

<400> 35

Thr Ala Gln Glu Ile Ser Thr Tyr Phe Ile Pro Gly  
1 5 10

25

<210> 36  
<211> 39  
<212> PRT  
<213> *Penicillium coprobium* PF1169

30

<400> 36

Pro Glu Tyr Ser Gln Pro Leu Cys Thr Ala Ile Gln Ile Ala Leu Val  
1 5 10 15

Glu Leu Leu Glu Ser Phe Gly Val Val Pro Lys Ala Val Val Gly His  
20 25 30

Ser Ser Gly Glu Ile Ala Ala  
35

35

<210> 37  
<211> 36  
<212> PRT



ES 2 645 980 T3

<213> *Penicillium coprobium* PF1169

<400> 37

Ile Ser Gln Pro Ala Cys Thr Ala Leu Gln Ile Ala Leu Val Asp Leu  
 1 5 10 15  
 Leu Ala Glu Trp Ser Ile Thr Pro Ser Val Val Val Gly His Ser Ser  
 20 25 30  
 Gly Glu Ile Ala  
 35

5

<210> 38

<211> 39

<212> PRT

<213> *Penicillium coprobium* PF1169

10

<400> 38

Pro Glu Tyr Ser Gln Pro Leu Cys Thr Ala Ile Gln Ile Ala Leu Val  
 1 5 10 15  
 Glu Leu Leu Glu Ser Phe Gly Val Val Pro Lys Ala Val Val Gly His  
 20 25 30  
 Ser Ser Gly Glu Ile Ala Ala  
 35

15

<210> 39

<211> 76

<212> PRT

<213> *Penicillium coprobium* PF1169

20

<400> 39

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

25

<210> 40

<211> 77

ES 2 645 980 T3

<212> PRT  
<213> *Penicillium coprobium* PF1169

<400> 40

5

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

<210> 41  
<211> 43  
<212> PRT  
<213> *Penicillium coprobium* PF1169

10

<400> 41

15

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

<210> 42  
<211> 71  
<212> PRT  
<213> *Penicillium coprobium* PF1169

20

<400> 42

ES 2 645 980 T3

Lys Ser Phe Leu Asp Asp Leu Ala Phe Thr Val Asn Glu Arg Arg Ser  
 1 5 10 15

Ile Phe Pro Trp Lys Ala Ala Val Val Gly Asp Thr Met Glu Gly Leu  
 20 25 30

Ala Ala Ser Leu Ala Gln Asn Ile Lys Pro Arg Ser Val Leu Arg Met  
 35 40 45

Pro Thr Leu Gly Phe Val Phe Thr Gly Gln Gly Ala Gln Trp Pro Gly  
 50 55 60

Met Gly Lys Glu Leu Leu Gln  
 65 70

5 <210> 43  
 <211> 55  
 <212> PRT  
 <213> *Penicillium coprobium* PF1169  
 <400> 43

10 Ser Val Ala Cys Ile Asn Ser Pro Phe Asn Cys Thr Leu Ser Gly Pro  
 1 5 10 15

Glu Glu Asp Ile Asp Ala Val Lys Ala Gln Ala Asp Gln Asp Gly Leu  
 20 25 30

Phe Ala Gln Lys Leu Lys Thr Gly Val Ala Tyr His Ser Thr Ala Met  
 35 40 45

Ser Ala Ile Ala Asn Asp Tyr  
 50 55

15 <210> 44  
 <211> 68  
 <212> PRT  
 <213> *Penicillium coprobium* PF1169  
 <400> 44

ES 2 645 980 T3

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

Ala Met Arg Gly Asn Lys Ala Val Ile Ala Cys Val Asn Ser Glu Ser  
20 25 30

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

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

Ala Tyr His Ser  
65

5 <210> 45  
<211> 38  
<212> PRT  
<213> *Penicillium coprobium* PF1169  
  
<400> 45

Gly Asn Gly Ser Ala Met Ile Ser Asn Arg Ile Ser Trp Phe Phe Asp  
1 5 10 15

Leu Lys Gly Pro Ser Leu Ser Leu Asp Thr Ala Cys Ser Ser Ser Leu  
20 25 30

10 Val Ala Leu His Leu Ala  
35

15 <210> 46  
<211> 77  
<212> PRT  
<213> *Penicillium coprobium* PF1169  
  
<400> 46

ES 2 645 980 T3

Gly Pro Ser Met Thr Ile Asp Thr Ala Cys Ser Ser Ser Leu Ile Ala  
1 5 10 15

Leu His Gln Ala Val Gln Ser Leu Arg Ser Gly Glu Thr Asp Val Ala  
20 25 30

Val Ala Ala Gly Thr Asn Leu Leu Leu Gly Pro Glu Gln Tyr Ile Ala  
35 40 45

Glu Ser Lys Leu Lys Met Leu Ser Pro Asn Gly Arg Ser Arg Met Trp  
50 55 60

Asp Lys Asp Ala Asp Gly Tyr Ala Arg Gly Asp Gly Ile  
65 70 75

5 <210> 47  
<211> 61  
<212> PRT  
<213> *Penicillium coprobium* PF1169  
  
<400> 47

Ile Gly Ser Ile Lys Pro Asn Ile Gly His Leu Glu Ala Gly Ala Gly  
1 5 10 15

Val Met Gly Phe Ile Lys Ala Ile Leu Ser Ile Gln Lys Gly Val Leu  
20 25 30

Ala Pro Gln Ala Asn Leu Thr Lys Leu Asn Ser Arg Ile Asp Trp Lys  
35 40 45

Thr Ala Gly Val Lys Val Val Gln Glu Ala Thr Pro Trp  
50 55 60

10  
  
15 <210> 48  
<211> 37  
<212> PRT  
<213> *Penicillium coprobium* PF1169  
  
<400> 48

Gly Leu Phe Asp Ala Pro Phe Phe Asn Ile Thr Leu Gln Glu Ala Gln  
1 5 10 15

Thr Met Asp Pro Gln Gln Arg Ile Phe Leu Glu Cys Val Tyr Glu Ala  
20 25 30

Leu Glu Asn Gly Gly  
35

20

ES 2 645 980 T3

<210> 49  
 <211> 70  
 <212> PRT  
 <213> *Penicillium coprobium* PF1169

5

<400> 49

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

10 <210> 50

<211> 37  
 <212> PRT  
 <213> *Penicillium coprobium* PF1169

15 <400> 50

Ser Phe Asp Ser Arg Ala Glu Gly Tyr Ala Arg Gly Glu Gly Val Gly  
 1 5 10 15  
 Thr Val Val Val Lys Pro Leu Ser Thr Ala Ile Arg Asp Gly Asp Thr  
 20 25 30  
 Ile Arg Ala Val Ile  
 35

20 <210> 51

<211> 83  
 <212> PRT  
 <213> *Penicillium coprobium* PF1169

25 <400> 51

Trp Pro Arg Leu Pro Glu Arg Arg Arg Ile Ala Val Val Asn Asn Phe  
 1 5 10 15  
 Ser Ala Ala Gly Gly Asn Thr Thr Val Ala Leu Glu Asp Ala Pro Ile  
 20 25 30

ES 2 645 980 T3

Arg Thr Arg Ser Gly Ser Asp Pro Arg Ser Leu His Pro Ile Ala Ile  
35 40 45

Ser Ala Lys Ser Lys Val Ser Leu Arg Gly Asn Leu Glu Asn Leu Leu  
50 55 60

Ala Tyr Leu Asp Thr His Pro Asp Val Ser Leu Ser Asp Leu Ser Tyr  
65 70 75 80

Thr Thr Thr

<210> 52

<211> 59

5 <212> PRT

<213> *Penicillium coprobium* PF1169

<400> 52

Val Tyr Ser Gly Ser Met Thr Asn Asp Tyr Glu Leu Leu Ser Thr Arg  
1 5 10 15

Asp Ile Tyr Asp Met Pro His Asn Ser Ala Thr Gly Asn Gly Arg Thr  
20 25 30

Met Leu Ala Asn Arg Leu Ser Trp Phe Phe Asp Leu Gln Gly Pro Ser  
35 40 45

Ile Met Met Asp Thr Ala Cys Ser Ser Ser Leu  
50 55

10

<210> 53

<211> 67

<212> PRT

15 <213> *Penicillium coprobium* PF1169

<400> 53

ES 2 645 980 T3

Leu Ser Pro Gln Asn Asn Pro Glu Asp Arg Cys Gln Tyr Phe Glu Ala  
 1 5 10 15

His Gly Thr Gly Thr Gln Ala Gly Asp Pro Gln Glu Ala Ala Ala Ile  
 20 25 30

Asn Ser Ser Phe Phe Gly Pro Glu Ser Val Pro Asp Ser Thr Asp Arg  
 35 40 45

Leu Tyr Val Gly Ser Ile Lys Thr Ile Ile Gly His Thr Glu Ala Thr  
 50 55 60

Ala Gly Leu

65

5 <210> 54  
 <211> 83  
 <212> PRT  
 <213> *Penicillium coprobium* PF1169

10 <400> 54

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

Leu Gln Asp Ala Ile Asn Asp Gly Asp Pro Ile Glu Cys Val Ile Arg  
 20 25 30

Ala Ser Gly Ala Asn Ser Asp Gly Arg Thr Met Gly Ile Thr Met Pro  
 35 40 45

Asn Pro Lys Ala Gln Gln Ser Leu Ile Leu Ala Thr Tyr Ala Arg Ala  
 50 55 60

Gly Leu Ser Pro Gln Asn Asn Pro Glu Asp Arg Cys Gln Tyr Phe Glu  
 65 70 75 80

Ala His Gly

15 <210> 55  
 <211> 38  
 <212> PRT  
 <213> *Penicillium coprobium* PF1169

<400> 55



ES 2 645 980 T3

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

Ala Met Arg Gly Asn Lys Ala Val Ile Ala Cys Val Asn Ser Glu Ser  
20 25 30

Ser Val Thr Leu Ser Gly  
35

<210> 56  
<211> 29  
5 <212> PRT  
<213> *Penicillium coprobium* PF1169  
  
<400> 56

10 Ser Gly Cys Tyr Arg Glu Leu Ala Asp Cys Pro Gly Gln Arg Gly Ile  
1 5 10 15

Phe Thr Arg Lys Leu Lys Val Asp Val Ala Tyr His Ser  
20 25

15 <210> 57  
<211> 38  
<212> PRT  
<213> *Penicillium coprobium* PF1169  
  
<400> 57

Gly Asn Gly Ser Ala Met Ile Ser Asn Arg Ile Ser Trp Phe Phe Asp  
1 5 10 15

Leu Lys Gly Pro Ser Leu Ser Leu Asp Thr Ala Cys Ser Ser Ser Leu  
20 25 30

20 Val Ala Leu His Leu Ala  
35

25 <210> 58  
<211> 59  
<212> PRT  
<213> *Penicillium coprobium* PF1169  
  
<400> 58

ES 2 645 980 T3

Ile Ser Glu Cys Val Thr Val Tyr Trp Lys Ala Ile Lys Ser Ala Gln  
 1 5 10 15

Pro Asp Gly Pro Tyr Ala Leu Ala Gly Tyr Ser Tyr Gly Ser Met Leu  
 20 25 30

Ala Phe Glu Val Ala Lys Leu Leu Ile Lys Asn Gly Asp Lys Val Asp  
 35 40 45

Phe Leu Gly Cys Phe Asn Leu Pro Pro His Ile  
 50 55

5 <210> 59  
 <211> 72  
 <212> PRT  
 <213> *Penicillium coprobium* PF1169  
 <400> 59

Gly Ala Ala Val Gln Leu Val Ile Glu Gly Gly Asn Gln Pro Lys Gly  
 1 5 10 15

Ala Met Met Ala Val Gly Ala Asn Ala Ser Thr Val Gln Pro Leu Leu  
 20 25 30

10 Asp Ala Met Lys Asp Lys His Ala Val Val Ala Cys Ile Asn Ser Asp  
 35 40 45

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

Ser Val Leu Lys Arg Gln Asp Ile  
 65 70

15 <210> 60  
 <211> 79  
 <212> PRT  
 <213> *Penicillium coprobium* PF1169  
 <400> 60

ES 2 645 980 T3

Ser Val Pro Ile Glu Glu His Ser Pro Val Val Thr Gln Leu Gly Thr  
 1 5 10 15

Thr Cys Val Gln Met Ala Leu Thr Lys Tyr Trp Thr Ser Leu Gly Val  
 20 25 30

Thr Pro Ser Phe Val Met Gly His Ser Leu Gly Glu Phe Ala Ala Leu  
 35 40 45

Asn Ala Ala Gly Val Leu Thr Ile Ser Asp Thr Ile Tyr Leu Ala Gly  
 50 55 60

Arg Arg Ala Gln Leu Leu Thr Glu Gln Ile Lys Val Gly Thr His  
 65 70 75

5 <210> 61  
 <211> 67  
 <212> PRT  
 <213> *Penicillium coprobium* PF1169  
 <400> 61

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

Ile His Gly Pro Tyr His Ala Ser His Leu Tyr Asn Asp Arg Asp Ile  
 20 25 30

Asp Arg Ile Met Glu Ser Trp Pro Thr Glu Gln Leu Trp Ala Tyr Val  
 35 40 45

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

Asp Ser Leu  
 65

10  
 15 <210> 62  
 <211> 76  
 <212> PRT  
 <213> *Penicillium coprobium* PF1169  
 <400> 62

ES 2 645 980 T3

Gly Pro Ser Met Thr Ile Asp Thr Ala Cys Ser Ser Ser Leu Ile Ala  
 1 5 10 15

Leu His Gln Ala Val Gln Ser Leu Arg Ser Gly Glu Thr Asp Val Ala  
 20 25 30

Val Ala Ala Gly Thr Asn Leu Leu Leu Gly Pro Glu Gln Tyr Ile Ala  
 35 40 45

Glu Ser Lys Leu Lys Met Leu Ser Pro Asn Gly Arg Ser Arg Met Trp  
 50 55 60

Asp Lys Asp Ala Asp Gly Tyr Ala Arg Gly Asp Gly  
 65 70 75

5 <210> 63  
 <211> 31  
 <212> PRT  
 <213> *Penicillium coprobium* PF1169  
 <400> 63

Leu Phe Leu Phe Pro Asp Gly Ser Gly Ser Ala Thr Ser Tyr Ala Thr  
 1 5 10 15

10 Ile Pro Gly Ile Ser Pro Asp Val Cys Val Tyr Gly Leu Asn Cys  
 20 25 30

15 <210> 64  
 <211> 26  
 <212> PRT  
 <213> *Penicillium coprobium* PF1169  
 <400> 64

Ala Lys His Pro Pro Ala Thr Ser Ile Leu Leu Gln Gly Asn Pro Lys  
 1 5 10 15

20 Thr Ala Thr Gln Ser Phe Ile Phe Val Pro  
 20 25

25 <210> 65  
 <211> 46  
 <212> PRT  
 <213> *Penicillium coprobium* PF1169  
 <400> 65

ES 2 645 980 T3

Tyr Gln Ala Thr Gly Cys Ala Ala Ser Leu Gln Ser Asn Arg Ile Ser  
 1 5 10 15

Tyr Phe Phe Asp Leu Arg Gly Pro Ser Ile Thr Ile Asp Thr Ala Cys  
 20 25 30

Ser Ser Ser Leu Val Ala Leu His Tyr Ala Val Gln Ser Leu  
 35 40 45

<210> 66  
 <211> 66  
 <212> PRT  
 <213> *Penicillium coprobium* PF1169

5

<400> 66

Tyr Ser Ala Thr Gly Ser Gly Leu Thr Val Leu Ala Asn Arg Ile Thr  
 1 5 10 15

His Cys Phe Asp Leu Arg Gly Pro Ser His Val Val Asp Thr Ala Cys  
 20 25 30

Ser Ser Ser Leu Tyr Ala Leu His Ser Ala Cys Leu Ala Leu Asp Ser  
 35 40 45

Arg Asp Cys Asp Gly Ala Val Val Ala Ala Ala Asn Leu Ile Gln Ser  
 50 55 60

Pro Glu  
 65

10

<210> 67  
 <211> 76  
 <212> PRT  
 <213> *Penicillium coprobium* PF1169

15

<400> 67

Ser Val Pro Ile Glu Glu His Ser Pro Val Val Thr Gln Leu Gly Thr  
 1 5 10 15

Thr Cys Val Gln Met Ala Leu Thr Lys Tyr Trp Thr Ser Leu Gly Val  
 20 25 30

Thr Pro Ser Phe Val Met Gly His Ser Leu Gly Glu Phe Ala Ala Leu  
 35 40 45

Asn Ala Ala Gly Val Leu Thr Ile Ser Asp Thr Ile Tyr Leu Ala Gly  
 50 55 60

ES 2 645 980 T3

Arg Arg Ala Gln Leu Leu Thr Glu Gln Ile Lys Val  
65 70 75

5  
<210> 68  
<211> 71  
<212> PRT  
<213> *Penicillium coprobium* PF1169  
  
<400> 68

His Leu Asn Leu Met Gly Pro Ser Thr Ala Val Asp Ala Ala Cys Ala  
1 5 10 15

Ser Ser Leu Val Ala Ile His His Gly Val Gln Ala Ile Lys Leu Gly  
20 25 30

Glu Ser Arg Val Ala Ile Val Gly Gly Val Asn Ala Leu Cys Gly Pro  
35 40 45

Gly Leu Thr Arg Val Leu Asp Lys Ala Gly Ser Ile Ser Ser Asp Gly  
50 55 60

10  
Ser Cys Lys Ser Phe Asp Asp  
65 70

15  
<210> 69  
<211> 84  
<212> PRT  
<213> *Penicillium coprobium* PF1169  
  
<400> 69

Ser Phe Arg Arg Gln Glu Asp Thr Trp Lys Val Leu Ser Asn Ala Thr  
1 5 10 15

Ser Thr Leu Tyr Leu Ala Gly Ile Glu Ile Lys Trp Lys Glu Tyr His  
20 25 30

Gln Asp Phe Asn Ala Ala His Arg Val Leu Pro Leu Pro Ser Tyr Lys  
35 40 45

Trp Asp Leu Lys Asn Tyr Trp Ile Pro Tyr Thr Asn Asn Phe Cys Leu  
50 55 60

Leu Lys Gly Ala Pro Ala Ala Pro Val Ala Glu Ala Thr Pro Ile Ser  
65 70 75 80

20  
Val Phe Leu Ser

<210> 70  
<211> 78

ES 2 645 980 T3

<212> PRT  
<213> *Penicillium coprobium* PF1169

<400> 70

5

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

<210> 71  
<211> 67  
<212> PRT  
<213> *Penicillium coprobium* PF1169

<400> 71

10

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

15

<210> 72  
<211> 79  
<212> PRT  
<213> *Penicillium coprobium* PF1169

20

<400> 72

Ser Val Pro Ile Glu Glu His Ser Pro Val Val Thr Gln Leu Gly Thr





Thr Glu Pro Val Pro Trp Pro Asn Ser Thr Ser Ser Gln Val Lys Arg  
 50 55 60

Ala Ser Ile Asn Ser Phe  
 65 70

5 <210> 75  
 <211> 45  
 <212> PRT  
 <213> *Penicillium coprobium* PF1169

<400> 75

Pro Val Cys Ser Gly Met Val Lys Ala Thr Phe Gly Pro Gln Ala Thr  
 1 5 10 15

Thr Val Ala Ser Phe Arg Arg Gln Glu Asp Thr Trp Lys Val Leu Ser  
 20 25 30

Asn Ala Thr Ser Thr Leu Tyr Leu Ala Gly Ile Glu Ile  
 35 40 45

10  
 15 <210> 76  
 <211> 19  
 <212> PRT  
 <213> *Penicillium coprobium* PF1169

20 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (13)..(13)  
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<400> 76

Leu Leu Gly Leu Arg Leu Lys Trp Lys Glu Tyr His Xaa Asp Phe Asn  
 1 5 10 15

Ala Ala His

25 <210> 77  
 <211> 69  
 <212> PRT  
 <213> *Penicillium coprobium* PF1169

30 <400> 77

Val Tyr Ser Gly Ser Met Thr Asn Asp Tyr Glu Leu Leu Ser Thr Arg  
 1 5 10 15

Asp Ile Tyr Asp Met Pro His Asn Ser Ala Thr Gly Asn Gly Arg Thr  
 20 25 30

ES 2 645 980 T3

Met Leu Ala Asn Arg Leu Ser Trp Phe Phe Asp Leu Gln Gly Pro Ser  
35 40 45

Ile Met Met Asp Thr Ala Cys Ser Ser Ser Leu Thr Ala Val His Leu  
50 55 60

Ala Ala Gln Ser Leu  
65

<210> 78  
<211> 85  
5 <212> PRT  
<213> *Penicillium coprobium* PF1169  
<400> 78

Asp Ala Gln Phe Phe Gly Thr Lys Pro Val Glu Ala Asn Ser Ile Asp  
1 5 10 15

Pro Gln Gln Arg Leu Leu Leu Glu Thr Val Tyr Glu Gly Leu Glu Thr  
20 25 30

Ser Gly Ile Pro Met Glu Arg Leu Gln Gly Ser Asn Thr Ala Val Tyr  
35 40 45

Val Gly Leu Met Thr Asn Asp Tyr Ala Asp Met Leu Gly Arg Asp Met  
50 55 60

Gln Asn Phe Pro Thr Tyr Phe Ala Ser Gly Thr Ala Arg Ser Ile Leu  
65 70 75 80

Ser Asn Arg Val Ser  
85

10  
<210> 79  
<211> 28  
<212> PRT  
15 <213> *Penicillium coprobium* PF1169  
<400> 79

Asp Pro Ala Tyr Phe Asp Ser Ser Phe Phe Asn Ile Thr Lys Thr Glu  
1 5 10 15

Leu Leu Thr Leu Asp Pro Gln Gln Arg Leu Val Leu  
20 25

20  
<210> 80  
<211> 51  
<212> PRT  
25 <213> *Penicillium coprobium* PF1169

ES 2 645 980 T3

<400> 80

Val Ala Cys Val Asn Ser Pro Ala Ser Thr Thr Leu Ser Gly Asp Val  
1 5 10 15

Asp Tyr Ile Asn Gln Leu Glu Ala Arg Leu Gln Gln Asp Gly His Phe  
20 25 30

Ala Arg Lys Leu Arg Ile Asp Thr Ala Tyr His Ser Pro His Met Glu  
35 40 45

Glu Leu Val  
50

5 <210> 81  
<211> 24  
<212> PRT  
<213> *Penicillium coprobium* PF1169

10 <400> 81

Leu Lys Ser Ile Ser Pro Val Val Thr Gln Leu Gly Thr Thr Cys Val  
1 5 10 15

Gln Met Ala Leu Thr Lys Tyr Trp  
20

15 <210> 82  
<211> 59  
<212> PRT  
<213> *Penicillium coprobium* PF1169

20 <400> 82

Gly Cys Phe Tyr Gly Met Thr Ser Asp Asp Tyr Arg Glu Val Asn Ser  
1 5 10 15

Gly Gln Asp Ile Asp Thr Tyr Phe Ile Pro Gly Gly Asn Arg Ala Phe  
20 25 30

Thr Pro Gly Arg Ile Asn Tyr Tyr Phe Lys Phe Ser Gly Pro Ser Val  
35 40 45

Ser Val Asp Thr Ala Cys Ser Ser Ser Leu Ala  
50 55

25 <210> 83  
<211> 16  
<212> PRT  
<213> *Penicillium coprobium* PF1169

<400> 83

ES 2 645 980 T3

Leu Glu Met Ala Gly Phe Ile Pro Asp Ser Ile Pro Leu Arg Arg Arg  
1 5 10 15

5 <210> 84  
<211> 53  
<212> PRT  
<213> *Penicillium coprobium* PF1169  
  
<400> 84

Ala Ile Val Gly Gly Val Asn Ala Leu Cys Gly Pro Gly Leu Thr Arg  
1 5 10 15

Val Leu Asp Lys Ala Gly Ala Ile Ser Ser Asp Gly Ser Cys Lys Ser  
20 25 30

Phe Asp Asp Asp Ala His Gly Tyr Ala Arg Gly Glu Gly Ala Gly Ala  
35 40 45

Leu Val Thr Lys Lys  
50

10  
  
15 <210> 85  
<211> 60  
<212> PRT  
<213> *Penicillium coprobium* PF1169  
  
<400> 85

Ile Ala Ile Val Gly Ile Gly Gly Arg Phe Pro Gly Glu Ala Thr Asn  
1 5 10 15

Pro Asn Arg Leu Trp Asp Met Val Ser Asn Gly Arg Ser Ala Leu Thr  
20 25 30

Glu Val Pro Lys Asp Arg Phe Asn Ile Asp Ala Phe Tyr His Pro His  
35 40 45

Ala Glu Arg Gln Gly Thr Met Asn Val Arg Arg Gly  
50 55 60

20  
  
25 <210> 86  
<211> 53  
<212> PRT  
<213> *Penicillium coprobium* PF1169  
  
<400> 86

ES 2 645 980 T3

Ser Val Pro Ile Glu Glu His Ser Pro Val Val Thr Gln Leu Gly Thr  
 1 5 10 15

Thr Cys Val Gln Met Ala Leu Thr Lys Tyr Trp Thr Ser Leu Gly Val  
 20 25 30

Thr Pro Ser Phe Val Met Gly His Ser Leu Gly Glu Phe Ala Ala Leu  
 35 40 45

Asn Ala Ala Gly Val  
 50

5 <210> 87  
 <211> 18  
 <212> PRT  
 <213> *Penicillium coprobium* PF1169

10 <400> 87

Ser Val Pro Ile Glu Glu His Ser Pro Val Val Thr Gln Leu Gly Thr  
 1 5 10 15

Thr Cys

15 <210> 88  
 <211> 62  
 <212> PRT  
 <213> *Penicillium coprobium* PF1169

<400> 88

Phe Leu Asp Asp Leu Ala Phe Thr Val Asn Glu Arg Arg Ser Ile Phe  
 1 5 10 15

Pro Trp Lys Ala Ala Val Val Gly Asp Thr Met Glu Gly Leu Ala Ala  
 20 25 30

Ser Leu Ala Gln Asn Ile Lys Pro Arg Ser Val Leu Arg Met Pro Thr  
 35 40 45

Leu Gly Phe Val Phe Thr Gly Gln Gly Ala Gln Trp Pro Gly  
 50 55 60

20 <210> 89  
 <211> 51  
 <212> PRT  
 25 <213> *Penicillium coprobium* PF1169

<400> 89

ES 2 645 980 T3

Ser Ser Phe Leu Thr Ser Thr Val Gln Gln Ile Val Glu Glu Thr Ile  
 1 5 10 15

Gln Gly Gly Thr Gly Gln Val Val Met Glu Ser Asp Leu Met Gln Thr  
 20 25 30

Glu Phe Leu Glu Ala Ala Asn Gly His Arg Met Asn Asp Cys Gly Val  
 35 40 45

Val Thr Ser  
 50

5 <210> 90  
 <211> 77  
 <212> PRT  
 <213> *Penicillium coprobium* PF1169

10 <400> 90

Glu Cys Gly Phe Val Glu Met His Gly Thr Gly Thr Lys Ala Gly Asp  
 1 5 10 15

Pro Val Glu Ala Ala Ala Val His Ala Ala Leu Gly Lys Asn Arg Thr  
 20 25 30

Leu Arg Asn Pro Leu Tyr Ile Gly Ser Val Lys Ser Asn Ile Gly His  
 35 40 45

Leu Glu Gly Ala Ser Gly Ile Val Ala Val Ile Lys Ala Ala Met Met  
 50 55 60

Leu Asp Arg Asp Leu Met Leu Pro Asn Ala Glu Phe Lys  
 65 70 75

15 <210> 91  
 <211> 78  
 <212> PRT  
 <213> *Penicillium coprobium* PF1169

20 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (4)..(4)  
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<400> 91

ES 2 645 980 T3

Phe Phe Lys Xaa Ser Gly Pro Ser Phe Ser Ile Asp Thr Ala Cys Ser  
 1 5 10 15

Ser Ser Leu Ala Thr Ile Gln Val Cys Thr His Leu Phe His Val His  
 20 25 30

Leu Asn Arg Gln Leu Thr Ile Ala Ala Cys Thr Ser Leu Trp Asn Gly  
 35 40 45

Glu Thr Asp Thr Val Val Ala Gly Gly Met Asn Ile Leu Thr Asn Ser  
 50 55 60

Asp Ala Phe Ala Gly Leu Ser His Gly His Phe Leu Thr Lys  
 65 70 75

5 <210> 92  
 <211> 79  
 <212> PRT  
 <213> *Penicillium coprobium* PF1169  
 10 <400> 92

Ser Val Pro Ile Glu Glu His Ser Pro Val Val Thr Gln Leu Gly Thr  
 1 5 10 15

Thr Cys Val Gln Met Ala Leu Thr Lys Tyr Trp Thr Ser Leu Gly Val  
 20 25 30

Thr Pro Ser Phe Val Met Gly His Ser Leu Gly Glu Phe Ala Ala Leu  
 35 40 45

Asn Ala Ala Gly Val Leu Thr Ile Ser Asp Thr Ile Tyr Leu Ala Gly  
 50 55 60

Arg Arg Ala Gln Leu Leu Thr Glu Gln Ile Glu Gly Gly Thr His  
 65 70 75

15 <210> 93  
 <211> 68  
 <212> PRT  
 <213> *Penicillium coprobium* PF1169  
 <400> 93

ES 2 645 980 T3

Leu Ser Ser Asp Gly Arg Cys His Thr Phe Asp Glu Lys Ala Asn Gly  
 1 5 10 15

Tyr Ala Arg Gly Glu Ala Val Gly Cys Leu Ile Leu Lys Pro Leu Ala  
 20 25 30

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

Gly Ser Asn Gln Asp Gly Arg Thr Ala Gly Ile Thr Val Pro Asn Gly  
 50 55 60

Ala Ala Gln Glu  
 65

<210> 94  
 <211> 80  
 <212> PRT  
 <213> *Penicillium coprobium* PF1169  
 <400> 94

5

Ser Pro Leu Phe Gly Leu Ala Arg Ile Ile Ala Ser Glu His Pro Asp  
 1 5 10 15

Leu Gly Ser Leu Ile Asp Ile Glu Glu Pro Ile Ile Pro Leu Ser Thr  
 20 25 30

Met Arg Tyr Ile Gln Gly Ala Asp Ile Val Arg Ile Ser Asp Gly Ile  
 35 40 45

Ala Arg Thr Ser Arg Phe Arg Ser Leu Pro Arg Thr Lys Leu Arg Pro  
 50 55 60

Val Ser Asp Gly Pro Arg Leu Leu Pro Arg Pro Glu Gly Thr Tyr Leu  
 65 70 75 80

10

210> 95  
 <211> 75  
 <212> PRT  
 <213> *Penicillium coprobium* PF1169  
 <400> 95

15



ES 2 645 980 T3

Asn Arg Ile Ser Tyr Tyr Phe Asp Trp Gln Gly Pro Ser Met Ala Val  
 1 5 10 15

Asp Thr Gly Cys Ser Ser Ser Leu Leu Ala Val His Leu Gly Val Glu  
 20 25 30

Ala Leu Gln Asn Asp Asp Cys Ser Met Ala Val Ala Val Gly Ser Asn  
 35 40 45

Leu Ile Leu Ser Pro Asn Ala Tyr Ile Ala Asp Ser Lys Thr Arg Met  
 50 55 60

Leu Ser Pro Thr Gly Arg Ser Arg Met Trp Asp  
 65 70 75

5 <210> 96  
 <211> 81  
 <212> PRT  
 <213> *Penicillium coprobium* PF1169  
 <400> 96

Val Asp Val Asn Pro Ala Val Leu Lys Asp Ala Pro Leu Pro Trp Asp  
 1 5 10 15

10 Pro Ser Ser Trp Ala Pro Ile Leu Asp Ala Ala Thr Ser Val Gly Ser  
 20 25 30

Thr Ile Phe Gln Thr Ala Ala Leu Arg Met Pro Ala Gln Ile Glu Arg  
 35 40 45

Val Glu Ile Phe Thr Ser Glu Asn Pro Pro Lys Thr Ser Trp Leu Tyr  
 50 55 60

Val Gln Glu Ala Ser Asp Ala Val Pro Thr Ser His Val Ser Val Val  
 65 70 75 80

Ser

15 <210> 97  
 <211> 37  
 <212> PRT  
 <213> *Penicillium coprobium* PF1169  
 <400> 97



ES 2 645 980 T3

Leu Glu Val Val Trp Glu Cys Leu Glu Asn Ser Gly Glu Thr Gln Trp  
 1 5 10 15

Arg Gly Lys Glu Ile Gly Cys Phe Val Gly Val Phe Gly Glu Asp Trp  
 20 25 30

Leu Glu Met Ser His Lys Asp Pro Gln His Leu Asn Gln Met Phe Pro  
 35 40 45

Ile Ala Thr Gly Gly Phe Ala Leu Ala Asn Gln Val Ser Tyr Arg Phe  
 50 55 60

Asp Leu Thr Gly Pro  
 65

<210> 100  
 <211> 79  
 <212> PRT  
 <213> *Penicillium coprobium* PF1169  
 <400> 100

5

Gly Gly Ala Thr Asp Thr Glu Lys Phe Trp Asp Leu Leu Ala Ser Gly  
 1 5 10 15

Val Asp Val His Arg Lys Ile Pro Ala Asp Arg Phe Asp Val Glu Thr  
 20 25 30

His Tyr Asp Pro Asn Gly Lys Arg Met Asn Ala Ser His Thr Pro Tyr  
 35 40 45

Gly Cys Phe Ile Asp Glu Pro Gly Leu Phe Asp Ala Ala Phe Phe Asn  
 50 55 60

Met Ser Pro Arg Glu Ala Gln Gln Thr Asp Pro Met Gln Arg Leu  
 65 70 75

10

<210> 101  
 <211> 52  
 <212> PRT  
 <213> *Penicillium coprobium* PF1169  
 <400> 101

15

ES 2 645 980 T3

Glu Leu Arg His Gly Lys Asn Ile Asp Lys Pro Glu Tyr Ser Gln Pro  
 1 5 10 15

Leu Cys Thr Ala Ile Gln Ile Ala Leu Val Glu Leu Leu Glu Ser Phe  
 20 25 30

Gly Val Val Pro Lys Ala Val Val Gly His Ser Ser Gly Glu Ile Ala  
 35 40 45

Ala Ala Tyr Val  
 50

5

<210> 102  
 <211> 34  
 <212> PRT  
 <213> *Penicillium coprobium* PF1169  
 <400> 102

Val Gly Phe Val Phe Thr Gly Gln Gly Ala Gln Trp His Gly Met Gly  
 1 5 10 15

Lys Glu Leu Leu Ser Thr Tyr Pro Ile Phe Arg Gln Thr Met Gln Asp  
 20 25 30

10

Val Asp

15

<210> 103  
 <211> 63  
 <212> PRT  
 <213> *Penicillium coprobium* PF1169  
 <400> 103

Phe Asp Ala Ala Phe Phe Asn Met Ser Pro Arg Glu Ala Gln Gln Thr  
 1 5 10 15

Asp Pro Met Gln Arg Leu Ala Ile Val Thr Ala Tyr Glu Ala Leu Glu  
 20 25 30

Arg Ala Gly Tyr Val Ala Asn Arg Thr Ala Ala Thr Asn Leu His Arg  
 35 40 45

Ile Gly Thr Phe Tyr Gly Gln Ala Ser Asp Asp Tyr Arg Glu Val  
 50 55 60

20

<210> 104  
 <211> 43  
 <212> PRT  
 <213> *Penicillium coprobium* PF1169

25

<400> 104

ES 2 645 980 T3

Ala Val Val Ser Gly Val Ser Ile Leu Glu Asn Pro Val Glu Thr Ile  
 1 5 10 15

Gly Met Ser His His Gly Leu Leu Gly Pro Gln Gly Arg Ser Phe Ser  
 20 25 30

Phe Asp Ser Arg Ala Glu Gly Tyr Ala Arg Gly  
 35 40

5 <210> 105  
 <211> 71  
 <212> PRT  
 <213> *Penicillium coprobium* PF1169

10 <400> 105

Lys Ala Ser Leu Ser Leu Gln His Gly Met Ile Ala Pro Asn Leu Leu  
 1 5 10 15

Met Gln His Leu Asn Pro Lys Ile Lys Pro Phe Ala Ala Lys Leu Ser  
 20 25 30

Val Pro Thr Glu Cys Ile Pro Trp Pro Ala Val Pro Asp Gly Cys Pro  
 35 40 45

Arg Arg Ala Ser Val Asn Ser Phe Gly Phe Gly Gly Ala Asn Val His  
 50 55 60

Val Val Leu Glu Ser Tyr Thr  
 65 70

15 <210> 106  
 <211> 28  
 <212> PRT  
 <213> *Penicillium coprobium* PF1169

<400> 106

Pro Trp Pro Thr Thr Gly Leu Arg Arg Ala Ser Val Asn Ser Phe Gly  
 1 5 10 15

Tyr Gly Gly Thr Asn Ala His Cys Val Leu Asp Asp  
 20 25

20 <210> 107  
 <211> 71  
 <212> PRT  
 <213> *Penicillium coprobium* PF1169

25 <400> 107

ES 2 645 980 T3

Lys Ala Ser Leu Ser Leu Gln His Gly Met Ile Ala Pro Asn Leu Leu  
 1 5 10 15

Met Gln His Leu Asn Pro Lys Ile Lys Pro Phe Ala Ala Lys Leu Ser  
 20 25 30

Val Pro Thr Glu Cys Ile Pro Trp Pro Ala Val Pro Asp Gly Cys Pro  
 35 40 45

Arg Arg Ala Ser Val Asn Ser Phe Gly Phe Gly Gly Ala Asn Val His  
 50 55 60

Val Val Leu Glu Ser Tyr Thr  
 65 70

5 <210> 108  
 <211> 50  
 <212> PRT  
 <213> *Penicillium coprobium* PF1169  
 <400> 108

Asp Arg Leu Phe Leu Gln Met Ser His Glu Glu Trp Glu Ala Ala Leu  
 1 5 10 15

Ala Pro Lys Val Thr Gly Thr Trp Asn Leu His His Ala Thr Ala Gln  
 20 25 30

His Ser Leu Asp Phe Phe Val Val Phe Gly Ser Ile Ala Gly Val Cys  
 35 40 45

Gly Asn  
 50

10  
 15 <210> 109  
 <211> 82  
 <212> PRT  
 <213> *Penicillium coprobium* PF1169  
 <400> 109

Thr Phe Leu Lys Gly Thr Gly Gly Gln Met Leu Gln Asn Val Val Leu  
 1 5 10 15

Arg Val Pro Val Ala Ile Asn Ala Pro Arg Ser Val Gln Val Val Val  
 20 25 30

Gln Gln Asp Gln Val Lys Val Val Ser Arg Leu Ile Pro Ser Glu Ala  
 35 40 45

ES 2 645 980 T3

Ser Val Leu Asp Asp Asp Ala Ser Trp Val Thr His Thr Thr Ala Tyr  
 50 55 60

Trp Asp Arg Arg Val Leu Gly Ser Glu Asp Arg Ile Asp Leu Ala Ala  
 65 70 75 80

Val Lys

5 <210> 110  
 <211> 30  
 <212> PRT  
 <213> *Penicillium coprobium* PF1169  
 <400> 110

Asp Thr Ala Cys Ser Ser Ser Leu Val Ala Leu His Tyr Ala Val Gln  
 1 5 10 15

10 Ser Leu Arg Asn Gly Glu Ser Thr Glu Ala Leu Ile Ala Gly  
 20 25 30

15 <210> 111  
 <211> 38  
 <212> PRT  
 <213> *Penicillium coprobium* PF1169  
 <400> 111

Gly Thr Gly Asn Gly Ser Ala Met Ile Ser Asn Arg Ile Ser Trp Phe  
 1 5 10 15

Phe Asp Leu Lys Gly Pro Ser Leu Ser Leu Asp Thr Ala Cys Ser Ser  
 20 25 30

Ser Leu Val Ala Leu His  
 35

20 <210> 112  
 <211> 72  
 <212> PRT  
 <213> *Penicillium coprobium* PF1169  
 25 <400> 112

Thr Ser Thr Gln Leu Asn Asp Leu Asn Glu Thr Asn Ala Ile Lys Lys  
 1 5 10 15

Val Phe Gly Lys Gln Ala Tyr Asn Ile Pro Ile Ser Ser Thr Lys Ser  
 20 25 30

ES 2 645 980 T3

Tyr Thr Gly His Leu Ile Gly Ala Ala Gly Thr Met Glu Thr Ile Phe  
 35 40 45

Cys Ile Lys Thr Met Gln Glu Lys Ile Ala Pro Ala Thr Thr Asn Leu  
 50 55 60

Lys Glu Arg Asp Ser Asn Cys Asp  
 65 70

5 <210> 113  
 <211> 50  
 <212> PRT  
 <213> *Penicillium coprobium* PF1169

<400> 113

Val Ile Val Gly Ser Ala Ala Asn Gln Asn Leu Asn Leu Ser His Ile  
 1 5 10 15

Thr Val Pro His Ser Gly Ser Gln Val Lys Leu Tyr Gln Asn Val Met  
 20 25 30

Ser Gln Ala Gly Val His Pro His Ser Val Thr Tyr Val Glu Ala His  
 35 40 45

10 Gly Thr  
 50

15 <210> 114  
 <211> 48  
 <212> PRT  
 <213> *Penicillium coprobium* PF1169

<400> 114

Leu Pro Thr Ala Ile Gln Pro Leu Phe Arg Ala Asn Val Ser Tyr Leu  
 1 5 10 15

Leu Val Gly Gly Leu Gly Gly Ile Gly Lys Glu Val Ala Leu Trp Met  
 20 25 30

Val Gln Asn Gly Ala Lys Ser Leu Ile Phe Val Asn Arg Ser Gly Leu  
 35 40 45

20 <210> 115  
 <211> 53  
 <212> PRT  
 <213> *Penicillium coprobium* PF1169

25 <400> 115



ES 2 645 980 T3

Val Ala Ile Val Gly Gly Val Asn Ala Leu Cys Gly Pro Gly Leu Thr  
 1 5 10 15

Arg Val Leu Asp Lys Ala Gly Ala Ile Ser Ser Asp Gly Ser Cys Lys  
 20 25 30

Ser Phe Asp Asp Asp Ala His Gly Tyr Ala Arg Gly Glu Gly Ala Gly  
 35 40 45

Ala Leu Val Leu Lys  
 50

5 <210> 116  
 <211> 28  
 <212> PRT  
 <213> *Penicillium coprobium* PF1169

10 <400> 116

Pro Trp Glu Ser Pro Gly Ala Arg Arg Val Ser Val Asn Ser Phe Gly  
 1 5 10 15

Tyr Gly Gly Ser Asn Ala His Val Ile Ile Glu Asp  
 20 25

15 <210> 117  
 <211> 72  
 <212> PRT  
 <213> *Penicillium coprobium* PF1169

<400> 117

Lys Thr Leu Arg Glu Trp Met Thr Ala Glu Gly Lys Asp His Asn Leu  
 1 5 10 15

Ser Asp Ile Leu Thr Thr Leu Ala Thr Arg Arg Asp His His Asp Tyr  
 20 25 30

Arg Ala Ala Leu Val Val Asp Asp Asn Arg Asp Ala Glu Leu Ala Leu  
 35 40 45

Gln Ala Leu Glu His Gly Val Asp Gln Thr Phe Thr Thr Gln Ser Arg  
 50 55 60

Val Phe Gly Ala Asp Ile Ser Lys  
 65 70

20 <210> 118  
 <211> 80  
 <212> PRT  
 25 <213> *Penicillium coprobium* PF1169

ES 2 645 980 T3

<400> 118

Ser Asp Asp Tyr Arg Glu Val Asn Ser Gly Gln Asp Ile Asp Thr Tyr  
 1 5 10 15

Phe Ile Pro Gly Gly Asn Arg Ala Phe Thr Pro Gly Arg Ile Asn Tyr  
 20 25 30

Tyr Phe Lys Phe Ser Gly Pro Ser Val Ser Val Asp Thr Ala Cys Ser  
 35 40 45

Ser Ser Leu Ala Ala Ile His Val Ala Cys Asn Ser Leu Trp Arg Asn  
 50 55 60

Glu Ser Asp Ser Ala Val Ala Gly Gly Val Asn Ile Leu Thr Asn Pro  
 65 70 75 80

5 <210> 119  
 <211> 56  
 <212> PRT  
 <213> *Penicillium coprobium* PF1169

10 <400> 119

Leu Ser Ser Asp Gly Arg Cys His Thr Phe Asp Glu Lys Ala Asn Gly  
 1 5 10 15

Tyr Ala Arg Gly Glu Ala Val Gly Cys Leu Ile Leu Lys Pro Leu Ala  
 20 25 30

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

Gly Ser Asn Gln Gly Arg Ala Asn  
 50 55

15 <210> 120  
 <211> 63  
 <212> PRT  
 <213> *Penicillium coprobium* PF1169

20 <400> 120

ES 2 645 980 T3

Asp Thr Ala Cys Ser Ser Ser Leu Tyr Ala Leu His Ser Ala Cys Leu  
 1 5 10 15

Ala Leu Asp Ser Arg Asp Cys Asp Gly Ala Val Val Ala Ala Ala Asn  
 20 25 30

Leu Ile Gln Ser Pro Glu Gln Gln Met Ile Ala Val Lys Ala Gly Ile  
 35 40 45

Leu Ser Pro Asp Ser Met Cys His Thr Phe Asp Glu Ser Ala Asn  
 50 55 60

5 <210> 121  
 <211> 28  
 <212> PRT  
 <213> *Penicillium coprobium* PF1169

10 <400> 121

Pro Trp Pro Thr Thr Gly Leu Arg Arg Ala Ser Val Asn Ser Phe Gly  
 1 5 10 15

Tyr Gly Gly Thr Asn Ala His Cys Val Leu Asp Asp  
 20 25

15 <210> 122  
 <211> 62  
 <212> PRT  
 <213> *Penicillium coprobium* PF1169

<400> 122

Ala Gly Ile Pro Leu Ala Asn Ile Met Gly Thr Lys Thr Ser Cys Phe  
 1 5 10 15

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

Glu Cys Val Pro Met Tyr Gln Cys Thr Asn Ala Gly Gln Ser Arg Ala  
 35 40 45

20 Met Thr Ala Asn Arg Leu Ser Tyr Phe Leu Ile Lys Gly Pro  
 50 55 60

25 <210> 123  
 <211> 80  
 <212> PRT  
 <213> *Penicillium coprobium* PF1169

<400> 123

ES 2 645 980 T3

Arg Trp Glu Pro Tyr Tyr Arg Arg Asp Pro Arg Asn Glu Lys Phe Leu  
 1 5 10 15

Lys Gln Thr Thr Ser Arg Gly Tyr Phe Leu Asp His Leu Glu Asp Phe  
 20 25 30

Asp Cys Gln Phe Phe Gly Ile Ser Pro Lys Glu Ala Glu Gln Met Asp  
 35 40 45

Pro Gln Gln Arg Val Ser Leu Glu Val Ala Ser Glu Ala Leu Glu Asp  
 50 55 60

Ala Gly Ile Pro Ala Lys Ser Leu Ser Gly Ser Asp Thr Ala Val Phe  
 65 70 75 80

5 <210> 124  
 <211> 28  
 <212> PRT  
 <213> *Penicillium coprobium* PF1169

10 <400> 124

Pro Gly Arg Ile Asn Tyr Phe Phe Lys Phe Ser Gly Pro Ser Phe Ser  
 1 5 10 15

Ile Asp Thr Ala Cys Ser Ser Ser Leu Ala Thr Ile  
 20 25

15 <210> 125  
 <211> 64  
 <212> PRT  
 <213> *Penicillium coprobium* PF1169

<400> 125

Ala Gly Ile Pro Leu Ala Asn Ile Met Gly Thr Lys Thr Ser Cys Phe  
 1 5 10 15

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

Glu Cys Val Pro Met Tyr Gln Cys Thr Asn Ala Gly Gln Ser Arg Ala  
 35 40 45

Met Thr Ala Asn Arg Leu Ser Tyr Phe Phe Asp Leu Lys Gly Pro Ser  
 50 55 60

20 <210> 126  
 <211> 52  
 <212> PRT  
 25 <213> *Penicillium coprobium* PF1169

<400> 126

ES 2 645 980 T3

Glu Leu Arg His Gly Lys Asn Ile Asp Lys Pro Glu Tyr Ser Gln Pro  
 1 5 10 15

Leu Cys Thr Ala Ile Gln Ile Ala Leu Val Glu Leu Leu Glu Ser Phe  
 20 25 30

Gly Val Val Pro Lys Ala Val Val Gly His Ser Ser Gly Glu Ile Ala  
 35 40 45

Ala Ala Tyr Val

50

5 <210> 127  
 <211> 38  
 <212> PRT  
 <213> *Penicillium coprobium* PF1169

10 <400> 127

Gln Pro Leu Cys Thr Ala Ile Gln Ile Ala Leu Val Glu Leu Leu Glu  
 1 5 10 15

Ser Phe Gly Val Val Pro Lys Ala Val Val Gly His Ser Ser Gly Glu  
 20 25 30

Ile Ala Ala Ala Tyr Val  
 35

15 <210> 128  
 <211> 86  
 <212> PRT  
 <213> *Penicillium coprobium* PF1169

20 <400> 128

ES 2 645 980 T3

Arg Leu Pro Gly Asp Val Ser Thr Pro Glu Glu Phe Trp Asp Leu Cys  
 1 5 10 15

Ser Arg Gly Arg Gly Ala Trp Ser Pro Val Pro Lys Asp Arg Phe Asn  
 20 25 30

Ala Gly Ser Phe Tyr His Pro Asn Ala Asp Arg Pro Gly Ser Phe Asn  
 35 40 45

Ala Ala Gly Ala His Phe Leu Thr Glu Asp Ile Gly Leu Phe Asp Ala  
 50 55 60

Pro Phe Phe Asn Ile Thr Leu Gln Glu Ala Gln Thr Met Asp Pro Gln  
 65 70 75 80

Gln Arg Ile Phe Leu Glu  
 85

<210> 129  
 <211> 69  
 <212> PRT  
 <213> *Penicillium coprobium* PF1169

5

<400> 129

Gln Phe Phe His Ala His Gly Thr Gly Thr Gln Ala Gly Asp Pro Gln  
 1 5 10 15

10

Glu Ala Glu Ala Val Ser Thr Ala Leu Phe Pro Asp Gly Ser Asn Ile  
 20 25 30

Glu Thr Lys Leu Phe Val Gly Ser Ile Lys Thr Val Ile Gly His Thr  
 35 40 45

Glu Gly Ser Ala Gly Leu Ala Ser Leu Ile Gly Ser Ser Leu Ala Met  
 50 55 60

Lys His Gly Val Ile  
 65

<210> 130  
 <211> 64  
 <212> PRT  
 <213> *Penicillium coprobium* PF1169

15

<400> 130

ES 2 645 980 T3

Ala Gly Ile Pro Leu Ala Asn Ile Met Gly Thr Lys Thr Ser Cys Phe  
 1 5 10 15

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

Glu Cys Val Pro Met Tyr Gln Cys Thr Asn Ala Gly Gln Ser Arg Ala  
 35 40 45

Met Thr Ala Asn Arg Leu Ser Tyr Phe Phe Asp Leu Lys Gly Pro Ser  
 50 55 60

5 <210> 131  
 <211> 67  
 <212> PRT  
 <213> *Penicillium coprobium* PF1169  
 <400> 131

Leu Asp Asp Leu Ala Phe Thr Val Asn Glu Arg Arg Ser Ile Phe Pro  
 1 5 10 15

Trp Lys Ala Ala Val Val Gly Asp Thr Met Glu Gly Leu Ala Ala Ser  
 20 25 30

Leu Ala Gln Asn Ile Lys Pro Arg Ser Val Leu Arg Met Pro Thr Leu  
 35 40 45

Gly Phe Val Phe Thr Gly Gln Gly Ala Gln Trp Pro Gly Met Gly Lys  
 50 55 60

10 Glu Leu Leu  
 65

15 <210> 132  
 <211> 21  
 <212> PRT  
 <213> *Penicillium coprobium* PF1169  
 <400> 132

Ala His Gly Thr Gly Thr Lys Val Gly Asp Pro Met Glu Val Glu Ala  
 1 5 10 15

20 Ile Ala Asp Val Phe  
 20

25 <210> 133  
 <211> 71  
 <212> PRT  
 <213> *Penicillium coprobium* PF1169  
 <400> 133

ES 2 645 980 T3

Lys Gly Gly Met Leu Ala Val Gly Ala Ser Ala Ser Asp Ile Gln Gln  
 1 5 10 15

Ile Leu Asp Ala Met Arg Gly Asn Lys Ala Val Ile Ala Cys Val Asn  
 20 25 30

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

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

Val Asp Val Ala Tyr His Ser  
 65 70

5 <210> 134  
 <211> 75  
 <212> PRT  
 <213> *Penicillium coprobium* PF1169  
 <400> 134

Leu Glu Asn Leu Glu Thr Ala Leu Ala Arg Asn Ala Pro Ile Tyr Ala  
 1 5 10 15

Glu Val Thr Gly Tyr Ala Asn Tyr Ser Asp Ala Tyr Asp Ile Thr Ala  
 20 25 30

Pro Ala Asp Asp Leu Met Gly Arg Tyr Met Ser Ile Thr Lys Ala Ile  
 35 40 45

10 Glu Gln Ala Gln Leu Asn Ile Asn Glu Ile Asp Tyr Ile Asn Ala His  
 50 55 60

Gly Thr Ser Thr Gln Leu Asn Asp Leu Asn Glu  
 65 70 75

15 <210> 135  
 <211> 53  
 <212> PRT  
 <213> *Penicillium coprobium* PF1169  
 <400> 135



ES 2 645 980 T3

Met Ala Met Lys Lys Ala Leu Lys Gln Ala Gln Leu Arg Pro Ser Ala  
1 5 10 15

Val Asp Tyr Val Asn Ala His Ala Thr Ser Thr Ile Val Gly Asp Ala  
20 25 30

Ala Glu Asn Ala Ala Ile Lys Ala Leu Leu Leu Gly Ala Asp Gly Lys  
35 40 45

Asp Lys Ala Ala Asp  
50

5 <210> 136  
<211> 38  
<212> PRT  
<213> *Penicillium coprobium* PF1169  
  
<400> 136

Gly Thr Gly Asn Gly Ser Ala Met Ile Ser Asn Arg Ile Ser Trp Phe  
1 5 10 15

Phe Asp Leu Lys Gly Pro Ser Leu Ser Leu Asp Thr Ala Cys Ser Ser  
20 25 30

Ser Leu Val Ala Leu His  
35

10  
  
15 <210> 137  
<211> 76  
<212> PRT  
<213> *Penicillium coprobium* PF1169  
  
<400> 137

Gly Pro Ser Met Thr Ile Asp Thr Ala Cys Ser Ser Ser Leu Ile Ala  
1 5 10 15

Leu His Gln Ala Val Gln Ser Leu Arg Ser Gly Glu Thr Asp Val Ala  
20 25 30

Val Ala Ala Gly Thr Asn Leu Leu Leu Gly Pro Glu Gln Tyr Ile Ala  
35 40 45

Glu Ser Lys Leu Lys Met Leu Ser Pro Asn Gly Arg Ser Arg Met Trp  
50 55 60

Asp Lys Asp Ala Asp Gly Tyr Ala Arg Gly Asp Gly  
65 70 75

20

ES 2 645 980 T3

5 <210> 138  
 <211> 85  
 <212> PRT  
 <213> *Penicillium coprobium* PF1169  
 <400> 138

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

10 <210> 139  
 <211> 57  
 <212> PRT  
 <213> *Penicillium coprobium* PF1169  
 15 <400> 139

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

20 <210> 140  
 <211> 68  
 <212> PRT  
 <213> *Penicillium coprobium* PF1169  
 25 <400> 140

ES 2 645 980 T3

Leu Ser Ser Asp Gly Arg Cys His Thr Phe Asp Glu Lys Ala Asn Gly  
 1 5 10 15

Tyr Ala Arg Gly Glu Ala Val Gly Cys Leu Ile Leu Lys Pro Leu Ala  
 20 25 30

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

Gly Ser Asn Gln Asp Gly Arg Thr Ala Gly Ile Thr Val Pro Asn Gly  
 50 55 60

Ala Ala Gln Glu  
 65

5 <210> 141  
 <211> 37  
 <212> PRT  
 <213> *Penicillium coprobium* PF1169  
 <400> 141

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

Thr Val Val Val Lys Pro Leu Ser Thr Ala Ile Arg Asp Gly Asp Thr  
 20 25 30

Ile Arg Ala Val Ile  
 35

10  
 15 <210> 142  
 <211> 72  
 <212> PRT  
 <213> *Penicillium coprobium* PF1169  
 <400> 142

Gly Ile Pro Ile Asp Thr Leu Pro Gly Ser Asn Thr Ala Val Tyr Ser  
 1 5 10 15

Gly Ser Met Thr Asn Asp Tyr Glu Leu Leu Ser Thr Arg Asp Ile Tyr  
 20 25 30

Asp Met Pro His Asn Ser Ala Thr Gly Asn Gly Arg Thr Met Leu Ala  
 35 40 45

Asn Arg Leu Ser Trp Phe Phe Asp Leu Gln Gly Pro Ser Ile Met Met  
 50 55 60

Asp Thr Ala Cys Ser Ser Ser Leu  
 65 70

20

ES 2 645 980 T3

<210> 143  
 <211> 83  
 <212> PRT  
 <213> *Penicillium coprobium* PF1169

5

<400> 143

Ala Gln Gln Ser Leu Ile Leu Ala Thr Tyr Ala Arg Ala Gly Leu Ser  
 1 5 10 15

Pro Gln Asn Asn Pro Glu Asp Arg Cys Gln Tyr Phe Glu Ala His Gly  
 20 25 30

Thr Gly Thr Gln Ala Gly Asp Pro Gln Glu Ala Ala Ala Ile Asn Ser  
 35 40 45

Ser Phe Phe Gly Pro Glu Ser Val Pro Asp Ser Thr Asp Arg Leu Tyr  
 50 55 60

Val Gly Ser Ile Lys Thr Ile Ile Gly His Thr Glu Ala Thr Ala Gly  
 65 70 75 80

Leu Ala Gly

10 <210> 144  
 <211> 69  
 <212> PRT  
 <213> *Penicillium coprobium* PF1169

15 <400> 144

Pro Leu Trp Arg Lys Ile Glu Thr Ala Pro Leu Asn Thr Gly Leu Thr  
 1 5 10 15

His Asp Val Glu Lys His Thr Leu Leu Gly Gln Arg Ile Pro Val Ala  
 20 25 30

Gly Thr Asp Thr Phe Val Tyr Thr Thr Arg Leu Asp Asn Glu Thr Lys  
 35 40 45

Pro Phe Pro Gly Ser His Pro Leu His Gly Thr Glu Ile Val Pro Ala  
 50 55 60

Ala Gly Leu Ile Asn  
 65

20 <210> 145  
 <211> 64  
 <212> PRT  
 <213> *Penicillium coprobium* PF1169

25 <400> 145

ES 2 645 980 T3

Ala Gly Ile Pro Leu Ala Asn Ile Met Gly Thr Lys Thr Ser Cys Phe  
 1 5 10 15

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

Glu Cys Val Pro Met Tyr Gln Cys Thr Asn Ala Gly Gln Ser Arg Ala  
 35 40 45

Met Thr Ala Asn Arg Leu Ser Tyr Phe Phe Asp Leu Lys Gly Pro Ser  
 50 55 60

<210> 146  
 <211> 81  
 <212> PRT  
 <213> *Penicillium coprobium* PF1169

5

<400> 146

Gly Tyr Gly Arg Gly Glu Gly Val Ala Ser Val Val Leu Lys Arg Leu  
 1 5 10 15

Gln Asp Ala Ile Asn Asp Gly Asp Pro Ile Glu Cys Val Ile Arg Ala  
 20 25 30

Ser Gly Ala Asn Ser Asp Gly Arg Thr Met Gly Ile Thr Met Pro Asn  
 35 40 45

Pro Lys Ala Gln Gln Ser Leu Ile Leu Ala Thr Tyr Ala Arg Ala Gly  
 50 55 60

Leu Ser Pro Gln Asn Asn Pro Glu Asp Arg Cys Gln Tyr Phe Glu Ala  
 65 70 75 80

**His**

10

<210> 147  
 <211> 38  
 <212> PRT  
 <213> *Penicillium coprobium* PF1169

15

<400> 147

ES 2 645 980 T3

Gly Thr Gly Asn Gly Ser Ala Met Ile Ser Asn Arg Ile Ser Trp Phe  
 1 5 10 15

Phe Asp Leu Lys Gly Pro Ser Leu Ser Leu Asp Thr Ala Cys Ser Ser  
 20 25 30

Ser Leu Val Ala Leu His  
 35

<210> 148  
 <211> 53  
 <212> PRT  
 <213> *Penicillium coprobium* PF1169  
 <400> 148

5

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

Tyr Glu Ala Leu Glu Asn Ala Gly Val Pro Leu Glu Thr Ile Gln Gly  
 20 25 30

Ser Asn Thr Gly Val Tyr Val Gly Asn Phe Thr Asn Asp Phe Leu Asn  
 35 40 45

Met Gln Tyr Lys Asp  
 50

10

<210> 149  
 <211> 82  
 <212> PRT  
 <213> *Penicillium coprobium* PF1169  
 <400> 149

15

Gly Ser Leu Ile Asp Ile Glu Glu Pro Ile Ile Pro Leu Ser Thr Met  
 1 5 10 15

Arg Tyr Ile Gln Gly Ala Asp Ile Val Arg Ile Ser Asp Gly Ile Ala  
 20 25 30

Arg Thr Ser Arg Phe Arg Ser Leu Pro Arg Thr Lys Leu Arg Pro Val  
 35 40 45

Ser Asp Gly Pro Arg Leu Leu Pro Arg Pro Glu Gly Thr Tyr Leu Ile  
 50 55 60

Thr Gly Gly Leu Gly Ile Leu Gly Leu Glu Val Ala Asp Phe Leu Val  
 65 70 75 80

Glu Lys

20

ES 2 645 980 T3

<210> 150  
 <211> 65  
 <212> PRT  
 <213> *Penicillium coprobium* PF1169

5

<400> 150

Gln Leu Gly Thr Thr Cys Val Gln Met Ala Leu Thr Lys Tyr Trp Thr  
 1 5 10 15

Ser Leu Gly Val Thr Pro Ser Phe Val Met Gly His Ser Leu Gly Glu  
 20 25 30

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

Tyr Leu Ala Gly Arg Arg Ala Gln Leu Leu Thr Glu Gln Ile Lys Val  
 50 55 60

Gly  
 65

10 <210> 151  
 <211> 78  
 <212> PRT  
 <213> *Penicillium coprobium* PF1169

15 <220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (45)..(45)  
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

20 <400> 151

Gly Pro Arg Leu Leu Pro Arg Pro Glu Gly Thr Tyr Leu Ile Thr Gly  
 1 5 10 15

Gly Leu Gly Ile Leu Gly Leu Glu Val Ala Asp Phe Leu Val Glu Lys  
 20 25 30

Gly Ala Arg Arg Val Leu Leu Ile Ser Arg Arg Ala Xaa Pro Pro Arg  
 35 40 45

Arg Thr Trp Asp Gln Val Ala Thr Glu Phe Gln Pro Ala Ile Thr Lys  
 50 55 60

Ile Arg Leu Leu Glu Ser Arg Gly Ala Ser Val Tyr Val Leu  
 65 70 75

25 <210> 152  
 <211> 76  
 <212> PRT  
 <213> *Penicillium coprobium* PF1169

30 <400> 152

ES 2 645 980 T3

Gly Pro Ser Met Thr Ile Asp Thr Ala Cys Ser Ser Ser Leu Ile Ala  
 1 5 10 15

Leu His Gln Ala Val Gln Ser Leu Arg Ser Gly Glu Thr Asp Val Ala  
 20 25 30

Val Ala Ala Gly Thr Asn Leu Leu Leu Gly Pro Glu Gln Tyr Ile Ala  
 35 40 45

Glu Ser Lys Leu Lys Met Leu Ser Pro Asn Gly Arg Ser Arg Met Trp  
 50 55 60

Asp Lys Asp Ala Asp Gly Tyr Ala Arg Gly Asp Gly  
 65 70 75

5 <210> 153  
 <211> 38  
 <212> PRT  
 <213> *Penicillium coprobium* PF1169

10 <400> 153

Asn Arg Ile Ser Tyr Phe Phe Asp Leu Arg Gly Pro Ser Ile Thr Ile  
 1 5 10 15

Asp Thr Ala Cys Ser Ser Ser Leu Val Ala Leu His Tyr Ala Val Gln  
 20 25 30

Ser Leu Arg Asn Gly Glu  
 35

15 <210> 154  
 <211> 74  
 <212> PRT  
 <213> *Penicillium coprobium* PF1169

<400> 154



ES 2 645 980 T3

Gly Ser Gly Leu Thr Val Leu Ala Asn Arg Ile Thr His Cys Phe Asp  
 1 5 10 15

Leu Arg Gly Pro Ser His Val Val Asp Thr Ala Cys Ser Ser Ser Leu  
 20 25 30

Tyr Ala Leu His Ser Ala Cys Leu Ala Leu Asp Ser Arg Asp Cys Asp  
 35 40 45

Gly Ala Val Val Ala Ala Ala Asn Leu Ile Gln Ser Pro Glu Gln Gln  
 50 55 60

Met Ile Ala Val Lys Ala Gly Ile Leu Ser  
 65 70

5 <210> 155  
 <211> 57  
 <212> PRT  
 <213> *Penicillium coprobium* PF1169  
 <400> 155

Gln Leu Gly Thr Thr Cys Val Gln Met Ala Leu Thr Lys Tyr Trp Thr  
 1 5 10 15

Ser Leu Gly Val Thr Pro Ser Phe Val Met Gly His Ser Leu Gly Glu  
 20 25 30

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

Tyr Leu Ala Gly Arg Arg Ala Gln Leu  
 50 55

10  
 15 <210> 156  
 <211> 72  
 <212> PRT  
 <213> *Penicillium coprobium* PF1169  
 <400> 156

ES 2 645 980 T3

His Leu Asn Leu Met Gly Pro Ser Thr Ala Val Asp Ala Ala Cys Ala  
 1 5 10 15

Ser Ser Leu Val Ala Ile His His Gly Val Gln Ala Ile Lys Leu Gly  
 20 25 30

Glu Ser Arg Val Ala Ile Val Gly Gly Val Asn Ala Leu Cys Gly Pro  
 35 40 45

Gly Leu Thr Arg Val Leu Asp Lys Ala Gly Ser Ile Ser Ser Asp Gly  
 50 55 60

Ser Cys Lys Ser Phe Asp Asp Asp  
 65 70

5 <210> 157  
 <211> 81  
 <212> PRT  
 <213> *Penicillium coprobium* PF1169

10 <400> 157

Leu Lys Gly Thr Gly Gly Gln Met Leu Gln Asn Val Val Leu Arg Val  
 1 5 10 15

Pro Val Ala Ile Asn Ala Pro Arg Ser Val Gln Val Val Val Gln Gln  
 20 25 30

Asp Gln Val Lys Val Val Ser Arg Leu Ile Pro Ser Glu Ala Ser Val  
 35 40 45

Leu Asp Asp Asp Ala Ser Trp Val Thr His Thr Thr Ala Tyr Trp Asp  
 50 55 60

Arg Arg Val Leu Gly Ser Glu Asp Arg Ile Asp Leu Ala Ala Val Lys  
 65 70 75 80

Ser

15 <210> 158  
 <211> 82  
 <212> PRT  
 <213> *Penicillium coprobium* PF1169

<400> 158

ES 2 645 980 T3

Ile Met Gly Thr Lys Thr Ser Cys Phe Val Gly Ser Phe Ser Ala Asp  
 1 5 10 15

Tyr Thr Asp Leu Leu Leu Arg Asp Pro Glu Cys Val Pro Met Tyr Gln  
 20 25 30

Cys Thr Asn Ala Gly Gln Ser Arg Ala Met Thr Ala Asn Arg Leu Ser  
 35 40 45

Tyr Phe Phe Asp Leu Lys Gly Pro Ser Val Thr Val Asp Thr Ala Cys  
 50 55 60

Ser Gly Ser Leu Val Ala Leu His Leu Ala Cys Gln Ser Leu Arg Thr  
 65 70 75 80

Gly Asp

5 <210> 159  
 <211> 75  
 <212> PRT  
 <213> *Penicillium coprobium* PF1169

10 <400> 159

Gly Ser Gly Leu Thr Val Leu Ala Asn Arg Ile Thr His Cys Phe Asp  
 1 5 10 15

Leu Arg Gly Pro Ser His Val Val Asp Thr Ala Cys Ser Ser Ser Leu  
 20 25 30

Tyr Ala Leu His Ser Ala Cys Phe Gly Pro Leu Asn Ser Arg Asp Cys  
 35 40 45

Asp Gly Ala Val Val Ala Ala Ala Asn Leu Ile Gln Ser Pro Glu Gln  
 50 55 60

Gln Met Ile Ala Val Lys Arg Asp Ser Ile Ala  
 65 70 75

15 <210> 160  
 <211> 28  
 <212> PRT  
 <213> *Penicillium coprobium* PF1169

<400> 160

Pro Trp Pro Thr Thr Gly Leu Arg Arg Ala Ser Val Asn Ser Phe Gly  
 1 5 10 15

Tyr Gly Gly Thr Asn Ala His Cys Val Leu Asp Asp  
 20 25

20

ES 2 645 980 T3

<210> 161  
 <211> 64  
 <212> PRT  
 <213> *Penicillium coprobium* PF1169

5

<400> 161

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

10

<210> 162  
 <211> 60  
 <212> PRT  
 <213> *Penicillium coprobium* PF1169

15

<400> 162

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

20

<210> 163  
 <211> 34  
 <212> PRT  
 <213> *Penicillium coprobium* PF1169

25

<400> 163

Gly Leu Val Asn Ile Leu Arg Ser Trp Gly Ile Glu Pro Ser Thr Val  
 1 5 10 15  
 Val Gly His Ser Ser Gly Glu Ile Val Ala Ala Tyr Thr Ala Arg Ala  
 20 25 30  
 Ile Ser

ES 2 645 980 T3

<210> 164  
 <211> 51  
 <212> PRT  
 <213> *Penicillium coprobium* PF1169

5

<400> 164

Pro Trp Pro Ser Glu Gly Leu Arg Arg Ile Ser Val Asn Ser Phe Gly  
 1 5 10 15

Phe Gly Gly Ser Asn Thr His Val Ile Leu Asp Asp Ala Leu His Tyr  
 20 25 30

Met Gln Gln Arg Gly Leu Thr Gly Asn His Cys Thr Ala Arg Leu Pro  
 35 40 45

Gly Ile Leu  
 50

10

<210> 165  
 <211> 71  
 <212> PRT  
 <213> *Penicillium coprobium* PF1169

15

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (5)..(5)  
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

20

<400> 165

Ile Gly His Thr Xaa Gly Ser Ala Gly Leu Ala Ser Leu Ile Gly Ser  
 1 5 10 15

Ser Leu Ala Met Lys His Gly Val Ile Pro Pro Asn Leu His Phe Gly  
 20 25 30

Gln Leu Ser Glu Lys Val Ala Pro Phe Tyr Thr His Leu Asn Ile Pro  
 35 40 45

Thr Glu Pro Val Pro Trp Pro Asn Ser Thr Ser Ser Gln Val Lys Arg  
 50 55 60

Ala Ser Ile Asn Ser Phe Gly  
 65 70

25

<210> 166  
 <211> 74  
 <212> PRT  
 <213> *Penicillium coprobium* PF1169

30

<400> 166

ES 2 645 980 T3

Gly Ser Asn Thr Ala Val Tyr Ser Gly Ser Met Thr Asn Asp Tyr Glu  
 1 5 10 15

Leu Leu Ser Thr Arg Asp Ile Tyr Asp Met Pro His Asn Ser Ala Thr  
 20 25 30

Gly Asn Gly Arg Thr Met Leu Ala Asn Arg Leu Ser Trp Phe Phe Asp  
 35 40 45

Leu Gln Gly Pro Ser Ile Met Met Asp Thr Ala Cys Ser Ser Ser Leu  
 50 55 60

Thr Ala Val His Leu Ala Ala Gln Ser Leu  
 65 70

5

<210> 167  
 <211> 85  
 <212> PRT  
 <213> *Penicillium coprobium* PF1169

10

<400> 167

Asp Ala Gln Phe Phe Gly Thr Lys Pro Val Glu Ala Asn Ser Ile Asp  
 1 5 10 15

Pro Gln Gln Arg Leu Leu Leu Glu Thr Val Tyr Glu Gly Leu Glu Thr  
 20 25 30

Ser Gly Ile Pro Met Glu Arg Leu Gln Gly Ser Asn Thr Ala Val Tyr  
 35 40 45

Val Gly Leu Met Thr Asn Asp Tyr Ala Asp Met Leu Gly Arg Asp Met  
 50 55 60

Gln Asn Phe Pro Thr Tyr Phe Ala Ser Gly Thr Ala Arg Ser Ile Leu  
 65 70 75 80

Ser Asn Arg Val Ser  
 85

15

<210> 168  
 <211> 60  
 <212> PRT  
 <213> *Penicillium coprobium* PF1169

<400> 168

ES 2 645 980 T3

Val Val Ala Cys Val Asn Ser Pro Ala Ser Thr Thr Leu Ser Gly Asp  
 1 5 10 15

Val Asp Tyr Ile Asn Gln Leu Glu Ala Arg Leu Gln Gln Asp Gly His  
 20 25 30

Phe Ala Arg Lys Leu Arg Ile Asp Thr Ala Tyr His Ser Pro His Met  
 35 40 45

Glu Glu Leu Val Gly Val Val Gly Asp Ala Ile Ser  
 50 55 60

5 <210> 169  
 <211> 56  
 <212> PRT  
 <213> *Penicillium coprobium* PF1169  
 <400> 169

Phe Tyr Gly Met Thr Ser Asp Asp Tyr Arg Glu Val Asn Ser Gly Gln  
 1 5 10 15

Asp Ile Asp Thr Tyr Phe Ile Pro Gly Gly Asn Arg Ala Phe Thr Pro  
 20 25 30

Gly Arg Ile Asn Tyr Tyr Phe Lys Phe Ser Gly Pro Ser Val Ser Val  
 35 40 45

Asp Thr Ala Cys Ser Ser Ser Leu  
 50 55

10  
 15 <210> 170  
 <211> 53  
 <212> PRT  
 <213> *Penicillium coprobium* PF1169  
 <400> 170

Val Ala Ile Val Gly Gly Val Asn Ala Leu Cys Gly Pro Gly Leu Thr  
 1 5 10 15

Arg Val Leu Asp Lys Ala Gly Ala Ile Ser Ser Asp Gly Ser Cys Lys  
 20 25 30

Ser Phe Asp Asp Asp Ala His Gly Tyr Ala Arg Gly Glu Gly Ala Gly  
 35 40 45

Ala Leu Val Thr Lys  
 50

20 <210> 171  
 <211> 40  
 <212> PRT

ES 2 645 980 T3

<213> *Penicillium coprobium* PF1169

<400> 171

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

5

<210> 172

<211> 69

<212> PRT

10

<213> *Penicillium coprobium* PF1169

<400> 172

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

15

<210> 173

<211> 51

<212> PRT

20

<213> *Penicillium coprobium* PF1169

<400> 173

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



ES 2 645 980 T3

5 <210> 174  
 <211> 71  
 <212> PRT  
 <213> *Penicillium coprobium* PF1169  
 <400> 174

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

10

15 <210> 175  
 <211> 41  
 <212> PRT  
 <213> *Penicillium coprobium* PF1169  
 <400> 175

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

20

25 <210> 176  
 <211> 64  
 <212> PRT  
 <213> *Penicillium coprobium* PF1169  
 <400> 176

ES 2 645 980 T3

Gln Leu Gly Thr Thr Cys Val Gln Met Ala Leu Thr Lys Tyr Trp Thr  
 1 5 10 15

Ser Leu Gly Val Thr Pro Ser Phe Val Met Gly His Ser Leu Gly Glu  
 20 25 30

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

Tyr Leu Ala Gly Arg Arg Ala Gln Leu Leu Thr Glu Gln Ile Glu Gly  
 50 55 60

<210> 177  
 <211> 74  
 <212> PRT  
 <213> *Penicillium coprobium* PF1169

5

<400> 177

Gly Ala Ser Val Tyr Val Leu Ala Leu Asp Ile Thr Lys Pro Asp Ala  
 1 5 10 15

Val Glu Gln Leu Ser Thr Ala Leu Asp Arg Leu Ala Leu Pro Ser Val  
 20 25 30

Gln Gly Val Val His Ala Ala Gly Val Leu Asp Asn Glu Leu Val Met  
 35 40 45

Gln Thr Thr Gln Glu Ala Phe Asn Arg Val Leu Ala Pro Lys Ile Ala  
 50 55 60

Gly Ala Leu Ala Leu His Glu Pro Phe Pro  
 65 70

10

<210> 178  
 <211> 72  
 <212> PRT  
 <213> *Penicillium coprobium* PF1169

15

<400> 178

ES 2 645 980 T3

Gly Leu Val Asn Ile Leu Arg Ser Trp Gly Ile Glu Pro Ser Thr Val  
 1 5 10 15

Val Gly His Ser Ser Gly Glu Ile Val Ala Ala Tyr Thr Ala Arg Ala  
 20 25 30

Ile Ser Met Arg Thr Ala Ile Ile Leu Ala Tyr Tyr Arg Gly Lys Val  
 35 40 45

Ala Gln Pro Leu Glu Gly Leu Gly Ala Met Val Ala Val Gly Leu Ser  
 50 55 60

Pro Asp Glu Val Ala Gln Tyr Met  
 65 70

5 <210> 179  
 <211> 70  
 <212> PRT  
 <213> *Penicillium coprobium* PF1169  
 <400> 179

Gly Arg Phe Leu Ser Ser Asp Gly Arg Cys His Thr Phe Asp Glu Lys  
 1 5 10 15

Ala Asn Gly Tyr Ala Arg Gly Glu Ala Val Gly Cys Leu Ile Leu Lys  
 20 25 30

10 Pro Leu Ala Lys Ala Leu His Asp Gln Asn Lys Ile Arg Ala Val Ile  
 35 40 45

Arg Gly Thr Gly Ser Asn Gln Asp Gly Arg Thr Ala Gly Ile Thr Val  
 50 55 60

Pro Asn Gly Ala Ala Gln  
 65 70

15 <210> 180  
 <211> 51  
 <212> PRT  
 <213> *Penicillium coprobium* PF1169  
 <400> 180

ES 2 645 980 T3

Ser Ser Phe Leu Thr Ser Thr Val Gln Gln Ile Val Glu Glu Thr Ile  
 1 5 10 15

Gln Gly Gly Thr Gly Gln Val Val Met Glu Ser Asp Leu Met Gln Thr  
 20 25 30

Glu Phe Leu Glu Ala Ala Asn Gly His Arg Met Asn Asp Cys Gly Val  
 35 40 45

Val Thr Ser  
 50

5 <210> 181  
 <211> 64  
 <212> PRT  
 <213> *Penicillium coprobium* PF1169  
 <400> 181

Leu Leu Gly Leu Arg Leu Lys Trp Lys Glu Tyr His Gln Asp Phe Asn  
 1 5 10 15

Ala Ala His Arg Val Leu Pro Leu Pro Ser Tyr Lys Trp Asp Leu Lys  
 20 25 30

Asn Tyr Trp Ile Pro Tyr Thr Asn Asn Phe Cys Leu Leu Lys Gly Ala  
 35 40 45

10 Pro Ala Ala Pro Val Ala Glu Ala Thr Pro Ile Ser Val Phe Leu Ser  
 50 55 60

15 <210> 182  
 <211> 26  
 <212> PRT  
 <213> *Penicillium coprobium* PF1169  
 <400> 182

Ser Phe Arg Arg Gln Glu Asp Thr Trp Lys Val Leu Ser Asn Ala Thr  
 1 5 10 15

Ser Thr Leu Tyr Leu Ala Gly Ile Glu Ile  
 20 25

20 <210> 183  
 <211> 65  
 <212> PRT  
 <213> *Penicillium coprobium* PF1169  
 25 <400> 183

ES 2 645 980 T3

Ala Gly Gly Asn Thr Thr Val Ala Leu Glu Asp Ala Pro Ile Arg Thr  
 1 5 10 15

Arg Ser Gly Ser Asp Pro Arg Ser Leu His Pro Ile Ala Ile Ser Ala  
 20 25 30

Lys Ser Lys Val Ser Leu Arg Gly Asn Leu Glu Asn Leu Leu Ala Tyr  
 35 40 45

Leu Asp Thr His Pro Asp Val Ser Leu Ser Asp Leu Ser Tyr Thr Thr  
 50 55 60

Thr  
 65

- <210> 184
- <211> 96
- <212> PRT
- <213> *Penicillium coprobium* PF1169
- <400> 184

Phe Asp Ala Ala Phe Phe Asn Met Ser Pro Arg Glu Ala Gln Gln Thr  
 1 5 10 15

Asp Pro Met Gln Arg Leu Ala Ile Val Thr Ala Tyr Glu Ala Leu Glu  
 20 25 30

Arg Ala Gly Tyr Val Ala Asn Arg Thr Ala Ala Thr Asn Leu His Arg  
 35 40 45

Ile Gly Thr Phe Tyr Gly Gln Ala Ser Asp Asp Tyr Arg Glu Val Asn  
 50 55 60

Thr Ala Gln Glu Ile Ser Thr Tyr Phe Ile Pro Gly Gly Cys Arg Ala  
 65 70 75 80

- 10 Phe Gly Pro Gly Arg Ile Asn Tyr Phe Phe Lys Phe Leu Gly Pro Ala  
 85 90 95

- 15 <210> 185
- <211> 58
- <212> PRT
- <213> *Penicillium coprobium* PF1169
- <400> 185

ES 2 645 980 T3

Phe Leu Gln Ile Ser Gly Pro Ser Phe Ser Ile Asp Thr Ala Cys Ser  
 1 5 10 15

Ser Ser Leu Ala Thr Ile Gln Val Cys Thr His Leu Phe His Val His  
 20 25 30

Leu Asn Arg Gln Leu Thr Ile Ala Ala Cys Thr Ser Leu Trp Asn Gly  
 35 40 45

Glu Thr Asp Thr Val Val Ala Gly Gly Met  
 50 55

5 <210> 186  
 <211> 59  
 <212> PRT  
 <213> *Penicillium coprobium* PF1169  
 <400> 186

Val Tyr Ser Gly Ser Met Thr Asn Asp Tyr Glu Leu Leu Ser Thr Arg  
 1 5 10 15

Asp Ile Tyr Asp Met Pro His Asn Ser Ala Thr Gly Asn Gly Arg Thr  
 20 25 30

Met Leu Ala Asn Arg Leu Ser Trp Phe Phe Asp Leu Gln Gly Pro Ser  
 35 40 45

Ile Met Met Asp Thr Ala Cys Ser Ser Ser Leu  
 50 55

10  
 15 <210> 187  
 <211> 31  
 <212> PRT  
 <213> *Penicillium coprobium* PF1169  
 <400> 187

Leu Phe Leu Phe Pro Asp Gly Ser Gly Ser Ala Thr Ser Tyr Ala Thr  
 1 5 10 15

Ile Pro Gly Ile Ser Pro Asp Val Cys Val Tyr Gly Leu Asn Cys  
 20 25 30

20  
 25 <210> 188  
 <211> 26  
 <212> PRT  
 <213> *Penicillium coprobium* PF1169  
 <400> 188

ES 2 645 980 T3

Ala Lys His Pro Pro Ala Thr Ser Ile Leu Leu Gln Gly Asn Pro Lys  
 1 5 10 15

Thr Ala Thr Gln Ser Phe Ile Phe Val Pro  
 20 25

5 <210> 189  
 <211> 38  
 <212> PRT  
 <213> *Penicillium coprobium* PF1169  
 <400> 189

Gly Asn Gly Ser Ala Met Ile Ser Asn Arg Ile Ser Trp Phe Phe Asp  
 1 5 10 15

Leu Lys Gly Pro Ser Leu Ser Leu Asp Thr Ala Cys Ser Ser Ser Leu  
 20 25 30

10 Val Ala Leu His Leu Ala  
 35

15 <210> 190  
 <211> 76  
 <212> PRT  
 <213> *Penicillium coprobium* PF1169  
 <400> 190

Ala Ile His His Gly Val Gln Ala Ile Lys Leu Gly Glu Ser Arg Val  
 1 5 10 15

Ala Ile Val Gly Gly Val Asn Ala Leu Cys Gly Pro Gly Leu Thr Arg  
 20 25 30

Val Leu Asp Lys Ala Gly Ala Ile Ser Ser Asp Gly Ser Cys Lys Ser  
 35 40 45

Phe Asp Asp Asp Ala His Gly Tyr Ala Arg Gly Glu Gly Ala Gly Ala  
 50 55 60

20 Leu Val Leu Lys Ser Leu His Gln Ala Leu Leu Asp  
 65 70 75

25 <210> 191  
 <211> 65  
 <212> PRT  
 <213> *Penicillium coprobium* PF1169  
 <400> 191

ES 2 645 980 T3

Val Trp Ile Glu Ile Gly Pro His Pro Val Cys Leu Gly Phe Val Lys  
 1 5 10 15

Ala Thr Leu Glu Ser Val Ala Val Ala Val Pro Ser Leu Arg Arg Gly  
 20 25 30

Glu Asn Ala Trp Cys Thr Leu Ala Gln Ser Leu Thr Thr Leu His Asn  
 35 40 45

Ala Gly Val Pro Val Gly Trp Ser Glu Phe His Arg Pro Phe Glu Arg  
 50 55 60

Ala  
 65

<210> 192  
 <211> 53  
 <212> PRT  
 <213> *Penicillium coprobium* PF1169  
 <400> 192

5

Thr Ser Asp Asp Tyr Arg Glu Val Asn Ser Gly Gln Asp Ile Asp Thr  
 1 5 10 15

Tyr Phe Ile Pro Gly Gly Asn Arg Ala Phe Thr Pro Gly Arg Ile Asn  
 20 25 30

Tyr Tyr Phe Lys Phe Ser Gly Pro Ser Val Ser Val Asp Thr Ala Cys  
 35 40 45

Ser Ser Ser Leu Ala  
 50

10

<210> 193  
 <211> 40  
 <212> PRT  
 <213> *Penicillium coprobium* PF1169  
 <400> 193

15

Val Asp Thr Ala Cys Ser Ser Ser Leu Tyr Ala Leu His Ser Ala Cys  
 1 5 10 15

Phe Gly Pro Leu Asn Ser Arg Asp Cys Asp Gly Ala Val Val Ala Ala  
 20 25 30

Ala Asn Leu Ile Gln Ser Pro Glu  
 35 40

20

<210> 194  
 <211> 68



ES 2 645 980 T3

<212> PRT  
 <213> *Penicillium coprobium* PF1169

5 <400> 194

```

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

Ala Met Arg Gly Asn Lys Ala Val Ile Ala Cys Val Asn Ser Glu Ser
          20           25           30

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

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

Ala Tyr His Ser
65
  
```

<210> 195  
 <211> 62  
 <212> PRT  
 <213> *Penicillium coprobium* PF1169

10 <400> 195

```

Phe Leu Asp Asp Leu Ala Phe Thr Val Asn Glu Arg Arg Ser Ile Phe
1           5           10           15

Pro Trp Lys Ala Ala Val Val Gly Asp Thr Met Glu Gly Leu Ala Ala
          20           25           30

Ser Leu Ala Gln Asn Ile Lys Pro Arg Ser Val Leu Arg Met Pro Thr
          35           40           45

Leu Gly Phe Val Phe Thr Gly Gln Gly Ala Gln Trp Pro Gly
50           55           60
  
```

15 <210> 196  
 <211> 76  
 <212> PRT  
 20 <213> *Penicillium coprobium* PF1169  
 <400> 196

ES 2 645 980 T3

Gly Pro Ser Met Thr Ile Asp Thr Ala Cys Ser Ser Ser Leu Ile Ala  
 1 5 10 15

Leu His Gln Ala Val Gln Ser Leu Arg Ser Gly Glu Thr Asp Val Ala  
 20 25 30

Val Ala Ala Gly Thr Asn Leu Leu Leu Gly Pro Glu Gln Tyr Ile Ala  
 35 40 45

Glu Ser Lys Leu Lys Met Leu Ser Pro Asn Gly Arg Ser Arg Met Trp  
 50 55 60

Asp Lys Asp Ala Asp Gly Tyr Ala Arg Gly Asp Gly  
 65 70 75

5 <210> 197  
 <211> 79  
 <212> PRT  
 <213> *Penicillium coprobium* PF1169  
 <400> 197

Ser Val Pro Ile Glu Glu His Ser Pro Val Val Thr Gln Leu Gly Thr  
 1 5 10 15

Thr Cys Val Gln Met Ala Leu Thr Lys Tyr Trp Thr Ser Leu Gly Val  
 20 25 30

Thr Pro Ser Phe Val Met Gly His Ser Leu Gly Glu Phe Ala Ala Leu  
 35 40 45

Asn Ala Ala Gly Val Leu Thr Ile Ser Asp Thr Ile Tyr Leu Ala Gly  
 50 55 60

Arg Arg Ala Gln Leu Leu Thr Glu Gln Ile Glu Gly Gly Thr His  
 65 70 75

10  
 15 <210> 198  
 <211> 40  
 <212> PRT  
 <213> *Penicillium coprobium* PF1169  
 <400> 198

ES 2 645 980 T3

Phe Asn Leu Lys Gly Ile Ser Gln Ser Ile Ala Ser Ala Cys Ala Thr  
 1 5 10 15

Ser Ala Asp Ala Ile Gly Tyr Ala Phe His Leu Ile Ala Ala Gly Lys  
 20 25 30

Gln Asp Leu Met Leu Ala Gly Gly  
 35 40

5 <210> 199  
 <211> 70  
 <212> PRT  
 <213> *Penicillium coprobium* PF1169

10 <400> 199

Gly Arg Phe Leu Ser Ser Asp Gly Arg Cys His Thr Phe Asp Glu Lys  
 1 5 10 15

Ala Asn Gly Tyr Ala Arg Gly Glu Ala Val Gly Cys Leu Ile Leu Lys  
 20 25 30

Pro Leu Ala Lys Ala Leu His Asp Gln Asn Lys Ile Arg Ala Val Ile  
 35 40 45

Arg Gly Thr Gly Ser Asn Gln Asp Gly Arg Thr Ala Gly Ile Thr Val  
 50 55 60

Pro Asn Gly Ala Ala Gln  
 65 70

15 <210> 200  
 <211> 284  
 <212> PRT  
 <213> *Penicillium coprobium* PF1169

<400> 200

ES 2 645 980 T3

Leu Ser Val Lys Arg Val Gly Ile His Asp Asp Phe Phe Glu Leu Gly  
 1 5 10 15

Gly His Ser Leu Leu Ala Val Lys Leu Val Asn His Leu Lys Lys Val  
 20 25 30

Phe Gly Thr Glu Leu Ser Val Ala Leu Leu Ala Gln Tyr Ser Thr Val  
 35 40 45

Glu Ser Leu Gly Glu Ile Ile Arg Glu Asn Lys Glu Ile Lys Pro Ser  
 50 55 60

Ile Val Ile Glu Leu Arg Ser Gly Thr Tyr Glu Gln Pro Leu Trp Leu  
 65 70 75 80

Phe His Pro Ile Gly Gly Ser Thr Phe Cys Tyr Met Glu Leu Ser Arg  
 85 90 95

His Leu Asn Pro Asn Arg Thr Leu Arg Ala Ile Gln Ser Pro Gly Leu  
 100 105 110

ES 2 645 980 T3

Ile Glu Ala Asp Ala Ala Glu Val Ala Ile Glu Glu Met Ala Thr Leu  
 115 120 125

Tyr Ile Ala Glu Met Gln Lys Met Gln Pro Gln Gly Pro Tyr Phe Leu  
 130 135 140

Gly Gly Trp Cys Phe Gly Gly Ala Ile Ala Tyr Glu Ile Ser Arg Gln  
 145 150 155 160

Leu Arg Gln Met Gly Gln Gln Val Thr Gly Ile Val Met Ile Asp Thr  
 165 170 175

Arg Ala Pro Ile Pro Glu Asn Val Pro Glu Asp Ala Asp Asp Ala Met  
 180 185 190

Leu Leu Ser Trp Phe Ala Arg Asp Leu Ala Val Pro Tyr Gly Lys Lys  
 195 200 205

Leu Thr Ile Ser Ala Gln Tyr Leu Arg Glu Leu Ser Pro Asp His Met  
 210 215 220

Phe Asp His Val Leu Lys Glu Ala Lys Ala Ile Asn Val Ile Pro Leu  
 225 230 235 240

Asp Ala Asn Pro Ser Asp Phe Arg Leu Tyr Phe Asp Thr Tyr Leu Ala  
 245 250 255

Asn Gly Val Ala Leu Gln Thr Tyr Phe Pro Glu Pro Glu Asp Phe Pro  
 260 265 270

Ile Leu Leu Val Lys Ala Lys Asp Glu Ser Glu Asp  
 275 280

<210> 201

<211> 73

<212> PRT

<213> *Penicillium coprobium* PF1169

<400> 201

5

ES 2 645 980 T3

Pro Met Asn Lys Asp Lys Val Tyr Trp Ser Ala Ile Ile Arg Thr Leu  
 1 5 10 15

Val Ala Lys Glu Met Arg Val Glu Pro Glu Thr Ile Asp Pro Glu Gln  
 20 25 30

Lys Phe Thr Thr Tyr Gly Leu Asp Ser Ile Val Ala Leu Ser Val Ser  
 35 40 45

Gly Asp Leu Glu Asp Leu Thr Lys Leu Glu Leu Glu Pro Thr Leu Leu  
 50 55 60

Trp Asp Tyr Pro Thr Ile Asn Ala Leu  
 65 70

<210> 202  
 <211> 63  
 <212> PRT  
 <213> *Penicillium coprobium* PF1169

5

<400> 202

10

Gly Ser Leu Ile Asp Ile Glu Glu Pro Ile Ile Pro Leu Ser Thr Met  
 1 5 10 15

Arg Tyr Ile Gln Gly Ala Asp Ile Val Arg Ile Ser Asp Gly Ile Ala  
 20 25 30

Arg Thr Ser Arg Phe Arg Ser Leu Pro Arg Thr Lys Leu Arg Pro Val  
 35 40 45

Ser Asp Gly Pro Arg Leu Leu Pro Arg Pro Glu Gly Thr Tyr Leu  
 50 55 60

<210> 203  
 <211> 69  
 <212> PRT  
 <213> *Penicillium coprobium* PF1169

15

<400> 203

ES 2 645 980 T3

Leu Glu Val Val Trp Glu Cys Leu Glu Asn Ser Gly Glu Thr Gln Trp  
 1 5 10 15

Arg Gly Lys Glu Ile Gly Cys Phe Val Gly Val Phe Gly Glu Asp Trp  
 20 25 30

Leu Glu Met Ser His Lys Asp Pro Gln His Leu Asn Gln Met Phe Pro  
 35 40 45

Ile Ala Thr Gly Gly Phe Ala Leu Ala Asn Gln Val Ser Tyr Arg Phe  
 50 55 60

Asp Leu Thr Gly Pro  
 65

<210> 204  
 <211> 96  
 <212> PRT  
 <213> *Penicillium coprobium* PF1169  
 <400> 204

5

Phe Asp Ala Ala Phe Phe Asn Met Ser Pro Arg Glu Ala Gln Gln Thr  
 1 5 10 15

Asp Pro Met Gln Arg Leu Ala Ile Val Thr Ala Tyr Glu Ala Leu Glu  
 20 25 30

Arg Ala Gly Tyr Val Ala Asn Arg Thr Ala Ala Thr Asn Leu His Arg  
 35 40 45

Ile Gly Thr Phe Tyr Gly Gln Ala Ser Asp Asp Tyr Arg Glu Val Asn  
 50 55 60

Thr Ala Gln Glu Ile Ser Thr Tyr Phe Ile Pro Gly Gly Cys Arg Ala  
 65 70 75 80

Phe Gly Pro Gly Arg Ile Asn Tyr Phe Phe Lys Phe Leu Gly Pro Ala  
 85 90 95

10

<210> 205  
 <211> 58  
 <212> PRT  
 <213> *Penicillium coprobium* PF1169  
 <400> 205

15

ES 2 645 980 T3

Phe Leu Gln Ile Ser Gly Pro Ser Phe Ser Ile Asp Thr Ala Cys Ser  
 1 5 10 15

Ser Ser Leu Ala Thr Ile Gln Val Cys Thr His Leu Phe His Val His  
 20 25 30

Leu Asn Arg Gln Leu Thr Ile Ala Ala Cys Thr Ser Leu Trp Asn Gly  
 35 40 45

Glu Thr Asp Thr Val Val Ala Gly Gly Met  
 50 55

5  
 <210> 206  
 <211> 52  
 <212> PRT  
 <213> *Penicillium coprobium* PF1169  
 <400> 206

Glu Leu Arg His Gly Lys Asn Ile Asp Lys Pro Glu Tyr Ser Gln Pro  
 1 5 10 15

10  
 Leu Cys Thr Ala Ile Gln Ile Ala Leu Val Glu Leu Leu Glu Ser Phe  
 20 25 30

Gly Val Val Pro Lys Ala Val Val Gly His Ser Ser Gly Glu Ile Ala  
 35 40 45

Ala Ala Tyr Val  
 50

15  
 <210> 207  
 <211> 59  
 <212> PRT  
 <213> *Penicillium coprobium* PF1169  
 <400> 207

Val Tyr Ser Gly Ser Met Thr Asn Asp Tyr Glu Leu Leu Ser Thr Arg  
 1 5 10 15

Asp Ile Tyr Asp Met Pro His Asn Ser Ala Thr Gly Asn Gly Arg Thr  
 20 25 30

Met Leu Ala Asn Arg Leu Ser Trp Phe Phe Asp Leu Gln Gly Pro Ser  
 35 40 45

20  
 Ile Met Met Asp Thr Ala Cys Ser Ser Ser Leu  
 50 55



ES 2 645 980 T3

<210> 208  
 <211> 28  
 <212> PRT  
 <213> *Penicillium coprobium* PF1169

5

<400> 208

Pro Trp Pro Thr Thr Gly Leu Arg Arg Ala Ser Val Asn Ser Phe Gly  
 1 5 10 15

Tyr Gly Gly Thr Asn Ala His Cys Val Leu Asp Asp  
 20 25

10 <210> 209

<211> 71  
 <212> PRT  
 <213> *Penicillium coprobium* PF1169

15

<400> 209

Lys Ala Ser Leu Ser Leu Gln His Gly Met Ile Ala Pro Asn Leu Leu  
 1 5 10 15

Met Gln His Leu Asn Pro Lys Ile Lys Pro Phe Ala Ala Lys Leu Ser  
 20 25 30

Val Pro Thr Glu Cys Ile Pro Trp Pro Ala Val Pro Asp Gly Cys Pro  
 35 40 45

Arg Arg Ala Ser Val Asn Ser Phe Gly Phe Gly Gly Ala Asn Val His  
 50 55 60

Val Val Leu Glu Ser Tyr Thr  
 65 70

20 <210> 210

<211> 80  
 <212> PRT  
 <213> *Penicillium coprobium* PF1169

25

<400> 210

ES 2 645 980 T3

Leu Lys Gly Thr Gly Gly Gln Met Leu Gln Asn Val Val Leu Arg Val  
 1 5 10 15

Pro Val Ala Ile Asn Ala Pro Arg Ser Val Gln Val Val Val Gln Gln  
 20 25 30

Asp Gln Val Lys Val Val Ser Arg Leu Ile Pro Ser Glu Ala Ser Val  
 35 40 45

Leu Asp Asp Asp Ala Ser Trp Val Thr His Thr Thr Ala Tyr Trp Asp  
 50 55 60

Arg Arg Val Leu Gly Ser Glu Asp Arg Ile Asp Leu Ala Ala Val Lys  
 65 70 75 80

<210> 211  
 <211> 38  
 <212> PRT  
 <213> *Penicillium coprobium* PF1169  
 <400> 211

5

Gly Asn Gly Ser Ala Met Ile Ser Asn Arg Ile Ser Trp Phe Phe Asp  
 1 5 10 15

Leu Lys Gly Pro Ser Leu Ser Leu Asp Thr Ala Cys Ser Ser Ser Leu  
 20 25 30

Val Ala Leu His Leu Ala  
 35

10

<210> 212  
 <211> 76  
 <212> PRT  
 <213> *Penicillium coprobium* PF1169  
 <400> 212

15

Ala Ile His His Gly Val Gln Ala Ile Lys Leu Gly Glu Ser Arg Val  
 1 5 10 15

Ala Ile Val Gly Gly Val Asn Ala Leu Cys Gly Pro Gly Leu Thr Arg  
 20 25 30

Val Leu Asp Lys Ala Gly Ala Ile Ser Ser Asp Gly Ser Cys Lys Ser  
 35 40 45

Phe Asp Asp Asp Ala His Gly Tyr Ala Arg Gly Glu Gly Ala Gly Ala  
 50 55 60

Leu Val Leu Lys Ser Leu His Gln Ala Leu Leu Asp  
 65 70 75

ES 2 645 980 T3

<210> 213  
 <211> 69  
 <212> PRT  
 <213> *Penicillium coprobium* PF1169

5

<400> 213

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

10 <210> 214  
 <211> 53  
 <212> PRT  
 <213> *Penicillium coprobium* PF1169

15 <400> 214

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

20 <210> 215  
 <211> 63  
 <212> PRT  
 <213> *Penicillium coprobium* PF1169

25 <400> 215

ES 2 645 980 T3

Ala Gly Ile Pro Leu Ala Asn Ile Met Gly Thr Lys Thr Ser Cys Phe  
 1 5 10 15

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

Glu Cys Val Pro Met Tyr Gln Cys Thr Asn Ala Gly Gln Ser Arg Ala  
 35 40 45

Met Thr Ala Asn Arg Leu Ser Tyr Phe Phe Asp Leu Lys Gly Pro  
 50 55 60

5 <210> 216  
 <211> 68  
 <212> PRT  
 <213> *Penicillium coprobium* PF1169

<400> 216

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

Ala Met Arg Gly Asn Lys Ala Val Ile Ala Cys Val Asn Ser Glu Ser  
 20 25 30

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

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

10 Ala Tyr His Ser  
 65

15 <210> 217  
 <211> 39  
 <212> PRT  
 <213> *Penicillium coprobium* PF1169

<400> 217

Asn Ala Ala Gly Ala His Phe Leu Thr Glu Asp Ile Gly Leu Phe Asp  
 1 5 10 15

Ala Pro Phe Phe Asn Ile Thr Leu Gln Glu Ala Gln Thr Met Asp Pro  
 20 25 30

Gln Gln Arg Ile Phe Leu Glu  
 35

20 <210> 218  
 <211> 76

ES 2 645 980 T3

<212> PRT  
 <213> *Penicillium coprobium* PF1169

5

<400> 218

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

10

<210> 219  
 <211> 61  
 <212> PRT  
 <213> *Penicillium coprobium* PF1169

<400> 219

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

15

20

<210> 220  
 <211> 79  
 <212> PRT  
 <213> *Penicillium coprobium* PF1169  
 <400> 220

ES 2 645 980 T3

Ser Val Pro Ile Glu Glu His Ser Pro Val Val Thr Gln Leu Gly Thr  
 1 5 10 15

Thr Cys Val Gln Met Ala Leu Thr Lys Tyr Trp Thr Ser Leu Gly Val  
 20 25 30

Thr Pro Ser Phe Val Met Gly His Ser Leu Gly Glu Phe Ala Ala Leu  
 35 40 45

Asn Ala Ala Gly Val Leu Thr Ile Ser Asp Thr Ile Tyr Leu Ala Gly  
 50 55 60

Arg Arg Ala Gln Leu Leu Thr Glu Gln Ile Glu Gly Gly Thr His  
 65 70 75

5 <210> 221  
 <211> 81  
 <212> PRT  
 <213> *Penicillium coprobium* PF1169

<400> 221

Val Tyr Thr Gly Arg Ile Ser Leu Lys Asp Leu Gly Met Arg Cys Leu  
 1 5 10 15

Pro Leu Cys Leu Phe Leu Phe Leu Trp Thr Ile Tyr Phe Asn Thr Ala  
 20 25 30

Tyr Ser Tyr Gln Asp Ile Lys Asp Asp Cys Lys Leu Asn Val Asn Ser  
 35 40 45

Ser Tyr Val Leu Ala Gly Ser His Val Arg Gly Met Leu Leu Leu Gln  
 50 55 60

Ala Ile Ala Val Val Leu Val Ile Pro Trp Ile Leu Tyr Thr Ser Ala  
 65 70 75 80

10 Ser

<210> 222  
 <211> 82  
 <212> PRT  
 15 <213> *Penicillium coprobium* PF1169

<400> 222

ES 2 645 980 T3

Arg His Phe Gly Leu Trp Asp Glu Pro Arg Glu Leu Glu Asp Val Glu  
 1 5 10 15

Phe Leu Leu Lys Ala Asp Val Arg Asn Asn Ser Ala Trp Asn His Arg  
 20 25 30

Tyr Met Leu Arg Phe Gly Pro Arg Asp Thr Ser Leu Pro Asp Ala Gly  
 35 40 45

Met Val Asn Ala Gly Asp Leu Ser Thr Ala Pro Ala Glu Lys Gly Arg  
 50 55 60

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

Gln Glu

<210> 223  
 <211> 35  
 <212> PRT  
 <213> *Penicillium coprobium* PF1169

5

<400> 223

Ile Met Arg Gly Ala Gly Cys Ala Ile Asn Asp Leu Trp Asp Arg Asn  
 1 5 10 15

Leu Asp Pro His Val Glu Arg Thr Lys Phe Arg Pro Ile Ala Arg Gly  
 20 25 30

Ala Leu Ser  
 35

10

<210> 224  
 <211> 86  
 <212> PRT  
 <213> *Penicillium coprobium* PF1169

15

<400> 224

Phe Pro Thr Phe Pro Pro Lys Glu Ala Asp Phe Leu Met Glu Met Phe  
 1 5 10 15

Ala Gln Asp Ser Lys Asn Tyr His Val Trp Thr Tyr Arg His Trp Leu  
 20 25 30

ES 2 645 980 T3

Val Arg His Phe Gly Leu Trp Asp Glu Pro Arg Glu Leu Glu Asp Val  
 35 40 45

Glu Phe Leu Leu Lys Ala Asp Val Arg Asn Asn Ser Ala Trp Asn His  
 50 55 60

Arg Tyr Met Leu Arg Phe Gly Pro Arg Asp Thr Ser Leu Pro Asp Ala  
 65 70 75 80

Gly Met Val Asn Ala Gly  
 85

5 <210> 225  
 <211> 82  
 <212> PRT  
 <213> *Penicillium coprobium* PF1169  
 <400> 225

Asn His Arg Tyr Met Leu Arg Phe Gly Pro Arg Asp Thr Ser Leu Pro  
 1 5 10 15

Asp Ala Gly Met Val Asn Ala Gly Asp Leu Ser Thr Ala Pro Ala Glu  
 20 25 30

Lys Gly Arg Leu Ser Val Val Asp Glu Asp Met Val Asp Gly Glu Leu  
 35 40 45

Lys Phe Ala Gln Glu Ala Ile Leu Arg Ala Pro Glu Asn Arg Ser Pro  
 50 55 60

Trp Trp Tyr Ala Arg Gly Val Leu Arg Ala Ala Gly Arg Gly Leu Gly  
 65 70 75 80

10 Glu Trp

15 <210> 226  
 <211> 45  
 <212> PRT  
 <213> *Penicillium coprobium* PF1169  
 <400> 226

Arg Pro Thr Ser Arg Lys Leu Gly Val Tyr Pro Gln Tyr Ile Leu Gly  
 1 5 10 15

Ala Ser Ser Ala Leu Thr Ile Leu Pro Ala Trp Ala Ser Val Tyr Thr  
 20 25 30

Gly Arg Ile Ser Leu Lys Asp Leu Gly Met Arg Cys Leu  
 35 40 45

20



ES 2 645 980 T3

5	<210> 227 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
	<220> <223> una secuencia de cebador para PCR	
10	<400> 227 tacaggcggc ctaaattgtc	20
15	<210> 228 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
	<220> <223> una secuencia de cebador para PCR	
20	<400> 228 gaacacagcg caagatatca	20
25	<210> 229 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
30	<220> <223> una secuencia de cebador para PCR	
	<400> 229 cgcaagactt gaggaacaag	20
35	<210> 230 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
40	<220> <223> una secuencia de cebador para PCR	
	<400> 230 tgaggtcaac agtggacagg	20
45	<210> 231 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
50	<220> <223> una secuencia de cebador para PCR	
55	<400> 231 cgcttttacg gcaatcatct	20
60	<210> 232 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
	<220> <223> una secuencia de cebador para PCR	
65	<400> 232 tgttcgctgt cctgtatgc	20

ES 2 645 980 T3

	<210> 233	
	<211> 20	
5	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> una secuencia de cebador para PCR	
10	<400> 233	
	cagacgctgc ataggatcag	20
	<210> 234	
15	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> una secuencia de cebador para PCR	
20	<400> 234	
	ttactagcct ctggggtgga	20
	<210> 235	
25	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
30	<223> una secuencia de cebador para PCR	
	<400> 235	
	tctctgctgc tgtgtcact	20
35	<210> 236	
	<211> 19	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
40	<220>	
	<223> una secuencia de cebador para PCR	
	<400> 236	
45	atgcggcctt ttcaacat	19
	<210> 237	
	<211> 20	
	<212> ADN	
50	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> una secuencia de cebador para PCR	
	<400> 237	
55	cgacgtaagg agctgtgagc	20
	<210> 238	
	<211> 18	
60	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> una secuencia de cebador para PCR	
65	<400> 238	
	acctcgatcc tgctgcaa	18

ES 2 645 980 T3

5	<210> 239 <211> 21 <212> ADN <213> Secuencia artificial  <220> <223> una secuencia de cebador para PCR	
10	<400> 239 ggtgtcagg attgtcaga a	21
15	<210> 240 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia artificial  <220> <223> una secuencia de cebador para PCR	
20	<400> 240 ttactcatc cccggtgta	20
25	<210> 241 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia artificial  <220> <223> una secuencia de cebador para PCR	
30	<400> 241 agagcatagc ccggttgta	20
35	<210> 242 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia artificial  <220> <223> una secuencia de cebador para PCR	
40	<400> 242 cccacctga ttgctcagt	20
45	<210> 243 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia artificial  <220> <223> una secuencia de cebador para PCR	
50	<400> 243 agagcatagc ccggttgta	20
55	<210> 244 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia artificial  <220> <223> una secuencia de cebador para PCR	
60	<400> 244 gccacctga ttgctcagt	20

# ES 2 645 980 T3

5	<210> 245 <211> 22 <212> ADN <213> Secuencia artificial  <220> <223> una secuencia de cebador para PCR	
10	<400> 245 aagaacacag agattggtg gg	22
15	<210> 246 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia artificial  <220> <223> una secuencia de cebador para PCR	
20	<400> 246 ccaggaagac acttgaagg	20
25	<210> 247 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia artificial  <220> <223> una secuencia de cebador para PCR	
30	<400> 247 agagcatagc ccggttgta	20
35	<210> 248 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia artificial  <220> <223> una secuencia de cebador para PCR	
40	<400> 248 ccacctcga tttgctcagt	20
45	<210> 249 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia artificial  <220> <223> una secuencia de cebador para PCR	
50	<400> 249 cgcaagactt gaggaacaag	20
55	<210> 250 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia artificial  <220> <223> una secuencia de cebador para PCR	
60	<400> 250 tccctctacg cagaagaacc	20

ES 2 645 980 T3

5	<210> 251 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
	<220> <223> una secuencia de cebador para PCR	
10	<400> 251 agagcatagc cgggtgta	20
15	<210> 252 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
20	<220> <223> una secuencia de cebador para PCR	
	<400> 252 ccacctcga ttgctcagt	20
25	<210> 253 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
30	<220> <223> una secuencia de cebador para PCR	
	<400> 253 gaggcgctgg ttagagaat	20
35	<210> 254 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
40	<220> <223> una secuencia de cebador para PCR	
45	<400> 254 tgtctccgc ttgtctctt	20
50	<210> 255 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
	<220> <223> una secuencia de cebador para PCR	
55	<400> 255 agacgtggag ttctctctga	20
60	<210> 256 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
	<220> <223> una secuencia de cebador para PCR	
65	<400> 256 caaacctcag ttcgcatca	20

ES 2 645 980 T3

5	<210> 257 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
	<220> <223> una secuencia de cebador para PCR	
10	<400> 257 caactttccc acccaaagaa	20
15	<210> 258 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
	<220> <223> una secuencia de cebador para PCR	
20	<400> 258 aagcatgtat cgggtgttcc	20
25	<210> 259 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
	<220> <223> una secuencia de cebador para PCR	
30	<400> 259 cgatacatgc ttcgttttgg	20
35	<210> 260 <211> 18 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
	<220> <223> una secuencia de cebador para PCR	
40	<400> 260 cagcagccct cagcacac	18
45	<210> 261 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
50	<220> <223> una secuencia de cebador para PCR	
55	<400> 261 ggcgtctatc cgcaatacat	20
60	<210> 262 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
	<220> <223> una secuencia de cebador para PCR	
65	<400> 262 gagacaccgc ataccagat	20

ES 2 645 980 T3

<210> 263  
 <211> 406  
 <212> ADN  
 5 <213> *Penicillium coprobium* PF1169  
 <400> 263  
  
 cccagcccaa gacttgagta gactatattt attctctttg atatccatct cagcatcaag 60  
 tttttgacgt tgtattacta tcctcgtttg gaattctcct cccaggtcct gcttcattgc 120  
 ttatagcatt ctaccaaaaa cgtcactgtc atggacgggt ggtcagacat atcatcagcg 180  
 cctgccggat acaaggatgt tgtttggata gcagatcggg ctctgctagc ccaaggattg 240  
 ggatgggtcaa tcaactacct ggccatgata taccaatcgc gcaaagaccg cacatacggc 300  
 atggccattt tgccactatg ttgcaacttt gcgtgggaat tcgtctacac tgatcatctat 360  
 ccttctcaaa atcccttcga gagagctgtc ctcaaacat ggatgg 406  
  
 10  
 <210> 264  
 <211> 20  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial  
 15  
 <220>  
 <223> una secuencia de cebador para PCR  
 <400> 264  
 20 cccagcccaa gacttgagta 20  
  
 <210> 265  
 <211> 20  
 <212> ADN  
 25 <213> Secuencia artificial  
  
 <220>  
 <223> una secuencia de cebador para PCR  
 30  
 <400> 265  
 ccatccatgt tgtgaggaca 20  
  
 <210> 266  
 <211> 39008  
 35 <212> ADN  
 <213> *Penicillium coprobium* PF1169  
 <400> 266

ES 2 645 980 T3

gccagccaat	gtctcgacga	gactctcggg	gtcaagctgc	ttgaggaggc	cattgtgaag	60
atcgaagagc	gtatcaggtc	gcacggcggg	agctgcaccg	tgaagatggc	acccaaggcc	120
gtcaccgagc	aggacgatgc	gatcctgcag	gagcttatgg	agaagcgcga	acgtgagaac	180
accaggtca	gcgagatga	ggactctgaa	agtgatgagg	gtgttcccga	gtaagcgacg	240
ggctacaaat	tcgagtcgag	gggcatacag	cggtcaccag	cgctaaaatt	caaagctggg	300
atcaccgcta	gaggggagtt	ggtgaaagat	ggatagaaaa	aacttgaca	tatcgaaaa	360
aaggctcgat	gggccagtgt	gctgatgggc	aggattacag	tcagaactcg	cccaggtaag	420
tcgcctggac	ttcggggtct	ggatatgaca	tattcacacc	tgtgtatgcg	gtattcccat	480
tgcggtcgaa	atcctcgttc	ccggcatcaa	atacactggg	tccgcacagg	gtgcaagttc	540



ES 2 645 980 T3

tgatgcacat aatgtttgat gcaaccgata cgttcaatgc cagtcatgct tttagatgca 600  
 attatccctg tagaggccat gtagcaatgt atgtagcaat gtatgtagca atgtatatag 660  
 caatgtatgt agcaatgtat gtaagatatc ataacaatcg agctcatgaa atggcgggga 720  
 gagctgaage ttatctaccg ccgccgatca ttggtgccct caaagccatc gagaacttcc 780  
 ctttcggcac ttctcttttt ccaccaactt tcattctacg cgatatggga cattgggcaa 840  
 agatctttac cgcgatcgt ggcaggacc gccatcgggt cgagggtgaa cgctcgtcggc 900  
 gtacgtcatt ttccaaacat gcggaacact actgacaagc cgcagtgcta ccggcctatg 960  
 cggccgatga gtctgacgcc tcggatgctt caaaggaaat tgcaaagggt gctcttcggt 1020  
 tgaaatatca aattgagcag gttgtctcct gtgaagtgga ggagaacgtc ttgaccgacc 1080  
 caaacagccg tatcatcacg gatgatgtgg ttgcgactgc taagcaggcc ggtggagatg 1140  
 aatacaaagc atgcattggt tattgtctcc tggtttctct gcgatggttc aaaatccaat 1200  
 catccgtcga gctttgggat tccgatctcc atgagattcg agctgtggct tgcgaggtca 1260  
 tcgccaaagc catgtaatgc ccctttttca ttccatgttc tcggccattt cctgaoccaa 1320  
 acagtatcga atccgagcag aaccaagaat acgtgctaaa agacatttta ctcaagcgat 1380  
 actcaatctt cagtgaagggt gtggagactg atcccgccaa tgcattgaa cgatcggtag 1440  
 atctccatgc ttaaggatc atcagctgtg ctgcgtacca gaagtgtatc cagtatctct 1500  
 ggagaggttg gatctgccag gaagaaggca acccaactaa ctttgtcga tacagtgaga 1560  
 agtcaaacc ccaattattg gttcatttcc atcctgatcg gatcgggact cctctgtatc 1620  
 agaatgtctg ccaaattttg ttttcttga ttaccttgc gacttatacc gcagttatca 1680  
 ataccgtgaa tcccaccggt gaacctggatg tagctgaagc catactgtat gttatgactc 1740  
 tcgcgttcat ctgogacgag gcggtcaaat tctggaagggt tggatggaat tatctogaat 1800  
 tctggaatgc gttcaactca acgctctact ctatcctggc agtgtctctt gtcttgcgct 1860  
 ttattgcctt ggcacactca tcatctacgc acgatgaaac aaggcaggca tacaatgaac 1920  
 tcagctaaa cttctcggc tttgcgggccc ctatgttctg gatcgggatg atgctatatac 1980  
 ttgactcgtt ccgcttcttc ggtgocatgt tcgtggtcct tcgagtgatg atgaaagaaa 2040  
 gcttgatatt ctttgcctt ctattcgtgg ttatggctgg tttcttcag ggcttctcgt 2100  
 gcatggocca agtggatgct gatataccca tcaccgaaa tattotocag ggaatgatca 2160  
 atagtatcat gcaaagccct gagtttgaca cttttcagga atttgcattt ccctttggta 2220  
 tcatcctcta ttatgtgttc aacttcattg ttatgactgg taagtctgta ttacatttgt 2280  
 ttgggggtgc gctaaacatt tttagttctg ttgaatattc tcattgcctt gtacaacagc 2340  
 gcatatgaag atatctctgg caatgccacg gacgagttca tggccatctt cgcgcagaaa 2400  
 accatgcagt tcgtccgcgc ccagatgaa aatgtcttca tcccacgtac gtgtttactc 2460

ES 2 645 980 T3

aattctgata tagcatacgt atgactaact ttggctctggg taatagcctt caatctcatc 2520  
gagattctct gtttgatagc tccattcgaa tgggtggcttt cgcgggagac ttacgccaaag 2580  
gtgaatgaca ttgtaatggc cgtgatatat tctccgctgc ttgtcgttgc agoctggggt 2640  
gagaccctgc agggcgataa gattcgatgg aatcgccctc atggcgaaga agacgatgac 2700  
tgcgctcagg aatgggagca tgtggccaag gaggtcaatt ttgatcttga cgatacctgg 2760  
aaacagcacg taattgagtc cacgccggat atcaagggtg atagttgtac atatgaactc 2820  
cgagagctga gggagcaggt taaaatggtg acggggatgg tgaaggaatt gactcaggag 2880  
atgghaaaaga aggcggatgg agcaagctag gaagtcctgt tgaattgtac agcaagaata 2940  
ctacactgag catgggacat cgcaaagggtg atttgctact gcagtttcac caatattaca 3000  
ttgcgaaaac tgtatattct cttaatgtct aatagcagca atcagcccag tggcacggag 3060  
gaaagtcacc gtcctgtaag gcaaatactt gtgcttcaaa tgaattttga ctatthttca 3120  
tgcgataact ggcaaagggc agggggagaa aaaatgatca ttattcaacc caagcaaact 3180  
gtccagaaaag tgacatgcc cctttgcaag taaagaagat atgtgacaat ctaacagtct 3240  
caggtagaca ttcgctcttc attaaaatcc atgcgcttgc cgcogtagcc caattcgaag 3300  
cactgggcaa occacatcga gacottaaaa tccgggtgatc atcacacagc aacaggctca 3360  
gcaagaatgg aggcfaatcgt ctccctttga tgatccagct gtgagagctt cgetcagatgg 3420  
tgcttgccaa tacctatccg aggaatgtca tccacaaata caacacctcc atctagggct 3480  
ttatagctgg ccagttggct ttgaatcaga cctgccactt gatcggccgt cgtctccggg 3540  
gacgtatcat tgcggacgac ataagctoga ggaacctcgc tgctgcatc tgggagcatg 3600  
actccgatca ccgctgcgtc cttgatactc gggtccttgc gtaggatccc ttcaatctct 3660  
gogggagcga ccgagtatct aatcaagca cgatatgtta gtctatcatc tgotgcatcg 3720  
gatgtcatat ggagaggaaa gaaagcgaag gatgtgaagg atgaagccta gaggactggg 3780  
taacttgccc tcgaactttg atgagatctt tggtcctgccc gatgacatgg tagtttccgt 3840  
cttccacatg gaacatgtct ccagtcggga accatccttg ctcatctttg gcatcagttc 3900  
gtcctttgta tgctagaagg agtcccggtc cacggacata caactctcca ggggagtctg 3960  
gtgtcccggc gacatcttgc cccgtgtcgg gattgacaaa ggcagctca tatctgggca 4020  
aaagagtccc tacactgcca aattgtggtt gtatcccgta gcgattctgg aaaaccactc 4080  
caacctcaga catgccccac agatttcccg ctatagcgtc ccgtgatagc aggtctctgga 4140  
attgctgcat agagtacccg tctatgggag caccgaaat accgatatag cgcagagaag 4200  
acaagctctc ggctacattc aaggaggacc tattgagaat gtggatcatg gcaggaacca 4260  
tgtacgtttc cgtgatgtgg tgctggcggg tgccgtcgag caaagcgggtg atttcgaagc 4320

ES 2 645 980 T3

gcgggataat gtacagagggc tggccgtacc gaatggggaa gatggtgcc cagaagtgcg 4380  
caaaagaatg gtacagtggc agtgccatca aacgaacgac ggggtatggc acttcatagt 4440  
agacgctcag atggtgggaa atgatcgtgt ggtgggttcg aattgcggct ttggggagac 4500  
cgctggtgcc actggttagg aacatagccg ccggcgtgat cttgctctcc tcgctatctt 4560  
cgaaacgaag ccaatccaac tcgccatact ggagcagact ctccaggcgg ataggttggt 4620  
ccactgtctg ggtgtcgaga tcctccgtct gctccgcctg gccatgtgca aattggacta 4680  
cactttogat agacttctca tccatcagaa ggacttgggt tgaggacatt cottgattat 4740  
tgcaaaacttc caggactctg gtcagcgcac toggagcagt aataatcaac cgaggctcgg 4800  
cgacacgaag cagatgagcc acttcatggg ggcgactagc gacatcaaac cccatataca 4860  
ctccgcccgc accaacgatg gcaaagaaaa gagcagagtg tagaacctag gctgatgta 4920  
gcagcatatc attggtatgg ggtagtgtga ttacactggt ctccagttgc acgagtacac 4980  
aatcgctcgc ttccacaccc cgggctttga ggcccgcaat gagtgcgc accagccgtc 5040  
ggaattggat ggcattgaaa gcacgcgaag ggttgcgggc atcaatatag atgggcttag 5100  
attggtcaaa ggcaggacca ctaaaagcaa agctgactag gtctgtctcg tgctccatat 5160  
cgatgcttat attgtacagt tctcgtgtgc tattgacatg cagaacttga tgcaggattt 5220  
gtgctcactt taagtagtag tacatggaat gtcagacct cccatatcac tttgatcgac 5280  
actgcacggg acaagtatca tgcagaagac tattgagaag aatgccacgc caccaattcg 5340  
tattatacta atctagccta agccaataca tgtaaagagt actatntag acccacactg 5400  
tcattgcaga gctttgaagc agctgcatgc gctaattcac ccacagatac gccactaaga 5460  
atcaaaaatta cccgatgtc gacgctcagc totttogtaa accattgact cagoccaatg 5520  
gcgataagcg agtcaatccc gagctcagga atcagcgtgt cagcagagag cgggtgcaccc 5580  
tcggccaagt tcaagctggc ccgaattttc tccattagtg gtctcacgac tgcttcggct 5640  
tttcttcca agcttgctgc tgcagtgaca agatctttgg tcgaccgggt ctcaatcaat 5700  
gcaagtattt gatcttgaga cggcgtggcc gtataggagt agaatggcca taacttcggt 5760  
atcgggcact cggcatagcc aacttcaaaa ctctggtgtc ggagtcccc gattaactca 5820  
gcgttggaat tggaatctga gcgcccgcag aggattgcct cggcgagtat ctctgcgaca 5880  
tcccgtggg atacagctac cgggccacac caaagaggct gactgggaga aggactagaa 5940  
atgccgtgga tctcggccag atgtactaga cttgctggtc tgccctgggc tcgacgggtg 6000  
cggaccagca gggccatttt ctcgacatc gctgcagtea ttgctggtc cgcattgcct 6060  
aacactcctg caatagatcc gatgagcacc caaagtcca gagttgggt cttgtagagc 6120  
tcacttagct gctgcagccc cttcaagacc ggatgcagat ggttccggag ggaatctatc 6180  
gtgagctggg acaaggaaca gtcaggtaga ggcggaggct gaattagaac tcctccact 6240

ES 2 645 980 T3

accgggggga acgcataggg aatagtttga tgcaaactgg tggcagaaat gccatcgatc 6300  
 aggtttctgg cattgattag cttgtgcatt tgaattcatg ggtacgtaag taacttacat 6360  
 ttogagacc gctatgocg tccocgctg agaaacttct tocaaccacc acgcatctga 6420  
 gtcaagtcta gagccagcaa ggaggatcca ttttgccccg tgtgttgcta gccaaagaca 6480  
 gatagcatgg gctagttcac tgcctagacc tacaagtatg taggtttttt tctctgacag 6540  
 ctgcacctgg gaaccagcag tcggtatctg ggcgagcacc ggagttgtag agtcccaatc 6600  
 taccacggca tcctgggagt caaggattgg gtactcggaa atcctgctga ttggtaacga 6660  
 gtccacagaa tttggtggga gccocctcgc gccggtgtac gccactaagc aggcggttag 6720  
 gaaagccttg gctatgagtg acgaatcatc cgcggtgatc gccocctgctg atgcagaggt 6780  
 aaggtagaaa tcctgcaaat ggattcgtgt cgcggtgtca ggcaagagcg atagcatgcg 6840  
 atcatagaca cctgtccac gacgatgtag aatcgctatg gccgacacat ctgagggag 6900  
 tacctgagac aattgccgcg cagtgctatg ctcggtgcaa agcaacatcg gtctttcttt 6960  
 gtctgggttg cttttgctag tgctgaagat aaccttacca tcccgccggg tcagcatttg 7020  
 gtggaaaaca gactgaagga ccccatcagc ctcggtcact acaagcgtgc ctgattgtgg 7080  
 gacttgctcg accaggtatc ctgccaacag agcagccgct gtggcgcgga gataagactg 7140  
 ctcggtggct tocaacaccg tgtctggcac tgaccacgcc caggagtctg gaacgataac 7200  
 atgagatgca atgtgggacg acagagcgat cattctcttg ttgctcttaa cgtccagccc 7260  
 tatgaccagc cgcagaaata tggcccctgc aaccgcacg gctgctatac tggaatgtcg 7320  
 aactcgcaga tgaagggttg gccataact tgcggttatc gccgatcag ccatcgaaag 7380  
 aaggcggaac ccttcacaag tcttgcggt cgtagcagga aggatttgta caactccctt 7440  
 gtcgaggtcc acgcagtctg tcactttttg ccgcctggct agatggcgca gccagtagc 7500  
 atggtcgtga tattgccgag gaacacggaa catagagccg tcgtattgaa tttcgggctc 7560  
 gatgttggtg agtccgcacg aatgaggatt ttcttgagct gcactagctt gaacaaagtg 7620  
 tccaagagct gtcgccaata tttccgttgt aactccaacc ggatctgtga tatgtagcag 7680  
 ttgtagcaga gaagacgatc gttcagaagc caggaagggtg gaaaggagac ctttcaccag 7740  
 tccggcatca ggggtggtcga ccttctcaca ggtcaccact aacattcgct tactgactgt 7800  
 catcagtctg cacaactcgc tcaagtagc gtttgtcaga tctcgatcat cgacgaggta 7860  
 cagaacagtc aatttagata aatcgcgatc ttcaatgaga tctaggtctg gcgcatgagc 7920  
 aacctgacg aagtcacct gtaccaattc aaaaagctct gaggtaaagac aatctgcctc 7980  
 ctcagcgtca ccgccaagca acagcaggtc tccgcccctc tgtggttccg caggactgtc 8040  
 tggagtgcga cagagaagga gtgaaaagtc occaaggctt tcactctctt gggacgcac 8100

ES 2 645 980 T3

gaacgaatcc aagccataga atccgcogtt agacagtagc tcaaccoagt cctcctcggt 8160  
 agtaattggc tcaccagagc agtagccttt cccggtctct gtgcatotca ttggaggacc 8220  
 gaatagaaga ttcaaataatg tagtgctggg attcgttcgt actagtagga ccaagaatcc 8280  
 accaggcttg agcaagcgac gaacatgagc caccgcgacc tcttgacaga ataccgcggc 8340  
 tgtgatcagc accatategt agaattgctc gcggcagccc tgctcgacag gatcctcatt 8400  
 gatgtccaac gttttgtgcg acacctcgcc aggttgctca aggtcttct caatcgcttg 8460  
 taggccagaa acggagagtc cagcataagt aatgaccga taagtccgac ccatcttctt 8520  
 cagtcacagag tgaacatggc ctccaaattg gccgatctga aggatattca tttgtggaaa 8580  
 gcggaaacac gcctggctga cgacagatac gagctcgtct tctagatcca agacttgcaa 8640  
 gtctctcttc agatattgac tttctcctc gatggccggc caggcctcta tttgaagacc 8700  
 agaatcacgc agaacgcgag gtagccgctg gcctaccgca gcaatggccg tgagaccagg 8760  
 gtcattcaag agtgacgggc tcaactccagc tgtgaagtcc tcaatcttct ggtccaagca 8820  
 ctgggattcc ccgacagggt ctggctcttg gctagcattt gcaatgcatt ggttcatcca 8880  
 tgcaagcaga cgagcaccat cgaaatocaa tccgcttcgc tccaagtccg tcagtcatt 8940  
 gcgagcctgc ttgagataca gtagcgcaag ctctctcgg agagagtgtg gctgtagcat 9000  
 ggtagctggc aacttcogtg atcccttctt cagagtgggc tcaagcggtc cccacgcggc 9060  
 ctgggaaaga acctgcaagt tgtttgggct agttccagat ggctggcata tgagagaaac 9120  
 accttcgagc tggacagcct tttccccatt catggtgaag atgtcaatat caccgcgaat 9180  
 tcgatctcca ttaacgcagg tcagatagct tgctaccgtc aattccttgc cttgccaatc 9240  
 tgaagcacat aacaccggat ttatccaggt actgtcaaca tttctcgata agaatggtcc 9300  
 cgtcagcagc gtctcttcaa gccaccaat tgcagcaatc attgtttgaa caccaaggtc 9360  
 caaatagcc ggggtgaagag ccatgggctc atccgaatca tttgagggaa cgggcacact 9420  
 cccagtggtc agatcacgcc ttttgccgag tcccgtcaag gtagagaatg ggccagtaca 9480  
 gtggtagtca gcgcggcgca ggctgtcata gaattcagtg ctgtccacgg gctccaaggc 9540  
 ctgaggtagc tgtccctgtg ggggtaggag agcacggctc gaatcccctg gatgcatgat 9600  
 catcttggct gttgcacact gaacgagctc tccggataca acagcttcgc agcagaacca 9660  
 agcagtaatg gctccatcat gcgagtgaat actaccacag gtgacaagca cttcagtgcc 9720  
 gatgggatca ttctgaatcg ggagctgagt gtggatggtc aagtccttga cattcaacaa 9780  
 gcgtaggctc tgtgtctgtg ccattatcat acctgcctcc agtgccatcg atatgtatcc 9840  
 tgtctcaggg aagacagatc ccgaatcggc acgacggctg gccaaaccagg gcagctctc 9900  
 tggctgtaga tagtttcgcc aacggaactt ttctgctccg gtctctggac tgagagaacc 9960  
 gagaagtgcg ttaggagatg tagcacgatg gttatggttc gaagacattc gcgactgtgt 10020

ES 2 645 980 T3

ccagtatgtc tgagtatggt cgaaggggta gaatggtagc gattctacca acacaggcca 10080  
 atgatttggg tcaaagagtg agacatagtc tgtgaggcgg acgacatttg ggccgagggtg 10140  
 tgcccaggaa gatcctaggg ccgttgccca tgtatcgagg ccgggctttc ctcgctcagc 10200  
 aagagcaagg taaggaattg ccgagtgggc cgagtgcatt ttggagaggg tctgtaggac 10260  
 aggccctctc agtgteggat ggggcccgat ctcaatgatg agatctggtg gcccagcgtc 10320  
 tcgtgccgcg gcctctaggg cttgggaaaa ctgaacagga cgcagcatat tctcaaccca 10380  
 gtactcccct gtcaattcct gctggtcata cccagtcatg acctcccctg ggtagacact 10440  
 cgagtaccag cgcgaggcag aagctgacag ggcgacagga tacgctttca ttgcgtcacg 10500  
 atatggatct gcacaaggct tcatatgcgg agagtgatat gcggtgtcca ctogaagcat 10560  
 acgcgagtg aggccaggc tcttcagcag ccaactccagc tcccgcaggc actctgcgtc 10620  
 gccggataac gtgacgctgg atggcgagtt ggcggcagca acgcttatac gtccggagta 10680  
 ggcttctaaa gcacagatat tctgcgctg ctgccatgtc aaattcacgg ccatcatccg 10740  
 acctgtcgga tcgctgact tatcaatggt catcccccta aggtacgca tgcggattgc 10800  
 atccgaggcc gtcagcacac ccgcagcata ggctgctaca atctcgccgg aagagtgacc 10860  
 gaccacaatg gtaagctcaa tccctaccgc acggagcatg ttgacttgca tgatttgcaa 10920  
 cgctgtccgt agggggagag aaaggaggcc ctcgtttacg cgcgaggacg atgccggctg 10980  
 tgacaactcg tcgagaagag aaaactgtgg acgaaggtct agtggaagct catccaaagc 11040  
 ttctccaga ttcataatcc attttcgaat tgagggactt gcctcaatca gatcaagtcc 11100  
 catttgtggc cattggactc cttggcccgt gaagatgcc atgacgcgtc tgggccgagt 11160  
 gttggatctg gagacgacag aggtggttt acccgtgacc ctctgactta tttctgtatt 11220  
 gatctggtct ttcaactctt gtattgagtg tgccattagc gtcaaccggt ggcgatgagt 11280  
 ggaacgtcga tcccacaaag agagcgccag accaacgaga ctgactgttg cgtgttcctg 11340  
 gaggaatggt gcgtatgatt ccatcacaca agtgagggtc cgtcagacg cagcagaaaa 11400  
 gacaaagggc agactggagg gtatgttggt ggacggactg agctccgagc gagtgtagct 11460  
 ttctaggacg acatgcacat tggcaccccc gaatccaaag gagttcaccg aggctcgacg 11520  
 aggacagcca tctgggactg caggccacgg gatgcattct gtggggacag aaagcttggc 11580  
 ggcaaaccgt ttaatttttg gattgagatg ctgcatcagg agattaggag caatcatccc 11640  
 gtgttgacgc gagagggatg ccttgatcaa tcccgctagt ccagcagtg cctctgtatg 11700  
 tccaattatt gtcttaattg acccaacata cagccgatcg gtogaatctg gaacggattc 11760  
 gggcccaaag aagcttgagt tgattggggc tgcttctctc ggatctccgg cctgggttcc 11820  
 cgtgccatga gcctcgaagt actggcaccg atcttccggg ttgttttgag gagagagccc 11880

ES 2 645 980 T3

cgcgcgtgca taggttgca ggatcaatga ttgttggtgcc tttggattag gcatcgtgat 11940  
 ccccatagtt cgcocatocg agtttgcccc tgaggcaocgg atcacgcatt cgataggatc 12000  
 tccatcatta atcgcgtcct gcagacgttt tagtacaacc gaagccacac cctcgccacg 12060  
 tccgtagccg tccgccttgc tgtcccacat tctactccgg ccggtagggg acagcatccg 12120  
 tgttttagaa tccgcaatat aggcattggg agacaggatc aggttgcttc ctactgccac 12180  
 tgccatggaa cagtcacgt tctgcagagc ctogactccc agatgaacag ccaagagact 12240  
 cgaagaacat ccggtgtcaa cggccataga aggacottgc cagtcaaagt agtaagagat 12300  
 acgattggcc atgattgacg gtgagtttcc cgtaaccaca tacgcgggga acgcctgagg 12360  
 atccatggcc tggatttgat tgtaatcgtt gogaagtgt cgcagaaca ccccggtcct 12420  
 tgagcgtgc agcgcacca tccgtaacct ggcgcacgc agcgattcgt acacggcttc 12480  
 taggagcaat cgtgttgtg gatccattgc taccgcttca gttggcgaga tattgaagaa 12540  
 ggccgcacaa aaggctttga tgcctcgtc caagaagtat gactctttga cgtttgttgt 12600  
 gccatggtgg tctccatctg gatgataaaa ggcactotata ttgaatctgt cggccggaac 12660  
 tttgcgcgcg atatcccgag ggctttgaag aagctccac agtttcgaag gagaggaagc 12720  
 gccaccggga aagggcatc ctgtaccaat aatagcaaca ggctctgttg ctttcattgt 12780  
 gagattataa gagaggtgta aaacctgaga tcaaaataat ttgcagttgg gtggctgtag 12840  
 ctctactgag agtacgttca tagatataag caatgcagtg ttgccttact tacttccacg 12900  
 atcttgtcag catatctatc gaacgaatag caaaactgga cctatagagc aatttccggc 12960  
 catcgataga tcattggata gctgtcctat ttgggaagta tgatctaaa tttatgcagc 13020  
 cacaaactat acaaagtggc ccatcgccag atttggcgat gagcagcggg gtggaatagt 13080  
 gactttgatg aacatgtcag gtctcgcac tacatgtgca ggtgtccaag gatgctcctt 13140  
 gcgcgaagaa gtggagttag gacattcagc taacctctta tcttttccct tcttttaatg 13200  
 ctactctgt gcataataat agtggcgaat atcgaagcat cgaaatcaa cgacattgag 13260  
 acaacatgga taacatggac aacatgaaca acacacctt aggtttcaac tgggcctggg 13320  
 cagtcacatc ctctttcctg ggtctgctga ctttttccct tgtctcgcca cacctcttc 13380  
 cttcaagatt gacggtgatt aatggtggaa gagcctggga tatctttcgt accaaggcca 13440  
 aaaagcgatt tcgctcgac gcagcaocgc ttataaagaa cggcttcgag gaggtgagta 13500  
 tggaaaaact gcatcattta ggataaagtg ctaaocgttc cttcttactc cagtctcctg 13560  
 atgcctttcg cattatcacg gataacggtc ctttgetggt cttgtcacct caatacgctc 13620  
 gtgaggttcg cagcgatgat agactcagcc ttgaccattt cattgcctcg gtttgtcttg 13680  
 cttcatgtcc aacgtttttc tagttggcgt cgctaagcct ctactgttta ggaatttcac 13740  
 cccaacatcc caggtttcga gccgttcaaa ttgatottgg atccaaagaa cccggtgaac 13800

ES 2 645 980 T3

acgatcctca agtccaatct cacacaagca ctgggtactg acatcgtcct ctccgctctt 13860  
 atgcagccca ttacatagct aacattgttt acctggatag cttatctgac agaggacttg 13920  
 tctgcccagg taacagaggc actatctgca acctgtaccg atgaccctgg taagctataa 13980  
 aacatggttt tccaaagggt ctggtatcaa tactaacttt ctttcttctc ttaatcaaag 14040  
 agtggcacga ggtcagcgtt agtcaaacgg ctctcaaaat tatcgcacaa atggcgtcca 14100  
 aagccttcat tggacaagaa agatgccggg atgccaaagt gcataacatt atcatcacgt 14160  
 acacgcacaa cgtctatgga gcagcacagg cactccactt ttggcccagt ttcctacgac 14220  
 ccatagtggc acagtttttg ccagcatgcc gaactttgca ggctcagatt gctgaagcgc 14280  
 gagagatctt ggagccattg gtagcccaga gacgagccga gagagccacc cgagccgctc 14340  
 aggagaagcc tcatccgtct ggtggggata tcattgactg gctggaacag ttttatgggg 14400  
 accaaccgta tgatcccgtg gcgcacagc tactgctctc atttgctgct atccatggaa 14460  
 cttccaatct cctggcgcaa gcgctcatag atctctgtgg ccaaccggag ctagtacagg 14520  
 atctccggga agaagctgtg tccgtgctgg gtaaagaggg atggaccagg gccgccttgt 14580  
 accaactcaa actaatggac agcgcctga aagaaagcca gcggttggcg ccaaacagat 14640  
 tgtgtgagtg ggcccttctt cttgcccccc aatttgacca ttcaactggc cattagagac 14700  
 taattcaggt gtgcttttac agtatcgatg ggacgcattg cgcaaggcga tatggacctg 14760  
 tctgatggtc tccgtatcca cggggcacg accctcatgg tgtctgcca caacatgtgg 14820  
 gatcctgaaa tctaccctga tccccgaaaa tacgatggct accgattcca taagttgcga 14880  
 caaacatcag ggcaagaggg ccagcaccaa ctcgtatcct cgacgccgga tcacatggga 14940  
 ttcggatacg gaaagcatgc ttgcccggga cggtttttcg ccgcagccca gatcaaagtt 15000  
 gcattgtgca atatcctcct caagtatgat attgaataca ggggtggcaa gtccccaggt 15060  
 gtgtggggtc agggcataca tctgtttccc gatccgacgt ctaggatcca cgtccgtcgt 15120  
 cggaaagagg agattaactt gtgatactat tgtctaacta tgcggatgtg gttgaatgca 15180  
 aggactctct ctctctctct gtctgattga tatttgagtt ttctatggtg atcgagcaag 15240  
 atttttgcaa tgtggagccc atgcatgctc atgaggceta ttgggccgat ctcttcgaga 15300  
 tcgtgatcga gagcaaattt gagaacctca gacctgttt atttgaaagt agcagatgaa 15360  
 caatagaatt gtttttactt ttggaatggt tcacaataa tcctagtcta gatttaagat 15420  
 accaatattg aagtgttatg tttgcatgta tcttcagctg ctccaccgcg gtggagtgat 15480  
 tattagctta ttagegcctt ctcathtaata cgcctccag ttccagcctc tcaaaagtaa 15540  
 tatgctggaa tgatagaggt aattggctaa tggcctcaag gcaaccctgc agatagtgaa 15600  
 gcaaaagcaa taaatattca atattcacac ataatttgac atacggagta ctccgtactc 15660



ES 2 645 980 T3

cgtttaagat cgggcatagt attggatgat gttagaatat atcttgcaa ggtgacatat 15720  
 acaatgtact cagtatgttg tacagtgtca atggctttgt ggagctgaag atgoggtgat 15780  
 ttcttttccct gatgcatcat caagtccgga aaattgatga aatctacga gtacctcgag 15840  
 ggatgaactt cctgacacag atcatgacat acatataaac tattgatcca cttgcattag 15900  
 cgggagtcta gcaagagcaa gtctatgtat tcoctacatg gtcgaggagg taagttcggg 15960  
 ctgaaaaata cgatgcagca taccactacc ttacaactag ctgtttaatc agaaaaagca 16020  
 aatagaaatt agggcacaat ttactcttta ctgocaaacc cccgtcgtaa ccttgctgc 16080  
 tagcattgat tggctgtcag tcgtacaacg aagaaacgac actgtctgtg attatattct 16140  
 attccatcac aaacgtagcc cggagtgcc ttcccagagt ccttgtcttg tacacogtgc 16200  
 ttgtcttagc atttcatta tgatcgagct caaagatgct tcgatggggg ctgtattgct 16260  
 gacatgcgtc cttgtgcttg caggcctata tctcattcga ttgacgttat caagcgacca 16320  
 attggacaag tttcctagca tcaatcctcg gaagccctgg gaaatcgtca atgtcttcgc 16380  
 ccaaagaaga tttcaacagg atggccctag gtatctggaa gctgggtatg caaaggtgtg 16440  
 ttccataagc aactgctcca aaaggcgaat aaggctgaaa gttactacag tccccatct 16500  
 ttagcgtggt cacogacctg gggccaaaat tagtggttcc ggggtcattc atcgaggaat 16560  
 tcaaggatga aaagctgttg gaccattatc ggtcaatgat cgaggtttgt acgacgttag 16620  
 tgattatgaa agagcaagcg cttacttgtg caaggacttc atggcagagg tacctggttt 16680  
 tgagtcgatg ttctgggga atctacacaa taoggtactt cgcgatgtga tttctgtcat 16740  
 cactcgcgaa ctaggtaa atctttcct tttgactgtc cggttatccg ctgagttcta 16800  
 atttataga acaactgcta gcacctctct cggatgaagt atcagcggct ctggtagata 16860  
 cttggacgga ctcaccaggt gggcacaagc acaactccca atagaaatca ggaggaaata 16920  
 aaaactaata tcaatataga ctggcatgag gtagcactgc ttccaagcat gctgggcttg 16980  
 atcgcaaagg tttcatctct cgtcttcgtg ggtgaaccgt tgtgccgcca cccagtctgg 17040  
 ttggagacag tgatcaactt caccctcatt cgacacaacg caatcttagc cctccaccag 17100  
 tgccctgctg tacttggcc cgtccttca tgggttcttc caccatgcca gaaactccga 17160  
 cgagagatca gaactgcacg gacactgatc gactctgctc tggaaaaatc aagaaagaat 17220  
 ccgcagaccg agaaatttcc cagcgttgcc tgggttgatg cttttgcca aggcaacaag 17280  
 tataatgcag ccatggtgca gtaagactg gcaaatgcgt ccatccactc cagcgcgat 17340  
 ctctggtca agattcttat caatctatgc gagcagccag aattgattcg ggacctccgg 17400  
 gacgagatta tctctgttct tggggagaat ggatggcgat cctcgacact gaaccaatta 17460  
 aagctccttg atagtgttct gaaggagagc cagcggttgc atccagtcac aaccggtatg 17520  
 catcgtcggc tgttcaaact gcgtgccag tgcataatgct gaccatttac ttaggagca 17580

ES 2 645 980 T3

ttttcgcgct ttactcggca agatatcaag ttgaccaatg gcaactgagat tccttcagga 17640  
 acaccoatta tggtcactaa tgatgtcgcc ggggatgcc a gtatctatga tgatccgat 17700  
 gtcttcgatg ggtatcggta cttcagaatg cgtgaaggag ccgataaggc ccgggcacca 17760  
 ttcacaacga cgggccaaaa tcacctggg tttgggtacg ggaagtatgc ttgtcctggt 17820  
 cgattccttg ctgctaccga gattaagata gcgctctgcc atatgttgtt gaagtatgaa 17880  
 tggaggctag taaaggacag gccgcatggg atagttacaa ggggttcgc agcattccgt 17940  
 gaccacagag caagcataga agtccgcaga ccgocgggtg cgggagaaga gctcagagta 18000  
 ttgactggaa agaagtgatc tagggaaaat tacgaactca tagtatgagc aaccataccc 18060  
 aaaaacaaga gacttaacca cccatcctc aaggtagact ggggattttg actatgtcga 18120  
 tgtaaactcg tcaacagcct tattaggata tataaattat acgcttctca ggctttaaag 18180  
 catcaccag cacgataatt tctctggatt attgcaaac caagaaattc tctgatccac 18240  
 agctgtatac tccgtactcc gttcatcctc ttacagtcac gcagaggggtg aaaggggtca 18300  
 gtgtgtgacg gtatttogg tctctgcctc gtaatttgac agatccagcg ttaaaccocag 18360  
 cccaagactt gagtagacta tatttattct ctttgatctc catctcagca tcaagttttt 18420  
 gacgttgat tactatctc gtttgaatt ctctccag gtcttgctc attgottata 18480  
 gcattctacc aaaaacgtca ctgtcatgga cgggtggta gacatatcat cagcgcctgc 18540  
 cggatacaag gatgttgtt ggatagcaga tcgggctctg ctagccaag gattgggatg 18600  
 gtcaatcaac tacctggcca tgatatacca atcgcgcaa gaccgcacat acggcatggc 18660  
 cattttgcca ctatgttgca actttgcgtg ggaattcgtc tacactgtca tctatcctc 18720  
 tcaaaatccc ttogagagag ctgtcctcac aacatggatg gtcctgaacc tctacctcat 18780  
 gtacactacc atcaaatog ctccaacga atggcagcac gcccgcctc tccagcgaat 18840  
 tcttccagtg atattcctg tggcaatcgc ggcatttacg gcggggcctc tgccttggc 18900  
 tgcgacagtg ggagtggcca aggcagtcaa ctggagcgc tttctgtgct ttgagctatt 18960  
 gactgccggt gccgtgtgcc agctcatgag tcggggatct agcagagggg cgtcgtatac 19020  
 aatctggtat gttctttttg ccttgtggat cttgcttggg tttattggct aatgtgaatt 19080  
 gtggttggca gggctcaag atttctggc tcgtatatcg gtagtatctt tatgcatggt 19140  
 cgagagacc actggcgcga ggagtgtgac tggatcagct acccttctg gcgctggcat 19200  
 ggcacatgt gcttctcct ggatatttct tatgtggct tactgtggtta cattcgtcgg 19260  
 caggagcgc agggccaatt gaagaaagct atgtgatcga caggaccatg catgatggag 19320  
 gtccgcacta acctcaactg tactttgtac aggtctgagt gctatatgac gatagtcaca 19380  
 aaacagagtt ggaggttatt tgcgcacatt gactaaaaat gggagagctg atggatatat 19440

ES 2 645 980 T3

gcaaggggga tcaggtctcg atctgatcgt gccgatcgac aagaacaatg ctttgtctgg 19500  
gcgggtocaa ttgtctagcc tagaagtcta aatttcaatt ttcttcggac tttttacata 19560  
gtaactactg cctaggactc gggatatgaa gtataatggc gagaaatggc tggctgcagg 19620  
ggacatacag gtgataatth gccctcgatc tggcagctag ttacgtcaat atcttgtag 19680  
taaacaccag ttgtagatct ttgcgtatat atgaaactca aaagcatttg tgtctactcc 19740  
gtaattacct tcccaacccc tccagtgcca ttgaaacat gaaggtcacc attgtcggag 19800  
ggccatcgc ggtctcggc ctcgcccatt gcttggaaca ggccaacatt gactatgtca 19860  
ttctagaaaa gaagaaagaa attgcccccc aggaaggtgc ttccattggt atcatgccta 19920  
atgggtggtg gatcctggaa cagcttgggt tatacgaaca gatcgaggag ctgatcgagc 19980  
ctttggtgag ggcgatgta acttaccctg acggcttcaa ctatacaagt cgataccctg 20040  
cactcataca gcagcgggtgc gtcaatataa gctttctact ttctgatttg aaactaatgc 20100  
gagaggtctt aggtttggct atccacttgc attcttggat cgacagaagt tactgcaaat 20160  
tctggcaact cagccggtcc aatccagccg agtgaaacta gaccacaagg ttgagagcat 20220  
tgaggtctcc ccattggtgg tcacggtgat aacaagcaac ggacacacct atcagggcga 20280  
tcttgtctgc gggctgatg gagtgcatag tcgggtacga gcggagatgt ggcgactggc 20340  
agatgcctcg caggggaacg tatgtgaaa tgagacaaa ggtaacatta ttctactgt 20400  
ttgtctctat cctcgtttt tttttcttg gccaaagtgt ttgacttga gctggaaagc 20460  
taatatttg atttatagca tttacgatca actatgcctg catctttgga atttctcac 20520  
acgtcgatca attggacct ggcgagcaaa taacctgta caatgatggg tggagtatcc 20580  
ttagtgtgat cggacagaat ggcaggatct actggttctt ctttatcaag ctggaaaag 20640  
aattcgttta tgatggatca cacaaaacc agctccactt tagcctgaa gaccccag 20700  
ctcattgca gaggtcggc caggagctc tctgaaaga tgtgacatt ggtcaggtct 20760  
gggctcgatg tgaggtctt caaatgacac ccttgaaga aggggtgctt ggcaaatggc 20820  
actggagaaa cattatctgc atcggagaca gcatgcataa ggtcagcagc tcattatcac 20880  
tcctggctta ctgacttttg taattaattg acattctcat gcagttcgca ccgcatattg 20940  
gacaggtgc taattgcgt atcgaggatg cagctcagct cagcaatagt ttgcacactt 21000  
ggctgagcgg atctgaaag gagcatcaac taaaaaccga tgatttgaca gagattctgg 21060  
ctcaatttgc acaactcgc ctccagaggc taggtccgac ggccatggc gctcgatctg 21120  
ctatgcgtct gcctgcggg gaagggctca aaaactggat actgggacgc tacttcttgc 21180  
cctacgctgg tgacaagccg gccgactggg cctcccagg aatcgcaggt gggaatactt 21240  
tgacttctg agagcctccc acgcccgtg gtcctggctg gattcagttc agccagtcgg 21300  
gtaaaaggac ttcgtttccc atggcagtg caggtctgtg cctagtgagc attgtggccc 21360

ES 2 645 980 T3

gaatcatgta tttgaaatta gttgcataga gaggcccacc atatctggag tacttcatac 21420  
 agagtgtttt atgggacaat ataaacttta gggcaattta gcgctttgat atagatcatc 21480  
 tgcatactag taaggcaacc ctgaaggtga tgcacacgat ctgcaaaaat caatatcgtg 21540  
 cttcgttacg gagtattggt ttctacatgt catagtgcgc gctgccccag tggggctatg 21600  
 cagaaagtga tttcgatgta ttgctactta cagtgatgtg gtccagcatg tcagccattg 21660  
 ctctagtgcg tgcgtgtact gaccacatcg cggccattgc catttatcta gggctctgtc 21720  
 gcctcaaaag cttgtggtca caaatcgttt gatccttcga gatcatactg aatTTTTgtt 21780  
 caatctgtca tcatggctgg ctctcagtct acggcgcagt tggctcgcct tctcattgat 21840  
 atctcccgat ttgacaaata caactgttta tttgctatat tccctggagg tacggagtag 21900  
 tgcagaccac ttcaacatta taccaccgcg ctcaacaatt catatagtct ggtctatctt 21960  
 cettgcagca gcctcacgac acgctgatgg cgacccccgc cctctggact ttgtattggg 22020  
 ccgcgagga ctggccttca tgtacacgta tatgctgagc ggcgcaggaa tggataggaa 22080  
 cgactggatc gaccgcgata tcgatgcca ggtggcccgt accaagaatc ggcccctcgc 22140  
 ctccggctcg ctttccacca gagctgcctt catttggatg cttgtccagt acgcagcctc 22200  
 ggtctggctg atggaccgca tggtgagcgg gcaggatgtg tacgtctttt ttctctctcg 22260  
 taocccaaac aattattctg ttgattgaaa actgacccta atcattctcc agatggacat 22320  
 acatgcttcc tctcacaacc gggattatct tgtatccctt cggcaagcga ccgacaagtc 22380  
 gcaagctggg cgtctatccg caatacatcc tcggtgcaag cagcgcctt actatctctc 22440  
 cagcctgggc ctccgtctac acaggccgta tatctttgaa ggatctgggt atgcggtgtc 22500  
 tcccgctttg tctcttctcg tttctgtgga ccatctactt caacaccgcc tacagctatc 22560  
 aggatattaa ggatgactgt aagctgaatg tgaattcgtc gtacgtcctc gcggggagcc 22620  
 atgtgcgtgg aatgcttctg ttacaggcta ttgctgtggt gctggtgatc cctggatte 22680  
 tctacaccag cgcctccact tggctctggg tctcatggct gggggtatgg acggcatctc 22740  
 tcggcgagca gctttatctc tttgatgtga aggatccgag tagcggtgga aaggttcate 22800  
 ggcggaattt cgcactgggg atttggaatg tgctggcctg ctttgttgag ctgctatatg 22860  
 cttcaggctc tctgtgaatg atgttaatac gatgtggtcc ggatgagact tggggagtag 22920  
 agtctgagag gcttaaaatg ggtaaatggt gcgatgttg cacagtgtga actattcata 22980  
 aatctttgct acgaagttgg gcttcacctt tcaattgaga agttgttact ggaatTTTTc 23040  
 gacactcaaa attcgaagag acttgatta ttagagggat atagcctatg tcttccaatt 23100  
 ggtgtagaat cccaactacg agaccgctc agaacgttg agcacaagga tagaaagttc 23160  
 acctattcga aattctctac tgcgtacat atgctatgta catgttactc ctttgcttgc 23220

ES 2 645 980 T3

gcacctatag cccagcaaaa caagggatcc tttgotaaca ggagctgata atcaoggttc 23280  
 agagtcagat gcaaatocca cggctocgta ctogocacat catcctgacc ctttggaagg 23340  
 ataaagcaca tccccctaa gacaggcaaa tgtagttgga accctogagg ttgcgctcca 23400  
 aggctctccc caaagtccag tccgaagatt tcaaaattcc taaagctgct cagagggata 23460  
 ggaactcccc gaaatccgat atccgcccag tcaggctgcg agtggagatg ggatagagcg 23520  
 tcttgaatat attctgcgtc aaccgcaaaa agactctggc gtatacgagc tgcaatttgt 23580  
 gtgagatcct ccagacactc ctggcgcaat tccaocgaag gatctgtgcc atcaactag 23640  
 gcctcgtttc tcccagcttg aattggcgta tatgtcaata gcaccatgtt tcccagatag 23700  
 tcatcaaagg ctggagtttt gaaattcca ogcatatcca ccgcgattga cagttcgta 23760  
 gatttaccag ccaattgtcc cgcttgccga agtatcatgg ccaaagggc gctcacgatg 23820  
 tcgttactgg acaggaacct tggactcggc ctaccatcag cctggaaaga cgtttgcct 23880  
 ttgatcaacg tattgcaagc ctcttcaaaa tactcgatct taggaccggg gatthtcagt 23940  
 cgccaggtga caagctcggg ggctctcgcc oggaocgaag ccgaccaatt ctttgcaagt 24000  
 agtgcctgcc agtctccgag gccacagtag tgottgctaa aatccatcct ggaaagaccg 24060  
 gagctgcttt ctgggacaag acgctcaatc tcogatogta actgcccgatc tggcgacaca 24120  
 cttgcagaag acatcgccgt cgggtctctg cagcaatcgg ctagaaggcc caagactcgc 24180  
 gcagcgcctg caccatccat tgcggaatga tgaaocgtca tggcgagaat gatcccatcg 24240  
 cgcctgacat ttgcttgaat tcgtaggatc ggcttctcgt gcaacgaaat atccatgtcg 24300  
 ataggcaatg gcgccagccg acttatgatt tcctgctcct cagtgcocgt taggaggcat 24360  
 tttgattgga tttccttgaat tgactcggcc tggtagtgcc gtatccggag tatagggaa 24420  
 tggacaagcg actctgaggc ttctggttcg atttgccagg tgtacttctg ttggctggac 24480  
 tctgtccgcc gagtcacgtc ccctgcgagg aaggggtgta ccttcaatag cagctcgatg 24540  
 ccattctcga gaacaccaat gctcttctca ggttgcgtgg tctggaaaaa cagcagaaag 24600  
 gtgacgttca tccgagggg attgtggtcg agagaagata aagggtaac agagcggtcg 24660  
 ccagttcttc gggcatcgca cattccatct tccatagac cgtggagtct cacaggtccc 24720  
 tctttgacct gatctctttg actgactggg agacatactt cctgggtgct catgatttct 24780  
 ggggtgttato ctattgagtt gagttgtgtc ttgatctttt tttttattht ttttggattt 24840  
 ctgaccttgt ttcgcttata ttggactttg cttttctttg tatattgtat tgcattaccg 24900  
 tacaacaaag catgggattc tctgtgttct gcatgattgt ggagcgtatt ttcctcgatt 24960  
 tggatataca tcaggtcgat ccctggcgga tccggatct gatgcatgta tacaggtcat 25020  
 atatctgctt tcctcggat ttttgagctg aatatcacta tatatgcttt ggagacgatc 25080  
 aatcgcaaga gagggtagt gattaaatca gttagtctca tccatagtgg gcattagagc 25140

ES 2 645 980 T3

caataaaaga tggtttccac cttgagatgt gatcgccaca agaagatfff gtaaatagta 25200  
tgtatffffcc aggcctgat ttctatctgc atatffgtca gcttgateta cggagtacat 25260  
cttactgctt ttagatactg acagcagcaa aactccgctg tgaaggacga gctttgacac 25320  
aaggtcaggc acttctctag tacacaaatc ctaatcatcc gacgacatac tactccgtat 25380  
gctgtacata gagatccatg tccaattctt gagtctgccc ctctttgatc cacagtccag 25440  
ctcagccagg cgcaatctgc atgcattggc atggaageta ggagctgaca ttggctggaa 25500  
ctacgccatc tggggcacia tgcaagctag gcaactgacc atgtactggg tcagttttga 25560  
ttgagtatgc tatacggaag aaagcgacta gtactccgta ggtttgtgta ctacctgcaa 25620  
gtggaagag atacctagat aggtgacatt agtgtccgaa ccaatgacca atggccctta 25680  
tgcacccata tcccttacet ctttcagaaa gagaaaagcc acaagtatat catgtactcc 25740  
gtactccgta caacggaatt acttgatctc tatattacct tcttctgaa gaccgtttct 25800  
cgctattgtc agttacacac acaatggatt cctattgac gagcccgtta tggctcaaaa 25860  
ttgcacatga gctagcactt tacctctctt ttattgtgcc aaccgccttt ctcatcataa 25920  
caactcaaaa atcatccatt attcgatggg cctggacacc atgtctgctt tatatcctgt 25980  
accaattctc tcttcgggta cctctctgt cgacaagtca attcttgaag ggcgttgag 26040  
cgggtcaagc aaccgtggct gctttgcaat gcttaatct tcttctgatc acgaagctgg 26100  
accaaacgga tctgctacgg gcaaatctat acagtccgtc tgcaggactg ctttctcgcc 26160  
ttgctcaatc ctgcgcattg ctggtcaact tccgcggaat cggcacaatc tgggaggtta 26220  
gaaacattcc ccagcacgca gcgtttgtcc aacaaaagg caaggatcaa tcaatgagcc 26280  
ggaagcgggt tgtcttgccg gaaattgcaa tcattgtatg gcagtacctg ctcttgatt 26340  
tcatttaoga gtcaaccaag ggcacgtcag ccgaggattt gatgcgtctc tttggccctg 26400  
gtatggaaat caagtatctc gatgcaactg togaacaatg gatggggcgc ctctccgtgg 26460  
gaatattctc ttggcttgta ccttccgag tctgtcttaa taccctcc cgctgtact 26520  
ttctcatctt ggtagtattg ggcatttctt cgcctgagtc ttgtcgaccg gcttcggca 26580  
gagtgcggga tgtatgcacc atccgtggag tctgggggta agtgaactat tccgactgct 26640  
ttcattcatt cactaacgcc accacagcaa gttctggcat caatccttc gttggccact 26700  
cacctctgtc ggaaactata togcaagaga cgtcctcgga cttgctcacc cctctctttt 26760  
ggaacgctac accaatatct tctttacctt tttcaatcc ggcgtattgc acctgtctg 26820  
tgatgctatt ctccggctcc cgcctctgc gtccggcgc atgcagttct tctgctcgtt 26880  
tccgcttgct attatgattg aggatgggt tcaagaaatc tggcggagag cgacgggcca 26940  
aaccaaggac agtgatcgtg cagtaccgtt ctggcagagg ctctgggat atctttgggt 27000

ES 2 645 980 T3

ggctgtctgg atgtgtgtca catctccgtt ctacttgtac ccagctgcgc ggcaacatgc 27060  
 ggagaagaac tggatagtgc cattcagtat agtggaaгаа attggccttg gaactgcgca 27120  
 aaagattttg ctgggttatg gcttgtttgt gtactgggog gttgggtgggg agatttaaат 27180  
 tcatgtgtcg ggattgttca tctgtgtcaa cactgttttag attgtgatat atattttcac 27240  
 cgaacacccc agaaacaaaa gatttaagcc ccaattaact accttgaagg gctcatgaga 27300  
 tttgatcaat gtagcaaccg tcagtatcct aggtcgtgat tccccagcc agagcgagat 27360  
 aattttccag acatcatctt atctacatgc aaccaaaaaac tccttggcat atattaacag 27420  
 agcaaaacta gaggagcaaa aaagaaatct caggtttggт ttttaggaat agccgaacgc 27480  
 gggggtcгаа cccgcagcct taagattaag agtcttacgc tctaccgatt gagctagccc 27540  
 ggccgggctg ttgaagagag ttgccatata gcgctacata atcctaaagc ggtcagggcc 27600  
 tggggggcga acacgctgac ataatgctag cgcgtcgagc ggсgaatcct ctggaaccaa 27660  
 aattgttagg tggaaгgtgg ctctcatctac gaatctgggt gtttctcга ttggatctta 27720  
 tcattgcttc cctgattcgt atgagtcttt aattttctgg ttgcttgact ctgaccgcgg 27780  
 tcactagatt gccaccatg tgcgttacta gaaccttcc ccgattcttt gctgcagcta 27840  
 aactataca gggcaaagct cgtggacgac catcagatcc atactgcctc gttgcataac 27900  
 ccgattcctt ggcaattgca tacatacgtc tggcctttcc tgatcatctg gcccggtgttc 27960  
 tttgcctttt acctctctcc cgagcgctat gatacctaca ttcagggaca ggagtggacc 28020  
 tttgtgtttg cggggctctat catcacagtc cagtcgctct tctggctgat gaccaagtgg 28080  
 aacatcgata ttaacacct attcacaact actcgatcca aatccatcга cactgcocgg 28140  
 ctatcaaag tggttccgat caccaatgcc ggctctgcog агatctgtaa cctgattaga 28200  
 gagcacattg gcccгагаа gacccttctg ttctcttcc agaagcgccg ctctctcttt 28260  
 taccocgaga ctctctcctt cgcaccctt tcttaocccc tcгаocccга gccгаagccg 28320  
 gccctcaaga ctttccagca gagcgagggc ttcacgtcга aggcocgagat tgagcgcgtc 28380  
 caaaaccact atggtgaaa taccttcgat attcccgttc ccggtttcat tgagctcttc 28440  
 caggagcatg ccgtcgcgcc gttcttcgtc ttocagatct tctgtgttgг attgtggatg 28500  
 ttggatgaat actggtacta ctctctcttc acctcttca tgctcgtgat gtttgagagt 28560  
 accgttgtgt ggcagcгca gaggacattg агcgagtтcc gtgggatgag catcaagcct 28620  
 tacgatgtct gggтataccg tгаacggaaa tggcaggaga tcaccagtга таagcttctt 28680  
 cccggtgatc tcatgtcggт gaaccgcacc aaggaggaca gcggtgttgc ttgtgatatt 28740  
 cttctggttg aaggcagtgt cattgtcaac gaggtatgc tttctggcга gagcaccct 28800  
 cttctgaaag actctatcca gctccgtcct ggcgatgact tgattgagcc агatggattg 28860  
 gataagctct cgtttgtgca tggaggtacc aaagtctcc агgttactca ccctaатctg 28920

ES 2 645 980 T3

actggcgaog cgggcttgaa gaacttgcc agcaacgtta ccatgcctcc agacaatggt 28980  
 gccttggggtg tggttgtgaa gaccggtttc gaaaccagcc agggtagcct cgtccgtact 29040  
 atgatctact cgactgaacg tgtctctgcc aacaatgttg aagctctgct gttcattctc 29100  
 ttccttttga ttttcgccat tgccgcttcg tggtagctgt ggcaagaagg tgtgattcgg 29160  
 gatcgcaaac gctccaagct tctgctcgac tgcgtcotta ttatcaccag tgttgttcct 29220  
 cccgaattgc ctatggaact cagcttgcc gtcaacacta gtcttgctgc tctgagcaag 29280  
 tatgccattt tctgcaactga gccattccgt atcccccttg ctggtcgtgt tgatatacgt 29340  
 tgcttcgata agactggtag cctgaccgga gaggatcttg tcgttgatgg tattgctgga 29400  
 ctcactttgg gtgaggctgg ttcaaagtc gaagctgatg gtgctcacac cgagttggcc 29460  
 aattcttctg ctgctggacc cgacaccact ctcgttctcg ccagtgctca tgccttggtg 29520  
 aaattggatg aggggtgaagt cgtcgggtgac cccatggaga aggtacttt ggaatggctt 29580  
 ggctggactc tgggcaagaa cgacacttg tctccaag gcaacgctcc cgttgttct 29640  
 ggtcgcagcg ttgagtctgt tcaaatcaag agaagattcc agttctctc ggccctgaag 29700  
 cgtcagagca ctatcgcgac cattacgacc aatgaccgca atgcttccaa gaagaccaag 29760  
 tctacttttg tgggtgtcaa gggtgcccc gagaccatca aactatgct ggtcaacaca 29820  
 cctcccaact acgaggagac ctacaagcac ttcaccgta acggtgctcg tgtgcttct 29880  
 cttgcttaca agtacctttc ttcggagacc gagctttccc agagccgtgt gaacaattat 29940  
 gtcocggaag agatcgaatc cgaactgatt tttgccggtt tccttgctc gcagtgcccg 30000  
 ctgaaggacg atgcatcaa gtctgtccaa atgttaaatg aaagcagtca ccgtgttgte 30060  
 atgatcaccg gtgataacco attgactgct gtccacgtcg cacgcaaggt tgaaattggt 30120  
 gaccgtgagg ttctcattct tgatgcccc gaacatgaca actctggaac caagattgtc 30180  
 tggcgtacca ttgacgataa gctcaacctt gaagtcgacc cactaagcc tcttgatcct 30240  
 gaaatcttga agactaagga tatttgatc actggatatg ccttgcaaaa gttcaagggc 30300  
 cagaaggctc tccctgatct gctccgtcac acctgggttt acgctcgtgt ctctcccaag 30360  
 cagaaggaag agattctcct tggctttaa gatgctggat acaccactct gatgtgagg 30420  
 gatggaacca acgatgttgg tgctctgaag caggcccacg tcggtgtcgc gcttctgaac 30480  
 ggctcgcaag aggatctcac caagatcgt gaacactacc ggaacactaa gatgaaggag 30540  
 ctgtacgaga agcaggtcag catgatgcaa agatttaacc agcccgcccc tccagtacct 30600  
 gttctgatcg ctacactgta tcccccggc cctaccaacc cactacga gaaagcgatg 30660  
 gagagagagt cgcagcgcaa ggggtgctgcg atcaccgctc ccggcagcac tcccgaagct 30720  
 attccgacta tcacatcccc tggcgcacag gcctgcagc aatcgaactt gaacccccag 30780



ES 2 645 980 T3

cagcagaaaa agcagcaggc ccaggcagct gcagctggcc ttgcagacaa gctcacatcg 30840  
 totatgatgg aacaggagct ggatgacagc gagcccccca ctatcaagct gggatgatgca 30900  
 tccgtogctg ctcccttcac tagcaagttg gccaacgtta ttgctatccc gaatattatc 30960  
 cgtcaaggtc gttgcaccct ggtcgcgact attcagatgt ataaaatcct cgctttgaac 31020  
 tgcttgatca gtgcctacag tcttagtgtc atctacctgg atggtatcaa gtttggtgat 31080  
 ggacaggtea ctatcagcgg tatgctgatg agtgtctgct tcctttcaat ttcccgcgcc 31140  
 aaggtatgtc gtatttccca tgtcgaccaa atgatttgct aatatgttac tgtgtgaagt 31200  
 ctgtcgaggg tctgtccaag gaacgcccgc aaccaatat tttcaacgtc tacatcattg 31260  
 gatctgttct tggacagttt gccatocaca ttgcgactct gatctacctt tccaactatg 31320  
 tctataagca cgagccgtac gtgatgaaaa ctccccttt catttgtcct acttcatagc 31380  
 taacataatc aacaggagag attctgatat tgatctcgag ggcgagtttg agccttcctc 31440  
 tctgaacagt gccatctacc tcctccagct gattcagcaa atctccacct tctogattaa 31500  
 ctaccaaggc cgtcccttcc gtgagtcaat ccgcgagaac aaggcatgt actggggcct 31560  
 cattgocgcy tccggtgtcg cattctcctg ogccactgaa ttcattcccg agotgaatga 31620  
 gaagttgogc ctcgctcccct tcaccaacga atttaaggtg acattgactg tgctgatgat 31680  
 cttcgactac ggtggctggt ggttgattga gaacgtcctc aagcacctgt tcagtgactt 31740  
 ccgtcccacg gacattgcca ttcgtcgccc tgaccagctc aagcgggagg cggaacggaa 31800  
 gttgcaagag caagtgcagc ctgaggccca gaaggagctg caaaggaagg totagaggtt 31860  
 ggtggtttga agatttgtat ctgtaaacad agagaggagg ttggtgaatt ttagaaatgt 31920  
 tcaagtggty tgtgacattt aatacattta tttttggctt ttattgaagc attcttggaa 31980  
 actatatgta gaaacaaatt cgtatagttg aatggctcct actctgtact gtccaatcgt 32040  
 cgtgaggcca ggtattgcct tggtagagaa cagtgtagac tcaaagtggc cgatcgtccg 32100  
 atcagcttgt tacgaggtta gggctcgaaa tgatcggccc accataactt cttgtagctc 32160  
 cttgtttgag aggatgcagt ctaccctgta tgtagaccta attatccagg atggtcgaga 32220  
 atacttctca atacacaggg ttagacccca gatatatgat atgtcacctc agagaggggc 32280  
 aaagactggg taattccaaa aaatgtgatt ttgcagaggg tcaaagctat atcggatact 32340  
 gcttcttttc tctgcctcat agtgaaggaa aactatatt ctctcatggtg ggcaaagagg 32400  
 taaaagtgta cgtgccccaa ttcggtagaa ggataggccc tgtttgaaaa ttccacattt 32460  
 tgaccgatat atctatagaa acatatgaag tagccgcttg gccttctcc atttgaagct 32520  
 tcgagctgac gtggacttca aatgcaggat gctttgttcc tttgtactgc catgcaatat 32580  
 aatggtgoc tgaactcgag attataatgc gaaaacctcg tagagccgat cgcagcccga 32640  
 gccaacattt ttctataata cataggtaaa cgatctgtga attcagaaag ctcccacatt 32700

ES 2 645 980 T3

gtattataag catgaatcat tcaacgcgag acttcaagct tcatgaaatc cttcaggaac 32760  
 ccaacagttg aaagaccacc aattccctag atcccactga tttcgattac gacattccgg 32820  
 attgtagtag ggcatatggc gatgccgggt ttgattgcaa agaatatatt ccatacatt 32880  
 gcagtaccca cctttgacaa tccaggattc aggtgcgtcg acgccgccgt gattacaact 32940  
 agtgctggag gcgccgttgt catagaacca tttgcaggag ttaccgtcaa ttgattcggg 33000  
 gggtagactt cggctctggtc gcaggcattt gaggtccttc gtccagcca cattatgtcc 33060  
 tttcatttgg atgtagttgc ccttgcagtt cttcttgggtg tacatttcca ctgtccatgg 33120  
 atggacatat ggcgcacatgc tggttgtggg gcttggtttc gtgttggatg ttttggttga 33180  
 cttgaccgat gtagttttgc tagtgggtggg ggccttgggtg gttgtgggtgc ttgacgcagc 33240  
 actggccgat atcgttttat tggatgggga caaggcaagt ctctgaatag tcataaattt 33300  
 tgcaaaagca ttaaccgcat tagtaggcat ggcagtcttt tttgaggtgg tcgctccaat 33360  
 ggtgcggttg gtagaagtac agaattccga agtgcttcca caataacat acgaagagca 33420  
 ctatgaattt attagatggt gaagagcagg atttagagcc tcttgactca cacattcatt 33480  
 agctgcacat ggattcaaag aaccagatc agaccagttg ctagggcgct ttgtcccagg 33540  
 caccggggg ccacaaacag cattggaaag cgtagctggc atcatgggtt ctccagaact 33600  
 gaggcataata acagcacctt gcactaaatg gtcacatcca agccattccc aggtttgagc 33660  
 attgtaggtc tcgatatcag ccaaggcgag agagtgttct tgagcaatcg tgggtcaggt 33720  
 ttcgcccggc tggacaacat atttgtgaca aagaccatca ctacctgctt gaggtgcacc 33780  
 tgatattgct gtcggactgg ccaaaaggac gcctatgaga gtcacgaagt tgcttggctg 33840  
 gaagcaccac atcatattga ctgatggaga gtagttgctt tgcttgtctt tattttgcaa 33900  
 ggcaggtttc atctttatct gttcaaagag gaaaacatgt gccaaactgc caaggataga 33960  
 tgcacgcatg aatatgacat tgccggggag gggcaaatgt ttgtgaaaga actaggatac 34020  
 tgtgccaggg ccattagcat agtattgaag caaattatag aatggcactg catcaaaatg 34080  
 tggaatctc gaatttttct tttgtcttct aacgcctagt gcatgtcttt ccaggttgtc 34140  
 cttgaaggct ttgtctggtc tcccagaaat ggaaggactc aagggtatgt atacagcttc 34200  
 taaaacgtaa atgattcacc cgagaaagga attcataatc cgaggaagggt cagacacata 34260  
 aggctgtctc gaaaccctt gaatgccca ggaagaaagg aaattcctac ggctgggtca 34320  
 gactagcaag aaaacgtcac ttgacttctg agatccactc agatagcaga agaactgtt 34380  
 tgggtgattt cgttctttgt aaatgcatag gaccagatga ttcgaggaat cttcttgtta 34440  
 gcacccttaa tccaaatctt ctgtagacca agcactcggc tattgatact gtttcgagag 34500  
 tctgtaagat atgacattac tctgatacag atacgtggaa tggaaacatt gcgggctttc 34560

ES 2 645 980 T3

gaatgacatt gggttgacta acgaaggccc cttcacgcag tgacgaggcc ccaaagttca 34620  
 aggccaacgc gcaaagcggg accaacatcg aactccocat tctcggggag ctgagggccc 34680  
 gcottgattt tgacatcttc ccatttgtca aagtcattat tgaacgcctg cgtcatttcc 34740  
 gaagcattca gaatgcgggc caaccggaag tgacaatcta ggagatcagc acttggcaga 34800  
 cttogtacat tgtctgcgtc cttgttgctg aaaaccacct ctatcgaaa aaagacctg 34860  
 taatttgaag aaattccttc gaacgtgtga actttgtatt tattgtccac atcctttgaa 34920  
 atttoggtta gcaagtaat aaagtaaaat cattccacaa atgggagcgc actcaactgtg 34980  
 ggttcaaagg caagacggaa cgcgcgaag tgttcatgta ccagctagt aagggtgaga 35040  
 ccgttgata agctgttgat ctcttggtgc ctgaaattca tttcccgat cctgggaaaa 35100  
 cagcgcaga ggacctcca agctcgtgac gcatttggta tgagatcgtt cttgagcccg 35160  
 tgagtcattg atcttaatga ggatccgaga acttactcgc cggggatccc agactgcata 35220  
 tgacaagga attatgtgtg cgctttctgt attcccagat ttttcaatat cctctgattt 35280  
 gcctagactg toccaccgat cgagatccat gtcaccagtg acaacacagc agtaaocgto 35340  
 gcgttttagt aaoccttct tgaactccc tgtccgggac ataggctggt ccaaagtgga 35400  
 atttttcttc gcatgggaat octgocgttc ggttgacgag atagttactg atgggggctt 35460  
 agaccgagaa cgcactattt cgagtgaacg tataagtcag ggctttgtac tttttgtta 35520  
 acttactacg ggttcttaga ccagtgtaca ggttgcgaaa gtattgataa attccatcat 35580  
 cgtcttcag gctgatgata tccttcgcaa tggagctttt gccgcgatct gggaggaaat 35640  
 tcaaaaaagc ttgtaatgat ttttgcagga tgtcttcgcg ttctccacgg ctcttgggtt 35700  
 tgtaactttc tattcttaag cgtgoggttt caatatcctg cttttgttgc gtttcogatg 35760  
 cttcagtaga ttgtgaaaac agcgattgtg cgcggggata ggcacgtgct ggaccagaaa 35820  
 cttogetctc ttgggtttgc tgtttacgtt tttgagaccg ggtggtgggt cgatctgatt 35880  
 caggcaattc agaacggcgc cttttaagat tagttttgga tggtggcgac gaggaagttg 35940  
 gagggatggt ttggttcggg gcacccgctt gtagtgaagg gggcggtcgc tttgctgggt 36000  
 tctttttctt ccccatgatg tctgctagta gtagtatatt tcttgcttc cttttocaat 36060  
 actgagatgg tagtttcagt ggatgaaaat gagaacaatg ggataattca gtggatggaa 36120  
 atgagaacaa tgtgatgatg ggggagaaaa gtgatgtggg ggtgtcgggg gatagotccg 36180  
 agatattcct ccggcagaat cgctccaccg aaaaacagtc cgccggacgg gtcaccccc 36240  
 ttttgagaaa aatgtatttg tagttacaga aaggcattag cccacagAAC aagaattcat 36300  
 ccatatttca ttgttttcca tcaagcaatt actcgtocaa tcgtctctcg gaggggtgag 36360  
 agaataggct ctctctggaa ggccgctgga aaaagtggga aaaggataca ttctgtggcc 36420  
 acaggcgtgg gacagggttt cccctgaca ctgggggaga aatgtgaaa tgtgggggaa 36480

ES 2 645 980 T3

ctctgoggag acggaagaac aaaaggcggc caactgctgc ctccacgtga tgtcacgtgg 36540  
 agcttagccg tccagcttgg aagataaacc tagaggaata tgagcatatt ctacggagaa 36600  
 ctactcogta caacatacgg agtactcata caactctgta gcaaccctg atgtgatctg 36660  
 tatttgaagt gtggacctga taccgactgc tctcaaacc ccttaaacc gtatcgagta 36720  
 ctccgtaata tgtacaccgt tcaactgactc acattgatta atcacattag atctctcggt 36780  
 ttcattgacg tggatcatta tgagttcgag cattgaatat aagctaaaac catacccct 36840  
 gaccctaagg ggccttctgg aaagaaaaat cttgtctttt gcaaatcaa atatatatag 36900  
 agttgtttac ccgaactgtc gggttatgca tcttcaggcc tgtggagctg tgtcatcatt 36960  
 ttgttactcc cccttatcta ccgcaggatc gccaaaatgc ctagcgagac tgctacaggt 37020  
 gactttggtc cagcgccgcc tgggatagac ttgacagaga accaaactgg cgacttgcta 37080  
 ggagcagtga ttctgttagc ggtggtcgcg acgactgccc tgatattgag gacgattgag 37140  
 ccgacgagga tcaaagagat ccgacaaaac gctattgatg actatctcat tgttgcggcg 37200  
 cttttattct cttggggaac ggcaatatca tgcttcatca gtgagttgac catgaggcca 37260  
 aagccgatgg gccagctact cacaacagac tctttaggca ttccatattg caacggttat 37320  
 catttgcaat ctgtgacaaa agcagagttt aacactgttt ggaaagtaag gaatccaata 37380  
 ttaaatgaga tgccctgggat agacgttgac cagacattca gatccttttc gcctatgtca 37440  
 tgatttacgc tacagccggt acctgcacca aagcctcgat cgtcttattt tacggccgca 37500  
 tcttccaact tcgctggcca ctggccatct gcctgtttct ggtcgttggg tattgggttg 37560  
 ccattattgt cacggttggg atggcctgtc gacctgccc acatttctgg ttggtctaca 37620  
 cagatccatc agcccttggg gtctgcattg atattccac gttcttttc gcaaatggca 37680  
 ttgctgccat ggcgattgat gtgatcatac tgtgcatgcc gatgccagca atataccagt 37740  
 ctcagatgca gttgtcgcaa aaggtagcgg tcgtgggtat cctactcttg ggaagtttg 37800  
 atgtacctct gccggggccc tctacgaga aggactgtag ctaattatc tcagtgtttg 37860  
 cgtggcaagt atctgccgga tcatgcact tcagaatate accgacggga cagatagcag 37920  
 gtgggctatc gccccagtct ttatttggtc gtccgtggaa ccatttgttg ggattatttg 37980  
 cgcattgctc ccaacatttg ggcctttctt tcggcaatgg cggccatcg ctccgacgag 38040  
 ctcatcaact gatggcagta ccgatccaag ctctgagcta ccatctgaga caacgacctg 38100  
 gctccgaaga tccgaacca aaaaacctgc caaggactca atattcagta tcaatgattt 38160  
 ttgctgtgtc gatgaggtcc aactaatgaa cgatatcaat gccactcggg cgtcggggga 38220  
 cgaggctgag agtgaccatc aggacgtgga gggaggctgt atcacagtcc aaaaagatgt 38280  
 ggaagtgaca tgggccaagt acaagttagg aaaaaaaaaat gatctggcct tcaagtatca 38340

ES 2 645 980 T3

```

taaaggggct tgatcagctt tgcaaatatt tcgacttgac acggactata tttgcgtttt 38400
gtgtatattt aataaaaata gacgccactg gcaatttgta attgataaag gtaagtctta 38460
ttccgtaatc cataccccgt actctataca aagtactctg tgctccgtac ggagtacacg 38520
gaaacaaaacg gggatatagt cgtggcacct ttcccggtgtt ggcggacttg cccgtaacgt 38580
aaacactccg cagatccctt ccaacacagt acataatcct gcagcgaaga gcgatctgat 38640
agacgctatg tgccgctcgtg acttgttatg ccaattaacg gtggcagaat tgtggagcaa 38700
tctagcagag gaaagtttcg atgtgcatgc cgagccctaa aaagtcccag tgcggagaat 38760
gtagtaatcg actggacatt ccatgtactt tgcacgctat aacatatttc tatgcatat 38820
accocctctgg taatcatgta gatcctcttg cttactgcgt tggctccttt gtatcgtact 38880
ttccgcgtcg cagcattata agaggataga gagaccgcat gagagaatac acaagagaaa 38940
tcactaattc actacctgat cccccaattc actcaacatg tctcacattc acacttccag 39000
attgcaaa 39008

```

- 5
- <210> 267
  - <211> 556
  - <212> PRT
  - <213> *Penicillium coprobium* PF1169
  - <400> 267



ES 2 645 980 T3

Ser Ser Asn Gln Val Leu Leu Met Asp Glu Lys Ser Ile Glu Ser Val  
130 135 140

Val Gln Phe Ala His Gly Gln Ala Glu Gln Thr Glu Asp Leu Asp Thr  
145 150 155 160

Gln Thr Val Asp Gln Pro Ile Arg Leu Glu Ser Leu Leu Gln Tyr Gly  
165 170 175

Glu Leu Asp Trp Leu Arg Phe Glu Asp Ser Glu Glu Ser Lys Ile Thr  
180 185 190

Pro Ala Ala Met Phe Leu Thr Ser Gly Thr Ser Gly Leu Pro Lys Ala  
195 200 205

Ala Ile Arg Thr His His Thr Ile Ile Ser His His Leu Ser Val Tyr  
210 215 220

Tyr Glu Val Pro Tyr Pro Val Val Arg Leu Met Ala Leu Pro Leu Tyr  
225 230 235 240

His Ser Phe Gly Asp Phe Trp Gly Asn Ile Phe Pro Ile Arg Tyr Gly  
245 250 255

Gln Pro Leu Tyr Ile Ile Pro Arg Phe Glu Ile Thr Ala Leu Leu Asp  
260 265 270

Gly Ile Arg Gln His His Ile Thr Glu Thr Tyr Met Val Pro Ala Met  
275 280 285

Ile His Ile Leu Asn Arg Ser Ser Leu Asn Val Ala Glu Ser Leu Ser  
290 295 300

Ser Leu Arg Tyr Ile Gly Ile Ser Gly Ala Pro Ile Asp Gly Tyr Ser  
305 310 315 320

Met Gln Gln Phe Gln Ser Leu Leu Ser Pro Asp Ala Ile Ala Gly Asn  
325 330 335

Leu Trp Gly Met Ser Glu Val Gly Val Val Phe Gln Asn Arg Tyr Gly  
340 345 350

Ile Gln Pro Gln Phe Gly Ser Val Gly Thr Leu Leu Pro Arg Tyr Glu  
355 360 365

Leu Arg Phe Val Asn Pro Asp Thr Gly Glu Asp Val Ala Gly Thr Pro  
370 375 380

ES 2 645 980 T3

Asp Ser Pro Gly Glu Leu Tyr Val Arg Gly Pro Gly Leu Leu Leu Ala  
 385 390 395 400  
 Tyr Lys Gly Arg Thr Asp Ala Lys Asp Glu Gln Gly Trp Phe Arg Thr  
 405 410 415  
 Gly Asp Met Phe His Val Glu Asp Gly Asn Tyr His Val Ile Gly Arg  
 420 425 430  
 Thr Lys Asp Leu Ile Lys Val Arg Gly Gln Val Thr Gln Tyr Ser Val  
 435 440 445  
 Ala Pro Ala Glu Ile Glu Gly Ile Leu Arg Lys Asp Pro Ser Ile Lys  
 450 455 460  
 Asp Ala Ala Val Ile Gly Val Met Leu Pro Asp Gly Ser Ser Glu Val  
 465 470 475 480  
 Pro Arg Ala Tyr Val Val Arg Asn Asp Thr Ser Pro Glu Thr Thr Ala  
 485 490 495  
 Asp Gln Val Ala Gly Leu Ile Gln Ser Gln Leu Ala Ser Tyr Lys Ala  
 500 505 510  
 Leu Asp Gly Gly Val Val Phe Val Asp Asp Ile Pro Arg Ile Gly Ile  
 515 520 525  
 Gly Lys His His Arg Ala Lys Leu Ser Gln Leu Asp His Gln Arg Glu  
 530 535 540  
 Thr Ile Ala Ser Ile Leu Ala Glu Pro Val Ala Val  
 545 550 555

<210> 268  
 <211> 2447  
 <212> PRT  
 <213> *Penicillium coprobium* PF1169  
 <400> 268

5

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

10



ES 2 645 980 T3

Ala Phe Tyr His Pro Asp Gly Asp His His Gly Thr Thr Asn Val Lys  
50 55 60

Glu Ser Tyr Phe Leu Asp Glu Asp Ile Lys Ala Phe Asp Ala Ala Phe  
65 70 75 80

Phe Asn Ile Ser Pro Thr Glu Ala Val Ala Met Asp Pro Gln Gln Arg  
85 90 95

Leu Leu Leu Glu Thr Val Tyr Glu Ser Leu Asp Ala Ala Gly Leu Arg  
100 105 110

Met Asp Ala Leu Gln Arg Ser Lys Thr Gly Val Phe Cys Gly Thr Leu  
115 120 125

Arg Asn Asp Tyr Asn Gln Ile Gln Ala Met Asp Pro Gln Ala Phe Pro  
130 135 140

Ala Tyr Val Val Thr Gly Asn Ser Pro Ser Ile Met Ala Asn Arg Ile  
145 150 155 160

Ser Tyr Tyr Phe Asp Trp Gln Gly Pro Ser Met Ala Val Asp Thr Gly  
165 170 175

Cys Ser Ser Ser Leu Leu Ala Val His Leu Gly Val Glu Ala Leu Gln  
180 185 190

Asn Asp Asp Cys Ser Met Ala Val Ala Val Gly Ser Asn Leu Ile Leu  
195 200 205

Ser Pro Asn Ala Tyr Ile Ala Asp Ser Lys Thr Arg Met Leu Ser Pro  
210 215 220

Thr Gly Arg Ser Arg Met Trp Asp Ser Lys Ala Asp Gly Tyr Gly Arg  
225 230 235 240

Gly Glu Gly Val Ala Ser Val Val Leu Lys Arg Leu Gln Asp Ala Ile  
245 250 255

Asn Asp Gly Asp Pro Ile Glu Cys Val Ile Arg Ala Ser Gly Ala Asn  
260 265 270

Ser Asp Gly Arg Thr Met Gly Ile Thr Met Pro Asn Pro Lys Ala Gln  
275 280 285

Gln Ser Leu Ile Leu Ala Thr Tyr Ala Arg Ala Gly Leu Ser Pro Gln

ES 2 645 980 T3

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

ES 2 645 980 T3

Val Met Gly Ile Phe Thr Gly Gln Gly Val Gln Trp Pro Gln Met Gly  
545 555 560

Leu Asp Leu Ile Glu Ala Ser Pro Ser Ile Arg Lys Trp Ile Met Asn  
565 570 575

Leu Glu Glu Ala Leu Asp Glu Leu Pro Leu Asp Leu Arg Pro Gln Phe  
580 585 590

Ser Leu Leu Asp Glu Leu Ser Gln Pro Ala Ser Ser Ser Arg Val Asn  
595 600 605

Glu Gly Leu Leu Ser Leu Pro Leu Arg Thr Ala Leu Gln Ile Met Gln  
610 615 620

Val Asn Met Leu Arg Ala Val Gly Ile Glu Leu Thr Ile Val Val Gly  
625 630 635 640

His Ser Ser Gly Glu Ile Val Ala Ala Tyr Ala Ala Gly Val Leu Thr  
645 650 655

Ala Ser Asp Ala Ile Arg Ile Ala Tyr Leu Arg Gly Met Thr Ile Asp  
660 665 670

Lys Ser Arg Asp Pro Thr Gly Arg Met Met Ala Val Asn Leu Thr Trp  
675 680 685

Gln Gln Ala Gln Asn Ile Cys Ala Leu Glu Ala Tyr Ser Gly Arg Ile  
690 695 700

Ser Val Ala Ala Ala Asn Ser Pro Ser Ser Val Thr Leu Ser Gly Asp  
705 710 715 720

Ala Glu Cys Leu Arg Glu Leu Glu Trp Leu Leu Lys Ser Leu Gly Leu  
725 730 735

Thr Pro Arg Met Leu Arg Val Asp Thr Ala Tyr His Ser Pro His Met  
740 745 750

Lys Pro Cys Ala Asp Pro Tyr Arg Asp Ala Met Lys Ala Tyr Pro Val  
755 760 765

Ala Leu Ser Ala Ser Ala Ser Arg Trp Tyr Ser Ser Val Tyr Pro Gly  
770 775 780

Glu Val Met Thr Gly Tyr Asp Gln Gln Glu Leu Thr Gly Glu Tyr Trp  
785 790 795 800

ES 2 645 980 T3

Val Glu Asn Met Leu Arg Pro Val Gln Phe Ser Gln Ala Leu Glu Ala  
805 810 815

Ala Ala Arg Asp Ala Gly Pro Pro Asp Leu Ile Ile Glu Ile Gly Pro  
820 825 830

His Pro Thr Leu Arg Gly Pro Val Leu Gln Thr Leu Ser Lys Met His  
835 840 845

Ser Ala His Ser Ala Ile Pro Tyr Leu Ala Leu Ala Glu Arg Gly Lys  
850 855 860

Pro Gly Leu Asp Thr Trp Ala Thr Ala Leu Gly Ser Ser Trp Ala His  
865 870 875 880

Leu Gly Pro Asn Val Val Arg Leu Thr Asp Tyr Val Ser Leu Phe Asp  
885 890 895

Pro Asn His Trp Pro Val Leu Val Glu Ser Leu Pro Phe Tyr Pro Phe  
900 905 910

Asp His Thr Gln Thr Tyr Trp Thr Gln Ser Arg Met Ser Ser Asn His  
915 920 925

Asn His Arg Ala Thr Ser Pro Asn Ala Leu Leu Gly Ser Leu Ser Pro  
930 935 940

Glu Thr Gly Ala Glu Lys Phe Arg Trp Arg Asn Tyr Leu Arg Pro Glu  
945 950 955 960

Glu Leu Pro Trp Leu Ala Asp Arg Arg Ala Asp Ser Gly Ser Val Phe  
965 970 975

Pro Glu Thr Gly Tyr Ile Ser Met Ala Leu Glu Ala Gly Met Ile Met  
980 985 990

Ala Gln Thr Gln Gly Leu Arg Leu Leu Asn Val Lys Asp Leu Thr Ile  
995 1000 1005

His Thr Gln Leu Pro Ile Gln Asn Asp Pro Ile Gly Thr Glu Val  
1010 1015 1020

Leu Val Thr Val Gly Ser Ile His Ser His Asp Gly Ala Ile Thr  
1025 1030 1035

Ala Trp Phe Cys Cys Glu Ala Val Val Ser Gly Glu Leu Val Gln  
1040 1045 1050

ES 2 645 980 T3

Cys Ala Thr Ala Lys Met Ile Met His Pro Gly Asp Ser Asp Arg  
 1055 1060 1065  
  
 Ala Leu Leu Pro Pro Gln Gly Gln Leu Pro Gln Ala Leu Glu Pro  
 1070 1075 1080  
  
 Val Asp Ser Thr Glu Phe Tyr Asp Ser Leu Arg Arg Ala Asp Tyr  
 1085 1090 1095  
  
 His Cys Thr Gly Pro Phe Ser Thr Leu Thr Gly Leu Arg Lys Arg  
 1100 1105 1110  
  
 Arg Asp Leu Ala Thr Gly Ser Val Pro Val Pro Ser Asn Asp Ser  
 1115 1120 1125  
  
 Asp Glu Pro Met Ala Leu His Pro Ala Ile Leu Asp Leu Gly Val  
 1130 1135 1140  
  
 Gln Thr Met Ile Ala Ala Ile Gly Gly Leu Glu Glu Thr Leu Leu  
 1145 1150 1155  
  
 Thr Gly Pro Phe Leu Ser Arg Asn Val Asp Ser Thr Trp Ile Asn  
 1160 1165 1170  
  
 Pro Val Leu Cys Ala Ser Asp Trp Gln Gly Lys Glu Leu Thr Val  
 1175 1180 1185  
  
 Ala Ser Tyr Leu Thr Cys Val Asn Gly Asp Arg Ile Arg Gly Asp  
 1190 1195 1200  
  
 Ile Asp Ile Phe Thr Met Asn Gly Glu Lys Ala Val Gln Leu Glu  
 1205 1210 1215  
  
 Gly Val Ser Leu Ile Cys Gln Pro Ser Gly Thr Ala Pro Asn Asn  
 1220 1225 1230  
  
 Leu Gln Val Leu Ser Gln Thr Ala Trp Gly Pro Leu Glu Pro Thr  
 1235 1240 1245  
  
 Leu Lys Lys Gly Ser Arg Lys Leu Pro Ala Thr Met Leu Gln Leu  
 1250 1255 1260  
  
 His Ser Leu Arg Glu Glu Leu Ala Leu Leu Tyr Leu Lys Gln Ala  
 1265 1270 1275  
  
 Arg Asn Gly Leu Thr Asp Leu Glu Arg Ser Gly Leu Asp Phe Asp

ES 2 645 980 T3

1280						1285						1290			
Gly	Ala	Arg	Leu	Leu	Ala	Trp	Met	Asn	Gln	Cys	Ile	Ala	Asn	Ala	
1295						1300					1305				
Ser	Gln	Glu	Pro	Asp	Pro	Val	Gly	Glu	Ser	Glu	Cys	Leu	Asp	Gln	
1310						1315					1320				
Lys	Ile	Glu	Asp	Phe	Thr	Ala	Gly	Val	Ser	Pro	Ser	Leu	Leu	Asn	
1325						1330					1335				
Asp	Pro	Gly	Leu	Thr	Ala	Ile	Ala	Ala	Val	Gly	Gln	Arg	Leu	Pro	
1340						1345					1350				
Arg	Val	Leu	Arg	Asp	Ser	Gly	Leu	Gln	Ile	Glu	Ala	Trp	Pro	Ala	
1355						1360					1365				
Ile	Asp	Glu	Glu	Ser	Gln	Tyr	Leu	Lys	Glu	Asp	Leu	Gln	Val	Leu	
1370						1375					1380				
Asp	Leu	Glu	Asp	Glu	Leu	Val	Ser	Val	Val	Ser	Gln	Ala	Cys	Phe	
1385						1390					1395				
Arg	Phe	Pro	Gln	Met	Asn	Ile	Leu	Gln	Ile	Gly	Gln	Phe	Gly	Gly	
1400						1405					1410				
His	Val	His	Ser	Gly	Leu	Lys	Lys	Met	Gly	Arg	Thr	Tyr	Arg	Ser	
1415						1420					1425				
Phe	Thr	Tyr	Ala	Gly	Leu	Ser	Val	Ser	Gly	Leu	Gln	Ala	Ile	Glu	
1430						1435					1440				
Glu	Asp	Leu	Glu	Gln	Pro	Gly	Glu	Val	Ser	His	Lys	Thr	Leu	Asp	
1445						1450					1455				
Ile	Asn	Glu	Asp	Pro	Val	Glu	Gln	Gly	Cys	Arg	Glu	Gln	Phe	Tyr	
1460						1465					1470				
Asp	Met	Val	Leu	Ile	Thr	Ala	Ala	Val	Phe	Leu	Gln	Glu	Val	Ala	
1475						1480					1485				
Val	Ala	His	Val	Arg	Arg	Leu	Leu	Lys	Pro	Gly	Gly	Phe	Leu	Val	
1490						1495					1500				
Leu	Leu	Val	Arg	Thr	Asn	Pro	Ser	Thr	Thr	Tyr	Leu	Asn	Leu	Leu	
1505						1510					1515				

ES 2 645 980 T3

Phe Gly Pro Pro Met Arg Cys Thr Glu Thr Gly Lys Gly Tyr Cys  
 1520 1525 1530 1535 1540 1545 1550 1555 1560 1565 1570 1575 1580 1585 1590

Ser Gly Glu Pro Ile Thr Thr Arg Arg Asp Trp Val Glu Leu Leu  
 1535 1540 1545 1550 1555 1560 1565 1570 1575 1580 1585 1590 1595 1600

Ser Asn Gly Gly Phe Tyr Gly Leu Asp Ser Phe Asp Ala Ser Gln  
 1550 1555 1560 1565 1570 1575 1580 1585 1590 1595 1600 1605 1610 1615 1620

Glu Ser Glu Ser Leu Gly Asp Phe Ser Leu Leu Leu Cys Arg Thr  
 1565 1570 1575 1580 1585 1590 1595 1600 1605 1610 1615 1620 1625 1630 1635

Pro Asp Ser Pro Ala Glu Pro Gln Ser Arg Gly Asp Leu Leu Leu  
 1580 1585 1590 1595 1600 1605 1610 1615 1620 1625 1630 1635 1640 1645 1650

Leu Gly Gly Asp Ala Glu Glu Ala Asp Cys Leu Thr Ser Glu Leu  
 1595 1600 1605 1610 1615 1620 1625 1630 1635 1640 1645 1650 1655 1660 1665

Phe Glu Leu Val Gln Asp Asp Phe Val Lys Val Ala His Ala Pro  
 1610 1615 1620 1625 1630 1635 1640 1645 1650 1655 1660 1665 1670 1675 1680

Asp Leu Asp Leu Ile Glu Asp Arg Asp Leu Ser Lys Leu Thr Val  
 1625 1630 1635 1640 1645 1650 1655 1660 1665 1670 1675 1680 1685 1690 1695

Leu Tyr Leu Val Asp Asp Arg Asp Leu Thr Asn Ala Thr Leu Ser  
 1640 1645 1650 1655 1660 1665 1670 1675 1680 1685 1690 1695 1700 1705 1710

Glu Leu Cys Arg Leu Met Thr Val Ser Lys Arg Met Leu Val Val  
 1655 1660 1665 1670 1675 1680 1685 1690 1695 1700 1705 1710 1715 1720 1725

Thr Cys Glu Lys Val Asp His Pro Asp Ala Gly Leu Val Lys Gly  
 1670 1675 1680 1685 1690 1695 1700 1705 1710 1715 1720 1725 1730 1735 1740

Leu Leu Ser Thr Phe Leu Ala Ser Glu Arg Ser Ser Ser Leu Leu  
 1685 1690 1695 1700 1705 1710 1715 1720 1725 1730 1735 1740 1745 1750 1755

Gln Leu Leu His Ile Thr Asp Pro Val Gly Val Thr Thr Glu Ile  
 1700 1705 1710 1715 1720 1725 1730 1735 1740 1745 1750 1755 1760 1765 1770

Leu Ala Thr Ala Leu Gly His Phe Val Gln Ala Ser Ala Ala Gln  
 1715 1720 1725 1730 1735 1740 1745 1750 1755 1760 1765 1770 1775 1780 1785

Glu Asn Pro His Ser Cys Gly Leu Thr Asn Ile Glu Pro Glu Ile  
 1730 1735 1740 1745 1750 1755 1760 1765 1770 1775 1780 1785 1790 1795 1800

Gln Tyr Asp Gly Ser Met Phe Arg Val Pro Arg Gln Tyr His Asp  
 1745 1750 1755 1760 1765 1770 1775 1780 1785 1790 1795 1800 1805 1810 1815

ES 2 645 980 T3

His Ala Thr Gly Leu Arg His Leu Ala Arg Arg Gln Lys Val Thr  
 1760 1765 1770  
 Asp Cys Val Asp Leu Asp Lys Gly Val Val Gln Ile Leu Pro Ala  
 1775 1780 1785  
 Thr Thr Asp Lys Thr Cys Glu Gly Phe Arg Leu Leu Ser Met Ala  
 1790 1795 1800  
 Asp Pro Pro Ile Thr Ala Ser Tyr Gly Pro Thr Leu His Leu Arg  
 1805 1810 1815  
 Val Arg His Ser Ser Ile Ala Ala Val Arg Val Ala Gly Ala Ile  
 1820 1825 1830  
 Phe Leu Arg Leu Val Ile Gly Leu Asp Val Lys Ser Asn Lys Arg  
 1835 1840 1845  
 Met Ile Ala Leu Ser Ser His Ile Ala Ser His Val Ile Val Pro  
 1850 1855 1860  
 Asp Ser Trp Ala Trp Ser Val Pro Asp Thr Val Leu Glu Ala His  
 1865 1870 1875  
 Glu Gln Ser Tyr Leu Arg Ala Thr Ala Ala Ala Leu Leu Ala Gly  
 1880 1885 1890  
 Tyr Leu Val Glu Gln Val Pro Gln Ser Gly Thr Leu Val Val His  
 1895 1900 1905  
 Glu Ala Asp Gly Val Leu Gln Ser Val Phe His Gln Met Leu Thr  
 1910 1915 1920  
 Arg Arg Asp Gly Lys Val Ile Phe Ser Thr Ser Lys Ser Asn Pro  
 1925 1930 1935  
 Asp Lys Glu Arg Pro Met Leu Leu Leu His Glu His Ser Thr Ala  
 1940 1945 1950  
 Arg Gln Leu Ser Gln Val Leu Pro Ser Asp Val Ser Ala Ile Ala  
 1955 1960 1965  
 Ile Leu His Arg Arg Gly Gln Gly Val Tyr Asp Arg Met Leu Ser  
 1970 1975 1980  
 Leu Leu Pro Asp Asn Ala Thr Arg Ile His Leu Gln Asp Phe Tyr  
 1985 1990 1995



ES 2 645 980 T3

Leu Thr Ser Ala Ser Thr Gly Pro Ile Asn Ala Asp Asp Ser Ser  
 2000 2005 2010  
  
 Leu Ile Ala Lys Ala Phe Leu Thr Ala Cys Leu Val Ala Tyr Thr  
 2015 2020 2025  
  
 Gly Arg Glu Gly Leu Pro Pro Asn Ser Val Asp Ser Leu Pro Ile  
 2030 2035 2040  
  
 Ser Arg Ile Ser Glu Tyr Pro Ile Leu Asp Ser Gln Asp Ala Val  
 2045 2050 2055  
  
 Val Asp Trp Asp Ser Thr Thr Pro Val Leu Ala Gln Ile Pro Thr  
 2060 2065 2070  
  
 Ala Gly Ser Gln Val Gln Leu Ser Glu Lys Lys Thr Tyr Ile Leu  
 2075 2080 2085  
  
 Val Gly Leu Gly Ser Glu Leu Ala His Ala Ile Cys Leu Trp Leu  
 2090 2095 2100  
  
 Ala Thr His Gly Ala Lys Trp Ile Leu Leu Ala Gly Ser Arg Leu  
 2105 2110 2115  
  
 Asp Ser Asp Ala Trp Trp Leu Glu Glu Val Ser Arg Arg Gly Thr  
 2120 2125 2130  
  
 Arg Ile Ala Val Ser Lys Ile Asn Leu Ile Asp Gly Ile Ser Ala  
 2135 2140 2145  
  
 Thr Ser Leu His Gln Thr Ile Pro Tyr Ala Phe Pro Pro Val Val  
 2150 2155 2160  
  
 Gly Gly Val Leu Ile Gln Pro Pro Pro Leu Pro Asp Cys Ser Leu  
 2165 2170 2175  
  
 Ser Gln Leu Thr Ile Asp Ser Leu Arg Asn His Leu His Pro Val  
 2180 2185 2190  
  
 Leu Lys Gly Leu Gln Gln Leu Asp Glu Leu Tyr Lys Thr Pro Thr  
 2195 2200 2205  
  
 Leu Asp Phe Trp Val Leu Ile Gly Ser Ile Ala Gly Val Leu Gly  
 2210 2215 2220  
  
 His Ala Asp Gln Ala Met Thr Ala Ala Met Ser Glu Lys Met Ala



ES 2 645 980 T3

<400> 269

Met Asp Asn Met Asp Asn Met Asn Asn Thr Pro Leu Gly Phe Asn Trp  
1 5 10 15

Ala Trp Ala Val Ile Ile Ser Phe Leu Gly Leu Leu Thr Phe Ser Phe  
20 25 30

Val Ser Pro His Leu Phe Pro Ser Arg Leu Thr Val Ile Asn Gly Gly  
35 40 45

Arg Ala Trp Asp Ile Phe Arg Thr Lys Ala Lys Lys Arg Phe Arg Ser  
50 55 60

Asp Ala Ala Arg Leu Ile Lys Asn Gly Phe Glu Glu Ser Pro Asp Ala  
65 70 75 80

Phe Arg Ile Ile Thr Asp Asn Gly Pro Leu Leu Val Leu Ser Pro Gln  
85 90 95

Tyr Ala Arg Glu Val Arg Ser Asp Asp Arg Leu Ser Leu Asp His Phe  
100 105 110

Ile Ala Ser Glu Phe His Pro Asn Ile Pro Gly Phe Glu Pro Phe Lys  
115 120 125

Leu Ile Leu Asp Pro Lys Asn Pro Leu Asn Thr Ile Leu Lys Ser Asn  
130 135 140

Leu Thr Gln Ala Leu Glu Asp Leu Ser Ala Glu Val Thr Glu Ala Leu  
145 150 155 160

Ser Ala Thr Cys Thr Asp Asp Pro Glu Trp His Glu Val Ser Val Ser  
165 170 175

Gln Thr Ala Leu Lys Ile Ile Ala Gln Met Ala Ser Lys Ala Phe Ile  
180 185 190

Gly Gln Glu Arg Cys Arg Asp Ala Lys Trp His Asn Ile Ile Ile Thr  
195 200 205

Tyr Thr His Asn Val Tyr Gly Ala Ala Gln Ala Leu His Phe Trp Pro  
210 215 220

Ser Phe Leu Arg Pro Ile Val Ala Gln Phe Leu Pro Ala Cys Arg Thr  
225 230 235 240

ES 2 645 980 T3

Leu Gln Ala Gln Ile Ala Glu Ala Arg Glu Ile Leu Glu Pro Leu Val  
 245 250 255  
 Ala Gln Arg Arg Ala Glu Arg Ala Thr Arg Ala Ala Gln Glu Lys Pro  
 260 265 270  
 His Pro Ser Gly Gly Asp Ile Ile Asp Trp Leu Glu Gln Phe Tyr Gly  
 275 280 285  
 Asp Gln Pro Tyr Asp Pro Val Ala Ala Gln Leu Leu Leu Ser Phe Ala  
 290 295 300  
 Ala Ile His Gly Thr Ser Asn Leu Leu Ala Gln Ala Leu Ile Asp Leu  
 305 310 315 320  
 Cys Gly Gln Pro Glu Leu Val Gln Asp Leu Arg Glu Glu Ala Val Ser  
 325 330 335  
 Val Leu Gly Lys Glu Gly Trp Thr Arg Ala Ala Leu Tyr Gln Leu Lys  
 340 345 350  
 Leu Met Asp Ser Ala Leu Lys Glu Ser Gln Arg Leu Ala Pro Asn Arg  
 355 360 365  
 Leu Leu Ser Met Gly Arg Ile Ala Gln Gly Asp Met Asp Leu Ser Asp  
 370 375 380  
 Gly Leu Arg Ile His Arg Gly Thr Thr Leu Met Val Ser Ala His Asn  
 385 390 395 400  
 Met Trp Asp Pro Glu Ile Tyr Pro Asp Pro Arg Lys Tyr Asp Gly Tyr  
 405 410 415  
 Arg Phe His Lys Leu Arg Gln Thr Ser Gly Gln Glu Gly Gln His Gln  
 420 425 430  
 Leu Val Ser Ser Thr Pro Asp His Met Gly Phe Gly Tyr Gly Lys His  
 435 440 445  
 Ala Cys Pro Gly Arg Phe Phe Ala Ala Ala Gln Ile Lys Val Ala Leu  
 450 455 460  
 Cys Asn Ile Leu Leu Lys Tyr Asp Ile Glu Tyr Arg Gly Gly Lys Ser  
 465 470 475 480  
 Pro Gly Val Trp Gly Gln Gly Ile His Leu Phe Pro Asp Pro Thr Ser  
 485 490 495

ES 2 645 980 T3

Arg Ile His Val Arg Arg Arg Lys Glu Glu Ile Asn Leu  
 500 505

5 <210> 270  
 <211> 505  
 <212> PRT  
 <213> *Penicillium coprobium* PF1169  
 <400> 270

Met Ile Glu Leu Lys Asp Ala Ser Met Gly Ala Val Leu Leu Thr Cys  
 1 5 10 15

Val Leu Val Leu Ala Gly Leu Tyr Leu Ile Arg Leu Thr Leu Ser Ser  
 20 25 30

Asp Gln Leu Asp Lys Phe Pro Ser Ile Asn Pro Arg Lys Pro Trp Glu  
 35 40 45

Ile Val Asn Val Phe Ala Gln Arg Arg Phe Gln Gln Asp Gly Pro Arg  
 50 55 60

Tyr Leu Glu Ala Gly Tyr Ala Lys Ser Pro Ile Phe Ser Val Val Thr  
 65 70 75 80

Asp Leu Gly Pro Lys Leu Val Val Ser Gly Ala Phe Ile Glu Glu Phe  
 85 90 95

Lys Asp Glu Lys Leu Leu Asp His Tyr Arg Ser Met Ile Glu Asp Phe  
 100 105 110

Met Ala Glu Val Pro Gly Phe Glu Ser Met Phe Leu Gly Asn Leu His  
 115 120 125

Asn Thr Val Leu Arg Asp Val Ile Ser Val Ile Thr Arg Glu Leu Glu  
 130 135 140

Gln Leu Leu Ala Pro Leu Ser Asp Glu Val Ser Ala Ala Leu Val Asp  
 145 150 155 160

Thr Trp Thr Asp Ser Pro Asp Trp His Glu Val Ala Leu Leu Pro Ser  
 165 170 175

Met Leu Gly Leu Ile Ala Lys Val Ser Ser Leu Val Phe Val Gly Glu  
 180 185 190

Pro Leu Cys Arg His Pro Val Trp Leu Glu Thr Val Ile Asn Phe Thr  
 195 200 205

10

ES 2 645 980 T3

Leu Ile Arg His Asn Ala Ile Leu Ala Leu His Gln Cys Pro Ala Val  
 210 215 220

Leu Arg Pro Val Leu His Trp Val Leu Pro Pro Cys Gln Lys Leu Arg  
 225 230 235 240

Arg Glu Ile Arg Thr Ala Arg Thr Leu Ile Asp Ser Ala Leu Glu Lys  
 245 250 255

Ser Arg Lys Asn Pro Gln Thr Glu Lys Phe Ser Ser Val Ala Trp Val  
 260 265 270

Asp Ala Phe Ala Lys Gly Asn Lys Tyr Asn Ala Ala Met Val Gln Leu  
 275 280 285

Arg Leu Ala Asn Ala Ser Ile His Ser Ser Ala Asp Leu Leu Val Lys  
 290 295 300

Ile Leu Ile Asn Leu Cys Glu Gln Pro Glu Leu Ile Arg Asp Leu Arg  
 305 310 315 320

Asp Glu Ile Ile Ser Val Leu Gly Glu Asn Gly Trp Arg Ser Ser Thr  
 325 330 335

Leu Asn Gln Leu Lys Leu Leu Asp Ser Val Leu Lys Glu Ser Gln Arg  
 340 345 350

Leu His Pro Val Thr Thr Gly Ala Phe Ser Arg Phe Thr Arg Gln Asp  
 355 360 365

Ile Lys Leu Thr Asn Gly Thr Glu Ile Pro Ser Gly Thr Pro Ile Met  
 370 375 380

Val Thr Asn Asp Val Ala Gly Asp Ala Ser Ile Tyr Asp Asp Pro Asp  
 385 390 395 400

Val Phe Asp Gly Tyr Arg Tyr Phe Arg Met Arg Glu Gly Ala Asp Lys  
 405 410 415

Ala Arg Ala Pro Phe Thr Thr Thr Gly Gln Asn His Leu Gly Phe Gly  
 420 425 430

Tyr Gly Lys Tyr Ala Cys Pro Gly Arg Phe Phe Ala Ala Thr Glu Ile  
 435 440 445

Lys Ile Ala Leu Cys His Met Leu Leu Lys Tyr Glu Trp Arg Leu Val  
 450 455 460

ES 2 645 980 T3

Lys Asp Arg Pro His Gly Ile Val Thr Ser Gly Phe Ala Ala Phe Arg  
 465 470 475 480

Asp Pro Arg Ala Ser Ile Glu Val Arg Arg Arg Ala Val Ala Gly Glu  
 485 490 495

Glu Leu Glu Val Leu Thr Gly Lys Lys  
 500 505

<210> 271  
 <211> 241  
 <212> PRT  
 <213> *Penicillium coprobium* PF1169  
 <400> 271

5

Met Asp Gly Trp Ser Asp Ile Ser Ser Ala Pro Ala Gly Tyr Lys Asp  
 1 5 10 15

Val Val Trp Ile Ala Asp Arg Ala Leu Leu Ala Gln Gly Leu Gly Trp  
 20 25 30

Ser Ile Asn Tyr Leu Ala Met Ile Tyr Gln Ser Arg Lys Asp Arg Thr  
 35 40 45

Tyr Gly Met Ala Ile Leu Pro Leu Cys Cys Asn Phe Ala Trp Glu Phe  
 50 55 60

Val Tyr Thr Val Ile Tyr Pro Ser Gln Asn Pro Phe Glu Arg Ala Val  
 65 70 75 80

Leu Thr Thr Trp Met Val Leu Asn Leu Tyr Leu Met Tyr Thr Thr Ile  
 85 90 95

Lys Phe Ala Pro Asn Glu Trp Gln His Ala Pro Leu Val Gln Arg Ile  
 100 105 110

Leu Pro Val Ile Phe Pro Val Ala Ile Ala Ala Phe Thr Ala Gly His  
 115 120 125

Leu Ala Leu Ala Ala Thr Val Gly Val Ala Lys Ala Val Asn Trp Ser  
 130 135 140

Ala Phe Leu Cys Phe Glu Leu Leu Thr Ala Gly Ala Val Cys Gln Leu  
 145 150 155 160

Met Ser Arg Gly Ser Ser Arg Gly Ala Ser Tyr Thr Ile Trp Val Ser  
 165 170 175

10

ES 2 645 980 T3

Arg Phe Leu Gly Ser Tyr Ile Gly Ser Ile Phe Met His Val Arg Glu  
180 185 190

Thr His Trp Pro Gln Glu Phe Asp Trp Ile Ser Tyr Pro Phe Val Ala  
195 200 205

Trp His Gly Ile Met Cys Phe Ser Leu Asp Ile Ser Tyr Val Gly Leu  
210 215 220

Leu Trp Tyr Ile Arg Arg Gln Glu Arg Gln Gly Gln Leu Lys Lys Ala  
225 230 235 240

Met

<210> 272

<211> 464

<212> PRT

<213> *Penicillium coprobium* PF1169

<400> 272

Met Lys Val Ile Ile Val Gly Gly Ser Ile Ala Gly Leu Ala Leu Ala  
1 5 10 15

His Cys Leu Asp Lys Ala Asn Ile Asp Tyr Val Ile Leu Glu Lys Lys  
20 25 30

Lys Glu Ile Ala Pro Gln Glu Gly Ala Ser Ile Gly Ile Met Pro Asn  
35 40 45

Gly Gly Arg Ile Leu Glu Gln Leu Gly Leu Tyr Asp Gln Ile Glu Glu  
50 55 60

Leu Ile Glu Pro Leu Val Arg Ala His Val Thr Tyr Pro Asp Gly Phe  
65 70 75 80

Asn Tyr Thr Ser Arg Tyr Pro Ala Leu Ile Gln Gln Arg Phe Gly Tyr  
85 90 95

Pro Leu Ala Phe Leu Asp Arg Gln Lys Leu Leu Gln Ile Leu Ala Thr  
100 105 110

Gln Pro Val Gln Ser Ser Arg Val Lys Leu Asp His Lys Val Glu Ser  
115 120 125

Ile Glu Val Ser Pro Cys Gly Val Thr Val Ile Thr Ser Asn Gly His  
130 135 140

5

10



ES 2 645 980 T3

Thr Tyr Gln Gly Asp Leu Val Val Gly Ala Asp Gly Val His Ser Arg  
 145 150 155 160

Val Arg Ala Glu Met Trp Arg Leu Ala Asp Ala Ser Gln Gly Asn Val  
 165 170 175

Cys Gly Asn Gly Asp Lys Ala Phe Thr Ile Asn Tyr Ala Cys Ile Phe  
 180 185 190

Gly Ile Ser Ser His Val Asp Gln Leu Asp Pro Gly Glu Gln Ile Thr  
 195 200 205

Cys Tyr Asn Asp Gly Trp Ser Ile Leu Ser Val Ile Gly Gln Asn Gly  
 210 215 220

Arg Ile Tyr Trp Phe Leu Phe Ile Lys Leu Glu Lys Glu Phe Val Tyr  
 225 230 235 240

Asp Gly Ser His Lys Thr Gln Leu His Phe Ser Arg Glu Asp Ala Arg  
 245 250 255

Ala His Cys Glu Arg Leu Ala Gln Glu Pro Leu Trp Lys Asp Val Thr  
 260 265 270

Phe Gly Gln Val Trp Ala Arg Cys Glu Val Phe Gln Met Thr Pro Leu  
 275 280 285

Glu Glu Gly Val Leu Gly Lys Trp His Trp Arg Asn Ile Ile Cys Ile  
 290 295 300

Gly Asp Ser Met His Lys Phe Ala Pro His Ile Gly Gln Gly Ala Asn  
 305 310 315 320

Cys Ala Ile Glu Asp Ala Ala Gln Leu Ser Asn Ser Leu His Thr Trp  
 325 330 335

Leu Ser Gly Ser Gly Lys Glu His Gln Leu Lys Thr Asp Asp Leu Thr  
 340 345 350

Glu Ile Leu Ala Gln Phe Ala Gln Thr Arg Leu Gln Arg Leu Gly Pro  
 355 360 365

Thr Ala Met Ala Ala Arg Ser Ala Met Arg Leu His Ala Arg Glu Gly  
 370 375 380

Leu Lys Asn Trp Ile Leu Gly Arg Tyr Phe Leu Pro Tyr Ala Gly Asp



ES 2 645 980 T3

Met Ala Gly Ser Gln Ser Thr Ala Gln Leu Ala Arg Leu Leu Ile Asp  
 1 5 10 15

Ile Ser Arg Phe Asp Lys Tyr Asn Cys Leu Phe Ala Ile Phe Pro Gly  
 20 25 30

Val Trp Ser Ile Phe Leu Ala Ala Ala Ser Arg His Ala Asp Gly Asp  
 35 40 45

Pro Val Pro Leu Asp Phe Val Leu Gly Arg Ala Gly Leu Ala Phe Met  
 50 55 60

Tyr Thr Tyr Met Leu Ser Gly Ala Gly Met Val Trp Asn Asp Trp Ile  
 65 70 75 80

Asp Arg Asp Ile Asp Ala Gln Val Ala Arg Thr Lys Asn Arg Pro Leu  
 85 90 95

Ala Ser Gly Arg Leu Ser Thr Arg Ala Ala Leu Ile Trp Met Leu Val  
 100 105 110

Gln Tyr Ala Ala Ser Val Trp Leu Met Asp Arg Met Val Ser Gly Gln  
 115 120 125

Asp Val Trp Thr Tyr Met Leu Pro Leu Thr Thr Gly Ile Ile Leu Tyr  
 130 135 140

Pro Phe Gly Lys Arg Pro Thr Ser Arg Lys Leu Gly Val Tyr Pro Gln



ES 2 645 980 T3

Met Ser Thr Gln Glu Val Cys Leu Pro Val Ser Gln Arg Asp Gln Val  
1                   5                   10                   15

Lys Glu Gly Pro Val Arg Leu His Gly Leu Cys Glu Asp Gly Met Cys  
                  20                   25                   30

Asp Ala Arg Arg Thr Gly Asp Arg Ser Ala Tyr Pro Leu Ser Ser Leu  
          35                   40                   45

Asp His Asn Pro Leu Gly Met Asn Val Thr Phe Leu Leu Phe Phe Gln



ES 2 645 980 T3

Ala Asp Gly Arg Pro Ser Pro Gly Phe Leu Ser Ser Asn Asp Ile Val  
 305 310 315 320

Ser Ala Leu Leu Ala Met Ile Leu Arg Gln Ala Gly Gln Leu Ala Gly  
 325 330 335

Lys Ser Thr Glu Leu Ser Ile Ala Val Asp Met Arg Gly Asn Phe Lys  
 340 345 350

Thr Pro Ala Phe Asp Asp Tyr Leu Gly Asn Met Val Leu Leu Thr Tyr  
 355 360 365

Thr Pro Ile Gln Ala Gly Arg Asn Glu Ala Leu Val Asp Gly Thr Asp  
 370 375 380

Pro Ser Val Glu Leu Arg Gln Glu Cys Leu Glu Asp Leu Thr Gln Ile  
 385 390 395 400

Ala Ala Arg Ile Arg Gln Ser Leu Leu Ala Val Asp Ala Glu Tyr Ile  
 405 410 415

Gln Asp Ala Leu Ser His Leu His Ser Gln Pro Asp Trp Ala Asp Ile  
 420 425 430

Gly Phe Arg Gly Val Pro Ile Pro Leu Ser Ser Phe Arg Asn Phe Glu  
 435 440 445

Ile Phe Gly Leu Asp Phe Gly Glu Ser Leu Gly Ala Gln Pro Arg Gly  
 450 455 460

Phe Gln Leu His Leu Pro Val Leu Gly Gly Met Cys Phe Ile Leu Pro  
 465 470 475 480

Lys Gly Gln Asp Asp Val Ala Ser Thr Glu Pro Trp Asp Leu His Leu  
 485 490 495

Thr Leu Asn Arg Asp Asp Gln Leu Leu Leu Ala Lys Asp Pro Leu Phe  
 500 505 510

Cys Trp Ala Ile Gly Ala Gln Ala Lys Glu  
 515 520

<210> 275  
 <211> 434  
 <212> PRT  
 <213> *Penicillium coprobium* PF1169

5

<400> 275

ES 2 645 980 T3

Met Asp Ser Leu Leu Thr Ser Pro Leu Trp Leu Lys Ile Ala His Glu  
1 5 10 15

Leu Ala Leu Tyr Leu Ser Phe Ile Val Pro Thr Ala Phe Leu Ile Ile  
20 25 30

Thr Thr Gln Lys Ser Ser Ile Ile Arg Trp Ala Trp Thr Pro Cys Leu  
35 40 45

Leu Tyr Ile Leu Tyr Gln Phe Ser Leu Arg Val Pro Ser Leu Ser Thr  
50 55 60

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

Leu Gln Cys Leu Asn Leu Leu Leu Ile Thr Lys Leu Asp Gln Thr Asp  
85 90 95

Leu Leu Arg Ala Asn Leu Tyr Ser Pro Ser Ala Gly Leu Leu Ser Arg  
100 105 110

Leu Ala Gln Ser Cys Ala Leu Leu Val Asn Phe Arg Gly Ile Gly Thr  
115 120 125

Ile Trp Glu Val Arg Asn Ile Pro Gln His Ala Ala Phe Val Gln Pro  
130 135 140

Lys Gly Lys Asp Gln Ser Met Ser Arg Lys Arg Phe Val Leu Arg Glu  
145 150 155 160

Ile Ala Ile Ile Val Trp Gln Tyr Leu Leu Leu Asp Phe Ile Tyr Glu  
165 170 175

Ser Thr Lys Gly Thr Ser Ala Glu Asp Leu Met Arg Leu Phe Gly Pro  
180 185 190

Gly Met Glu Ile Lys Tyr Leu Asp Ala Thr Phe Glu Gln Trp Met Gly  
195 200 205

Arg Leu Ser Val Gly Ile Phe Ser Trp Leu Val Pro Ser Arg Val Cys  
210 215 220

Leu Asn Ile Thr Ser Arg Leu Tyr Phe Leu Ile Leu Val Val Leu Gly  
225 230 235 240

Ile Ser Ser Pro Glu Ser Cys Arg Pro Gly Phe Gly Arg Val Arg Asp  
245 250 255



Val Cys Thr Ile Arg Gly Val Trp Gly Lys Phe Trp His Gln Ser Phe  
 260 265 270

Arg Trp Pro Leu Thr Ser Val Gly Asn Tyr Ile Ala Arg Asp Val Leu  
 275 280 285

Gly Leu Ala His Pro Ser Leu Leu Glu Arg Tyr Thr Asn Ile Phe Phe  
 290 295 300

Thr Phe Phe Thr Ser Gly Val Leu His Leu Val Cys Asp Ala Ile Leu  
 305 310 315 320

Gly Val Pro Pro Ser Ala Ser Gly Ala Met Gln Phe Phe Cys Ser Phe  
 325 330 335

Pro Leu Ala Ile Met Ile Glu Asp Gly Val Gln Glu Ile Trp Arg Arg  
 340 345 350

Ala Thr Gly Gln Thr Lys Asp Ser Asp Arg Ala Val Pro Phe Trp Gln  
 355 360 365

Arg Leu Val Gly Tyr Leu Trp Val Ala Val Trp Met Cys Val Thr Ser  
 370 375 380

Pro Phe Tyr Leu Tyr Pro Ala Ala Arg Gln His Ala Glu Lys Asn Trp  
 385 390 395 400

Ile Val Pro Phe Ser Ile Val Glu Glu Ile Gly Leu Gly Thr Ala Gln  
 405 410 415

Lys Ile Leu Leu Gly Tyr Gly Leu Phe Val Tyr Trp Ala Val Gly Gly  
 420 425 430

Glu Ile

<210> 276  
 <211> 1299  
 <212> PRT  
 <213> *Penicillium coprobium* PF1169

<400> 276

Met Leu Tyr Arg Ala Lys Leu Val Asp Asp His Gln Ile His Thr Ala  
 1 5 10 15

Ser Leu His Asn Pro Ile Pro Trp Gln Leu His Thr Tyr Val Trp Pro  
 20 25 30

5

10

ES 2 645 980 T3

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

ES 2 645 980 T3

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



ES 2 645 980 T3

Asp Asp Lys Leu Asn Leu Glu Val Asp Pro Thr Lys Pro Leu Asp Pro  
 785 790 795 800  
  
 Glu Ile Leu Lys Thr Lys Asp Ile Cys Ile Thr Gly Tyr Ala Leu Ala  
 805 810 815  
  
 Lys Phe Lys Gly Gln Lys Ala Leu Pro Asp Leu Leu Arg His Thr Trp  
 820 825 830  
  
 Val Tyr Ala Arg Val Ser Pro Lys Gln Lys Glu Glu Ile Leu Leu Gly  
 835 840 845  
  
 Leu Lys Asp Ala Gly Tyr Thr Thr Leu Met Cys Gly Asp Gly Thr Asn  
 850 855 860  
  
 Asp Val Gly Ala Leu Lys Gln Ala His Val Gly Val Ala Leu Leu Asn  
 865 870 875 880  
  
 Gly Ser Gln Glu Asp Leu Thr Lys Ile Ala Glu His Tyr Arg Asn Thr  
 885 890 895  
  
 Lys Met Lys Glu Leu Tyr Glu Lys Gln Val Ser Met Met Gln Arg Phe  
 900 905 910  
  
 Asn Gln Pro Ala Pro Pro Val Pro Val Leu Ile Ala His Leu Tyr Pro  
 915 920 925  
  
 Pro Gly Pro Thr Asn Pro His Tyr Glu Lys Ala Met Glu Arg Glu Ser  
 930 935 940  
  
 Gln Arg Lys Gly Ala Ala Ile Thr Ala Pro Gly Ser Thr Pro Glu Ala  
 945 950 955 960  
  
 Ile Pro Thr Ile Thr Ser Pro Gly Ala Gln Ala Leu Gln Gln Ser Asn  
 965 970 975  
  
 Leu Asn Pro Gln Gln Gln Lys Lys Gln Gln Ala Gln Ala Ala Ala Ala  
 980 985 990  
  
 Gly Leu Ala Asp Lys Leu Thr Ser Ser Met Met Glu Gln Glu Leu Asp  
 995 1000 1005  
  
 Asp Ser Glu Pro Pro Thr Ile Lys Leu Gly Asp Ala Ser Val Ala  
 1010 1015 1020  
  
 Ala Pro Phe Thr Ser Lys Leu Ala Asn Val Ile Ala Ile Pro Asn  
 1025 1030 1035

ES 2 645 980 T3

Ile Ile Arg Gln Gly Arg Cys Thr Leu Val Ala Thr Ile Gln Met  
1040 1045 1050

Tyr Lys Ile Leu Ala Leu Asn Cys Leu Ile Ser Ala Tyr Ser Leu  
1055 1060 1065

Ser Val Ile Tyr Leu Asp Gly Ile Lys Phe Gly Asp Gly Gln Val  
1070 1075 1080

Thr Ile Ser Gly Met Leu Met Ser Val Cys Phe Leu Ser Ile Ser  
1085 1090 1095

Arg Ala Lys Ser Val Glu Gly Leu Ser Lys Glu Arg Pro Gln Pro  
1100 1105 1110

Asn Ile Phe Asn Val Tyr Ile Ile Gly Ser Val Leu Gly Gln Phe  
1115 1120 1125

Ala Ile His Ile Ala Thr Leu Ile Tyr Leu Ser Asn Tyr Val Tyr  
1130 1135 1140

Lys His Glu Pro Arg Asp Ser Asp Ile Asp Leu Glu Gly Glu Phe  
1145 1150 1155

Glu Pro Ser Leu Leu Asn Ser Ala Ile Tyr Leu Leu Gln Leu Ile  
1160 1165 1170

Gln Gln Ile Ser Thr Phe Ser Ile Asn Tyr Gln Gly Arg Pro Phe  
1175 1180 1185

Arg Glu Ser Ile Arg Glu Asn Lys Gly Met Tyr Trp Gly Leu Ile  
1190 1195 1200

Ala Ala Ser Gly Val Ala Phe Ser Cys Ala Thr Glu Phe Ile Pro  
1205 1210 1215

Glu Leu Asn Glu Lys Leu Arg Leu Val Pro Phe Thr Asn Glu Phe  
1220 1225 1230

Lys Val Thr Leu Thr Val Leu Met Ile Phe Asp Tyr Gly Gly Cys  
1235 1240 1245

Trp Leu Ile Glu Asn Val Leu Lys His Leu Phe Ser Asp Phe Arg  
1250 1255 1260

Pro Lys Asp Ile Ala Ile Arg Arg Pro Asp Gln Leu Lys Arg Glu  
1265 1270 1275

ES 2 645 980 T3

Ala Glu Arg Lys Leu Gln Glu Gln Val Asp Ala Glu Ala Gln Lys  
 1280 1285 1290

Glu Leu Gln Arg Lys Val  
 1295

5 <210> 277  
 <211> 27  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> una secuencia de cebador para PCR

<400> 277  
 gcgcggtacc atgagacaa catggat 27

15 <210> 278  
 <211> 26  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> una secuencia de cebador para PCR

<400> 278  
 atttaaataag ttagacaata gtatca 26

25 <210> 279  
 <211> 35  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> una secuencia de cebador para PCR

35 <400> 279  
 gcgcggggta ccatgtgtc ttagcatttt catta 35

40 <210> 280  
 <211> 40  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> una secuencia de cebador para PCR

45 <400> 280  
 accacgctaa agatggggga cttgcatac ccagctcca 40

50 <210> 281  
 <211> 40  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> una secuencia de cebador para PCR

55 <400> 281  
 tggaagctgg gtatgcaaag tccccatct ttagcgtggt 40

<210> 282  
 <211> 40

	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
5	<220>	
	<223> una secuencia de cebador para PCR	
	<400> 282	
10	ggtacctctg ccatgaagtc ctcgatcatt gaccgataat	40
	<210> 283	
	<211> 40	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
15	<220>	
	<223> una secuencia de cebador para PCR	
	<400> 283	
20	attatcggtc aatgatcgag gacttcatgg cagaggtacc	40
	<210> 284	
	<211> 40	
	<212> ADN	
25	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> una secuencia de cebador para PCR	
	<400> 284	
30	gagaggtgct agcagttgtt ctagttcgcg agtgatgaca	40
	<210> 285	
	<211> 40	
35	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<223> una secuencia de cebador para PCR	
40	<400> 285	
	tgtcatcact cgcgaactag aacaactgct agcacctctc	40
	<210> 286	
45	<211> 40	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
50	<223> una secuencia de cebador para PCR	
	<400> 286	
	cagtgtacc tcatgccagt ctggtgagtc cgtccaagta	40
55	<210> 287	
	<211> 40	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
60	<220>	
	<223> una secuencia de cebador para PCR	
	<400> 287	
65	tacttgacg gactcaccag actggcatga ggtagcactg	40
	<210> 288	



ES 2 645 980 T3

	<211> 40 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
5	<220> <223> una secuencia de cebador para PCR	
	<400> 288 agtaaagcgc gaaaatgctc cggttgtgac tggatgcaac	40
10	<210> 289 <211> 40 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
15	<220> <223> una secuencia de cebador para PCR	
	<400> 289 gttgcatcca gtcacaaccg gagcatttc gcgctttact	40
20	<210> 290 <211> 20 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
25	<220> <223> una secuencia de cebador para PCR	
	<400> 290 atttcccta gatcactct	20
30	<210> 291 <211> 40 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
35	<220> <223> una secuencia de cebador para PCR	
	<400> 291 ccgaattcga gctcgtacc ttgtcttagc atttcatta	40
40	<210> 292 <211> 38 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
45	<220> <223> una secuencia de cebador para PCR	
	<400> 292 ctactacaga tccccgggc gtaatttcc ctatgatca	38
50	<210> 293 <211> 28 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
55	<220> <223> una secuencia de cebador para PCR	
	<400> 293 gcggtacctg atccttcgag atcatact	28
60		
65		

# ES 2 645 980 T3

5	<210> 294 <211> 28 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
	<220> <223> una secuencia de cebador para PCR	
10	<400> 294 atttaaataa gcctctcaga ctctactc	28
	<210> 295 <211> 26 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
15	<220> <223> una secuencia de cebador para PCR	
20	<400> 295 atttaaagt cgfacatag ctatgt	26
	<210> 296 <211> 26 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
25	<220> <223> una secuencia de cebador para PCR	
30	<400> 296 gcggtaccac aactcaactc aatagg	26
	<210> 297 <211> 40 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
35	<220> <223> una secuencia de cebador para PCR	
40	<400> 297 ccgaattcga gctcgtacc tcgctattgt cagttacaca	40
	<210> 298 <211> 38 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
45	<220> <223> una secuencia de cebador para PCR	
50	<400> 298 ctactacaga tccccgggga acaatcccga cacatgaa	38
55		

## REIVINDICACIONES

1. Un método para producir piripiropeno A, caracterizado por cultivar un microorganismo en el que los polinucleótidos de (IV) o (V) a continuación o vectores recombinantes que los comprenden se introducen con piripiropeno E y aislar piripiropeno A mediante piripiropeno O:

(IV) polinucleótidos que tienen la secuencia de nucleótidos que codifica secuencias de aminoácidos que comprenden las SEQ ID NO: 269, 270 y 275, o secuencias de aminoácidos que comprenden las SEQ ID NO: 269, 270 y 275 que tiene de uno a cuarenta restos sustituidos, deletionados, añadidos o insertados y que tienen la misma actividad enzimática que las SEQ ID NO: 269, 270 y 275, respectivamente;

(V) polinucleótidos que tienen las secuencias de nucleótidos de (1), (2), (3) o (4) a continuación:

(1) secuencias de nucleótidos que comprenden de (a) a (c) a continuación:

(a) una secuencia de nucleótidos de 13266 a 15144 de una secuencia de nucleótidos mostrada en la SEQ ID NO: 266,

(b) una secuencia de nucleótidos de 16220 a 18018 de una secuencia de nucleótidos mostrada en la SEQ ID NO: 266, y

(c) una secuencia de nucleótidos de 25824 a 27178 de una secuencia de nucleótidos mostrada en la SEQ ID NO: 266;

(2) secuencias de nucleótidos que son capaces de hibridar con las secuencias complementarias a la secuencia de nucleótidos en (1) en condiciones rigurosas que comprenden lavar con 2 x tampón de solución salina-citrato sódico (SSC) y dodecilsulfato sódico (SDS) al 0,5 % a 60 °C durante 20 minutos, y a continuación lavar con 0,2 x SSC y SDS al 0,1 % a 60 °C durante 15 minutos;

(3) secuencias de nucleótidos de (1) en las que se deletionan, sustituyen, insertan o añaden de uno a cuatro nucleótidos; o

(4) secuencias de nucleótidos que son al menos un 90 % idénticas a las secuencias de nucleótidos en (1).

2. Un método para producir piripiropeno A de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por cultivar un microorganismo que comprende los plásmidos pPP2, pPP3 y pPP9 con piripiropeno E y aislar piripiropeno A mediante piripiropeno O.

3. Un método para producir piripiropeno A, caracterizado por cultivar un microorganismo en el que los polinucleótidos de (VI) o (VII) a continuación o vectores recombinantes que los comprenden se introducen con desacetil piripiropeno E y aislar piripiropeno A mediante piripiropeno E y piripiropeno O:

(VI) polinucleótidos que tienen la secuencia de polinucleótidos que codifica secuencias de aminoácidos que comprenden las SEQ ID NO: 269, 270, 274 y 275, o secuencias de aminoácidos que comprenden las SEQ ID NO: 269, 270, 274 y 275 que tienen de uno a cuarenta restos sustituidos, deletionados, añadidos o insertados y que tienen la misma actividad enzimática que las SEQ ID NO: 269, 270, 274 y 275, respectivamente;

(VII) polinucleótidos que tienen las secuencias de nucleótidos de (1), (2), (3) o (4) a continuación:

(1) secuencias de nucleótidos que comprenden de (a) a (d) a continuación:

(a) una secuencia de nucleótidos de 13266 a 15144 de una secuencia de nucleótidos mostrada en la SEQ ID NO: 266,

(b) una secuencia de nucleótidos de 16220 a 18018 de una secuencia de nucleótidos mostrada en la SEQ ID NO: 266,

(c) una secuencia de nucleótidos de 23205 a 24773 de una secuencia de nucleótidos mostrada en la SEQ ID NO: 266, y

(d) una secuencia de nucleótidos de 25824 a 27178 de una secuencia de nucleótidos mostrada en la SEQ ID NO: 266;

(2) secuencias de nucleótidos que son capaces de hibridar con las secuencias complementarias a la secuencia de nucleótidos en (1) en condiciones rigurosas que comprenden lavar con 2 x tampón de solución salina-citrato sódico (SSC) y dodecilsulfato sódico (SDS) al 0,5 % a 60 °C durante 20 minutos, y a continuación lavar con 0,2 x SSC y SDS al 0,1 % a 60 °C durante 15 minutos;

(3) secuencias de nucleótidos de (1) en las que se deletionan, sustituyen, insertan o añaden de uno a cuatro nucleótidos; o

(4) secuencias de nucleótidos que son al menos un 90 % idénticas a las secuencias de nucleótidos en (1).

4. El método para producir piripiropeno A de acuerdo con la reivindicación 3, caracterizado por cultivar un microorganismo que comprende los plásmidos pPP2, pPP3, pPP7 y pPP9 con desacetil piripiropeno E y aislar piripiropeno A mediante piripiropeno E y piripiropeno O.

5. Un método para producir 4-hidroxi-6-(piridin-3-il)-3-((2E,6E)-3,7,11-trimetildodeca-2,6,10-trienil)-2H-piran-2-ona, caracterizado por cultivar un microorganismo en el que al menos un polinucleótido en (VIII) y (IX) a continuación o un vector recombinante que lo/los comprende se introduce con 4-oxo-6-(3-piridil)- $\alpha$ -pirona y aislar 4-hidroxi-6-(piridin-3-il)-3-((2E,6E)-3,7,11-trimetildodeca-2,6,10-trienil)-2H-piran-2-ona:

(VIII) un polinucleótido aislado que tiene al menos una secuencia de nucleótidos seleccionada entre las secuencias de nucleótidos que codifican la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 273 o una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 273 que tiene de uno a cuarenta restos sustituidos, delecionados, añadidos o insertados y que tiene la misma actividad enzimática que la SEQ ID NO: 273;

(IX) un polinucleótido que tiene al menos una secuencia de nucleótidos seleccionada entre las secuencias de nucleótidos en (1) a (4) a continuación:

(1) una secuencia de nucleótidos de 21793 a 22877 de la secuencia de nucleótidos mostrada en la SEQ ID NO: 266;

(2) una secuencia de nucleótidos que es capaz de hibridar con una secuencia complementaria a la secuencia de nucleótidos en (1) en condiciones rigurosas que comprenden lavar con 2 x tampón de solución salina-citrato sódico (SSC) y dodecilsulfato sódico (SDS) al 0,5 % a 60 °C durante 20 minutos, y a continuación lavar con 0,2 x SSC y SDS al 0,1 % a 60 °C durante 15 minutos;

(3) una secuencia de nucleótidos de un polinucleótido de la secuencia de nucleótidos en (1) en la que se delecionan, sustituyen, insertan o añaden de uno a cuatro nucleótidos;

(4) una secuencia de nucleótidos que tiene al menos un 90 % de identidad respecto a un polinucleótido de la secuencia de nucleótidos en (1).

6. El método para producir 4-hidroxi-6-(piridin-3-il)-3-((2E,6E)-3,7,11-trimetildodeca-2,6,10-trienil)-2H-piran-2-ona de acuerdo con la reivindicación 5, caracterizado por cultivar un microorganismo que comprende los plásmidos pPP6 con 4-oxo-6-(3-piridil)- $\alpha$ -pirona y aislar 4-hidroxi-6-(piridin-3-il)-3-((2E,6E)-3,7,11-trimetildodeca-2,6,10-trienil)-2H-piran-2-ona.

7. Un vector recombinante seleccionado entre el grupo que consiste en los plásmidos pPP6, pPP7 y pPP9 (figura 12).

8. Un transformante que comprende uno o más vectores seleccionados entre el grupo que consiste en los plásmidos pPP6, pPP7 y pPP9 (figura 12).

9. Uso de dicho vector recombinante de acuerdo con la reivindicación 7, para producir piripiropeno A y/o un intermedio de producción del mismo.

10. Uso de dicho transformante de acuerdo con la reivindicación 8, para producir piripiropeno A y/o un intermedio de producción del mismo.

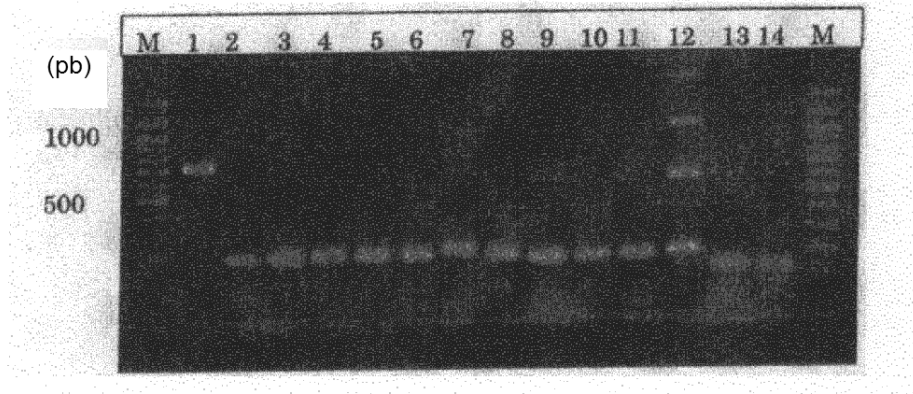


FIG.1

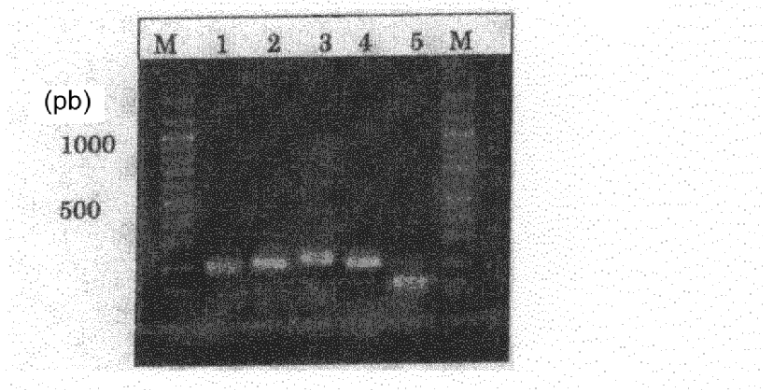


FIG.2

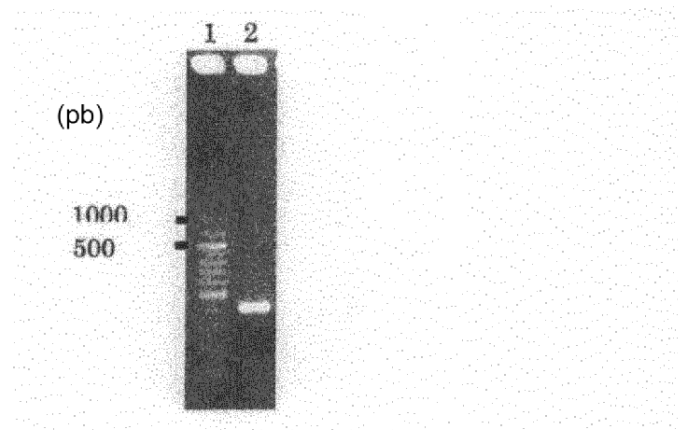


FIG.3

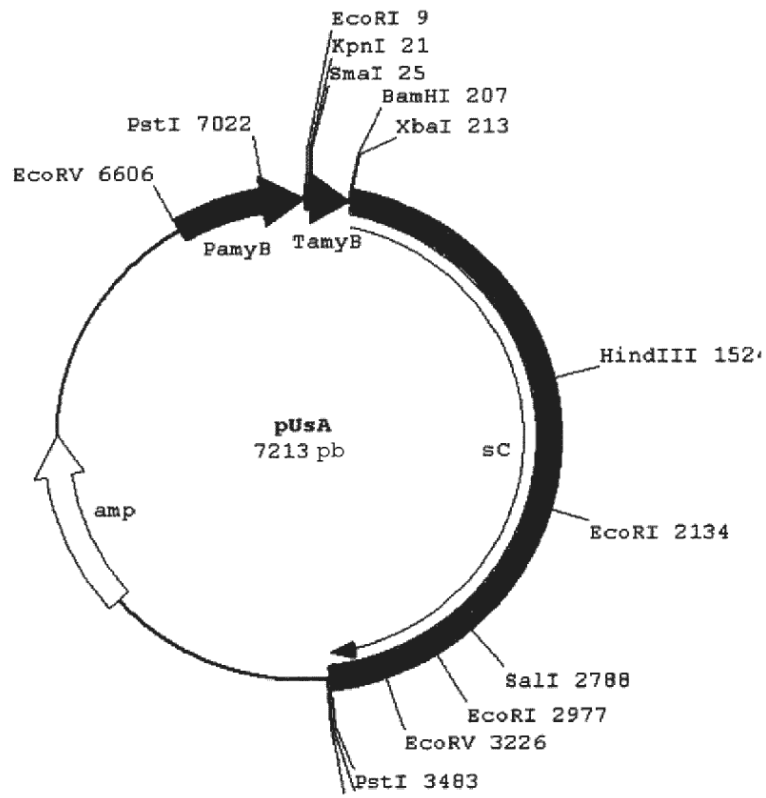


FIG.4

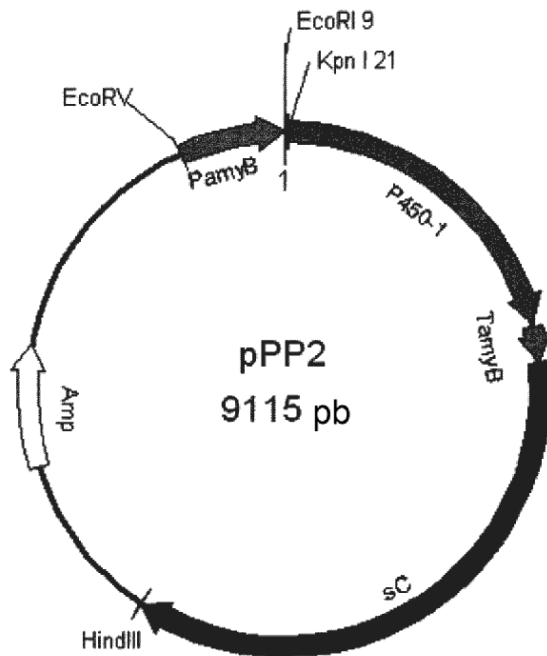


FIG.5

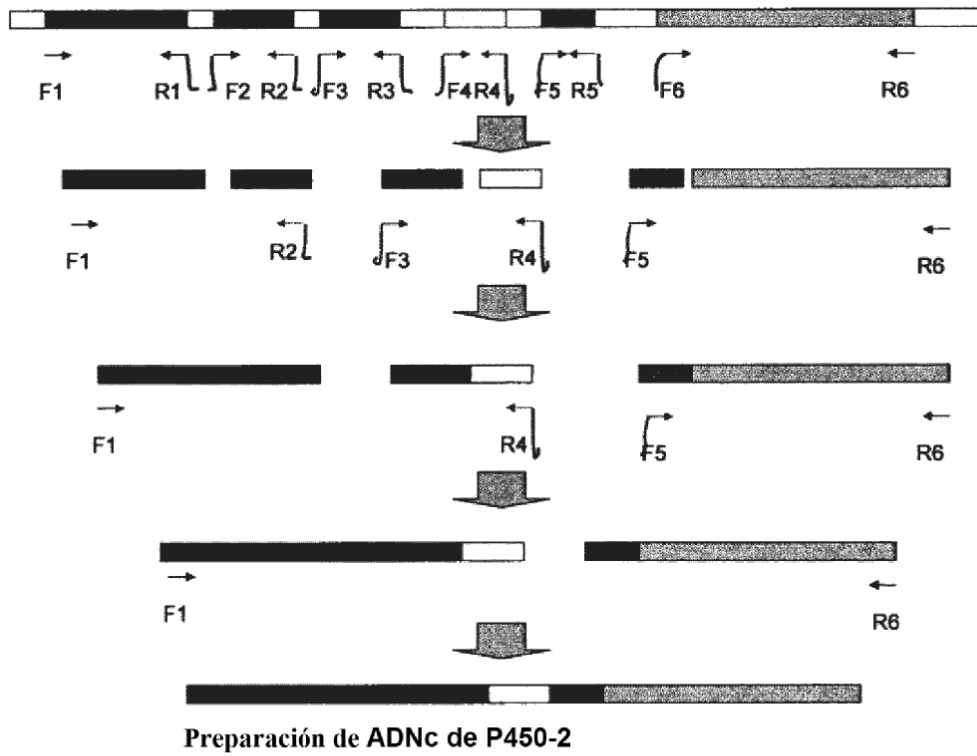


FIG.6

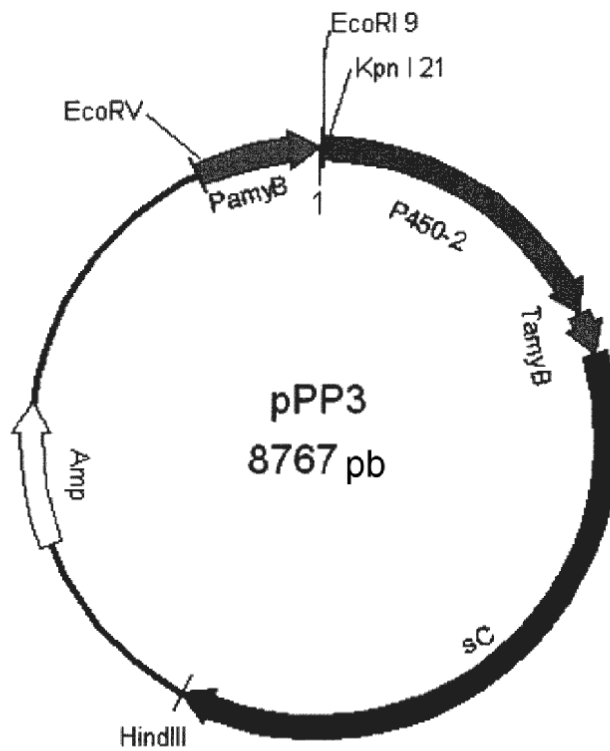


FIG.7

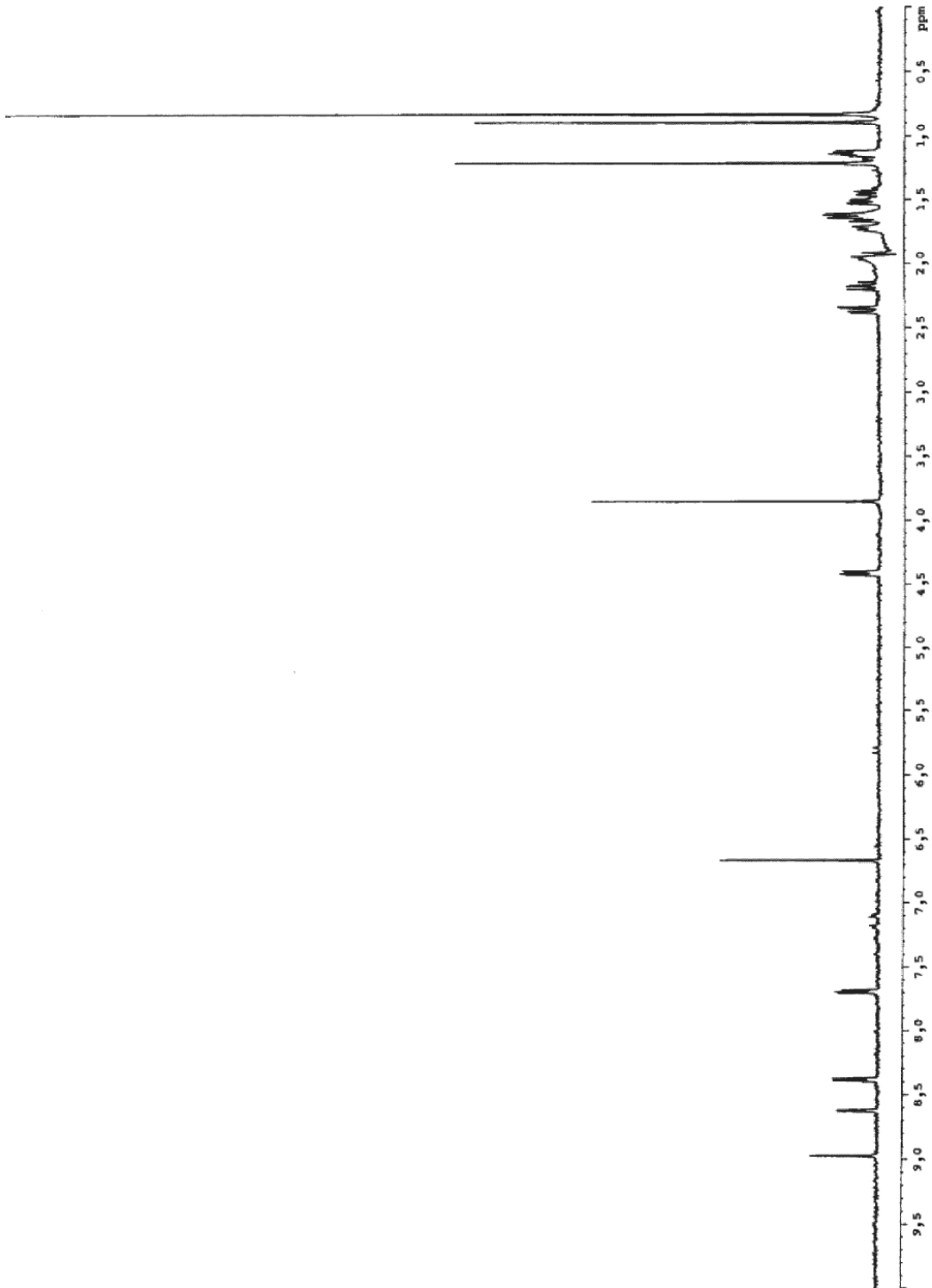


FIG.8



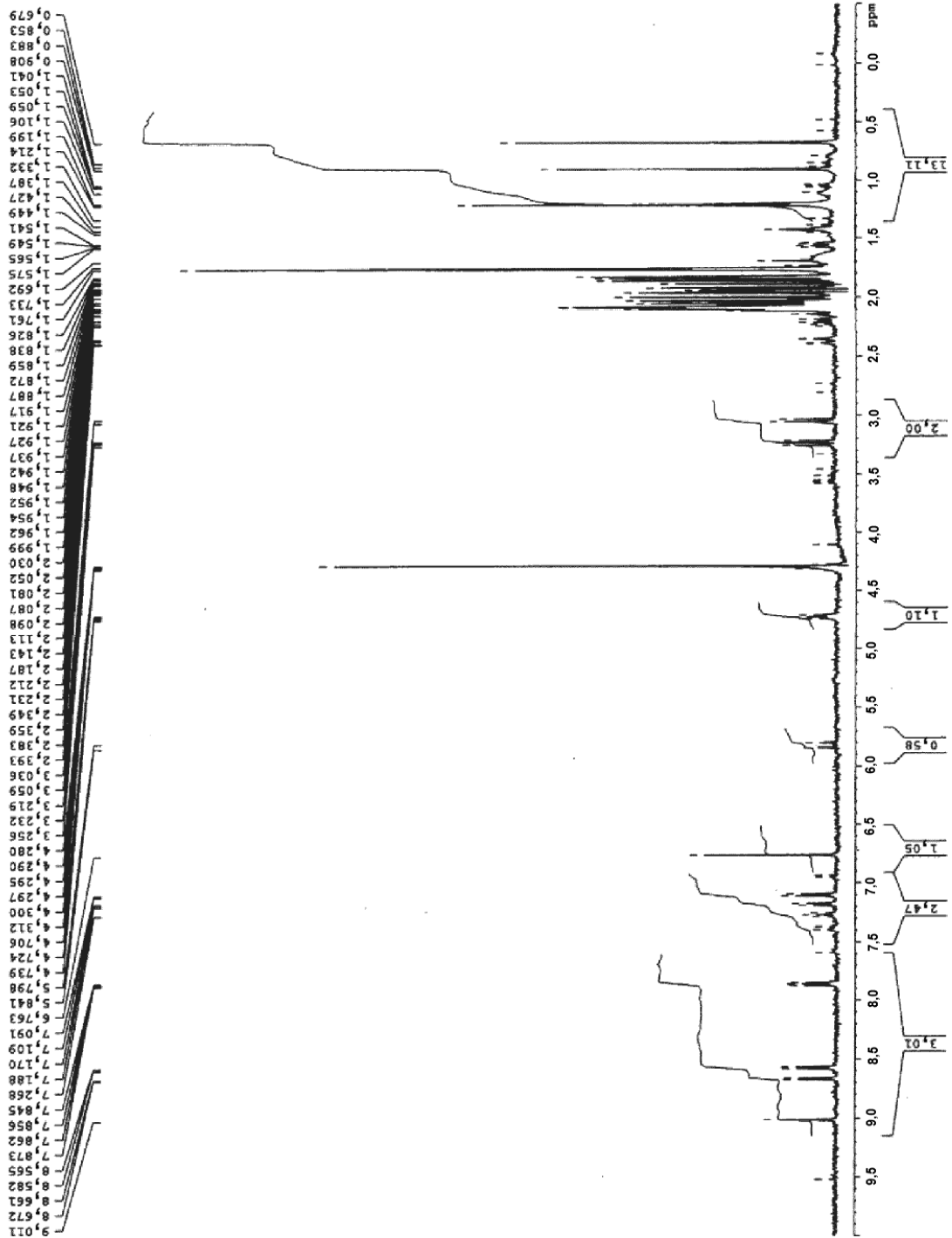


FIG.9

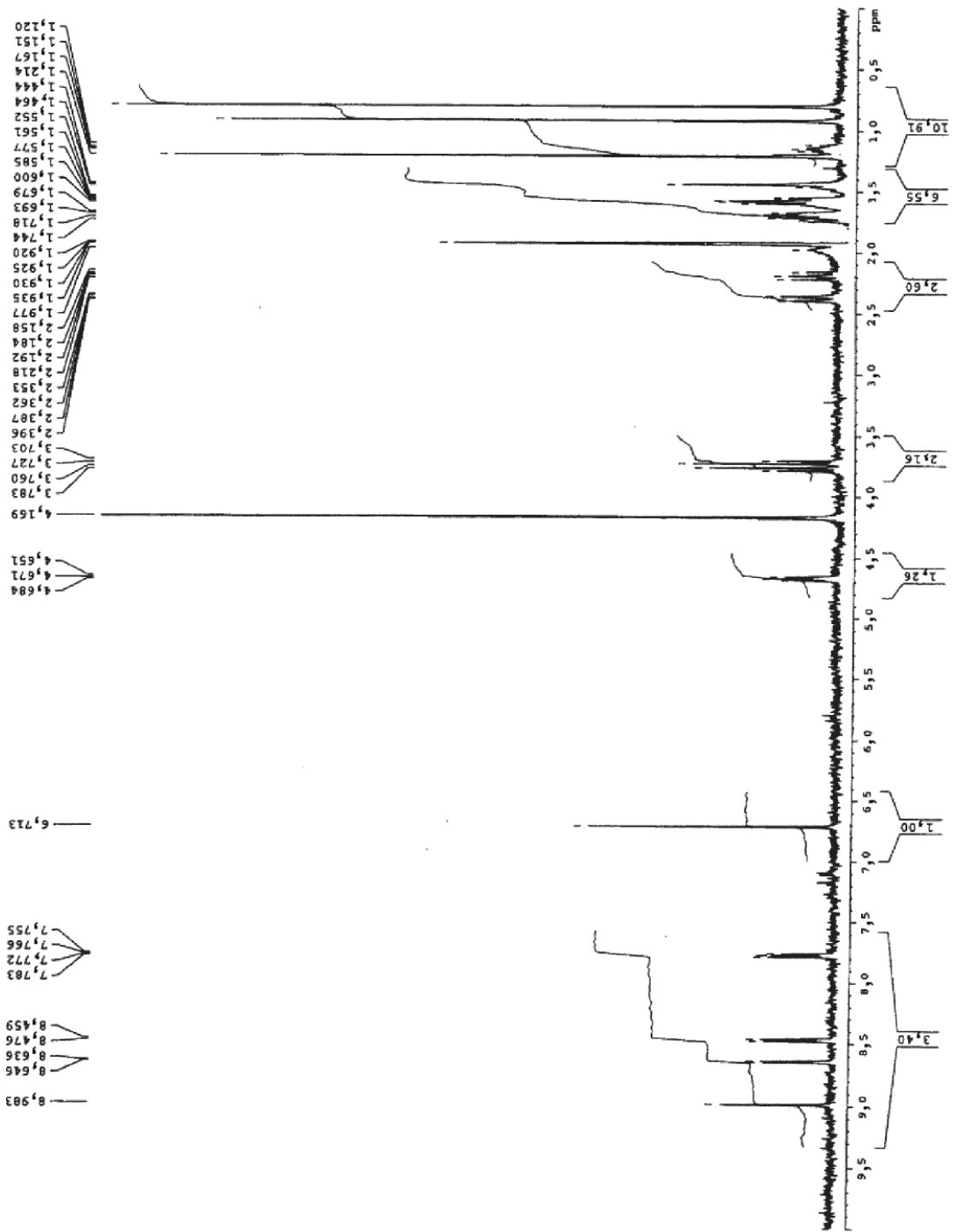


FIG.10

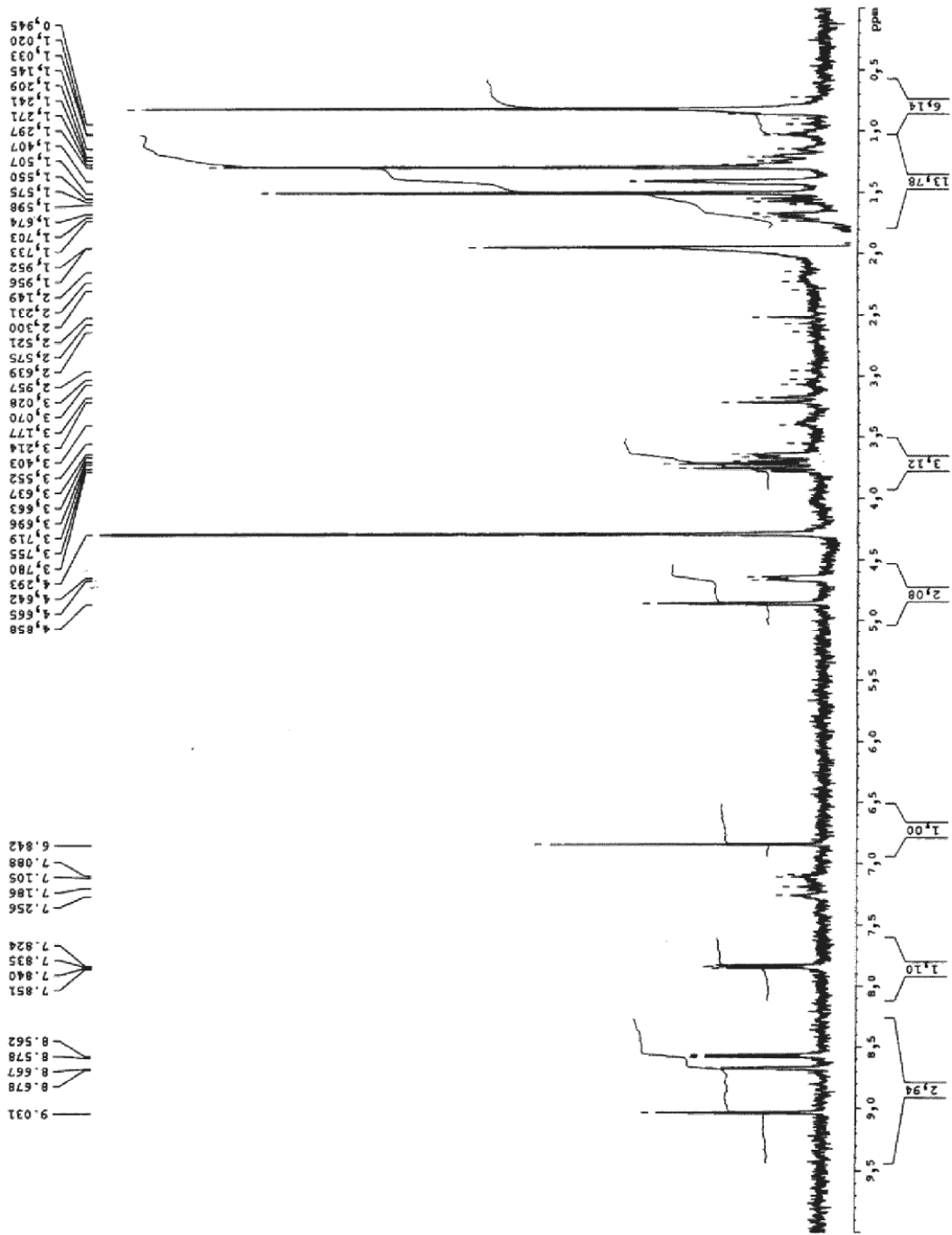


FIG.11

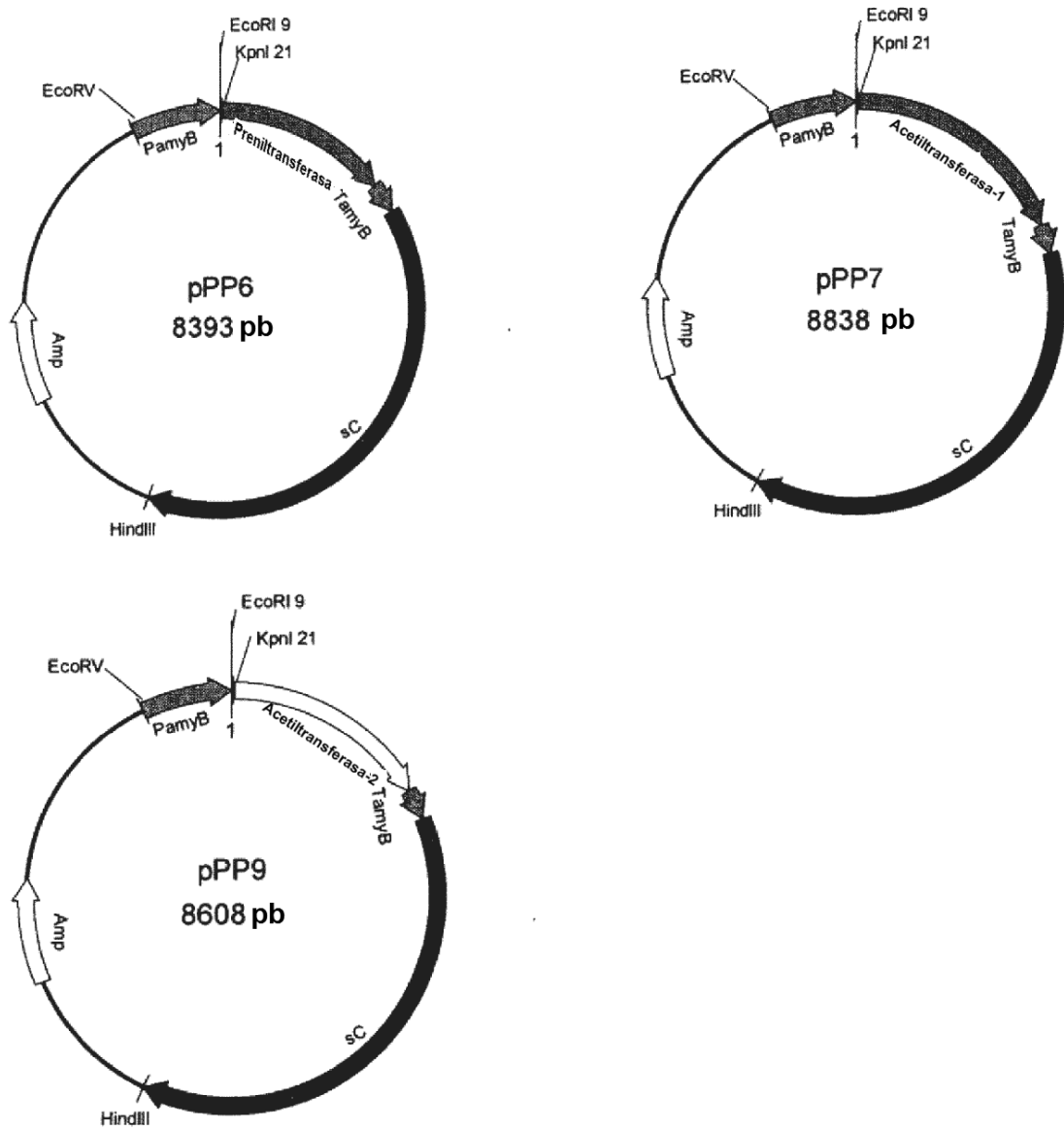


FIG.12