

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 667 418**

51 Int. Cl.:

C12N 9/52 (2006.01)

A61K 38/48 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.08.2012** **PCT/US2012/050364**

87 Fecha y número de publicación internacional: **14.02.2013** **WO13023151**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.08.2012** **E 12748354 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.03.2018** **EP 2718434**

54 Título: **Composiciones y métodos para el tratamiento de la enfermedad celíaca**

30 Prioridad:

10.08.2011 US 201161521899 P

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

10.05.2018

73 Titular/es:

**UNIVERSITY OF WASHINGTON THROUGH ITS
CENTER FOR COMMERCIALIZATION (100.0%)
4311 11th Avenue NE. Suite 500
Seattle, WA 98105, US**

72 Inventor/es:

**SIEGEL, JUSTIN;
BAKER, DAVID;
GORDON, SYDNEY, RIN ANNA;
PULTZ, INGRID, SWANSON;
STANLEY, ELIZABETH, JOY y
WOLF, SARAH, JANE**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 667 418 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

Composiciones y métodos para el tratamiento de la enfermedad celíaca

5 Referencia cruzada

La presente solicitud reivindica la prioridad sobre la Solicitud Provisional de Estados Unidos N.º 61/521.899 presentada el 10/08/2011.

10 Declaración de ayuda de la Administración del Estado

La presente invención se realizó con la ayuda de la Administración del Estado, con el número de subvención HR0011-08-1-0085 de la Defense Advanced Research Projects Agency (DAR-PA). El Gobierno tiene determinados derechos sobre la presente invención.

15 Antecedentes

La celiaquía es una enfermedad altamente prevalente en la cual las proteínas alimentarias que se encuentran en los productos de trigo, cebada y centeno, conocidas como 'glútenes', suscitan una respuesta inmunitaria en el intestino delgado de los individuos genéticamente predispuestos. La inflamación resultante puede conducir a la degradación de las vellosidades del intestino delgado, impidiendo la absorción de nutrientes. Los síntomas pueden aparecer en la primera infancia o más adelante en la vida, y varían ampliamente en gravedad, desde diarrea, fatiga y pérdida de peso hasta distensión abdominal, anemia y síntomas neurológicos. Actualmente no existen terapias eficaces para esta enfermedad de por vida, excepto la eliminación total de los glútenes de la dieta. Aunque la celiaquía sigue estando muy infradiagnosticada, su prevalencia en EE. UU. y Europa se estima como del 0,5-1,0 % de la población. La identificación de enzimas de origen natural adecuadas como productos terapéuticos orales para la enfermedad celíaca es difícil debido a los estrictos requisitos físicos y químicos para degradar de forma específica y eficaz los péptidos derivados del gluten en el entorno severo y altamente ácido del tubo digestivo humano.

30 Sumario de la invención

En un primer aspecto, la presente invención proporciona polipéptidos que comprenden una secuencia de aminoácidos al menos el 75 % idéntica a una secuencia de aminoácidos de acuerdo con la SEQ ID NO: 35, en donde

- (a) el polipéptido degrada un péptido PQPQLP (SEQ ID NO: 34) a pH 4;
- (b) el resto 278 es Ser, el resto 78 es Glu y el resto 82 es Asp; y
- (c) el polipéptido comprende un cambio de aminoácido de la SEQ ID NO: 67 en uno o más restos seleccionados del grupo que consiste en 73, 102, 103, 104, 130, 165, 168, 169, 172 y 179, en donde dichos uno o más cambios de aminoácidos de la SEQ ID NO: 67 incluyen al menos G130S, D169G y D179H, o dichos uno o más cambios de aminoácidos de la SEQ ID NO: 67 incluyen al menos N102D.

En un segundo aspecto, la presente invención proporciona polipéptidos que comprenden una secuencia de aminoácidos al menos el 75 % idéntica a una secuencia de aminoácidos de acuerdo con la SEQ ID NO: 1, en donde

- (a) el polipéptido degrada un péptido PQPQLP (SEQ ID NO: 34) a pH 4;
- (b) el resto 467 es Ser, el resto 267 es Glu y el resto 271 es Asp; y
- (c) el polipéptido comprende un cambio de aminoácido de la SEQ ID NO: 33 en uno o más restos seleccionados del grupo que consiste en 119, 262, 291, 292, 293, 319, 354, 357, 358, 361 y 368, en donde dichos uno o más cambios de aminoácidos de la SEQ ID NO: 33 incluyen al menos G319S, D358G y D368H, o dichos uno o más cambios de aminoácidos de la SEQ ID NO: 33 incluyen al menos N291D.

En diversas realizaciones del primer y segundo aspecto, el polipéptido comprende una secuencia de aminoácidos al menos el 85 %, 95 % o 100 % idéntica a una secuencia de aminoácidos de acuerdo con la SEQ ID NO: 1 o la SEQ ID NO: 35. En otra realización, el polipéptido comprende una secuencia de aminoácidos de acuerdo con una cualquiera de las SEQ ID NO: 2-66.

En otro aspecto, la presente divulgación proporciona polipéptidos que comprenden una secuencia de aminoácidos de acuerdo con la SEQ ID NO: 1, en donde el polipéptido comprende al menos un cambio de aminoácido de la SEQ ID NO: 33. En otro aspecto, la presente divulgación proporciona un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos de acuerdo con la SEC ID NO: 35, en donde el polipéptido comprende al menos un cambio de aminoácido de la SEQ ID NO: 67. En diversas realizaciones, el polipéptido comprende una secuencia de aminoácidos de acuerdo con una cualquiera de las SEQ ID NO: 2-66.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona ácidos nucleicos que codifican el polipéptido de cualquier aspecto o realización de la invención. En otro aspecto, la invención proporciona vectores de expresión de ácidos

nucleicos que comprenden los ácidos nucleicos aislados de la invención. En una realización adicional, la invención proporciona células hospedadoras recombinantes que comprenden los vectores de expresión de ácidos nucleicos de la invención. En otro aspecto, la invención proporciona composiciones farmacéuticas, que comprenden los polipéptidos, los ácidos nucleicos, los vectores de expresión de ácidos nucleicos y/o las células hospedadoras recombinantes de la invención, y un transportador farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto, la presente divulgación proporciona un polipéptido o composición farmacéutica de acuerdo con cualquier realización de la invención, o un polipéptido que comprende un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 33 o la SEQ ID NO: 67, para su uso en los métodos para el tratamiento de la celiaquía.

Breve descripción de las Figuras

Figura 1. Representación esquemática del papel de los compuestos terapéuticos enzimáticos en el tratamiento de la enfermedad celíaca. El gluten está compuesto por muchas glucoproteínas, incluyendo la α -gliadina. La proteólisis parcial de la α -gliadina (SEQ ID NO: 71) da como resultado péptidos resistentes a proteasas enriquecidos en un motivo de dipéptido PQ que puede conducir a inflamación y enfermedad. La adición de un compuesto terapéutico enzimático oral que sea funcional en el estómago y tenga la capacidad de degradar específicamente los péptidos inmunogénicos, podría actuar potencialmente como un compuesto terapéutico para esta enfermedad.

Figura 2. Modelos computacionales de los sitios de unión a péptido para KumaWT y KumaMax. A) KumaWT formando complejo con un motivo de dipéptido PR. B) KumaMax formando complejo con el motivo de dipéptido diseñado PQ. Los restos del sitio activo diseñados de manera computacional están marcados y destacados con barras. Los péptidos modelados se basaron en una forma unida de Kumamolisinina-AS (PDB ID: 1T1E) y las estructuras finales se generaron usando el Paquete de programas informáticos de Modelado Molecular Rosetta. Las imágenes se generaron usando PyMol v1.5.

Figura 3. Estabilidad de la proteína después de la incubación con pepsina o tripsina. La estabilidad se midió cuantificando la fracción restante relativa de proteína intacta, como se observó en un gel de SDS-PAGE después de 30 minutos de incubación en presencia o ausencia de pepsina o tripsina al pH indicado. Cada proteína se midió por triplicado y las barras de error representan la desviación típica. La cuantificación se realizó en ImageJ™.

Figura 4. Se degrada por KumaMax un péptido inmunogénico de α 9-gliadina. A) Cromatogramas de reacción que miden la abundancia del ion M+H del péptido de α 9-gliadina precursor después de 50 minutos de incubación sin enzima, SC PEP o KumaMax™. B) La fracción del péptido de α 9-gliadina restante en presencia de KumaMax™ en función del tiempo de incubación a pH 4. Los datos se ajustaron usando una función de disminución exponencial convencional. El valor de R^2 fue mayor que 0,9.

Descripción detallada

En la presente solicitud, a menos que se indique otra cosa, las técnicas utilizadas se pueden encontrar en cualquiera de varias referencias bien conocidas, tales como: Molecular Cloning: A Laboratory Manual (Sambrook, *et al.*, 1989, Cold Spring Harbor Laboratory Press), Gene Expression Technology (Methods in Enzymology, Vol. 185, editado por D. Goeddel, 1991. Academic Press, San Diego, CA), "Guide to Protein Purification" en Methods in Enzymology (M.P. Deutscher, ed., (1990) Academic Press, Inc.); PCR Protocols: A Guide to Methods and Applications (Innis, *et al.* 1990. Academic Press, San Diego, CA), Culture of Animal Cells: A Manual of Basic Technique, 2ª Ed. (R.I. Freshney, 1987. Liss, Inc. Nueva York, NY), Gene Transfer and Expression Protocols, pág. 109-128, ed. E.J. Murray, The Humana Press Inc., Clifton, N.J.) y el catálogo de Ambion de 1998 (Ambion, Austin, TX).

Como se usa en el presente documento, las formas en singular "un", "una" y "el/la" incluyen referencia en plural a menos que el contexto indique claramente otra cosa. "Y", como se usa en el presente documento, se usa indistintamente con "o", a menos que se indique expresamente otra cosa.

Como se usa en el presente documento, los restos de aminoácido se abrevian como sigue: alanina (Ala; A), asparragina (Asn; N), ácido aspártico (Asp; D), arginina (Arg; R), cisteína (Cys; C), ácido glutámico (Glu; E), glutamina (Gln; Q), glicina (Gly; G), histidina (His; H), isoleucina (Ile; I), leucina (Leu; L), lisina (Lys; K), metionina (Met; M), fenilalanina (Phe; F), prolina (Pro; P), serina (Ser; S), treonina (Thr; T), triptófano (Trp; W), tirosina (Tyr; Y) y valina (Val; V).

Todas las realizaciones de cualquier aspecto de la invención se pueden usar en combinación, a menos que el contexto indique claramente otra cosa.

En un primer aspecto, la presente divulgación proporciona polipéptidos que comprenden una secuencia de aminoácidos al menos el 75 % idéntica a una secuencia de aminoácidos de acuerdo con la SEQ ID NO: 35, en donde

- (a) el polipéptido degrada un péptido PQPQLP (SEQ ID NO: 34) a pH 4;
- (b) el resto 278 es Ser, el resto 78 es Glu y el resto 82 es Asp; y

(c) el polipéptido comprende un cambio de aminoácido de la SEQ ID NO: 67 en uno o más restos seleccionados del grupo que consiste en 73, 102, 103, 104, 130, 165, 168, 169, 172 y 179.

Como se divulga en los siguientes ejemplos, los polipéptidos de acuerdo con este aspecto pueden usarse, por ejemplo, en el tratamiento de la celiaquía. Los polipéptidos son versiones modificadas de la versión procesada de la Kumamolisina-As (SEQ ID NO: 67) o la versión preprocesada de la Kumamolisina-As (SEQ ID NO: 33), que se conoce como un miembro de la familia sedolisina de las serina-carboxil peptidasas y utiliza la tríada catalítica clave Ser²⁷⁸-Glu⁷⁸-Asp⁸² en su forma procesada para hidrolizar su sustrato (Ser⁴⁶⁷-Glu²⁶⁷-Asp²⁷¹ en la forma preprocesada). Su actividad máxima es a pH ~4,0. Aunque el sustrato nativo de la Kumamolisina-As es desconocido, se ha demostrado anteriormente que degrada el colágeno en condiciones ácidas (4). Además, se ha demostrado que esta enzima es termoestable, siendo la temperatura ideal a 60 °C, pero mostrando aún una actividad significativa a 37 °C.

Los inventores de la presente invención han descubierto inesperadamente que la Kumamolisina-As tiene la capacidad de degradar los componentes ricos en prolina (P) y glutamina (Q) del gluten, conocidos como 'gliadinas', que se cree que son responsables del grueso de la respuesta inmunitaria en la mayoría de los pacientes celíacos. Los polipéptidos descritos en el presente documento muestran una actividad de proteasa mejorada a pH 4 frente al oligopéptido PQQPLP (un sustrato representativo de la gliadina), en comparación con la Kumamolisina-As de tipo silvestre.

Los polipéptidos de este aspecto degradan un péptido PQQPLP (SEQ ID NO: 34) a pH 4. Dicha degradación se produce en las condiciones divulgadas en los siguientes ejemplos.

Los polipéptidos de este aspecto comprenden uno o más cambios de aminoácido de la SEQ ID NO: 67 (Kumamolisina-As procesada de tipo silvestre) en uno o más restos seleccionados del grupo que consiste en los restos 73, 102, 103, 104, 130, 165, 168, 169, 172 y 179 (numeración basada en la secuencia de aminoácidos de la Kumamolisina-As procesada de tipo silvestre). En realizaciones no limitantes, el uno o más cambios con respecto a la secuencia de aminoácidos de la Kumamolisina-As procesada de tipo silvestre (SEQ ID NO: 67) se seleccionan del grupo que consiste en:

N.º de resto de	Cambio de AA
TS	
S73	K, G
N102	D
T103	S
D104	A, T, N
G130	S
S165	N
T168	A
D169	N, G
Q172	D
D179	S, H

En diversas realizaciones no limitantes adicionales, el uno o más cambios con respecto a la secuencia de aminoácidos de la Kumamolisina-As procesada de tipo silvestre incluyen al menos N102D. En otra realización, el uno o más cambios con respecto a la secuencia de aminoácidos de la Kumamolisina-As de tipo silvestre incluyen al menos N102D y D169N o D169G. En otra realización, el uno o más cambios con respecto a la secuencia de aminoácidos de la Kumamolisina-As de tipo silvestre incluyen al menos N102D, D169G y D179H. En otra realización, el uno o más cambios con respecto a la secuencia de aminoácidos de la Kumamolisina-As de tipo silvestre incluyen al menos S73K, D104T, N102D, G130S, D169G y D 179H.

Como se usa en el presente documento, "al menos el 75 % idéntico" significa que el polipéptido difiere en su secuencia de aminoácidos de longitud completa en menos del 25 %, o menos (incluida cualquiera de las sustituciones, delecciones, adiciones o inserciones de aminoácidos), del polipéptido definido por la SEQ ID NO: 35.

En diversas realizaciones preferentes, los polipéptidos comprenden o consisten en una secuencia de aminoácidos al menos el 76 %, 77 %, 78 %, 79 %, 80 %, 81 %, 82 %, 83 %, 84 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % idéntica a una secuencia de aminoácidos de acuerdo con la SEQ ID NO: 35. En una realización adicional, los polipéptidos comprenden o consisten en una secuencia de aminoácidos de acuerdo con la SEQ ID NO: 35.

En diversas realizaciones adicionales, los polipéptidos comprenden o consisten en una secuencia de aminoácidos al menos el 75 % idéntica a una cualquiera de las SEQ ID NO: 36-66. Los polipéptidos representados por estas SEQ

ID NO son ejemplos específicos de polipéptidos con actividad de proteasa a pH 4 mejorada frente al oligopéptido PQPQLP (SEQ ID NO: 34) (un sustrato representativo de la gliadina), en comparación con la Kumamolisinina-As de tipo silvestre. En diversas realizaciones preferentes, los polipéptidos comprenden o consisten en una secuencia de aminoácidos al menos el 76 %, 77 %, 78 %, 79 %, 80 %, 81 %, 82 %, 83 %, 84 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % idéntica a una secuencia de aminoácidos de acuerdo con una cualquiera de las SEQ ID NO: 36-66. En una realización adicional, los polipéptidos comprenden o consisten en una secuencia de aminoácidos de acuerdo con una cualquiera de las SEQ ID NO: 36-66.

En una realización preferente de este primer aspecto, los polipéptidos que comprenden una secuencia de aminoácidos al menos el 75 % idéntica a una secuencia de aminoácidos de acuerdo con la SEQ ID NO: 1 (basada en variantes de la versión preprocesada de la Kumamolisinina-As), en donde

- (a) el polipéptido degrada un péptido PQPQLP (SEQ ID NO: 34) a pH 4;
- (b) el resto 467 es Ser, el resto 267 es Glu y el resto 271 es Asp; y
- (c) el polipéptido comprende un cambio de aminoácido de la SEQ ID NO: 33 en uno o más restos seleccionados del grupo que consiste en 119, 262, 291, 292, 293, 319, 354, 357, 358, 361 y 368.

Los polipéptidos de esta realización comprenden uno o más cambios de aminoácido de la SEQ ID NO: 33 (Kumamolisinina-As preprocesada de tipo silvestre) en uno o más restos seleccionados del grupo que consiste en los restos 119, 262, 291, 292, 293, 319, 354, 357, 358, 361 y 368 (numeración basada en la secuencia de aminoácidos de la Kumamolisinina-As preprocesada de tipo silvestre). En realizaciones no limitantes, el uno o más cambios con respecto a la secuencia de aminoácidos de la Kumamolisinina-As de tipo silvestre se seleccionan del grupo que consiste en:

N.º de resto de TS	Cambio de AA
V119	D
S262	K, G
N291	D
T292	S
D293	A, T, N
G319	S
S354	N
T357	A
D358	N, G
Q361	D
D368	S, H

En diversas realizaciones no limitantes adicionales, el uno o más cambios con respecto a la secuencia de aminoácidos de la Kumamolisinina-As de tipo silvestre incluyen al menos N291D. En otra realización, el uno o más cambios con respecto a la secuencia de aminoácidos de la Kumamolisinina-As de tipo silvestre incluyen al menos N291D y 358N o 358G. En otra realización, el uno o más cambios con respecto a la secuencia de aminoácidos de la Kumamolisinina-As de tipo silvestre incluyen al menos N291D, 358G y 368H. En otra realización, el uno o más cambios con respecto a la secuencia de aminoácidos de la Kumamolisinina-As de tipo silvestre incluyen al menos V119D, S262K, D293T, N291D, G319S, D358G y D368H.

Como se usa en el presente documento, "al menos el 75 % idéntico" significa que el polipéptido difiere en su secuencia de aminoácidos de longitud completa en menos del 25 %, o menos (incluida cualquiera de las sustituciones, delecciones, adiciones o inserciones de aminoácidos), del polipéptido definido por la SEQ ID NO: 1.

En diversas realizaciones preferentes, los polipéptidos comprenden o consisten en una secuencia de aminoácidos al menos el 76 %, 77 %, 78 %, 79 %, 80 %, 81 %, 82 %, 83 %, 84 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % idéntica a una secuencia de aminoácidos de acuerdo con la SEQ ID NO: 1. En una realización adicional, los polipéptidos comprenden o consisten en una secuencia de aminoácidos de acuerdo con la SEQ ID NO: 1.

En diversas realizaciones adicionales, los polipéptidos comprenden o consisten en una secuencia de aminoácidos al menos el 75 % idéntica a una cualquiera de las SEQ ID NO: 2-32. Los polipéptidos representados por estas SEQ ID NO son ejemplos específicos de polipéptidos con actividad de proteasa a pH 4 mejorada frente al oligopéptido PQPQLP (SEQ ID NO: 34) (un sustrato representativo de la gliadina), en comparación con la Kumamolisinina-As de tipo silvestre. En diversas realizaciones preferentes, los polipéptidos comprenden o consisten en una secuencia de aminoácidos al menos el 76 %, 77 %, 78 %, 79 %, 80 %, 81 %, 82 %, 83 %, 84 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % idéntica a una secuencia de aminoácidos de

acuerdo con una cualquiera de las SEQ ID NO: 2-32. En una realización adicional, los polipéptidos comprenden o consisten en una secuencia de aminoácidos de acuerdo con una cualquiera de las SEQ ID NO: 2-32.

En un segundo aspecto, la presente divulgación proporciona polipéptidos que comprenden o consisten en una secuencia de aminoácidos de acuerdo con la SEQ ID NO: 35, en donde el polipéptido comprende al menos un cambio de aminoácido de la SEQ ID NO: 67. Como se divulga en los siguientes ejemplos, los polipéptidos de acuerdo con este aspecto pueden usarse, por ejemplo, en el tratamiento de la celiaquía. Los polipéptidos son versiones modificadas de la Kumamolisinina-As procesada (SEQ ID NO: 67), que muestran actividad de proteasa mejorada a pH 4 frente al oligopéptido PQPQLP (SEQ ID NO: 34) (un sustrato representativo de la gliadina) en comparación con la Kumamolisinina-As de tipo silvestre. En una realización, los polipéptidos comprenden o consisten en una secuencia de aminoácidos de acuerdo con la SEQ ID NO: 36. Los polipéptidos de acuerdo con la SEQ ID NO: 36 tienen una mutación N102D con respecto a la Kumamolisinina-As procesada de tipo silvestre. Como se muestra en los siguientes ejemplos, los polipéptidos que contienen esta mutación tienen una actividad de proteasa a pH 4 mejorada al menos 10 veces frente al oligopéptido PQPQLP (SEQ ID NO: 34), en comparación con la Kumamolisinina-As de tipo silvestre.

En otra realización de este segundo aspecto, los polipéptidos comprenden o consisten en una secuencia de aminoácidos de acuerdo con la (SEQ ID NO: 37. Los polipéptidos de acuerdo con la SEQ ID NO: 37 tienen una mutación N102D y una mutación D169N o D169G con respecto a la Kumamolisinina-As procesada de tipo silvestre. Como se muestra en los siguientes ejemplos, los polipéptidos que contienen esta mutación tienen una actividad de proteasa a pH 4 mejorada al menos 20 veces frente al oligopéptido PQPQLP (SEQ ID NO: 34), en comparación con la Kumamolisinina-As de tipo silvestre.

En otra realización de este segundo aspecto, los polipéptidos comprenden o consisten en una secuencia de aminoácidos de acuerdo con la SEQ ID NO: 38. Los polipéptidos de acuerdo con la SEQ ID NO: 38 tienen una mutación N102D, una D169G y una mutación D179H, con respecto a la Kumamolisinina-As procesada de tipo silvestre. Como se muestra en los siguientes ejemplos, los polipéptidos que contienen esta mutación tienen una actividad de proteasa a pH 4 mejorada al menos 50 veces frente al oligopéptido PQPQLP (SEQ ID NO: 34), en comparación con la Kumamolisinina-As de tipo silvestre.

En una realización adicional de este segundo aspecto, los polipéptidos comprenden o consisten en una secuencia de aminoácidos de acuerdo con una cualquiera de las SEQ ID NO: 39-66. Los polipéptidos de acuerdo con estas realizaciones han demostrado todos que muestran una actividad de proteasa a pH 4 mejorada frente al oligopéptido PQPQLP (SEQ ID NO: 34), en comparación con la Kumamolisinina-As de tipo silvestre. En una realización preferente, el polipéptido comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos de acuerdo con la SEQ ID NO: 66.

En una realización preferente de este segundo aspecto, la presente divulgación proporciona polipéptidos que comprenden o consisten en una secuencia de aminoácidos de acuerdo con la SEQ ID NO: 1, en donde el polipéptido comprende al menos un cambio de aminoácido de la SEQ ID NO: 33. Como se divulga en los siguientes ejemplos, los polipéptidos de acuerdo con este aspecto pueden usarse, por ejemplo, en el tratamiento de la celiaquía. Los polipéptidos son versiones modificadas de la Kumamolisinina-As preprocesada (SEQ ID NO: 33), que muestran actividad de proteasa a pH 4 mejorada frente al oligopéptido PQPQLP (SEQ ID NO: 34) (un sustrato representativo de la gliadina) en comparación con la Kumamolisinina-As de tipo silvestre. En una realización, los polipéptidos comprenden o consisten en una secuencia de aminoácidos de acuerdo con la SEQ ID NO: 2. Los polipéptidos de acuerdo con la SEQ ID NO: 2 tienen una mutación N291D con respecto a la Kumamolisinina-As de tipo silvestre preprocesada. Como se muestra en los siguientes ejemplos, los polipéptidos que contienen esta mutación tienen una actividad de proteasa a pH 4 mejorada al menos 10 veces frente al oligopéptido PQPQLP (SEQ ID NO: 34), en comparación con la Kumamolisinina-As de tipo silvestre.

En otra realización de este segundo aspecto, los polipéptidos comprenden o consisten en una secuencia de aminoácidos de acuerdo con la SEQ ID NO: 3. Los polipéptidos de acuerdo con la SEQ ID NO: 3 tienen una mutación N291D y una mutación D358N o D358G con respecto a la Kumamolisinina-As de tipo silvestre preprocesada. Como se muestra en los siguientes ejemplos, los polipéptidos que contienen esta mutación tienen una actividad de proteasa a pH 4 mejorada al menos 20 veces frente al oligopéptido PQPQLP (SEQ ID NO: 34), en comparación con la Kumamolisinina-As de tipo silvestre.

En otra realización de este segundo aspecto, los polipéptidos comprenden o consisten en una secuencia de aminoácidos de acuerdo con la SEQ ID NO: 4. Los polipéptidos de acuerdo con la SEQ ID NO: 4 tienen una mutación N291D, una D358G y una mutación D368H, con respecto a la Kumamolisinina-As de tipo silvestre preprocesada. Como se muestra en los siguientes ejemplos, los polipéptidos que contienen esta mutación tienen una actividad de proteasa a pH 4 mejorada al menos 50 veces frente al oligopéptido PQPQLP (SEQ ID NO: 34), en comparación con la Kumamolisinina-As de tipo silvestre.

En una realización adicional de este segundo aspecto, los polipéptidos comprenden o consisten en una secuencia de aminoácidos de acuerdo con una cualquiera de las SEQ ID NO: 5-32. Los polipéptidos de acuerdo con estas realizaciones han demostrado todos que muestran una actividad de proteasa a pH 4 mejorada frente al oligopéptido

PQPQLP (SEQ ID NO: 34), en comparación con la Kumamolisin-As de tipo silvestre. En una realización preferente, el polipéptido comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos de acuerdo con la SEQ ID NO: 32; en los siguientes ejemplos se muestra que este polipéptido posee la actividad de proteasa más potente a pH 4 frente al oligopéptido PQPQLP (SEQ ID NO: 34) de cualquiera de los polipéptidos probados.

Como se usa a lo largo de la presente solicitud, el término "polipéptido" se usa en su sentido más amplio para referirse a una secuencia de aminoácidos de subunidad, ya sea de origen natural o de origen sintético. Los polipéptidos divulgados en el presente documento pueden comprender L-aminoácidos, D-aminoácidos (que son resistentes a las proteasas específicas de L-aminoácidos *in vivo*) o una combinación de D- y L-aminoácidos. Los polipéptidos descritos en el presente documento pueden sintetizarse químicamente o expresarse de forma recombinante. Los polipéptidos pueden estar unidos a otros compuestos para favorecer una semivida aumentada *in vivo*, tal como mediante PEGilación, HESilación, PASilación o glucosilación. Tal unión puede ser covalente o no covalente, como entiende el experto en la materia. Los polipéptidos pueden estar unidos a cualquier otro enlazador adecuado, incluyendo cualquier enlazador que pueda utilizarse para purificación o detección (tal como las etiquetas FLAG o His).

En un tercer aspecto, la presente divulgación proporciona ácidos nucleicos aislados que codifican el polipéptido de cualquier aspecto o realización descrito en el presente documento. La secuencia de ácido nucleico aislada puede comprender ARN o ADN. Como se usa en el presente documento, "ácidos nucleicos aislados" son los que se han separado de sus secuencias de ácido nucleico circundantes normales en el genoma o en las secuencias de ADNc. Dichas secuencias de ácido nucleico aisladas pueden comprender secuencias adicionales útiles para favorecer la expresión y/o purificación de la proteína codificada, incluyendo secuencias poliA, secuencias de Kozak modificadas y secuencias que codifican etiquetas epitópicas, señales de exportación y péptidos señal, señales de localización nuclear y señales de localización en membrana plasmática. Será evidente para los expertos en la materia, basándose en las enseñanzas del presente documento, qué secuencias de ácido nucleico codificarán los polipéptidos descritos en el presente documento.

En un cuarto aspecto, la presente divulgación proporciona vectores de expresión de ácidos nucleicos que comprenden el ácido nucleico aislado de cualquier realización descrita en el presente documento, unido operativamente a una secuencia de control adecuada. "Vector de expresión recombinante" incluye vectores que unen operativamente una región codificante de ácido nucleico o gen a cualquier secuencia de control que tenga la capacidad de efectuar la expresión del producto génico. "Secuencias de control" unidas operativamente a las secuencias de ácido nucleico descritas en el presente documento son secuencias de ácido nucleico que tienen la capacidad de efectuar la expresión de las moléculas de ácido nucleico. No es necesario que las secuencias de control estén contiguas a las secuencias de ácido nucleico, siempre y cuando que actúen dirigiendo la expresión de las mismas. Por lo tanto, por ejemplo, pueden estar presentes secuencias intercaladas no traducidas pero transcritas entre una secuencia promotora y las secuencias de ácido nucleico, y la secuencia promotora todavía puede considerarse "unida operativamente" a la secuencia codificante. Otras de tales secuencias de control incluyen, señales de poliadenilación, señales de terminación y sitios de unión al ribosoma. Dichos vectores de expresión pueden ser de cualquier tipo conocido en la técnica, incluidos vectores de expresión basados en virus y plásmidos. La secuencia de control usada para dirigir la expresión de las secuencias de ácido nucleico divulgadas en un sistema de mamífero puede ser constitutiva (dirigido por cualquiera de una diversidad de promotores, incluyendo de CMV, S40, VRS, actina, EF) o inducible (dirigido por cualquiera de una serie de promotores inducibles que incluyen tetraciclina, ecdisona, capaces de responder a esteroides). La construcción de vectores de expresión para su uso en la transfección de células procariotas también es bien conocida en la técnica y, así, se puede llevar a cabo mediante técnicas convencionales. (Véase, por ejemplo, Sambrook, Fritsch y T. Maniatis, en: Molecular Cloning, A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1989; Gene Transfer and Expression Protocols, pág. 109-128, ed. E.J. Murray, The Humana Press Inc., Clifton, N.J.) y el catálogo de Ambion de 1998 (Ambion, Austin, TX). El vector de expresión debe ser replicable en los organismos hospedadores, ya sea como un episoma o mediante integración en el ADN cromosómico del hospedador. En una realización preferente, el vector de expresión comprende un plásmido. Sin embargo, se pretende que la invención incluya otros vectores de expresión que desempeñen funciones equivalentes, tales como vectores víricos.

En un quinto aspecto, la presente divulgación proporciona células hospedadoras recombinantes que comprenden los vectores de expresión de ácidos nucleicos descritos en el presente documento. Las células hospedadoras pueden ser procariotas o eucariotas. Las células pueden transfectarse o transducirse de forma transitoria o estable. Dicha transfección y transducción de vectores de expresión en células procariotas y eucariotas se puede realizar a través de cualquier técnica conocida en la técnica, incluyendo transformaciones bacterianas convencionales, coprecipitación con fosfato de calcio, electroporación, o transfección mediada por liposomas, mediada por DEAE dextrano, mediada por lípidos policationicos o mediada por virus. (Véase, por ejemplo, Molecular Cloning: A Laboratory Manual (Sambrook, *et al.*, 1989, Cold Spring Harbor Laboratory Press; Culture of Animal Cells: A Manual of Basic Technique, 2ª Ed. (R.I. Freshney. 1987. Liss, Inc. New York, NY). Una parte adicional de la presente divulgación es un método de producción de un polipéptido de acuerdo con la invención. El método comprende las etapas de (a) cultivar un hospedador de acuerdo con este aspecto de la divulgación en condiciones que conducen a la expresión del polipéptido y (b) opcionalmente, recuperar el polipéptido expresado. El polipéptido expresado puede

recuperarse del extracto sin células, del sedimento celular o recuperarse del medio de cultivo. Los métodos para purificar polipéptidos expresados de forma recombinante son bien conocidos por los expertos en la materia.

En un sexto aspecto, la presente divulgación proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden el polipéptido, el ácido nucleico, el vector de expresión de ácidos nucleicos y/o la célula hospedadora recombinante de cualquier aspecto o realización descrita en el presente documento, y un transportador farmacéuticamente aceptable. Las composiciones farmacéuticas divulgadas en el presente documento pueden utilizarse, por ejemplo, en los métodos descritos a continuación. La composición farmacéutica puede comprender, además de los polipéptidos divulgados en el presente documento, ácidos nucleicos, etc., (a) un lioprotector; (b) un tensioactivo; (c) un agente formador de volumen; (d) un agente para el ajuste de la tonicidad; (e) un estabilizante; (f) un conservante y/o (g) a tampón.

En algunas realizaciones, el tampón de la composición farmacéutica es un tampón Tris, un tampón de histidina, un tampón fosfato, un tampón citrato o un tampón acetato. La composición farmacéutica también puede incluir un lioprotector, por ejemplo sacarosa, sorbitol o trehalosa. En determinadas realizaciones, la composición farmacéutica incluye un conservante, por ejemplo cloruro de benzalconio, bencetonio, clorhexidina, fenol, m-cresol, alcohol bencílico, metilparabeno, propilparabeno, clorobutanol, o-cresol, p-cresol, clorocresol, nitrato fenilmercúrico, timerosal, ácido benzoico y diversas mezclas de los mismos. En otras realizaciones, la composición farmacéutica incluye un agente formador de volumen, como glicina. En aún otras realizaciones, la composición farmacéutica incluye un tensioactivo, por ejemplo, polisorbato-20, polisorbato-40, polisorbato-60, polisorbato-65, polisorbato-80, polisorbato-85, poloxámero-188, monolaurato de sorbitán, monopalmitato de sorbitán, monoestearato de sorbitán, monooleato de sorbitán, trilaurato de sorbitán, triestearato de sorbitán, trioleato de sorbitán o una combinación de los mismos. La composición farmacéutica también puede incluir un agente para el ajuste de la tonicidad, por ejemplo, un compuesto que haga a la formulación sustancialmente isotónica o isoosmótica con la sangre humana. Los agentes para el ajuste de la tonicidad ejemplares incluyen la sacarosa, el sorbitol, la glicina, la metionina, el manitol, la dextrosa, el inositol, el cloruro de sodio, la arginina y el clorhidrato de arginina. En otras realizaciones, la composición farmacéutica incluye adicionalmente un estabilizante, por ejemplo, una molécula que, cuando se la combina con una proteína de interés, previene o reduce sustancialmente la inestabilidad química y/o física de la proteína de interés en forma liofilizada o líquida. Los estabilizantes ejemplares incluyen la sacarosa, el sorbitol, la glicina, el inositol, el cloruro de sodio, la metionina, la arginina y el clorhidrato de arginina.

Los polipéptidos, ácidos nucleicos, etc., descritos en el presente documento, pueden ser el único agente activo en la composición farmacéutica, o la composición puede comprender adicionalmente uno o más de otros agentes activos adecuados para un uso pretendido.

Las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento comprenden generalmente una combinación de un compuesto descrito en el presente documento y un transportador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable. Dichas composiciones están sustancialmente libres de componentes no farmacéuticamente aceptables, es decir, contienen cantidades de componentes no farmacéuticamente aceptables inferiores a las permitidas por los requisitos normativos de EE. UU. en el momento de presentar la presente solicitud. En algunas realizaciones de este aspecto, si el compuesto se disuelve o suspende en agua, la composición comprende además, de forma opcional, un transportador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable adicional. En otras realizaciones, las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento son composiciones farmacéuticas sólidas, por ejemplo, un comprimido, cápsulas, etc.).

Estas composiciones se pueden preparar de una manera bien conocida en la técnica farmacéutica y pueden administrarse mediante cualquier vía adecuada. En una realización preferente, las composiciones y formulaciones farmacéuticas están diseñadas para la administración oral. Pueden ser necesarios o convenientes transportadores farmacéuticos convencionales, bases acuosas, en polvo u oleosas, y los espesantes.

Las composiciones farmacéuticas pueden estar en cualquier forma adecuada, incluyendo comprimidos, píldoras, polvos, pastillas, sobrecitos, sellos, elixires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosoles (en forma de un sólido o en un medio líquido), pomadas que contienen, por ejemplo, hasta el 10 % en peso del compuesto activo, cápsulas de gelatina blanda y dura, soluciones inyectables estériles y polvos envasados estériles.

En un séptimo aspecto, la presente divulgación proporciona métodos para el tratamiento de la celiaquía, que comprende administrar a un individuo con celiaquía una cantidad eficaz para tratar la celiaquía, de uno o más polipéptidos seleccionados del grupo que consiste en los polipéptidos del primer o segundo aspecto de la invención, SEQ ID NO:33 y SEQ ID NO:67.

Los inventores de la presente invención han descubierto inesperadamente que la Kumamolisin-As tiene la capacidad de degradar los componentes ricos en prolina (P) y glutamina (Q) del gluten, conocidos como 'gliadinas', que se cree que son responsables del grueso de la respuesta inmunitaria en la mayoría de los pacientes celíacos. Los polipéptidos descritos en el presente documento muestran una actividad de proteasa mejorada a pH 4 frente al oligopéptido PQQPLP (SEQ ID NO: 34) (un sustrato representativo de la gliadina), en comparación con la Kumamolisin-As de tipo silvestre.

En una realización, los uno o más polipéptidos comprenden una secuencia de aminoácidos al menos el 75 % idéntica a una secuencia de aminoácidos de acuerdo con la SEQ ID NO: 35, en donde

- 5 (a) el polipéptido degrada un péptido PQPQLP (SEQ ID NO: 34) a pH 4;
(b) el resto 278 es Ser, el resto 78 es Glu y el resto 82 es Asp.

10 En realizaciones adicionales, el uno o más polipéptidos comprenden uno o más cambios de aminoácido de la SEQ ID NO: 67 (Kumamolisinina-As procesada de tipo silvestre) en uno o más restos seleccionados del grupo que consiste en los restos 73, 102, 103, 104, 130, 165, 168, 169, 172 y 179 (numeración basada en la secuencia de aminoácidos de la Kumamolisinina-As procesada de tipo silvestre). En realizaciones no limitantes, el uno o más cambios con respecto a la secuencia de aminoácidos de la Kumamolisinina-As procesada de tipo silvestre (SEQ ID NO: 67) se seleccionan del grupo que consiste en:

N.º de resto de TS	Cambio de AA
S73	K, G
N102	D
T103	S
D104	A, T, N
G130	S
S165	N
T168	A
D169	N, G
Q172	D
D179	S, H

15 En diversas realizaciones adicionales, el uno o más cambios con respecto a la secuencia de aminoácidos de la Kumamolisinina-As procesada de tipo silvestre incluyen al menos N102D. En otra realización, el uno o más cambios con respecto a la secuencia de aminoácidos de la Kumamolisinina-As de tipo silvestre incluyen al menos N102D y D169N o D169G. En otra realización, el uno o más cambios con respecto a la secuencia de aminoácidos de la Kumamolisinina-As de tipo silvestre incluyen al menos N102D, D169G y D179H. En otra realización, el uno o más cambios con respecto a la secuencia de aminoácidos de la Kumamolisinina-As de tipo silvestre incluyen al menos S73K, D104T, N102D, G130S, D169G y D179H.

25 En diversas realizaciones preferentes, el uno o más polipéptidos comprenden o consisten en una secuencia de aminoácidos al menos el 76 %, 77 %, 78 %, 79 %, 80 %, 81 %, 82 %, 83 %, 84 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % idéntica a una secuencia de aminoácidos de acuerdo con la SEQ ID NO: 35. En una realización adicional, los polipéptidos comprenden o consisten en una secuencia de aminoácidos de acuerdo con la SEQ ID NO: 35.

30 En diversas realizaciones adicionales, el uno o más polipéptidos comprenden o consisten en una secuencia de aminoácidos al menos el 75 % idéntica a una cualquiera de las SEQ ID NO: 36-66. Los polipéptidos representados por estas SEQ ID NO son ejemplos específicos de polipéptidos con actividad de proteasa a pH 4 mejorada frente al oligopéptido PQPQLP (SEQ ID NO: 34) (un sustrato representativo de la gliadina), en comparación con la Kumamolisinina-As de tipo silvestre. En diversas realizaciones preferentes, los polipéptidos comprenden o consisten en una secuencia de aminoácidos al menos el 76 %, 77 %, 78 %, 79 %, 80 %, 81 %, 82 %, 83 %, 84 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % idéntica a una secuencia de aminoácidos de acuerdo con una cualquiera de las SEQ ID NO: 36-66. En una realización adicional, los polipéptidos comprenden o consisten en una secuencia de aminoácidos de acuerdo con una cualquiera de las SEQ ID NO: 36-66.

40 En una realización preferente, los polipéptidos para su uso en los métodos de este aspecto comprenden un aminoácido de acuerdo con la SEQ ID NO: 33 o un polipéptido que comprende uno o más cambios de aminoácido de la SEQ ID NO:33 (Kumamolisinina-As preprocesada de tipo silvestre) en uno o más restos seleccionados del grupo que consiste en los restos 119, 262, 291, 292, 293, 319, 354, 357, 358, 361 y 368 (numeración basada en la secuencia de aminoácidos de la Kumamolisinina-As de tipo silvestre). En realizaciones no limitantes, el uno o más cambios con respecto a la secuencia de aminoácidos de la Kumamolisinina-As de tipo silvestre se seleccionan del grupo que consiste en:

N.º de resto de TS	Cambio de AA
V119	D
S262	K, G
N291	D

N.º de resto de TS	Cambio de AA
T292	S
D293	A, T, N
G319	S
S354	N
T357	A
D358	N, G
Q361	D
D368	S, H

En diversas realizaciones preferentes adicionales, el uno o más cambios con respecto a la secuencia de aminoácidos de la Kumamolisinina-As de tipo silvestre incluyen al menos N291D. En otra realización, el uno o más cambios con respecto a la secuencia de aminoácidos de la Kumamolisinina-As de tipo silvestre incluyen al menos N291D y 358N o 358G. En otra realización, el uno o más cambios con respecto a la secuencia de aminoácidos de la Kumamolisinina-As de tipo silvestre incluyen al menos N291D, 358G y 368H. En otra realización, el uno o más cambios con respecto a la secuencia de aminoácidos de la Kumamolisinina-As de tipo silvestre incluyen al menos V119D, S262K, D293T, N291D, G319S, D358G y D368H.

En diversas realizaciones preferentes, los polipéptidos para su uso en los métodos de este aspecto de la invención comprenden o consisten en una secuencia de aminoácidos al menos el 76 %, 77 %, 78 %, 79 %, 80 %, 81 %, 82 %, 83 %, 84 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % idéntica a una secuencia de aminoácidos de acuerdo con la SEQ ID NO: 1. En una realización adicional, los polipéptidos comprenden o consisten en una secuencia de aminoácidos de acuerdo con la SEQ ID NO: 1.

En diversas realizaciones adicionales, los polipéptidos para su uso en los métodos de este aspecto comprenden o consisten en una secuencia de aminoácidos al menos el 75 % idéntica a una cualquiera de las SEQ ID NO: 2-32. Los polipéptidos representados por estas SEQ ID NO son ejemplos específicos de polipéptidos con actividad de proteasa a pH 4 mejorada frente al oligopéptido PQPQLP (SEQ ID NO: 34) (un sustrato representativo de la gliadina), en comparación con la Kumamolisinina-As de tipo silvestre. En diversas realizaciones preferentes, los polipéptidos para su uso en los métodos de este aspecto de la invención comprenden o consisten en una secuencia de aminoácidos al menos el 76 %, 77 %, 78 %, 79 %, 80 %, 81 %, 82 %, 83 %, 84 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % idéntica a una secuencia de aminoácidos de acuerdo con una cualquiera de las SEQ ID NO: 2-32. En una realización adicional, los polipéptidos comprenden o consisten en una secuencia de aminoácidos de acuerdo con una cualquiera de las SEQ ID NO: 2-32.

En un octavo aspecto, la presente divulgación proporciona métodos para el tratamiento de la celiaquía, que comprende administrar a un individuo con celiaquía un polipéptido que comprende una cantidad eficaz de una secuencia de aminoácidos de acuerdo con cualquiera de las SEQ ID NO: 1-67 para tratar la celiaquía.

En una realización, los polipéptidos administrados comprenden o consisten en una secuencia de aminoácidos de acuerdo con la SEQ ID NO: 2. Los polipéptidos de acuerdo con la SEQ ID NO: 2 tienen una mutación N291D con respecto a la Kumamolisinina-As de tipo silvestre. Como se muestra en los siguientes ejemplos, los polipéptidos que contienen esta mutación tienen una actividad de proteasa a pH 4 mejorada al menos 10 veces frente al oligopéptido PQPQLP (SEQ ID NO: 34), en comparación con la Kumamolisinina-As de tipo silvestre.

En otra realización de este segundo aspecto, los polipéptidos administrados comprenden o consisten en una secuencia de aminoácidos de acuerdo con la SEQ ID NO: 3. Los polipéptidos de acuerdo con la SEQ ID NO: 3 tienen una mutación N291D y una mutación D358N o D358G con respecto a la Kumamolisinina-As de tipo silvestre. Como se muestra en los siguientes ejemplos, los polipéptidos que contienen esta mutación tienen una actividad de proteasa a pH 4 mejorada al menos 20 veces frente al oligopéptido PQPQLP (SEQ ID NO: 34), en comparación con la Kumamolisinina-As de tipo silvestre.

En otra realización de este segundo aspecto, los polipéptidos administrados comprenden o consisten en una secuencia de aminoácidos de acuerdo con la SEQ ID NO: 4. Los polipéptidos de acuerdo con la SEQ ID NO: 4 tienen una mutación N291D, una D358G y una mutación D368H, con respecto a la Kumamolisinina-As de tipo silvestre. Como se muestra en los siguientes ejemplos, los polipéptidos que contienen esta mutación tienen una actividad de proteasa a pH 4 mejorada al menos 50 veces frente al oligopéptido PQPQLP (SEQ ID NO: 34), en comparación con la Kumamolisinina-As de tipo silvestre.

En una realización adicional de este segundo aspecto, los polipéptidos administrados comprenden o consisten en una secuencia de aminoácidos de acuerdo con una cualquiera de las SEQ ID NO: 5-32. Los polipéptidos de acuerdo con estas realizaciones han demostrado todos que muestran una actividad de proteasa a pH 4 mejorada frente al oligopéptido PQPQLP (SEQ ID NO: 34), en comparación con la Kumamolisinina-As de tipo silvestre. En una realización preferente, los polipéptidos administrados comprenden o consisten en una secuencia de aminoácidos de

acuerdo con la SEQ ID NO: 32; en los siguientes ejemplos se muestra que este polipéptido posee la actividad de proteasa más potente a pH 4 frente al oligopéptido PQPQLP (SEQ ID NO: 34) de cualquiera de los polipéptidos probados.

En otra realización, el uno a más polipéptidos comprenden una secuencia de aminoácidos de acuerdo con la SEQ ID NO: 36. Los polipéptidos de acuerdo con la SEQ ID NO: 36 tienen una mutación N102D con respecto a la Kumamolisinina-As procesada de tipo silvestre. Como se muestra en los siguientes ejemplos, los polipéptidos que contienen esta mutación tienen una actividad de proteasa a pH 4 mejorada al menos 10 veces frente al oligopéptido PQPQLP (SEQ ID NO: 34), en comparación con la Kumamolisinina-As de tipo silvestre. En otra realización, el uno a más polipéptidos comprenden una secuencia de aminoácidos de acuerdo con la SEQ ID NO: 37. Los polipéptidos de acuerdo con la SEQ ID NO: 37 tienen una mutación N102D y una mutación D169N o D169G con respecto a la Kumamolisinina-As procesada de tipo silvestre. Como se muestra en los siguientes ejemplos, los polipéptidos que contienen esta mutación tienen una actividad de proteasa a pH 4 mejorada al menos 20 veces frente al oligopéptido PQPQLP (SEQ ID NO: 34), en comparación con la Kumamolisinina-As de tipo silvestre. En otra realización, el uno a más polipéptidos comprenden una secuencia de aminoácidos de acuerdo con la SEQ ID NO: 38. Los polipéptidos de acuerdo con la SEQ ID NO: 38 tienen una mutación N102D, una D169G y una mutación D179H, con respecto a la Kumamolisinina-As procesada de tipo silvestre. Como se muestra en los siguientes ejemplos, los polipéptidos que contienen esta mutación tienen una actividad de proteasa a pH 4 mejorada al menos 50 veces frente al oligopéptido PQPQLP (SEQ ID NO: 34), en comparación con la Kumamolisinina-As de tipo silvestre. En realizaciones adicionales, el uno a más polipéptidos comprenden una secuencia de aminoácidos de acuerdo con una cualquiera de las SEQ ID NO: 39-66. Los polipéptidos de acuerdo con estas realizaciones han demostrado todos que muestran una actividad de proteasa a pH 4 mejorada frente al oligopéptido PQPQLP (SEQ ID NO: 34), en comparación con la Kumamolisinina-As de tipo silvestre. En una realización preferente, el polipéptido comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos de acuerdo con la SEQ ID NO: 66.

La celiaquía (también conocida como enfermedad celíaca o intolerancia al gluten) es una enfermedad con alta prevalencia en la cual las proteínas alimenticias que se encuentran en los productos de trigo, cebada y centeno, conocidas como 'glútenes', suscitan una respuesta inmunitaria en el intestino delgado de los individuos genéticamente predispuestos. La inflamación resultante puede conducir a la degradación de las vellosidades del intestino delgado, impidiendo la absorción de nutrientes. Los síntomas pueden aparecer en la primera infancia o más adelante en la vida, y varían ampliamente en gravedad, desde diarrea, cansancio, pérdida de peso, dolor abdominal, meteorismo, gases excesivos, indigestión, estreñimiento, distensión abdominal, náuseas/vómitos, anemia, formación de cardenales con facilidad, depresión, ansiedad, retraso del crecimiento en los niños, caída del cabello, dermatitis, cese del período menstrual, úlceras orales, calambres musculares, dolor articular, hemorragias nasales, convulsiones, hormigueo o entumecimiento en manos y pies, pubertad retrasada, defectos en el esmalte dental y síntomas neurológicos tales como ataxia o parestesia. Actualmente no existen terapias eficaces para esta enfermedad de por vida, excepto la eliminación total de los glútenes de la dieta. Aunque la celiaquía sigue estando muy infradiagnosticada, su prevalencia en EE. UU. y Europa se estima como del 0,5-1,0 % de la población.

Como se usa en el presente documento, "tratar la celiaquía" significa lograr uno o más de los siguientes: (a) reducir la gravedad de la celiaquía; (b) limitar o prevenir el desarrollo de síntomas característicos de la celiaquía; (c) inhibir el empeoramiento de los síntomas característicos de la celiaquía; (d) limitar o prevenir la recurrencia de la celiaquía en pacientes que han tenido anteriormente el trastorno; (e) limitar o prevenir la recurrencia de los síntomas en pacientes que anteriormente eran sintomáticos para la celiaquía; y (f) limitar el desarrollo de la celiaquía en un sujeto con riesgo de desarrollar celiaquía, o que aún no muestra los efectos clínicos de la celiaquía.

El individuo a tratar de acuerdo con los métodos descritos en el presente documento puede ser cualquier individuo que padezca celiaquía, incluyendo sujetos humanos. El individuo puede ser uno que ya padece síntomas o uno que sea asintomático.

Como se usa en el presente documento, una "cantidad eficaz" se refiere a una cantidad del polipéptido que es eficaz para tratar la celiaquía. Los polipéptidos se formulan normalmente como una composición farmacéutica, tales como las descritos anteriormente, y pueden administrarse a través de cualquier ruta adecuada, incluyendo por vía oral, por vía parenteral, por aerosol para inhalación, o por vía tópica, en formulaciones farmacéuticas unitarias que contienen transportadores, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables convencionales. En una realización preferente, las composiciones y formulaciones farmacéuticas se administran por vía oral, tal como mediante comprimidos, píldoras, pastillas, elixires, suspensiones, emulsiones, soluciones y jarabes.

Pueden ajustarse las pautas posológicas para proporcionar la respuesta óptima deseada (por ejemplo, una respuesta terapéutica o profiláctica). Un intervalo de dosificación adecuado puede, por ejemplo, ser de 0,1 ug/kg-100 mg/kg de peso corporal; como alternativa, puede ser de 0,5 ug/kg a 50 mg/kg; 1 ug/kg a 25 mg/kg o 5 ug/kg a 10 mg/kg de peso corporal. Los polipéptidos pueden suministrarse en una única inyección intravenosa rápida, o pueden administrarse más de una vez (por ejemplo, 2, 3, 4, 5 o más veces), según determine el médico responsable.

Ejemplos

La enfermedad celíaca es un trastorno autoinmunitario que aqueja aproximadamente al 1 % de la población^{1,2}. Esta enfermedad se caracteriza por una reacción inflamatoria al gluten, la proteína principal en la harina de trigo, y a las proteínas relacionadas en la cebada y el centeno². El gluten consta de una mezcla heterogénea de las glucoproteínas gliadina y glutenina³. Tras la ingestión, la α -gliadina es parcialmente degradada a oligopéptidos por proteasas gástricas e intestinales, lo cuales son resistentes a una mayor proteólisis debido a su contenido inusualmente alto de prolina y glutamina³ (Figura 1). Los oligopéptidos inmunogénicos que son el resultado de la proteólisis incompleta están enriquecidos en el motivo PQ^{4,5} (Figura 1), lo que estimula la inflamación y las lesiones en el intestino de las personas con enfermedad celíaca. Actualmente, el único tratamiento para esta enfermedad es la eliminación completa del gluten de la alimentación, lo que es difícil de conseguir debido a la ubicuidad de esta proteína en los productos alimenticios actuales⁶.

La terapia enzimática oral (TEO), en la que se emplean proteasas administradas por vía oral para hidrolizar los péptidos inmunogénicos antes de que sean capaces de desencadenar la inflamación, se está explorando actualmente como un tratamiento para la intolerancia al gluten. Para este fin, se han considerado varias proteasas distintas debido a su especificidad de escisión tras restos de prolina o glutamina^{4,7-9}. Sin embargo, estas enzimas a menudo muestran características que impiden su uso en la TEO para la degradación del gluten. La mayoría de estas peptidasas presentan una actividad catalítica óptima a pH neutro; sin embargo, el pH del estómago humano varía de 2 a 4. Por lo tanto, estas enzimas son más activas cuando alcanzan el pH neutro del intestino delgado, lo que es demasiado tarde para la prevención eficaz de la enfermedad celíaca dado que este es el sitio donde se desarrolla la patología derivada del gluten^{2,10}. De manera adicional, varias de estas enzimas muestran inestabilidad en el bajo pH del estómago humano, son susceptibles a la proteólisis por las proteasas digestivas o requieren procedimientos exhaustivos de replegamiento durante su purificación^{7,11}, todas características que obstaculizan los esfuerzos para su uso clínico.

La proteasa ideal para la aplicación de la TEO en el tratamiento de la intolerancia al gluten combinaría los siguientes rasgos: actividad óptima a pH bajo, purificación fácil, estabilidad en las condiciones del estómago humano y alta especificidad por los motivos de aminoácidos encontrados en los oligopéptidos inmunogénicos derivados del gluten. En este caso los inventores informan sobre el diseño técnico de una endopeptidasa que muestra estos rasgos. Los inventores identificaron una proteasa que es altamente activa en condiciones ácidas, la Kumamolisin-As (KumaWT) de la bacteria acidófila *Alicyclobacillus sendaiensis*, y utilizaron herramientas de modelado computacional para su diseño técnico, dirigido a la especificidad de oligopéptido deseada. La enzima diseñada de manera computacional, denominada KumaMaxTM, presentó una actividad proteolítica aumentada en más de 100 veces y un cambio en la especificidad del sustrato de 800 veces para el motivo PQ que se tiene como objetivo, en comparación con KumaWT de tipo silvestre. Además, KumaMaxTM muestra resistencia a las proteasas gástricas comunes y se produce con altos rendimientos en *E. coli*, sin necesidad de replegamiento. Por lo tanto, esta proteasa y otras comunicadas en el presente documento representan candidatos terapéuticos prometedores para la enfermedad celíaca.

RESULTADOS

Selección y diseño computacional de una endopeptidasa para α -gliadina

Para diseñar técnicamente una nueva proteasa que pueda degradar los péptidos del gluten en las condiciones gástricas, los inventores se han centrado en primer lugar en identificar una proteasa apropiada como punto de partida para sus esfuerzos de diseño técnico. Idealmente, la proteasa molde combinaría estabilidad y actividad a pH bajo con una especificidad demostrada por un motivo de aminoácidos de dipéptido. Los inventores identificaron la enzima Kumamolisin-As (KumaWT) como molde, dado que esta proteasa tiene una actividad óptima en el intervalo de pH de 2-4¹² de manera natural, lo que coincide con los intervalos de pH aproximados del estómago humano antes y después de ingerir una comida (pH 2 y 4, respectivamente)¹³. KumaWT también muestra alta estabilidad y actividad a la temperatura fisiológicamente importante de 37 °C¹⁴. Además, la purificación de esta enzima es sencilla y produce cantidades significativas utilizando métodos convencionales de producción de proteína recombinante en *E. coli*¹⁴, una propiedad importante tanto para la exploración de bibliotecas mutantes como para su generación final en grandes lotes para uso en TEO. Para finalizar, KumaWT reconoce de forma natural un motivo de dipéptido específico en oposición a la especificidad por un solo aminoácido¹⁴. Esta es una propiedad importante para un producto terapéutico de proteasa oral que se pretenda tomar durante la digestión, dado que la especificidad por un dipéptido debería dar como resultado una inhibición competitiva reducida por otros péptidos procedentes de los alimentos en el estómago.

Una TEO eficaz para la enfermedad celíaca probablemente demostraría especificidad por prolina-glutamina (PQ), debido a la frecuente aparición de este dipéptido en los oligopéptidos inmunogénicos derivados del gluten (Figura 1). KumaWT tiene una fuerte especificidad por la prolina en la posición P2 de su sustrato peptídico, emparejándose con uno de los restos de aminoácido de interés para la degradación de los péptidos de α -gliadina inmunogénicos. En el sitio P1, se ha establecido que KumaWT prefiere los aminoácidos con carga positiva arginina o lisina¹⁴. A pesar de esta preferencia, KumaWT también tiene la capacidad de reconocer en la posición P1 a la glutamina, aunque a un nivel significativamente disminuido en comparación con su reconocimiento de arginina o lisina¹⁴. Esta ligera

propensión natural a reconocer la glutamina en la posición P1 sugiere que KumaWT puede ser susceptible de un rediseño técnico para preferir la glutamina en esta posición. En el sitio P1' KumaWT muestra una amplia especificidad, lo que es conveniente dado que el resto en la posición después del motivo PQ varía entre los distintos péptidos inmunogénicos, como se representa en la Figura 1.

Dadas estas características de KumaWT, el objetivo principal de los inventores era rediseñar de manera computacional el bolsillo de unión S1 de KumaWT, de forma que prefiriera un motivo de dipéptido PQ sobre los sustratos PR o PK nativos. Utilizando el Paquete de programas informáticos de modelado molecular Rosetta, los inventores modelaron el dipéptido PR en el bolsillo de unión S1 de KumaWT utilizando la estructura cristalina resuelta de esta enzima (PDB ID: 1T1E). Esta reveló que dos aminoácidos con carga negativa, D358 y D368, probablemente facilitan la unión de los aminoácidos con carga positiva en la posición P1 (Figura 2A). La especificidad nativa por prolina en P2 parece proceder en gran parte de una interacción hidrófoba de este resto de aminoácido con el anillo aromático de W318 en el bolsillo S2 de la enzima. Dado que en la variante enzimática de los inventores se desea especificidad de la posición P1 por la prolina, los inventores mantuvieron este triptófano nativo durante el diseño del bolsillo S1.

Para rediseñar la especificidad de sustrato de KumaWT del bolsillo S1 para que prefiera la glutamina en la posición P1, los inventores generaron mutaciones teóricas en el bolsillo de unión de KumaWT utilizando la interfaz FoldIt del Paquete de programas informáticos de modelado molecular Rosetta. Se modeló un tetrapéptido que representa un motivo inmunogénico común encontrado a lo largo de α -gliadina, PQLP (SEQ ID NO: 68), en las posiciones del sitio activo P2 a P2'. Esta estructura ya contenía un polipéptido unido en el sitio activo, por lo que los restos de este polipéptido se mutaron utilizando Rosetta en el motivo de tetrapéptido PQLP (SEQ ID NO: 68). Se aleatorizaron un total de 75 restos dentro de una esfera de 8 Å del tetrapéptido a cualquiera de los 20 aminoácidos de origen natural, para encontrar mutaciones que favorecieran la unión de la glutamina en el bolsillo S1. Estas mutaciones se aceptaron si la energía total del nuevo complejo de enzima-sustrato PQLP se reducía con respecto al sustrato nativo o no aumentaba en más de 5 unidades de energía Rosetta. Para alojar el aminoácido neutro más pequeño glutamina, los inventores centraron sus esfuerzos computacionales en 1) eliminar la carga negativa del bolsillo S1 durante el proceso de diseño, 2) llenar el espacio abierto resultante del reemplazo del aminoácido grande arginina con glutamina y 3) proporcionar enlaces de hidrógeno al grupo funcional amida de la glutamina. Este modelo computacional produjo 107 nuevos diseños que contenían de 1 a 7 mutaciones simultáneas. Después, se construyeron estas proteínas diseñadas y se evaluó su actividad catalítica frente a un péptido PQLP (SEQ ID NO: 68).

Para probar la actividad de cada una de estas proteasas diseñadas frente al motivo PQLP (SEQ ID NO: 68), las mutaciones deseadas se incorporaron en la secuencia de nucleótidos nativa utilizando mutagénesis dirigida y se produjeron las variantes de la enzima mutante en células *E. coli* BL21 (DE3). Después, estas variantes de la enzima se exploraron para determinar su actividad enzimática en lisados de células enteras clarificados a pH 4, utilizando como un sustrato el análogo de hexapéptido de α -gliadina inactivado fluorescentemente QXL520-PQPQLP-K(5-FAM)-NH₂ (FQ) (SEQ ID NO:69). De las 107 variantes de la enzima analizadas en este ensayo, el 13 % dio como resultado una pérdida de la función enzimática, el 32 % no mostró una diferencia significativa en la actividad con respecto a KumaWT y el 55 % dio como resultado un aumento en la actividad observada frente a este sustrato. Veintiocho de las variantes de enzima más prometedoras que presentaban un aumento significativo en la actividad en lisados celulares, se purificaron a continuación para obtener una comparación precisa de la actividad enzimática con la de KumaWT. Después de la purificación y corrección de la concentración de proteína, las actividades de estas enzimas variaban de 2 veces a 120 veces más activas que KumaWT (Tabla 1). Se seleccionó para una mayor caracterización la variante más activa, a la que se llamó KumaMax™.

Tabla 1 Cambio en veces de la actividad hidrolítica sobre el motivo PQ de todos los mutantes purificados y secuenciados, con respecto a la Kumamolisinina-As de tipo silvestre.

Mutaciones en la Kumamolisinina-As (preprocesada) de tipo silvestre	Cambio en veces de la actividad de hidrólisis de PQ con respecto a la Kumamolisinina-As de tipo silvestre
Tipo silvestre (TS)	1,0
T357A	2,0
G319S, D368S	2,0
D358G	3,0
D293A	3,0
D358N	4,0
G319S, S354N, D358G, D368H	5,0
D358G, D368H	6,0

Mutaciones en la Kumamolisinina-As (preprocesada) de tipo silvestre	Cambio en veces de la actividad de hidrólisis de PQ con respecto a la Kumamolisinina-As de tipo silvestre
G319S, D358G, D368H	7,0
N291D, Q361D	7,5
S354N, D358G, D368H	9,0
N291D	10,0
N291D, D293A, Q361D, D358N	14,8
N291D, D293A	15,0
N291D, D293A, D358G, Q361D	15,0
N291D, D358N	18,9
N291D, Q361D, D358G	20,0
N291D, G319S, D358G, Q361D, D368H	23,1
N291D, D293A, D358N	24,0
S262G, T292S, N291D, G319S, D358G, D368H	29,0
N291D, D293A, G319S, D358G, Q361D, D368H	40,9
T292S, N291D, G319S, D358G, D368H	49,0
N291D, G319S, S354N, D358G, Q361D, D368H	50,0
N291D, G319S, S354N, D358G, D368H	54,6
N291D, D293A, G319S, S354N, D358G, Q361D, D368H	58,0
D293T, N291D, G319S, D358G, D368H	58,0
S262K, D293N, N291D, G319S, D358G, D368H	62,0
N291D, G319S, D358G, D368H	93,0
V119D, S262K, D293T, N291D, G319S, D358G, D368H	120,0

Estos son los resultados de cambio en veces (calculados como se describe en la Tabla Complementaria 1) para todos los mutantes que se purificaron, secuenciaron y probaron frente a Kumamolisinina de tipo silvestre en el ensayo de proteína pura. El ensayo tuvo lugar a pH 4, con una concentración final de enzima de 0,0125 mg/ml y una concentración de sustrato de 5 μ M.

KumaMax™ contiene siete mutaciones con respecto a la secuencia de aminoácidos de tipo silvestre: V119D, S262K, N291D, D293T, G319S, D358G, D368H (Figura 2B). De estas, las mutaciones G319S, D358G y D368H parecen introducir de manera sinérgica un nuevo enlace de hidrógeno con el resto de glutamina deseado en la posición P1. Según se modeló, la mutación G319S parece introducir un grupo hidroxilo que se emplaza a 2,5 Å del oxígeno del carbonilo de la amida de la glutamina, lo que posiblemente aporta un nuevo enlace de hidrógeno que interactúa con la glutamina en el bolsillo P1. Se predice que la mutación D368H estabiliza el hidroxilo de la serina y su posición en el sitio activo está a su vez permitida desde el punto de vista estérico por la mutación D358G. Además de proporcionar una nueva interacción deseada con la glutamina según se modeló, estas tres mutaciones también eliminan los dos restos ácidos que se predice que estabilizan el resto de arginina con carga positiva en el sustrato de KumaWT nativa (Figura 2). V119D, que se incorporó inesperadamente durante la mutagénesis dirigida, se emplaza en el dominio de propéptido y, por lo tanto, no afecta a la actividad catalítica de la enzima madura. Las otras tres mutaciones no hacen contacto directo con los restos en los bolsillos P2 - P2' y, por lo tanto, probablemente introducen interacciones con otros componentes del hexapéptido, el fluoróforo o el desactivador. Está claro que estas mutaciones son importantes para la potenciación catalítica total observada, dado que solo el triple mutante G319S/D358G/D368H demostró solamente un aumento de 7 veces de la actividad catalítica sobre KumaWT; aproximadamente 17 veces menor que la determinada para KumaMax™.

Caracterización cinética y especificidad de sustrato

Se encontró que las eficacias catalíticas para KumaMax™ y KumaWT frente al análogo de sustrato de gluten inmunogénico FQ, calculadas ajustando una curva de velocidad frente al sustrato sobre sustrato 6-100 μM , eran de 568 $\text{M}^{-1}\text{s}^{-1}$ y 4,9 $\text{M}^{-1}\text{s}^{-1}$, respectivamente (Tabla 2). Estos valores concuerdan con la observación de que KumaMax™ mostró un aumento de 120 veces en la actividad enzimática con respecto al sustrato FQ en la exploración de actividad inicial mencionada anteriormente. Desafortunadamente, no se observó una saturación significativa de la velocidad a estas concentraciones de sustrato y, por lo tanto, las constantes cinéticas individuales k_{cat} y K_{M} no pudieron determinarse. Esto no es sorprendente dado que los análisis previos de las constantes cinéticas de KumaWT informan una K_{M} de 40 μM . Por lo tanto, no se esperaba una saturación significativa a concentraciones de sustrato inferiores a 100 μM .

Tabla 2. Constantes cinéticas de sustratos peptídicos para KumaMax™ y KumaWT.

	Eficacia catalítica en $\text{M}^{-1}\text{s}^{-1}$				
	Qu-PQPQLP-FI	Suc-APQ-pNA	Suc-APR-pNA	Suc-APE-pNA	Suc-AQP-pNA
KumaWT	4,9 $\pm$ 0,2	n.d.	131,8 $\pm$ 3,8	4,0 $\pm$ 0,1	n.d.
KumaMax™	568,5 $\pm$ 14,6	6,7 $\pm$ 0,4	n.d.	1,4 $\pm$ 0,2	n.d.

La eficacia catalítica ($k_{\text{cat}}/K_{\text{M}}$ $\text{M}^{-1}\text{s}^{-1}$) para KumaWT y KumaMa™ para el péptido inactivado (Qu) fluorescentemente (FI) PQPQLP (SEQ ID NO: 34) se ajustó a una curva lineal dado que no se observó saturación hasta 100 μM de sustrato. La señal de fluorescencia se cuantificó como se describe en Materiales y Métodos con una curva patrón que tenía en cuenta la inactivación del sustrato de la fluorescencia del producto. La eficacia catalítica para los péptidos unidos a pNA se determinó de manera similar y se describe en los Materiales y Métodos. Todos los ajustes tuvieron al menos seis tasas medidas de manera independiente, con un R^2 mayor que 0,9. n.d. no detectado.

Aunque la actividad aumentada de KumaMax™ en comparación con KumaWT frente al sustrato hexapeptídico PQPQLP (SEQ ID NO: 34) inactivado fluorescentemente sugiere que KumaMax tiene una preferencia aumentada por un motivo de dipéptido PQ, no informa directamente sobre la especificidad de sustrato. Para confirmar que efectivamente la especificidad de KumaMax™ se había alterado para preferir el dipéptido PQ sobre el dipéptido PR nativo de KumaWT, se proporcionaron cuatro péptidos en forma de succinil-alanina-P2-P1-P1' como sustratos de ambas enzimas, para evaluar la especificidad por P2 y P1. Estos péptidos contenían el indicador p-nitroanilina (pNA) en la posición P1', lo que permite una lectura espectrométrica de la escisión del péptido. Los cuatro péptidos portaban los siguientes aminoácidos en las posiciones P2 y P1, respectivamente: prolina-glutamina (PQ), prolina-arginina (PR), glutamina-prolina (QP) y prolina-glutamato (PE). Las eficacias catalíticas se calcularon para cada sustrato y se informan en la Tabla 2. Como en la determinación de actividades catalíticas frente al sustrato FQ, no se observó saturación de la actividad en estos péptidos mediante KumaWT o KumaMax™. Esto sugiere que el grupo pNA puede alterar de forma parcial la unión en el bolsillo P1', dado que se probaron concentraciones de sustrato de hasta 1 mM, mucho más allá de los niveles de saturación informados anteriormente para sustratos de KumaWT alternativos.

En este ensayo de especificidad, KumaMax™ mostró su mayor nivel de actividad sobre el sustrato PQ, el dipéptido que se había diseñado para ser el preferido. Aunque KumaMax™ no se diseñó explícitamente para mostrar una disminución de la especificidad para el motivo PR o para otros motivos, su especificidad aumentada para PQ podría disminuir su actividad para motivos que no se tiene como objetivo. De hecho, En este ensayo KumaMax™ no presentó actividad catalítica significativa frente a los sustratos QP o PR (Tabla 2). De acuerdo con los informes anteriores¹⁴, KumaWT presentó su mayor nivel de actividad sobre el motivo PR. KumaWT mostró niveles de actividad significativamente menores en los otros tres sustratos peptídicos. Aunque que la actividad catalítica de KumaWT sobre el motivo de dipéptido PQ se ha informado anteriormente¹⁴, no se observó actividad significativa sobre el sustrato de dipéptido PQ en este ensayo, lo que puede deberse a los efectos alteradores del pNA sobre la unión de este péptido al sitio activo de la enzima. Ambas enzimas demostraron una actividad con respecto al sustrato isostérico PE, el que se predice que tiene carga neutra a pH 4; sin embargo, KumaMax™ demostró una disminución de aproximadamente 5 veces de la actividad sobre el sustrato peptídico PE en comparación con su actividad sobre el sustrato PQ, lo que ilustra su exquisita selectividad para el motivo de dipéptido PQ.

Como se ha tratado anteriormente, hay varias enzimas que se están explorando actualmente como TEO para la enfermedad celíaca. Dos de estas enzimas son formas técnicamente diseñadas de la prolil endopeptidasa SC PEP y la endoproteasa específica de glutamina EP-B2¹⁵. Para comparar las eficacias catalíticas de estas proteasas con la de KumaMax™, se expresaron en células *E. coli* BL21(DE3) las enzimas SC PEP y EP-B2 nativas, se purificaron y se evaluaron sus actividades catalíticas. SC-PEP demostró una eficacia catalítica de 1,6 $\text{M}^{-1}\text{s}^{-1}$ sobre el análogo de sustrato de gluten FQ a pH 4, lo que representa un nivel de actividad aproximadamente 350 veces menor sobre este sustrato que KumaMax™. A pH 4, SC PEP no presentó ninguna actividad significativa en ninguno de los cuatro sustratos peptídicos unidos a pNA, incluyendo QP. Aunque estudios previos que utilizaron péptidos unidos a pNA similares han demostrado la actividad de SC PEP sobre estos sustratos, los ensayos se realizaron a un pH de 4,5 o mayor¹⁵. Como otros grupos, los inventores descubrieron que SC PEP demostró niveles significativos de actividad sobre el sustrato QP a pH 7, con una eficacia catalítica de 2390 $\text{M}^{-1}\text{s}^{-1}$, confirmando de este modo que esta SC PEP

recombinante era completamente funcional (datos no mostrados). Esto concuerda con la bibliografía anterior, que informa que SC PEP tiene niveles bajos a insignificantes de actividad catalítica en el intervalo de pH del estómago y, así, solo se espera que sea eficaz una vez que los péptidos de α -gliadina hayan llegado al intestino delgado ^{15,16}.

Para EP-B2, solo se detectaron niveles muy bajos de actividad sobre el sustrato FQ a pH 4 y no se observó actividad sobre ninguno de los cuatro sustratos peptídicos con pNA (datos no mostrados). Esto no concuerda con los informes anteriores sobre la actividad de EP-B2 utilizando sustratos comparables ¹¹, EP-B2 es una enzima difícil de purificar, dado que forma cuerpos de inclusión en *E. coli* y requiere replegamiento para obtener la enzima activa. Los inventores no fueron capaces de obtener proteína soluble utilizando los métodos informados anteriormente para el replegamiento de EP-B2 ^{11,17,18}, por lo que utilizaron un procedimiento de replegamiento en columna que dio como resultado la producción de proteína soluble. Aunque este EP-B2 soluble mostró la actividad de autoprosesamiento esperada a pH 4 ¹¹ (datos no mostrados), la falta de actividad de esta enzima sugiere que puede no haberse replegado correctamente utilizando los métodos de los inventores. Esto podría deberse a etiquetas N- y C-terminales alternativas que surgen del uso de distintos vectores de expresión de proteínas, y justifica la investigación adicional.

Estabilidad de las proteasas

Además de mostrar la actividad catalítica a pH bajo, cualquier proteína terapéutica destinada al uso en el tubo digestivo humano debe presentar resistencia a la degradación por las proteasas digestivas. Dos de las proteasas más abundantes en el estómago y el intestino delgado son la pepsina y la tripsina, respectivamente. La pepsina muestra una actividad proteolítica óptima en el bajo intervalo de pH del estómago, mientras que la tripsina es principalmente activa al pH más neutro del intestino delgado. Para evaluar la resistencia de KumaMaxTM a la degradación por estas proteasas, se incubaron con cada proteasa 0,01 o 0,1 mg/ml de KumaMaxTM, en sus respectivos intervalos de pH óptimo, a 0,1 mg/ml, que es una concentración de pepsina y tripsina fisiológicamente relevante. SC PEP y EP-B2 se incluyeron como controles, ya que se ha establecido que EP-B2 es resistente a la pepsina pero susceptible a la tripsina y SC PEP muestra susceptibilidad a ambas proteasas ^{11,15}. Cada proteína se incubó en presencia o ausencia de la proteasa respectiva durante 30 minutos, después de lo cual se inactivaron las proteínas mediante calor y la fracción no proteolizada restante se determinó utilizando un gel de SDS-PAGE (Figura 3).

En este ensayo, KumaMaxTM mostró una alta estabilidad frente a la pepsina y la tripsina, con aproximadamente el 90 % de proteína intacta restante después de la incubación de media hora con cualquiera de las proteasas (Figura 3). De acuerdo con informes anteriores, SC PEP presente susceptibilidad tanto a la pepsina como a la tripsina, con menos del 20 % de la enzima restante después de la incubación con estas proteasas. Como se esperaba, la tripsina proteolizó de forma eficaz a EP-B2, con menos del 10 % restante después de la incubación, pero no se observó degradación significativa de EP-B2 en presencia de pepsina. Para confirmar que la degradación de proteína observada se debía a la actividad de proteasa y no a autoprosesamiento enzimático, cada enzima se incubó a pH 4 o 7 y se analizó la proteólisis apreciable en ausencia de otras proteasas en el transcurso de una hora (datos no mostrados). KumaMaxTM y EP-B2, pero no SC PEP, mostraron autoprosesamiento del propéptido a la forma de enzima activa en menos de 10 minutos a pH 4. Las tres proteínas permanecieron >90 % estables en el transcurso de una hora. Ninguna de estas proteínas mostró niveles significativos de autoprosesamiento o de proteólisis durante la incubación durante una hora a pH 7.

Degradación de un péptido inmunogénico de α 9-gliadina

El nivel significativo de actividad catalítica presentado por KumaMaxTM sobre los análogos peptídicos inmunogénicos (Tabla 2) demuestra el potencial del uso de KumaMaxTM como un agente terapéutico en la TEO para la intolerancia al gluten. Sin embargo, estos ensayos no evalúan de forma directa la capacidad de esta enzima para degradar péptidos inmunogénicos relevantes procedentes del gluten. Por lo tanto, los inventores examinaron la actividad proteolítica directa de KumaMaxTM con respecto a un péptido inmunodominante presente en la α 9-gliadina, QLQFPQPQLPY (SEQ ID NO:70).

KumaMax se incubó con péptido de α 9-gliadina 500 μ M a 37 °C a pH 4, a una proporción molar de la enzima con respecto al péptido de aproximadamente 1:100, lo que representa una concentración fisiológicamente relevante de este péptido en el estómago humano. SC PEP se incluyó en este experimento para fines de comparación, dado que esta enzima muestra una actividad significativamente menor frente al sustrato FQ que KumaMaxTM. Para detener la reacción de proteólisis las muestras de la incubación se inactivaron cada 10 minutos en acetonitrilo al 80 %. La fracción restante de péptido inmunogénico intacto se determinó utilizando cromatografía de líquidos de alto rendimiento-espectroscopía de masas, en lo que se controló el ion precursor M+H del péptido α 9-gliadina. En este ensayo, KumaMaxTM mostró un alto nivel de actividad frente el péptido inmunogénico, dado que se había proteolizado más del 95 % del péptido inmunogénico después de 50 minutos de incubación con KumaMaxTM, aunque que no se observó degradación significativa del péptido en presencia de SC PEP o en ausencia de proteasa (Figura 4A). Se determinó la semivida del péptido en presencia de KumaMaxTM representando la fracción de péptido restante frente al tiempo de incubación y se calculó que era de $8,5 \pm 0,7$ minutos (Figura 4B).

DISCUSIÓN

La terapia enzimática es un método atractivo para el tratamiento de la enfermedad celíaca dado que esta forma de tratamiento no requeriría la inyección intravenosa. Sin embargo, es un desafío identificar una proteasa apropiada para su uso una TEO que demuestre todas las propiedades necesarias para ser un producto terapéutico eficaz para la enfermedad celíaca. Específicamente, una proteasa ideal para uso en OET mantendría la actividad en un intervalo de pH de 2-4 a 37 °C y resistiría la degradación por la proteasas digestivas comunes. Además, la proteína terapéutica idealmente demostraría una especificidad estricta por un motivo común encontrado en péptidos inmunogénicos procedentes del gluten. Para finalizar, la proteína debería producirse fácilmente utilizando métodos recombinantes. Aunque es poco probable que una única enzima natural abarque todas estas propiedades, los autores demostraron que puede diseñarse técnicamente una proteína que contiene varias de estas características importantes para demostrar las cualidades que faltan a través de análisis computacional, mutagénesis y exploración.

La proteasa técnicamente diseñada, KumaMax™, demostró un alto nivel de actividad y especificidad con respecto al motivo de dipéptido PQ deseado (Tabla 2). La especificidad para el motivo PQ, a diferencia del motivo PR nativo, se obtiene posiblemente de la adición de nuevos enlaces de hidrógeno en el bolsillo S1 de KumaMax que, según se modeló, establecen contactos directos con la glutamina en este motivo de dipéptido (Figura 2B). Este cambio de especificidad no solo dirige la actividad frente a un motivo encontrado comúnmente en todo el gluten, sino que también disminuye enormemente la actividad frente a sustratos que no son el objetivo (Tabla 2). La incapacidad de una proteasa oral de reconocer sustratos que no son el objetivo es una característica importante, ya que reduce la inhibición competitiva por el gran número de otros péptidos producidos en el estómago durante la digestión de una comida. KumaMax™ o KumaWT pueden actuar posiblemente como plataformas para diseñar técnicamente una especificidad mayor, dado que KumaWT ha demostrado cierto nivel de selectividad más allá de los sitios P2 y P1¹⁴. Utilizando este método podría generarse un panel de proteasas personalizadas específicas para epítomos inmunogénicos exclusivos.

MÉTODOS

Expresión y purificación de proteínas

Los genes que codifican cada una de las proteína de interés, portados por el plásmido pET29b, se transformaron en células *Escherichia coli* BL21 (DE3). Se tomaron colonias individuales, se inocularon en Terrific Broth™ con kanamicina 50 µg/µl (TB+Kan) y se incubaron durante una noche a 37 °C. Se añadieron 500 µl del cultivo de una noche a 500 ml de medio de autoinducción (5 g de triptona, 2,5 g extracto de levadura, ddH₂O 465 ml), y se agitó a 37 °C durante aproximadamente 4 horas, después se añadieron los componentes de autoinducción (500 µl de MgSO₄, 500 µl de pequeñas cantidades de metales 1000x, 25 ml de NPS 20x, 10 ml de 5052 20x, 500 µl de Kan 50 mg/ml). Después, los cultivos se agitaron a 18 °C durante 30 horas antes de centrifugarlos. Los sedimentos se resuspendieron en 10 ml de PBS 1x, después se lisaron mediante tratamiento con ultrasonido con 5 ml de tampón de lisis (HEPES 50 mM, NaCl 500 mM, bME 1 mM, lisozima 2 mg/ml, ADNasa 0,2 mg/ml, ddH₂O) y se centrifugaron. Después, las proteínas se purificaron luego en columnas de afinidad de cobalto TALON de 1 ml. KumaMax, KumaWT y SC Pep se lavaron tres veces con 20 ml de tampón de lavado (imidazol 10 mM, HEPES 50 mM, NaCl 500 mM, bME 1 mM, ddH₂O), y después se eluyó en 15 ml de tampón de elución (imidazol 200 mM, HEPES 50 mM, NaCl 500 mM, bME 1 mM). EP-B2 tuvo que replegarse en la columna, por lo que después de la lisis los sedimentos se resuspendieron en 10 ml de tampón de EP-B2, que difiere del tampón de lavado solo en que se diluye en clorhidrato de guanidina en lugar de en ddH₂O, para permitir la desnaturalización de los cuerpos de inclusión de EP-B2. Esta resuspensión se sedimentó y el sobrenadante (que contenía EP-B2 desnaturalizada) se filtró con un filtro de 0,8 µm en la columna. EP-B2 se lavó una vez con 20 ml del tampón de EP-B2, antes de lavarse dos veces con 20 ml del tampón de lavado, para replegar la proteína en la columna. La proteína se eluyó con 15 ml del tampón de elución. Todas las proteínas se concentraron de 15 ml a ~500 µl, después se dializaron una vez en 1 l de tampón de diálisis (glicerol al 20 %, HEPES 50 mM, NaCl 500 mM, bME 1 mM). La concentración de proteína se calculó de forma espectrofotométrica con los coeficientes de extinción de 53.985 M⁻¹cm⁻¹ para KumaWT y todas las variantes de KumaWT, 152.290 M⁻¹cm⁻¹ para SC Pep y 58.245 M⁻¹cm⁻¹ para EP-B2.

Método de exploración

Para generar mutaciones en KumaWT se utilizó mutagénesis Kunkel. Las colonias individuales tomadas de las placas se cultivaron en placas de 96 pocillos profundos. Después de lisar las células con tampón de Triton (Triton 100X al 1 %, lisozima 1 mg/ml, ADNasa 0,5 mg/ml, PBS 1x), el sobrenadante se ajustó a pH 4 con un tampón de acetato de sodio 100 mM. Para explorar en bruto la actividad frente al sustrato FQ, se añadieron 10 µl de sobrenadante a 90 µl de sustrato 5 µM en una placa negra de 96 pocillos, y se midió la fluorescencia a intervalos de 30 segundos durante 1 hora.

Ensayo de enzima purificada

Las variantes de Kumamolisin-As que mostraron la mayor actividad sobre el sustrato FQ en la exploración de la actividad se secuenciaron, y después se purificaron a pequeña escala. Se añadieron 500 µl de cultivos en TB+Kan

de una noche a 50 ml de TB+Kan, y se cultivaron a 37 °C hasta alcanzar una densidad óptica de 0,5-0,8. Se añadió IPTG hasta 0,5 mM, y los cultivos se expresaron a 22 °C durante 16-24 horas. Las células se centrifugaron, se resuspendieron en 500 µl de tampón de lavado (PBS 1x, imidazol 5 mM, ddH₂O), se transfirieron a un tubo Eppendorf de 2 ml y se lisaron en 1 ml de tampón de lisis (PBS 1x, imidazol 5 mM, Bug Buster™ 2x, lisozima 2 mg/ml, ADNasa 0,2 mg/ml, ddH₂O). Después de la centrifugación, el sobrenadante se decantó en un tubo nuevo. Se colocaron columnas con 200 µl de resina de cobalto TALON en tubos Eppendorf y el sobrenadante se vertió en las columnas, y se balanceó durante 20 minutos antes de centrifugar y descartar el flujo a través. Las proteínas se lavaron tres veces con 500 µl de tampón de lavado, descartando el flujo a través entre lavados. Las enzimas se eluyeron en 200 µl de tampón de elución (PBS 1x, imidazol 200 mM, dd H₂O) y se calcularon las concentraciones de forma espectrofotométrica utilizando un coeficiente de extinción de 53.985 M⁻¹cm⁻¹.

Para el ensayo, se incubaron los mutantes de Kumamolisin-As durante 15 minutos en tampón de acetato de sodio 100 mM, pH 4. La enzima se añadió al sustrato 5 µM de modo que la concentración final de proteína era de 0,0125 mg/ml. La fluorescencia se midió a intervalos de 30 segundos durante 1 hora.

Caracterización cinética

La propensión de la variante enzimática para la degradación del gluten se midió por hidrólisis del análogo de hexapéptido de α-gliadina inactivado fluorescentemente QXL520-PQPQLP-K(5-FAM)-NH₂ (FQ) (SEQ NO:69) como sustrato. Cada una de las enzimas se incubó a temperatura ambiente durante 15 minutos en tampón de acetato de sodio 100 mM, pH 4. Después de 15 minutos, se añadieron 50 µl de sustrato fluorescente, que variaba en concentración final de péptido entre 100, 50, 25, 12,5, 6,25 y 0 µM, y manteniendo las concentraciones de KumaMax™ 0,05 µM, KumaWT 0,5 µM, SC Pep 0,5 µM y EP-B2 0,5 µM a través de todas las variaciones en la concentración de sustrato. La placa se leyó inmediatamente en el espectrofotómetro durante una hora, utilizando una longitud de onda de 455 nm para la excitación y leyendo a una longitud de onda de 485 nm para la emisión.

También se probó la especificidad de las enzimas para distintos motivos de dipéptido, utilizando una diversidad de sustratos cromogénicos que liberan p-nitroanilina (pNA) en la hidrólisis: [Suc-APQ-pNA], [Suc-AQP-pNA], [Suc-APE-pNA] y [Suc-APR-pNA]. De nuevo, cada una de las enzimas se incubó a temperatura ambiente durante 15 minutos en tampón de acetato de sodio 100 mM, pH 4. Después de 15 minutos, se añadieron 20 µl de sustrato a la incubación de la enzima, de forma que las concentraciones finales de sustrato variaban entre 1000, 500, 250, 125, 62,5, 31,25, 15,625 y 0 µM, y todas las enzimas analizadas terminaban en una concentración de 0,5 µM. La placa se leyó inmediatamente en el espectrofotómetro durante una hora, controlando la absorción por las reacciones a 385 nm.

La curva patrón para el péptido fluorescente implicaba mezclar juntos sustrato y producto a concentraciones variables en tampón a pH 4. Las concentraciones de sustrato eran de 100, 50, 25, 12,5, 6,25 y 0 µM, y las concentraciones del producto eran de 20, 5, 1,25, 0,3125, 0,078125, 0 µM.

La curva patrón para el péptido absorbente implicó concentraciones de producto de 100, 50, 25, 12,5, 6,25, 3,125, 1,5625, 0,78125, 0,390625, 0,1953125, 0,09765625 y 0 µM diluidas en tampón a pH 4.

Estabilidad de las proteasas

La estabilidad enzimática se determinó en presencia de las proteasas digestivas pepsina y tripsina. KumaWT, KumaMax™, SC Pep y EP-B2 se incubaron en un tampón que coincidía con el entorno de pH nativo de cada proteasa digestiva. Se utilizó acetato de sodio 100 mM pH 3,5 para preincubar las enzimas para ensayos de digestión con pepsina, y tampón de diálisis a pH 7,5 (ver "Expresión y purificación de proteínas") para los ensayos de digestión con tripsina. Cada enzima experimental se incubó a 37 °C durante 15 minutos en cada tampón, a una concentración de 0,2 mg/ml.

Después de la preincubación en el tampón apropiado, se añadió proteasa digestiva 0,1 mg/ml. Las reacciones se hicieron por triplicado y se incubaron a 37 °C durante 30 minutos. La adición de SDS y la ebullición durante 5 minutos garantizaron la inactivación de la proteasa digestiva. Un gel SDS-PAGE permitió la cuantificación de la degradación de la enzima, utilizando ImageJ.

La tasa de autoproteólisis de las proteínas se determinó a pH 4 y 7,5 en ausencia de pepsina o tripsina. Se incubó cada enzima a una concentración de 0,2 mg/ml en acetato de sodio 100 mM, pH 4 y de tampón de diálisis, pH 7,5. Los puntos de tiempo se tomaron a los 20, 40 y 60 minutos. Se añadió SDS y se hirvieron las alícuotas durante 5 minutos para garantizar la desnaturalización de las enzimas y la inhibición de autoproteólisis adicional. De nuevo, un gel de SDS-PAGE junto con ImageJ permitió la cuantificación de la autoproteólisis enzimática.

Ensayo de degradación de gliadina por CLEM

La actividad enzimática sobre α9-gliadina de longitud completa se midió utilizando de cromatografía de líquidos de alto rendimiento-espectrometría de masas. Para cada enzima, se añadieron 7 µl de tampón de acetato de sodio 1 M,

pH 4, a 28 µl de enzima 5 µM, y se incubaron en tubos distintos de 3 µl de gliadina a 37 °C durante 15 minutos. A continuación se añadieron a cada tubo de gliadina 27 µl de cada mezcla enzimática y 27 µl de tampón de diálisis como control. Estos se incubaron una vez más a 37 °C y se tomaron muestras de 5 µl a los 10, 20, 30, 40 y 50 minutos. Cada muestra de punto de tiempo se inactivó en 95 µl de acetonitrilo al 80 % con ácido fórmico al 1 %, y leupeptina aproximadamente 33 µM. Las muestras se analizaron en la HPLC para comparar la degradación de gliadina por las distintas proteasas a lo largo del tiempo.

Referencias

1. Armstrong, M.J., Hegade, V.S. y Robins, G. Advances in coeliac disease. *Curr Opin Gastroenterol* 28, 104-12 (2012).
2. Sollid, L.M. Coeliac disease: dissecting a complex inflammatory disorder. *Nat Rev Immunol* 2, 647-55 (2002).
3. Wieser, H. Chemistry of gluten proteins. *Food Microbiol* 24, 115-9 (2007).
4. Shan, L. *et al.* Structural basis for gluten intolerance in celiac sprue. *Science* 297, 2275-9 (2002).
5. Shan, L. Identification and analysis of multivalent proteolytically resistant peptides from gluten: implicatoin for celiac sprue. *Journal of Proteome Research* (2005).
6. Chand, N. y Mihos, A.A. Celiac disease: current concepts in diagnosis and treatment. *J Clin Gastroenterol* 40, 3-14 (2006).
7. Shan, L., Marti, T., Sollid, L.M., Gray, G.M. y Khosla, C. Comparative biochemical analysis of three bacterial prolyl endopeptidases: implications for coeliac sprue. *Biochem J* 383, 311-8 (2004).
8. Siegel, M. *et al.* Rational design of combination enzyme therapy for celiac sprue. *Chem Biol* 13, 649-58 (2006).
9. Stepniak, D. *et al.* Highly efficient gluten degradation with a newly identified prolyl endoprotease: implications for celiac disease. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 291, G621-9 (2006).
10. Ehren, J. *et al.* A food-grade enzyme preparation with modest gluten detoxification properties. *PLoS One* 4, e6313 (2009).
11. Bethune, M.T., Strop, P., Tang, Y., Sollid, L.M. y Khosla, C. Heterologous expression, purification, refolding, and structural-functional characterization of EP-B2, a self-activating barley cysteine endoprotease. *Chem Biol* 13, 637-47 (2006).
12. Okubo, A. *et al.* Processing, catalytic activity and crystal structures of kumamolisin-As with an engineered active site. *FEBS J* 273, 2563-76 (2006).
13. Gardner, J.D., Ciociola, A.A. y Robinson, M. Measurement of meal-stimulated gastric acid secretion by in vivo gastric autotitration. *J Appl Physiol* 92, 427-34 (2002).
14. Wlodawer, A. *et al.* Crystallographic and biochemical investigations of kumamolisin-As, a serine-carboxyl peptidase with collagenase activity. *J Biol Chem* 279, 21500-10 (2004).
15. Ehren, J., Govindarajan, S., Moron, B., Minshull, J. y Khosla, C. Protein engineering of improved prolyl endopeptidases for celiac sprue therapy. *Protein Eng Des Sel* 21, 699-707 (2008).
16. Bethune, M.T. y Khosla, C. Oral enzyme therapy for celiac sprue. *Methods Enzymol* 502, 241-71 (2012).
17. Gass, J., Vora, H., Bethune, M.T., Gray, G.M. y Khosla, C. Effect of barley endoprotease EP-B2 on gluten digestion in the intact rat. *J Pharmacol Exp Ther* 318, 1178-86 (2006).
18. Vora, H., McIntire, J., Kumar, P., Deshpande, M. y Khosla, C. A scaleable manufacturing process for pro-EP-B2, a cysteine protease from barley indicated for celiac sprue. *Biotechnol Bioeng* 98, 177-85 (2007).

LISTADO DE SECUENCIAS

- <110> Universidad de Washington a través de su Centro de Comercialización, Baker, David Siegel, Justin Sydney, Gordon Wu, Sean Toland, Angus Hadidi, Daniel Wolf, Sarah Stanley, Liz
- <120> Composiciones y métodos para el tratamiento de la enfermedad celíaca
- <130> 12-709-PCT
- <150> 61/521899
- <151> 10-08-2011
- <160> 73
- <170> PatentIn version 3.5
- <210> 1
- <211> 573
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial
- <220>
- <223> Sintética

5
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (119)..(119)
 <223> X puede ser V o D

10
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (262)..(262)
 <223> X puede ser S, K o G

15
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (291)..(291)
 <223> X puede ser N o D

20
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (292)..(292)
 <223> X puede ser T o S

25
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (293)..(293)
 <223> X puede ser D, A, T o N

30
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (319)..(319)
 <223> X puede ser G o S

35
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (354)..(354)
 <223> X puede ser S o N

40
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (357)..(357)
 <223> X puede ser T o A

45
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (358)..(358)
 <223> X puede ser D, N o G

50
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (361)..(361)
 <223> X puede ser Q o D

55
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (368)..(368)
 <223> X puede ser D, S o H

<400> 1

ES 2 667 418 T3

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

ES 2 667 418 T3

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

420	425	430
Ala Ser Ser Gly Arg Gly Val Pro Asp Leu Ala Gly Asn Ala Asp Pro		
435	440	445
Ala Thr Gly Tyr Glu Val Val Ile Asp Gly Glu Ala Thr Val Ile Gly		
450	455	460
Gly Thr Ser Ala Val Ala Pro Leu Phe Ala Ala Leu Val Ala Arg Ile		
465	470	475
Asn Gln Lys Leu Gly Lys Ala Val Gly Tyr Leu Asn Pro Thr Leu Tyr		
485	490	495
Gln Leu Pro Ala Asp Val Phe His Asp Ile Thr Glu Gly Asn Asn Asp		
500	505	510
Ile Ala Asn Arg Ala Gln Ile Tyr Gln Ala Gly Pro Gly Trp Asp Pro		
515	520	525
Cys Thr Gly Leu Gly Ser Pro Ile Gly Val Arg Leu Leu Gln Ala Leu		
530	535	540
Leu Pro Ser Ala Ser Gln Pro Gln Pro Gly Ser Thr Glu Asn Leu Tyr		
545	550	555
Phe Gln Ser Gly Ala Leu Glu His His His His His His		
565	570	

<210> 2
 <211> 573
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (119)..(119)
 <223> X puede ser V o D

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (262)..(262)
 <223> X puede ser S, K o G

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (291)..(291)
 <223> Todos los mutantes con una actividad de más de 10 veces tienen esta sustitución

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (292)..(292)
 <223> X puede ser T o S
 5
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (293)..(293)
 <223> X puede ser D, A, T o N
 10
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (319)..(319)
 <223> X puede ser G o S
 15
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (354)..(354)
 <223> X puede ser S o N
 20
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (357)..(357)
 <223> X puede ser T o A
 25
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (358)..(358)
 <223> X puede ser D, N o G
 30
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (361)..(361)
 <223> X puede ser Q o D
 35
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (368)..(368)
 <223> X puede ser D, S o H
 40
 <400> 2

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

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

355	360	365
Phe Pro Ala Ala Ser Pro Tyr Val Leu Ala Cys Gly Gly Thr Arg Leu		
370	375	380
Val Ala Ser Gly Gly Arg Ile Ala Gln Glu Thr Val Trp Asn Asp Gly		
385	390	395
Pro Asp Gly Gly Ala Thr Gly Gly Gly Val Ser Arg Ile Phe Pro Leu		
405	410	415
Pro Ala Trp Gln Glu His Ala Asn Val Pro Pro Ser Ala Asn Pro Gly		
420	425	430
Ala Ser Ser Gly Arg Gly Val Pro Asp Leu Ala Gly Asn Ala Asp Pro		
435	440	445
Ala Thr Gly Tyr Glu Val Val Ile Asp Gly Glu Ala Thr Val Ile Gly		
450	455	460
Gly Thr Ser Ala Val Ala Pro Leu Phe Ala Ala Leu Val Ala Arg Ile		
465	470	475
Asn Gln Lys Leu Gly Lys Ala Val Gly Tyr Leu Asn Pro Thr Leu Tyr		
485	490	495
Gln Leu Pro Ala Asp Val Phe His Asp Ile Thr Glu Gly Asn Asn Asp		
500	505	510
Ile Ala Asn Arg Ala Gln Ile Tyr Gln Ala Gly Pro Gly Trp Asp Pro		
515	520	525
Cys Thr Gly Leu Gly Ser Pro Ile Gly Val Arg Leu Leu Gln Ala Leu		
530	535	540
Leu Pro Ser Ala Ser Gln Pro Gln Pro Gly Ser Thr Glu Asn Leu Tyr		
545	550	555
Phe Gln Ser Gly Ala Leu Glu His His His His His His		
565	570	

<210> 3
 <211> 573
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

5	<220> <221> MISC_FEATURE <222> (119)..(119) <223> X puede ser V o D
10	<220> <221> MISC_FEATURE <222> (262)..(262) <223> X puede ser S, K o G
15	<220> <221> MISC_FEATURE <222> (291)..(291) <223> Todos los mutantes con un aumento de actividad de más de 20 veces tienen esta sustitución junto con la sustitución de 358
20	<220> <221> MISC_FEATURE <222> (292)..(292) <223> X es T o S
25	<220> <221> MISC_FEATURE <222> (293)..(293) <223> X es D, A, T o N
30	<220> <221> MISC_FEATURE <222> (319)..(319) <223> X es G o S
35	<220> <221> MISC_FEATURE <222> (354)..(354) <223> X es S o N
40	<220> <221> MISC_FEATURE <222> (357)..(357) <223> X es T o A
45	<220> <221> MISC_FEATURE <222> (358)..(358) <223> X es N o G (la mayoría tiene G en esta posición)
50	<220> <221> MISC_FEATURE <222> (361)..(361) <223> X es Q o D
55	<220> <221> MISC_FEATURE <222> (368)..(368) <223> X es D, S o H
	<400> 3
	Met Ser Asp Met Glu Lys Pro Trp Lys Glu Gly Glu Glu Ala Arg Ala 1 5 10 15
60	Val Leu Gln Gly His Ala Arg Ala Gln Ala Pro Gln Ala Val Asp Lys 20 25 30

ES 2 667 418 T3

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

ES 2 667 418 T3

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

Phe Gln Ser Gly Ala Leu Glu His His His His His His
565 570

5 <210> 4
<211> 573
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<223> Sintética

15 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (119)..(119)
<223> X es V o D

20 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (262)..(262)
<223> X es S, K o G

25 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (291)..(291)
<223> Todos los mutantes con un aumento de actividad de más de 50 veces tienen esta sustitución junto con las sustituciones de 319, 358 y 368

30 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (292)..(292)
<223> X es T o S

35 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (293)..(293)
<223> X es D, A, T o N

40 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (354)..(354)
<223> X es S o N

45 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (357)..(357)
<223> X es T o A

50 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (361)..(361)
<223> X es Q o D

<400> 4

Met Ser Asp Met Glu Lys Pro Trp Lys Glu Gly Glu Glu Ala Arg Ala
1 5 10 15

Val Leu Gln Gly His Ala Arg Ala Gln Ala Pro Gln Ala Val Asp Lys
20 25 30

55

ES 2 667 418 T3

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

Ala Pro Asp Xaa Xaa Ala Gly Phe Leu Asp Ala Ile Thr Thr Ala Ile
290 295 300

His Asp Pro Thr Leu Lys Pro Ser Val Val Ser Ile Ser Trp Ser Gly
305 310 315 320

Pro Glu Asp Ser Trp Thr Ser Ala Ala Ile Ala Ala Met Asn Arg Ala
325 330 335

Phe Leu Asp Ala Ala Ala Leu Gly Val Thr Val Leu Ala Ala Ala Gly
340 345 350

Asp Xaa Gly Ser Xaa Gly Gly Glu Xaa Asp Gly Leu Tyr His Val His
355 360 365

Phe Pro Ala Ala Ser Pro Tyr Val Leu Ala Cys Gly Gly Thr Arg Leu
370 375 380

Val Ala Ser Gly Gly Arg Ile Ala Gln Glu Thr Val Trp Asn Asp Gly
385 390 395 400

Pro Asp Gly Gly Ala Thr Gly Gly Gly Val Ser Arg Ile Phe Pro Leu
405 410 415

Pro Ala Trp Gln Glu His Ala Asn Val Pro Pro Ser Ala Asn Pro Gly
420 425 430

Ala Ser Ser Gly Arg Gly Val Pro Asp Leu Ala Gly Asn Ala Asp Pro
435 440 445

Ala Thr Gly Tyr Glu Val Val Ile Asp Gly Glu Ala Thr Val Ile Gly
450 455 460

Gly Thr Ser Ala Val Ala Pro Leu Phe Ala Ala Leu Val Ala Arg Ile
465 470 475 480

Asn Gln Lys Leu Gly Lys Ala Val Gly Tyr Leu Asn Pro Thr Leu Tyr
485 490 495

Gln Leu Pro Ala Asp Val Phe His Asp Ile Thr Glu Gly Asn Asn Asp
500 505 510

Ile Ala Asn Arg Ala Gln Ile Tyr Gln Ala Gly Pro Gly Trp Asp Pro
515 520 525

Cys Thr Gly Leu Gly Ser Pro Ile Gly Val Arg Leu Leu Gln Ala Leu
530 535 540

Leu Pro Ser Ala Ser Gln Pro Gln Pro Gly Ser Thr Glu Asn Leu Tyr

545 550 555 560

Phe Gln Ser Gly Ala Leu Glu His His His His His His
565 570

<210> 5
<211> 573
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 5

Met Ser Asp Met Glu Lys Pro Trp Lys Glu Gly Glu Glu Ala Arg Ala
1 5 10 15

Val Leu Gln Gly His Ala Arg Ala Gln Ala Pro Gln Ala Val Asp Lys
20 25 30

Gly Pro Val Ala Gly Asp Glu Arg Met Ala Val Thr Val Val Leu Arg
35 40 45

Arg Gln Arg Ala Gly Glu Leu Ala Ala His Val Glu Arg Gln Ala Ala
50 55 60

Ile Ala Pro His Ala Arg Glu His Leu Lys Arg Glu Ala Phe Ala Ala
65 70 75 80

Ser His Gly Ala Ser Leu Asp Asp Phe Ala Glu Leu Arg Arg Phe Ala
85 90 95

Asp Ala His Gly Leu Ala Leu Asp Arg Ala Asn Val Ala Ala Gly Thr
100 105 110

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

Glu Leu Arg His Phe Asp His Pro Asp Gly Ser Tyr Arg Ser Tyr Leu
130 135 140

Gly Glu Val Thr Val Pro Ala Ser Ile Ala Pro Met Ile Glu Ala Val
145 150 155 160

Leu Gly Leu Asp Thr Arg Pro Val Ala Arg Pro His Phe Arg Met Gln
165 170 175

Arg Arg Ala Glu Gly Gly Phe Glu Ala Arg Ser Gln Ala Ala Ala Pro
180 185 190

ES 2 667 418 T3

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

ES 2 667 418 T3

450		455		460
Gly Thr Ser Ala Val	Ala Pro Leu Phe	Ala Ala Leu Val	Ala Arg Ile	
465	470	475	480	
Asn Gln Lys Leu	Gly Lys Ala Val	Gly Tyr Leu Asn	Pro Thr Leu Tyr	
	485	490	495	
Gln Leu Pro Ala	Asp Val Phe His	Asp Ile Thr Glu	Gly Asn Asn Asp	
	500	505	510	
Ile Ala Asn Arg	Ala Gln Ile Tyr	Gln Ala Gly Pro	Gly Trp Asp Pro	
	515	520	525	
Cys Thr Gly Leu	Gly Ser Pro Ile	Gly Val Arg Leu	Leu Gln Ala Leu	
	530	535	540	
Leu Pro Ser Ala	Ser Gln Pro Gln	Pro Gly Ser Thr	Glu Asn Leu Tyr	
	545	550	555	560
Phe Gln Ser Gly	Ala Leu Glu His	His His His His	His His His	
	565	570		

<210> 6
 <211> 573
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 6

ES 2 667 418 T3

Met Ser Asp Met Glu Lys Pro Trp Lys Glu Gly Glu Glu Ala Arg Ala
1 5 10 15

Val Leu Gln Gly His Ala Arg Ala Gln Ala Pro Gln Ala Val Asp Lys
20 25 30

Gly Pro Val Ala Gly Asp Glu Arg Met Ala Val Thr Val Val Leu Arg
35 40 45

Arg Gln Arg Ala Gly Glu Leu Ala Ala His Val Glu Arg Gln Ala Ala
50 55 60

Ile Ala Pro His Ala Arg Glu His Leu Lys Arg Glu Ala Phe Ala Ala
65 70 75 80

Ser His Gly Ala Ser Leu Asp Asp Phe Ala Glu Leu Arg Arg Phe Ala
85 90 95

ES 2 667 418 T3

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

355	360	365
Phe Pro Ala Ala Ser Pro Tyr Val Leu Ala Cys Gly Gly Thr Arg Leu		
370	375	380
Val Ala Ser Gly Gly Arg Ile Ala Gln Glu Thr Val Trp Asn Asp Gly		
385	390	395
Pro Asp Gly Gly Ala Thr Gly Gly Gly Val Ser Arg Ile Phe Pro Leu		
405	410	415
Pro Ala Trp Gln Glu His Ala Asn Val Pro Pro Ser Ala Asn Pro Gly		
420	425	430
Ala Ser Ser Gly Arg Gly Val Pro Asp Leu Ala Gly Asn Ala Asp Pro		
435	440	445
Ala Thr Gly Tyr Glu Val Val Ile Asp Gly Glu Ala Thr Val Ile Gly		
450	455	460
Gly Thr Ser Ala Val Ala Pro Leu Phe Ala Ala Leu Val Ala Arg Ile		
465	470	475
Asn Gln Lys Leu Gly Lys Ala Val Gly Tyr Leu Asn Pro Thr Leu Tyr		
485	490	495
Gln Leu Pro Ala Asp Val Phe His Asp Ile Thr Glu Gly Asn Asn Asp		
500	505	510
Ile Ala Asn Arg Ala Gln Ile Tyr Gln Ala Gly Pro Gly Trp Asp Pro		
515	520	525
Cys Thr Gly Leu Gly Ser Pro Ile Gly Val Arg Leu Leu Gln Ala Leu		
530	535	540
Leu Pro Ser Ala Ser Gln Pro Gln Pro Gly Ser Thr Glu Asn Leu Tyr		
545	550	555
Phe Gln Ser Gly Ala Leu Glu His His His His His His		
565	570	

<210> 7
 <211> 573
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

ES 2 667 418 T3

<400> 7

```

Met Ser Asp Met Glu Lys Pro Trp Lys Glu Gly Glu Glu Ala Arg Ala
1      5      10      15

Val Leu Gln Gly His Ala Arg Ala Gln Ala Pro Gln Ala Val Asp Lys
20      25      30

Gly Pro Val Ala Gly Asp Glu Arg Met Ala Val Thr Val Val Leu Arg
35      40      45

Arg Gln Arg Ala Gly Glu Leu Ala Ala His Val Glu Arg Gln Ala Ala
50      55      60

Ile Ala Pro His Ala Arg Glu His Leu Lys Arg Glu Ala Phe Ala Ala
65      70      75      80

Ser His Gly Ala Ser Leu Asp Asp Phe Ala Glu Leu Arg Arg Phe Ala
85      90      95

Asp Ala His Gly Leu Ala Leu Asp Arg Ala Asn Val Ala Ala Gly Thr
100     105     110

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

Glu Leu Arg His Phe Asp His Pro Asp Gly Ser Tyr Arg Ser Tyr Leu
130     135     140

Gly Glu Val Thr Val Pro Ala Ser Ile Ala Pro Met Ile Glu Ala Val
145     150     155     160

Leu Gly Leu Asp Thr Arg Pro Val Ala Arg Pro His Phe Arg Met Gln
165     170     175

Arg Arg Ala Glu Gly Gly Phe Glu Ala Arg Ser Gln Ala Ala Ala Pro
180     185     190

Thr Ala Tyr Thr Pro Leu Asp Val Ala Gln Ala Tyr Gln Phe Pro Glu
195     200     205

Gly Leu Asp Gly Gln Gly Gln Cys Ile Ala Ile Ile Glu Leu Gly Gly
210     215     220

Gly Tyr Asp Glu Ala Ser Leu Ala Gln Tyr Phe Ala Ser Leu Gly Val
225     230     235     240

Pro Ala Pro Gln Val Val Ser Val Ser Val Asp Gly Ala Ser Asn Gln
245     250     255

Pro Thr Gly Asp Pro Ser Gly Pro Asp Gly Glu Val Glu Leu Asp Ile

```

ES 2 667 418 T3

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

Cys Thr Gly Leu Gly Ser Pro Ile Gly Val Arg Leu Leu Gln Ala Leu
530 535 540

Leu Pro Ser Ala Ser Gln Pro Gln Pro Gly Ser Thr Glu Asn Leu Tyr
545 550 555 560

Phe Gln Ser Gly Ala Leu Glu His His His His His His
565 570

<210> 8
<211> 573
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 8

Met Ser Asp Met Glu Lys Pro Trp Lys Glu Gly Glu Glu Ala Arg Ala
1 5 10 15

Val Leu Gln Gly His Ala Arg Ala Gln Ala Pro Gln Ala Val Asp Lys
20 25 30

Gly Pro Val Ala Gly Asp Glu Arg Met Ala Val Thr Val Val Leu Arg
35 40 45

Arg Gln Arg Ala Gly Glu Leu Ala Ala His Val Glu Arg Gln Ala Ala
50 55 60

Ile Ala Pro His Ala Arg Glu His Leu Lys Arg Glu Ala Phe Ala Ala
65 70 75 80

Ser His Gly Ala Ser Leu Asp Asp Phe Ala Glu Leu Arg Arg Phe Ala
85 90 95

Asp Ala His Gly Leu Ala Leu Asp Arg Ala Asn Val Ala Ala Gly Thr
100 105 110

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

Glu Leu Arg His Phe Asp His Pro Asp Gly Ser Tyr Arg Ser Tyr Leu
130 135 140

Gly Glu Val Thr Val Pro Ala Ser Ile Ala Pro Met Ile Glu Ala Val
145 150 155 160

Leu Gly Leu Asp Thr Arg Pro Val Ala Arg Pro His Phe Arg Met Gln

ES 2 667 418 T3

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

Ala Ser Ser Gly Arg Gly Val Pro Asp Leu Ala Gly Asn Ala Asp Pro
435 440 445

Ala Thr Gly Tyr Glu Val Val Ile Asp Gly Glu Ala Thr Val Ile Gly
450 455 460

Gly Thr Ser Ala Val Ala Pro Leu Phe Ala Ala Leu Val Ala Arg Ile
465 470 475 480

Asn Gln Lys Leu Gly Lys Ala Val Gly Tyr Leu Asn Pro Thr Leu Tyr
485 490 495

Gln Leu Pro Ala Asp Val Phe His Asp Ile Thr Glu Gly Asn Asn Asp
500 505 510

Ile Ala Asn Arg Ala Gln Ile Tyr Gln Ala Gly Pro Gly Trp Asp Pro
515 520 525

Cys Thr Gly Leu Gly Ser Pro Ile Gly Val Arg Leu Leu Gln Ala Leu
530 535 540

Leu Pro Ser Ala Ser Gln Pro Gln Pro Gly Ser Thr Glu Asn Leu Tyr
545 550 555 560

Phe Gln Ser Gly Ala Leu Glu His His His His His His
565 570

5 <210> 9
<211> 573
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<223> Sintética
<400> 9

ES 2 667 418 T3

Met Ser Asp Met Glu Lys Pro Trp Lys Glu Gly Glu Glu Ala Arg Ala
1 5 10 15

Val Leu Gln Gly His Ala Arg Ala Gln Ala Pro Gln Ala Val Asp Lys
20 25 30

Gly Pro Val Ala Gly Asp Glu Arg Met Ala Val Thr Val Val Leu Arg
35 40 45

Arg Gln Arg Ala Gly Glu Leu Ala Ala His Val Glu Arg Gln Ala Ala
50 55 60

Ile Ala Pro His Ala Arg Glu His Leu Lys Arg Glu Ala Phe Ala Ala

ES 2 667 418 T3

65					70										75					80
Ser	His	Gly	Ala	Ser	Leu	Asp	Asp	Phe	Ala	Glu	Leu	Arg	Arg	Phe	Ala					
				85					90					95						
Asp	Ala	His	Gly	Leu	Ala	Leu	Asp	Arg	Ala	Asn	Val	Ala	Ala	Gly	Thr					
			100					105						110						
Ala	Val	Leu	Ser	Gly	Pro	Val	Asp	Ala	Ile	Asn	Arg	Ala	Phe	Gly	Val					
			115				120						125							
Glu	Leu	Arg	His	Phe	Asp	His	Pro	Asp	Gly	Ser	Tyr	Arg	Ser	Tyr	Leu					
	130					135					140									
Gly	Glu	Val	Thr	Val	Pro	Ala	Ser	Ile	Ala	Pro	Met	Ile	Glu	Ala	Val					
145					150					155					160					
Leu	Gly	Leu	Asp	Thr	Arg	Pro	Val	Ala	Arg	Pro	His	Phe	Arg	Met	Gln					
				165					170					175						
Arg	Arg	Ala	Glu	Gly	Gly	Phe	Glu	Ala	Arg	Ser	Gln	Ala	Ala	Ala	Pro					
			180					185					190							
Thr	Ala	Tyr	Thr	Pro	Leu	Asp	Val	Ala	Gln	Ala	Tyr	Gln	Phe	Pro	Glu					
		195					200					205								
Gly	Leu	Asp	Gly	Gln	Gly	Gln	Cys	Ile	Ala	Ile	Ile	Glu	Leu	Gly	Gly					
		210				215					220									
Gly	Tyr	Asp	Glu	Ala	Ser	Leu	Ala	Gln	Tyr	Phe	Ala	Ser	Leu	Gly	Val					
225					230					235					240					
Pro	Ala	Pro	Gln	Val	Val	Ser	Val	Ser	Val	Asp	Gly	Ala	Ser	Asn	Gln					
				245					250					255						
Pro	Thr	Gly	Asp	Pro	Ser	Gly	Pro	Asp	Gly	Glu	Val	Glu	Leu	Asp	Ile					
			260					265					270							
Glu	Val	Ala	Gly	Ala	Leu	Ala	Pro	Gly	Ala	Lys	Phe	Ala	Val	Tyr	Phe					
		275					280					285								
Ala	Pro	Asn	Thr	Ala	Ala	Gly	Phe	Leu	Asp	Ala	Ile	Thr	Thr	Ala	Ile					
		290				295					300									
His	Asp	Pro	Thr	Leu	Lys	Pro	Ser	Val	Val	Ser	Ile	Ser	Trp	Gly	Gly					
305					310					315					320					
Pro	Glu	Asp	Ser	Trp	Thr	Ser	Ala	Ala	Ile	Ala	Ala	Met	Asn	Arg	Ala					
				325					330					335						

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

	<210> 10
	<211> 573
	<212> PRT
5	<213> Secuencia artificial
	<220>
	<223> Sintética
10	<400> 10

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

ES 2 667 418 T3

Pro Ala Pro Gln Val Val Ser Val Ser Val Asp Gly Ala Ser Asn Gln
 245 250 255
 Pro Thr Gly Asp Pro Ser Gly Pro Asp Gly Glu Val Glu Leu Asp Ile
 260 265 270
 Glu Val Ala Gly Ala Leu Ala Pro Gly Ala Lys Phe Ala Val Tyr Phe
 275 280 285
 Ala Pro Asn Thr Asp Ala Gly Phe Leu Asp Ala Ile Thr Thr Ala Ile
 290 295 300
 His Asp Pro Thr Leu Lys Pro Ser Val Val Ser Ile Ser Trp Ser Gly
 305 310 315 320
 Pro Glu Asp Ser Trp Thr Ser Ala Ala Ile Ala Ala Met Asn Arg Ala
 325 330 335
 Phe Leu Asp Ala Ala Ala Leu Gly Val Thr Val Leu Ala Ala Ala Gly
 340 345 350
 Asp Ser Gly Ser Thr Asp Gly Glu Gln Asp Gly Leu Tyr His Val Ser
 355 360 365
 Phe Pro Ala Ala Ser Pro Tyr Val Leu Ala Cys Gly Gly Thr Arg Leu
 370 375 380
 Val Ala Ser Gly Gly Arg Ile Ala Gln Glu Thr Val Trp Asn Asp Gly
 385 390 395 400
 Pro Asp Gly Gly Ala Thr Gly Gly Gly Val Ser Arg Ile Phe Pro Leu
 405 410 415
 Pro Ala Trp Gln Glu His Ala Asn Val Pro Pro Ser Ala Asn Pro Gly
 420 425 430
 Ala Ser Ser Gly Arg Gly Val Pro Asp Leu Ala Gly Asn Ala Asp Pro
 435 440 445
 Ala Thr Gly Tyr Glu Val Val Ile Asp Gly Glu Ala Thr Val Ile Gly
 450 455 460
 Gly Thr Ser Ala Val Ala Pro Leu Phe Ala Ala Leu Val Ala Arg Ile
 465 470 475 480
 Asn Gln Lys Leu Gly Lys Ala Val Gly Tyr Leu Asn Pro Thr Leu Tyr
 485 490 495

Gln Leu Pro Ala Asp Val Phe His Asp Ile Thr Glu Gly Asn Asn Asp
500 505 510

Ile Ala Asn Arg Ala Gln Ile Tyr Gln Ala Gly Pro Gly Trp Asp Pro
515 520 525

Cys Thr Gly Leu Gly Ser Pro Ile Gly Val Arg Leu Leu Gln Ala Leu
530 535 540

Leu Pro Ser Ala Ser Gln Pro Gln Pro Gly Ser Thr Glu Asn Leu Tyr
545 550 555 560

Phe Gln Ser Gly Ala Leu Glu His His His His His His
565 570

<210> 11

<211> 573

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

<400>11

Met Ser Asp Met Glu Lys Pro Trp Lys Glu Gly Glu Glu Ala Arg Ala
1 5 10 15

Val Leu Gln Gly His Ala Arg Ala Gln Ala Pro Gln Ala Val Asp Lys
20 25 30

Gly Pro Val Ala Gly Asp Glu Arg Met Ala Val Thr Val Val Leu Arg
35 40 45

Arg Gln Arg Ala Gly Glu Leu Ala Ala His Val Glu Arg Gln Ala Ala
50 55 60

Ile Ala Pro His Ala Arg Glu His Leu Lys Arg Glu Ala Phe Ala Ala
65 70 75 80

Ser His Gly Ala Ser Leu Asp Asp Phe Ala Glu Leu Arg Arg Phe Ala
85 90 95

Asp Ala His Gly Leu Ala Leu Asp Arg Ala Asn Val Ala Ala Gly Thr
100 105 110

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

Glu Leu Arg His Phe Asp His Pro Asp Gly Ser Tyr Arg Ser Tyr Leu
130 135 140

ES 2 667 418 T3

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

ES 2 667 418 T3

Pro Asp Gly Gly Ala Thr Gly Gly Gly Val Ser Arg Ile Phe Pro Leu
405 410 415

Pro Ala Trp Gln Glu His Ala Asn Val Pro Pro Ser Ala Asn Pro Gly
420 425 430

Ala Ser Ser Gly Arg Gly Val Pro Asp Leu Ala Gly Asn Ala Asp Pro
435 440 445

Ala Thr Gly Tyr Glu Val Val Ile Asp Gly Glu Ala Thr Val Ile Gly
450 455 460

Gly Thr Ser Ala Val Ala Pro Leu Phe Ala Ala Leu Val Ala Arg Ile
465 470 475 480

Asn Gln Lys Leu Gly Lys Ala Val Gly Tyr Leu Asn Pro Thr Leu Tyr
485 490 495

Gln Leu Pro Ala Asp Val Phe His Asp Ile Thr Glu Gly Asn Asn Asp
500 505 510

Ile Ala Asn Arg Ala Gln Ile Tyr Gln Ala Gly Pro Gly Trp Asp Pro
515 520 525

Cys Thr Gly Leu Gly Ser Pro Ile Gly Val Arg Leu Leu Gln Ala Leu
530 535 540

Leu Pro Ser Ala Ser Gln Pro Gln Pro Gly Ser Thr Glu Asn Leu Tyr
545 550 555 560

Phe Gln Ser Gly Ala Leu Glu His His His His His His
565 570

<210> 12
<211> 573
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 12

ES 2 667 418 T3

Met Ser Asp Met Glu Lys Pro Trp Lys Glu Gly Glu Glu Ala Arg Ala
1 5 10 15

Val Leu Gln Gly His Ala Arg Ala Gln Ala Pro Gln Ala Val Asp Lys
20 25 30

Gly Pro Val Ala Gly Asp Glu Arg Met Ala Val Thr Val Val Leu Arg
35 40 45

ES 2 667 418 T3

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

ES 2 667 418 T3

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

ES 2 667 418 T3

Phe Gln Ser Gly Ala Leu Glu His His His His His His
565 570

- 5
 - <210> 13
 - <211> 573
 - <212> PRT
 - <213> Secuencia artificial
- 10
 - <220>
 - <223> Sintética
 - <400> 13

ES 2 667 418 T3

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

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

ES 2 667 418 T3

Gly Thr Ser Ala Val Ala Pro Leu Phe Ala Ala Leu Val Ala Arg Ile
465 470 475 480

Asn Gln Lys Leu Gly Lys Ala Val Gly Tyr Leu Asn Pro Thr Leu Tyr
485 490 495

Gln Leu Pro Ala Asp Val Phe His Asp Ile Thr Glu Gly Asn Asn Asp
500 505 510

Ile Ala Asn Arg Ala Gln Ile Tyr Gln Ala Gly Pro Gly Trp Asp Pro
515 520 525

Cys Thr Gly Leu Gly Ser Pro Ile Gly Val Arg Leu Leu Gln Ala Leu
530 535 540

Leu Pro Ser Ala Ser Gln Pro Gln Pro Gly Ser Thr Glu Asn Leu Tyr
545 550 555 560

Phe Gln Ser Gly Ala Leu Glu His His His His His His
565 570

<210> 14
<211> 573
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 14

ES 2 667 418 T3

Met Ser Asp Met Glu Lys Pro Trp Lys Glu Gly Glu Glu Ala Arg Ala
1 5 10 15

Val Leu Gln Gly His Ala Arg Ala Gln Ala Pro Gln Ala Val Asp Lys
20 25 30

Gly Pro Val Ala Gly Asp Glu Arg Met Ala Val Thr Val Val Leu Arg
35 40 45

Arg Gln Arg Ala Gly Glu Leu Ala Ala His Val Glu Arg Gln Ala Ala
50 55 60

Ile Ala Pro His Ala Arg Glu His Leu Lys Arg Glu Ala Phe Ala Ala
65 70 75 80

Ser His Gly Ala Ser Leu Asp Asp Phe Ala Glu Leu Arg Arg Phe Ala
85 90 95

Asp Ala His Gly Leu Ala Leu Asp Arg Ala Asn Val Ala Ala Gly Thr
100 105 110

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

Phe Pro Ala Ala Ser Pro Tyr Val Leu Ala Cys Gly Gly Thr Arg Leu
370 375 380

Val Ala Ser Gly Gly Arg Ile Ala Gln Glu Thr Val Trp Asn Asp Gly
385 390 395 400

Pro Asp Gly Gly Ala Thr Gly Gly Gly Val Ser Arg Ile Phe Pro Leu
405 410 415

Pro Ala Trp Gln Glu His Ala Asn Val Pro Pro Ser Ala Asn Pro Gly
420 425 430

Ala Ser Ser Gly Arg Gly Val Pro Asp Leu Ala Gly Asn Ala Asp Pro
435 440 445

Ala Thr Gly Tyr Glu Val Val Ile Asp Gly Glu Ala Thr Val Ile Gly
450 455 460

Gly Thr Ser Ala Val Ala Pro Leu Phe Ala Ala Leu Val Ala Arg Ile
465 470 475 480

Asn Gln Lys Leu Gly Lys Ala Val Gly Tyr Leu Asn Pro Thr Leu Tyr
485 490 495

Gln Leu Pro Ala Asp Val Phe His Asp Ile Thr Glu Gly Asn Asn Asp
500 505 510

Ile Ala Asn Arg Ala Gln Ile Tyr Gln Ala Gly Pro Gly Trp Asp Pro
515 520 525

Cys Thr Gly Leu Gly Ser Pro Ile Gly Val Arg Leu Leu Gln Ala Leu
530 535 540

Leu Pro Ser Ala Ser Gln Pro Gln Pro Gly Ser Thr Glu Asn Leu Tyr
545 550 555 560

Phe Gln Ser Gly Ala Leu Glu His His His His His His
565 570

<210> 15
<211> 573
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 15

ES 2 667 418 T3

Met	Ser	Asp	Met	Glu	Lys	Pro	Trp	Lys	Glu	Gly	Glu	Glu	Ala	Arg	Ala
1				5					10					15	

ES 2 667 418 T3

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

ES 2 667 418 T3

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

ES 2 667 418 T3

530

535

540

Leu Pro Ser Ala Ser Gln Pro Gln Pro Gly Ser Thr Glu Asn Leu Tyr
545 550 555 560

Phe Gln Ser Gly Ala Leu Glu His His His His His His
565 570

<210> 16

<211> 573

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 16

ES 2 667 418 T3

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

ES 2 667 418 T3

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

435	440	445
Ala Thr Gly Tyr Glu Val Val Ile Asp Gly Glu Ala Thr Val Ile Gly		
450	455	460
Gly Thr Ser Ala Val Ala Pro Leu Phe Ala Ala Leu Val Ala Arg Ile		
465	470	475 480
Asn Gln Lys Leu Gly Lys Ala Val Gly Tyr Leu Asn Pro Thr Leu Tyr		
485	490	495
Gln Leu Pro Ala Asp Val Phe His Asp Ile Thr Glu Gly Asn Asn Asp		
500	505	510
Ile Ala Asn Arg Ala Gln Ile Tyr Gln Ala Gly Pro Gly Trp Asp Pro		
515	520	525
Cys Thr Gly Leu Gly Ser Pro Ile Gly Val Arg Leu Leu Gln Ala Leu		
530	535	540
Leu Pro Ser Ala Ser Gln Pro Gln Pro Gly Ser Thr Glu Asn Leu Tyr		
545	550	555 560
Phe Gln Ser Gly Ala Leu Glu His His His His His His		
565	570	

<210> 17
 <211> 573
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 17

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

ES 2 667 418 T3

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

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

	<210> 18
	<211> 573
	<212> PRT
5	<213> Secuencia artificial
	<220>
	<223> Sintética
10	<400> 18

ES 2 667 418 T3

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

ES 2 667 418 T3

				245				250				255			
Pro	Thr	Gly	Asp 260	Pro	Ser	Gly	Pro	Asp 265	Gly	Glu	Val	Glu	Leu	Asp	Ile
Glu	Val	Ala 275	Gly	Ala	Leu	Ala	Pro 280	Gly	Ala	Lys	Phe	Ala 285	Val	Tyr	Phe
Ala	Pro 290	Asp	Thr	Asp	Ala	Gly 295	Phe	Leu	Asp	Ala	Ile 300	Thr	Thr	Ala	Ile
His 305	Asp	Pro	Thr	Leu	Lys 310	Pro	Ser	Val	Val	Ser 315	Ile	Ser	Trp	Gly	Gly 320
Pro	Glu	Asp	Ser	Trp 325	Thr	Ser	Ala	Ala	Ile 330	Ala	Ala	Met	Asn	Arg	Ala 335
Phe	Leu	Asp	Ala 340	Ala	Ala	Leu	Gly	Val 345	Thr	Val	Leu	Ala 350	Ala	Ala	Gly
Asp	Ser	Gly 355	Ser	Thr	Gly	Gly	Glu 360	Asp	Asp	Gly	Leu	Tyr 365	His	Val	Asp
Phe	Pro 370	Ala	Ala	Ser	Pro	Tyr 375	Val	Leu	Ala	Cys	Gly 380	Gly	Thr	Arg	Leu
Val 385	Ala	Ser	Gly	Gly	Arg 390	Ile	Ala	Gln	Glu	Thr 395	Val	Trp	Asn	Asp	Gly 400
Pro	Asp	Gly	Gly	Ala 405	Thr	Gly	Gly	Gly	Val 410	Ser	Arg	Ile	Phe	Pro	Leu 415
Pro	Ala	Trp	Gln 420	Glu	His	Ala	Asn	Val 425	Pro	Pro	Ser	Ala 430	Asn	Pro	Gly
Ala	Ser	Ser 435	Gly	Arg	Gly	Val	Pro 440	Asp	Leu	Ala	Gly	Asn 445	Ala	Asp	Pro
Ala	Thr 450	Gly	Tyr	Glu	Val	Val 455	Ile	Asp	Gly	Glu	Ala 460	Thr	Val	Ile	Gly
Gly 465	Thr	Ser	Ala	Val	Ala 470	Pro	Leu	Phe	Ala	Ala 475	Leu	Val	Ala	Arg	Ile 480
Asn	Gln	Lys	Leu	Gly 485	Lys	Ala	Val	Gly	Tyr 490	Leu	Asn	Pro	Thr	Leu	Tyr 495
Gln	Leu	Pro	Ala 500	Asp	Val	Phe	His	Asp 505	Ile	Thr	Glu	Gly	Asn	Asn	Asp 510

ES 2 667 418 T3

Ile Ala Asn Arg Ala Gln Ile Tyr Gln Ala Gly Pro Gly Trp Asp Pro
515 520 525

Cys Thr Gly Leu Gly Ser Pro Ile Gly Val Arg Leu Leu Gln Ala Leu
530 535 540

Leu Pro Ser Ala Ser Gln Pro Gln Pro Gly Ser Thr Glu Asn Leu Tyr
545 550 555 560

Phe Gln Ser Gly Ala Leu Glu His His His His His His
565 570

<210> 19
<211> 573
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 19

ES 2 667 418 T3

Met Ser Asp Met Glu Lys Pro Trp Lys Glu Gly Glu Glu Ala Arg Ala
1 5 10 15

Val Leu Gln Gly His Ala Arg Ala Gln Ala Pro Gln Ala Val Asp Lys
20 25 30

Gly Pro Val Ala Gly Asp Glu Arg Met Ala Val Thr Val Val Leu Arg
35 40 45

Arg Gln Arg Ala Gly Glu Leu Ala Ala His Val Glu Arg Gln Ala Ala
50 55 60

Ile Ala Pro His Ala Arg Glu His Leu Lys Arg Glu Ala Phe Ala Ala
65 70 75 80

Ser His Gly Ala Ser Leu Asp Asp Phe Ala Glu Leu Arg Arg Phe Ala
85 90 95

Asp Ala His Gly Leu Ala Leu Asp Arg Ala Asn Val Ala Ala Gly Thr
100 105 110

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

Glu Leu Arg His Phe Asp His Pro Asp Gly Ser Tyr Arg Ser Tyr Leu
130 135 140

Gly Glu Val Thr Val Pro Ala Ser Ile Ala Pro Met Ile Glu Ala Val

ES 2 667 418 T3

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

Pro Ala Trp Gln Glu His Ala Asn Val Pro Pro Ser Ala Asn Pro Gly
420 425 430

Ala Ser Ser Gly Arg Gly Val Pro Asp Leu Ala Gly Asn Ala Asp Pro
435 440 445

Ala Thr Gly Tyr Glu Val Val Ile Asp Gly Glu Ala Thr Val Ile Gly
450 455 460

Gly Thr Ser Ala Val Ala Pro Leu Phe Ala Ala Leu Val Ala Arg Ile
465 470 475 480

Asn Gln Lys Leu Gly Lys Ala Val Gly Tyr Leu Asn Pro Thr Leu Tyr
485 490 495

Gln Leu Pro Ala Asp Val Phe His Asp Ile Thr Glu Gly Asn Asn Asp
500 505 510

Ile Ala Asn Arg Ala Gln Ile Tyr Gln Ala Gly Pro Gly Trp Asp Pro
515 520 525

Cys Thr Gly Leu Gly Ser Pro Ile Gly Val Arg Leu Leu Gln Ala Leu
530 535 540

Leu Pro Ser Ala Ser Gln Pro Gln Pro Gly Ser Thr Glu Asn Leu Tyr
545 550 555 560

Phe Gln Ser Gly Ala Leu Glu His His His His His His
565 570

<210> 20

<211> 573

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 20

Met Ser Asp Met Glu Lys Pro Trp Lys Glu Gly Glu Glu Ala Arg Ala
1 5 10 15

Val Leu Gln Gly His Ala Arg Ala Gln Ala Pro Gln Ala Val Asp Lys
20 25 30

Gly Pro Val Ala Gly Asp Glu Arg Met Ala Val Thr Val Val Leu Arg
35 40 45

Arg Gln Arg Ala Gly Glu Leu Ala Ala His Val Glu Arg Gln Ala Ala

ES 2 667 418 T3

50	55	60																	
Ile	Ala	Pro	His	Ala	Arg	Glu	His	Leu	Lys	Arg	Glu	Ala	Phe	Ala	Ala				
65					70					75					80				
Ser	His	Gly	Ala	Ser	Leu	Asp	Asp	Phe	Ala	Glu	Leu	Arg	Arg	Phe	Ala				
				85					90					95					
Asp	Ala	His	Gly	Leu	Ala	Leu	Asp	Arg	Ala	Asn	Val	Ala	Ala	Gly	Thr				
			100					105						110					
Ala	Val	Leu	Ser	Gly	Pro	Val	Asp	Ala	Ile	Asn	Arg	Ala	Phe	Gly	Val				
			115				120					125							
Glu	Leu	Arg	His	Phe	Asp	His	Pro	Asp	Gly	Ser	Tyr	Arg	Ser	Tyr	Leu				
	130					135					140								
Gly	Glu	Val	Thr	Val	Pro	Ala	Ser	Ile	Ala	Pro	Met	Ile	Glu	Ala	Val				
145					150					155					160				
Leu	Gly	Leu	Asp	Thr	Arg	Pro	Val	Ala	Arg	Pro	His	Phe	Arg	Met	Gln				
				165					170					175					
Arg	Arg	Ala	Glu	Gly	Gly	Phe	Glu	Ala	Arg	Ser	Gln	Ala	Ala	Ala	Pro				
			180					185						190					
Thr	Ala	Tyr	Thr	Pro	Leu	Asp	Val	Ala	Gln	Ala	Tyr	Gln	Phe	Pro	Glu				
		195					200					205							
Gly	Leu	Asp	Gly	Gln	Gly	Gln	Cys	Ile	Ala	Ile	Ile	Glu	Leu	Gly	Gly				
	210					215					220								
Gly	Tyr	Asp	Glu	Ala	Ser	Leu	Ala	Gln	Tyr	Phe	Ala	Ser	Leu	Gly	Val				
225					230					235					240				
Pro	Ala	Pro	Gln	Val	Val	Ser	Val	Ser	Val	Asp	Gly	Ala	Ser	Asn	Gln				
			245						250					255					
Pro	Thr	Gly	Asp	Pro	Ser	Gly	Pro	Asp	Gly	Glu	Val	Glu	Leu	Asp	Ile				
			260					265						270					
Glu	Val	Ala	Gly	Ala	Leu	Ala	Pro	Gly	Ala	Lys	Phe	Ala	Val	Tyr	Phe				
		275					280					285							
Ala	Pro	Asp	Thr	Ala	Ala	Gly	Phe	Leu	Asp	Ala	Ile	Thr	Thr	Ala	Ile				
		290				295					300								
His	Asp	Pro	Thr	Leu	Lys	Pro	Ser	Val	Val	Ser	Ile	Ser	Trp	Gly	Gly				
305					310					315					320				

ES 2 667 418 T3

Pro Glu Asp Ser Trp Thr Ser Ala Ala Ile Ala Ala Met Asn Arg Ala
 325 330 335
 Phe Leu Asp Ala Ala Ala Leu Gly Val Thr Val Leu Ala Ala Ala Gly
 340 345 350
 Asp Ser Gly Ser Thr Asn Gly Glu Asp Asp Gly Leu Tyr His Val Asp
 355 360 365
 Phe Pro Ala Ala Ser Pro Tyr Val Leu Ala Cys Gly Gly Thr Arg Leu
 370 375 380
 Val Ala Ser Gly Gly Arg Ile Ala Gln Glu Thr Val Trp Asn Asp Gly
 385 390 395 400
 Pro Asp Gly Gly Ala Thr Gly Gly Gly Val Ser Arg Ile Phe Pro Leu
 405 410 415
 Pro Ala Trp Gln Glu His Ala Asn Val Pro Pro Ser Ala Asn Pro Gly
 420 425 430
 Ala Ser Ser Gly Arg Gly Val Pro Asp Leu Ala Gly Asn Ala Asp Pro
 435 440 445
 Ala Thr Gly Tyr Glu Val Val Ile Asp Gly Glu Ala Thr Val Ile Gly
 450 455 460
 Gly Thr Ser Ala Val Ala Pro Leu Phe Ala Ala Leu Val Ala Arg Ile
 465 470 475 480
 Asn Gln Lys Leu Gly Lys Ala Val Gly Tyr Leu Asn Pro Thr Leu Tyr
 485 490 495
 Gln Leu Pro Ala Asp Val Phe His Asp Ile Thr Glu Gly Asn Asn Asp
 500 505 510
 Ile Ala Asn Arg Ala Gln Ile Tyr Gln Ala Gly Pro Gly Trp Asp Pro
 515 520 525
 Cys Thr Gly Leu Gly Ser Pro Ile Gly Val Arg Leu Leu Gln Ala Leu
 530 535 540
 Leu Pro Ser Ala Ser Gln Pro Gln Pro Gly Ser Thr Glu Asn Leu Tyr
 545 550 555 560
 Phe Gln Ser Gly Ala Leu Glu His His His His His His
 565 570

<210> 21
 <211> 573
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 21

```

Met Ser Asp Met Glu Lys Pro Trp Lys Glu Gly Glu Glu Ala Arg Ala
1      5      10      15

Val Leu Gln Gly His Ala Arg Ala Gln Ala Pro Gln Ala Val Asp Lys
      20      25      30

Gly Pro Val Ala Gly Asp Glu Arg Met Ala Val Thr Val Val Leu Arg
      35      40      45

Arg Gln Arg Ala Gly Glu Leu Ala Ala His Val Glu Arg Gln Ala Ala
      50      55      60

Ile Ala Pro His Ala Arg Glu His Leu Lys Arg Glu Ala Phe Ala Ala
65      70      75      80

Ser His Gly Ala Ser Leu Asp Asp Phe Ala Glu Leu Arg Arg Phe Ala
      85      90      95

Asp Ala His Gly Leu Ala Leu Asp Arg Ala Asn Val Ala Ala Gly Thr
      100     105     110

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

Glu Leu Arg His Phe Asp His Pro Asp Gly Ser Tyr Arg Ser Tyr Leu
130     135     140

Gly Glu Val Thr Val Pro Ala Ser Ile Ala Pro Met Ile Glu Ala Val
145     150     155     160

Leu Gly Leu Asp Thr Arg Pro Val Ala Arg Pro His Phe Arg Met Gln
      165     170     175

Arg Arg Ala Glu Gly Gly Phe Glu Ala Arg Ser Gln Ala Ala Ala Pro
      180     185     190

Thr Ala Tyr Thr Pro Leu Asp Val Ala Gln Ala Tyr Gln Phe Pro Glu
195     200     205

Gly Leu Asp Gly Gln Gly Gln Cys Ile Ala Ile Ile Glu Leu Gly Gly
210     215     220

```

ES 2 667 418 T3

Gly	Tyr	Asp	Glu	Ala	Ser	Leu	Ala	Gln	Tyr	Phe	Ala	Ser	Leu	Gly	Val	225	230	235	240
Pro	Ala	Pro	Gln	Val	Val	Ser	Val	Ser	Val	Asp	Gly	Ala	Ser	Asn	Gln	245	250	255	
Pro	Thr	Gly	Asp	Pro	Ser	Gly	Pro	Asp	Gly	Glu	Val	Glu	Leu	Asp	Ile	260	265	270	
Glu	Val	Ala	Gly	Ala	Leu	Ala	Pro	Gly	Ala	Lys	Phe	Ala	Val	Tyr	Phe	275	280	285	
Ala	Pro	Asn	Thr	Asp	Ala	Gly	Phe	Leu	Asp	Ala	Ile	Thr	Thr	Ala	Ile	290	295	300	
His	Asp	Pro	Thr	Leu	Lys	Pro	Ser	Val	Val	Ser	Ile	Ser	Trp	Ser	Gly	305	310	315	320
Pro	Glu	Asp	Ser	Trp	Thr	Ser	Ala	Ala	Ile	Ala	Ala	Met	Asn	Arg	Ala	325	330	335	
Phe	Leu	Asp	Ala	Ala	Ala	Leu	Gly	Val	Thr	Val	Leu	Ala	Ala	Ala	Gly	340	345	350	
Asp	Asn	Gly	Ser	Thr	Gly	Gly	Glu	Gln	Asp	Gly	Leu	Tyr	His	Val	His	355	360	365	
Phe	Pro	Ala	Ala	Ser	Pro	Tyr	Val	Leu	Ala	Cys	Gly	Gly	Thr	Arg	Leu	370	375	380	
Val	Ala	Ser	Gly	Gly	Arg	Ile	Ala	Gln	Glu	Thr	Val	Trp	Asn	Asp	Gly	385	390	395	400
Pro	Asp	Gly	Gly	Ala	Thr	Gly	Gly	Gly	Val	Ser	Arg	Ile	Phe	Pro	Leu	405	410	415	
Pro	Ala	Trp	Gln	Glu	His	Ala	Asn	Val	Pro	Pro	Ser	Ala	Asn	Pro	Gly	420	425	430	
Ala	Ser	Ser	Gly	Arg	Gly	Val	Pro	Asp	Leu	Ala	Gly	Asn	Ala	Asp	Pro	435	440	445	
Ala	Thr	Gly	Tyr	Glu	Val	Val	Ile	Asp	Gly	Glu	Ala	Thr	Val	Ile	Gly	450	455	460	
Gly	Thr	Ser	Ala	Val	Ala	Pro	Leu	Phe	Ala	Ala	Leu	Val	Ala	Arg	Ile	465	470	475	480

Asn Gln Lys Leu Gly Lys Ala Val Gly Tyr Leu Asn Pro Thr Leu Tyr
485 490 495

Gln Leu Pro Ala Asp Val Phe His Asp Ile Thr Glu Gly Asn Asn Asp
500 505 510

Ile Ala Asn Arg Ala Gln Ile Tyr Gln Ala Gly Pro Gly Trp Asp Pro
515 520 525

Cys Thr Gly Leu Gly Ser Pro Ile Gly Val Arg Leu Leu Gln Ala Leu
530 535 540

Leu Pro Ser Ala Ser Gln Pro Gln Pro Gly Ser Thr Glu Asn Leu Tyr
545 550 555 560

Phe Gln Ser Gly Ala Leu Glu His His His His His His
565 570

<210> 22

<211> 573

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 22

ES 2 667 418 T3

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

ES 2 667 418 T3

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

Val Ala Ser Gly Gly Arg Ile Ala Gln Glu Thr Val Trp Asn Asp Gly
385 390 395 400

Pro Asp Gly Gly Ala Thr Gly Gly Gly Val Ser Arg Ile Phe Pro Leu
405 410 415

Pro Ala Trp Gln Glu His Ala Asn Val Pro Pro Ser Ala Asn Pro Gly
420 425 430

Ala Ser Ser Gly Arg Gly Val Pro Asp Leu Ala Gly Asn Ala Asp Pro
435 440 445

Ala Thr Gly Tyr Glu Val Val Ile Asp Gly Glu Ala Thr Val Ile Gly
450 455 460

Gly Thr Ser Ala Val Ala Pro Leu Phe Ala Ala Leu Val Ala Arg Ile
465 470 475 480

Asn Gln Lys Leu Gly Lys Ala Val Gly Tyr Leu Asn Pro Thr Leu Tyr
485 490 495

Gln Leu Pro Ala Asp Val Phe His Asp Ile Thr Glu Gly Asn Asn Asp
500 505 510

Ile Ala Asn Arg Ala Gln Ile Tyr Gln Ala Gly Pro Gly Trp Asp Pro
515 520 525

Cys Thr Gly Leu Gly Ser Pro Ile Gly Val Arg Leu Leu Gln Ala Leu
530 535 540

Leu Pro Ser Ala Ser Gln Pro Gln Pro Gly Ser Thr Glu Asn Leu Tyr
545 550 555 560

Phe Gln Ser Gly Ala Leu Glu His His His His His His
565 570

<210> 23
<211> 573
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 23

ES 2 667 418 T3

Met Ser Asp Met Glu Lys Pro Trp Lys Glu Gly Glu Glu Ala Arg Ala
 1 5 10 15

Val Leu Gln Gly His Ala Arg Ala Gln Ala Pro Gln Ala Val Asp Lys
 20 25 30

ES 2 667 418 T3

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

ES 2 667 418 T3

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

ES 2 667 418 T3

Leu Pro Ser Ala Ser Gln Pro Gln Pro Gly Ser Thr Glu Asn Leu Tyr
545 550 555 560

Phe Gln Ser Gly Ala Leu Glu His His His His His His
565 570

5 <210> 24
<211> 573
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<223> Sintética
<400> 24

ES 2 667 418 T3

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

ES 2 667 418 T3

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

ES 2 667 418 T3

Ala Thr Gly Tyr Glu Val Val Ile Asp Gly Glu Ala Thr Val Ile Gly
450 455 460

Gly Thr Ser Ala Val Ala Pro Leu Phe Ala Ala Leu Val Ala Arg Ile
465 470 475 480

Asn Gln Lys Leu Gly Lys Ala Val Gly Tyr Leu Asn Pro Thr Leu Tyr
485 490 495

Gln Leu Pro Ala Asp Val Phe His Asp Ile Thr Glu Gly Asn Asn Asp
500 505 510

Ile Ala Asn Arg Ala Gln Ile Tyr Gln Ala Gly Pro Gly Trp Asp Pro
515 520 525

Cys Thr Gly Leu Gly Ser Pro Ile Gly Val Arg Leu Leu Gln Ala Leu
530 535 540

Leu Pro Ser Ala Ser Gln Pro Gln Pro Gly Ser Thr Glu Asn Leu Tyr
545 550 555 560

Phe Gln Ser Gly Ala Leu Glu His His His His His His
565 570

<210> 25
<211> 573
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 25

ES 2 667 418 T3

Met Ser Asp Met Glu Lys Pro Trp Lys Glu Gly Glu Glu Ala Arg Ala
1 5 10 15

Val Leu Gln Gly His Ala Arg Ala Gln Ala Pro Gln Ala Val Asp Lys
20 25 30

Gly Pro Val Ala Gly Asp Glu Arg Met Ala Val Thr Val Val Leu Arg
35 40 45

Arg Gln Arg Ala Gly Glu Leu Ala Ala His Val Glu Arg Gln Ala Ala
50 55 60

Ile Ala Pro His Ala Arg Glu His Leu Lys Arg Glu Ala Phe Ala Ala
65 70 75 80

Ser His Gly Ala Ser Leu Asp Asp Phe Ala Glu Leu Arg Arg Phe Ala
85 90 95

ES 2 667 418 T3

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

ES 2 667 418 T3

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

	<210> 26
	<211> 573
	<212> PRT
5	<213> Secuencia artificial
	<220>
	<223> Sintética
10	<400> 26

ES 2 667 418 T3

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

ES 2 667 418 T3

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

515	520	525
Cys Thr Gly Leu Gly Ser Pro Ile Gly Val Arg Leu Leu Gln Ala Leu		
530	535	540
Leu Pro Ser Ala Ser Gln Pro Gln Pro Gly Ser Thr Glu Asn Leu Tyr		
545	550	555
Phe Gln Ser Gly Ala Leu Glu His His His His His His		
565	570	

<210> 27
 <211> 573
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 27

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

ES 2 667 418 T3

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

420	425	430
Ala Ser Ser Gly Arg Gly Val Pro Asp Leu Ala Gly Asn Ala Asp Pro		
435	440	445
Ala Thr Gly Tyr Glu Val Val Ile Asp Gly Glu Ala Thr Val Ile Gly		
450	455	460
Gly Thr Ser Ala Val Ala Pro Leu Phe Ala Ala Leu Val Ala Arg Ile		
465	470	475
Asn Gln Lys Leu Gly Lys Ala Val Gly Tyr Leu Asn Pro Thr Leu Tyr		
485	490	495
Gln Leu Pro Ala Asp Val Phe His Asp Ile Thr Glu Gly Asn Asn Asp		
500	505	510
Ile Ala Asn Arg Ala Gln Ile Tyr Gln Ala Gly Pro Gly Trp Asp Pro		
515	520	525
Cys Thr Gly Leu Gly Ser Pro Ile Gly Val Arg Leu Leu Gln Ala Leu		
530	535	540
Leu Pro Ser Ala Ser Gln Pro Gln Pro Gly Ser Thr Glu Asn Leu Tyr		
545	550	555
Phe Gln Ser Gly Ala Leu Glu His His His His His His		
565	570	

<210> 28
 <211> 573
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 28

Met Ser Asp Met Glu Lys Pro Trp Lys Glu Gly Glu Glu Ala Arg Ala		
1	5	10
Val Leu Gln Gly His Ala Arg Ala Gln Ala Pro Gln Ala Val Asp Lys		
20	25	30
Gly Pro Val Ala Gly Asp Glu Arg Met Ala Val Thr Val Val Leu Arg		
35	40	45
Arg Gln Arg Ala Gly Glu Leu Ala Ala His Val Glu Arg Gln Ala Ala		
50	55	60

ES 2 667 418 T3

Ile Ala Pro His Ala Arg Glu His Leu Lys Arg Glu Ala Phe Ala Ala
 65 70 75 80
 Ser His Gly Ala Ser Leu Asp Asp Phe Ala Glu Leu Arg Arg Phe Ala
 85 90 95
 Asp Ala His Gly Leu Ala Leu Asp Arg Ala Asn Val Ala Ala Gly Thr
 100 105 110
 Ala Val Leu Ser Gly Pro Val Asp Ala Ile Asn Arg Ala Phe Gly Val
 115 120 125
 Glu Leu Arg His Phe Asp His Pro Asp Gly Ser Tyr Arg Ser Tyr Leu
 130 135 140
 Gly Glu Val Thr Val Pro Ala Ser Ile Ala Pro Met Ile Glu Ala Val
 145 150 155 160
 Leu Gly Leu Asp Thr Arg Pro Val Ala Arg Pro His Phe Arg Met Gln
 165 170 175
 Arg Arg Ala Glu Gly Gly Phe Glu Ala Arg Ser Gln Ala Ala Ala Pro
 180 185 190
 Thr Ala Tyr Thr Pro Leu Asp Val Ala Gln Ala Tyr Gln Phe Pro Glu
 195 200 205
 Gly Leu Asp Gly Gln Gly Gln Cys Ile Ala Ile Ile Glu Leu Gly Gly
 210 215 220
 Gly Tyr Asp Glu Ala Ser Leu Ala Gln Tyr Phe Ala Ser Leu Gly Val
 225 230 235 240
 Pro Ala Pro Gln Val Val Ser Val Ser Val Asp Gly Ala Ser Asn Gln
 245 250 255
 Pro Thr Gly Asp Pro Ser Gly Pro Asp Gly Glu Val Glu Leu Asp Ile
 260 265 270
 Glu Val Ala Gly Ala Leu Ala Pro Gly Ala Lys Phe Ala Val Tyr Phe
 275 280 285
 Ala Pro Asp Ser Asp Ala Gly Phe Leu Asp Ala Ile Thr Thr Ala Ile
 290 295 300
 His Asp Pro Thr Leu Lys Pro Ser Val Val Ser Ile Ser Trp Ser Gly
 305 310 315 320
 Pro Glu Asp Ser Trp Thr Ser Ala Ala Ile Ala Ala Met Asn Arg Ala

ES 2 667 418 T3

				325					330					335		
Phe	Leu	Asp	Ala 340	Ala	Ala	Leu	Gly	Val 345	Thr	Val	Leu	Ala	Ala 350	Ala	Gly	
Asp	Ser	Gly 355	Ser	Thr	Gly	Gly	Glu 360	Gln	Asp	Gly	Leu	Tyr 365	His	Val	His	
Phe	Pro 370	Ala	Ala	Ser	Pro	Tyr 375	Val	Leu	Ala	Cys	Gly 380	Gly	Thr	Arg	Leu	
Val 385	Ala	Ser	Gly	Gly	Arg 390	Ile	Ala	Gln	Glu	Thr 395	Val	Trp	Asn	Asp	Gly 400	
Pro	Asp	Gly	Gly	Ala 405	Thr	Gly	Gly	Gly	Val 410	Ser	Arg	Ile	Phe	Pro 415	Leu	
Pro	Ala	Trp	Gln 420	Glu	His	Ala	Asn	Val 425	Pro	Pro	Ser	Ala	Asn 430	Pro	Gly	
Ala	Ser	Ser 435	Gly	Arg	Gly	Val 440	Pro	Asp	Leu	Ala	Gly	Asn 445	Ala	Asp	Pro	
Ala	Thr 450	Gly	Tyr	Glu	Val	Val 455	Ile	Asp	Gly	Glu	Ala 460	Thr	Val	Ile	Gly	
Gly 465	Thr	Ser	Ala	Val	Ala 470	Pro	Leu	Phe	Ala	Ala 475	Leu	Val	Ala	Arg	Ile 480	
Asn	Gln	Lys	Leu	Gly 485	Lys	Ala	Val	Gly	Tyr 490	Leu	Asn	Pro	Thr	Leu 495	Tyr	
Gln	Leu	Pro	Ala 500	Asp	Val	Phe	His	Asp 505	Ile	Thr	Glu	Gly	Asn 510	Asn	Asp	
Ile	Ala	Asn 515	Arg	Ala	Gln	Ile	Tyr 520	Gln	Ala	Gly	Pro	Gly 525	Trp	Asp	Pro	
Cys	Thr 530	Gly	Leu	Gly	Ser	Pro 535	Ile	Gly	Val	Arg	Leu 540	Leu	Gln	Ala	Leu	
Leu 545	Pro	Ser	Ala	Ser	Gln 550	Pro	Gln	Pro	Gly	Ser 555	Thr	Glu	Asn	Leu	Tyr 560	
Phe	Gln	Ser	Gly	Ala 565	Leu	Glu	His	His	His 570	His	His	His	His			

	<210> 29
	<211> 573
	<212> PRT
5	<213> Secuencia artificial
	<220>
	<223> Sintética
10	<400> 29

ES 2 667 418 T3

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

ES 2 667 418 T3

225		230		235		240									
Pro	Ala	Pro	Gln	Val	Val	Ser	Val	Ser	Val	Asp	Gly	Ala	Ser	Asn	Gln
			245						250					255	
Pro	Thr	Gly	Asp	Pro	Ser	Gly	Pro	Asp	Gly	Glu	Val	Glu	Leu	Asp	Ile
			260					265					270		
Glu	Val	Ala	Gly	Ala	Leu	Ala	Pro	Gly	Ala	Lys	Phe	Ala	Val	Tyr	Phe
		275					280					285			
Ala	Pro	Asp	Thr	Thr	Ala	Gly	Phe	Leu	Asp	Ala	Ile	Thr	Thr	Ala	Ile
	290					295					300				
His	Asp	Pro	Thr	Leu	Lys	Pro	Ser	Val	Val	Ser	Ile	Ser	Trp	Ser	Gly
305					310					315					320
Pro	Glu	Asp	Ser	Trp	Thr	Ser	Ala	Ala	Ile	Ala	Ala	Met	Asn	Arg	Ala
				325					330					335	
Phe	Leu	Asp	Ala	Ala	Ala	Leu	Gly	Val	Thr	Val	Leu	Ala	Ala	Ala	Gly
			340					345				350			
Asp	Ser	Gly	Ser	Thr	Gly	Gly	Glu	Gln	Asp	Gly	Leu	Tyr	His	Val	His
		355					360					365			
Phe	Pro	Ala	Ala	Ser	Pro	Tyr	Val	Leu	Ala	Cys	Gly	Gly	Thr	Arg	Leu
	370					375					380				
Val	Ala	Ser	Gly	Gly	Arg	Ile	Ala	Gln	Glu	Thr	Val	Trp	Asn	Asp	Gly
385					390					395					400
Pro	Asp	Gly	Gly	Ala	Thr	Gly	Gly	Gly	Val	Ser	Arg	Ile	Phe	Pro	Leu
				405					410					415	
Pro	Ala	Trp	Gln	Glu	His	Ala	Asn	Val	Pro	Pro	Ser	Ala	Asn	Pro	Gly
			420					425					430		
Ala	Ser	Ser	Gly	Arg	Gly	Val	Pro	Asp	Leu	Ala	Gly	Asn	Ala	Asp	Pro
		435					440					445			
Ala	Thr	Gly	Tyr	Glu	Val	Val	Ile	Asp	Gly	Glu	Ala	Thr	Val	Ile	Gly
	450					455				460					
Gly	Thr	Ser	Ala	Val	Ala	Pro	Leu	Phe	Ala	Ala	Leu	Val	Ala	Arg	Ile
465					470					475					480
Asn	Gln	Lys	Leu	Gly	Lys	Ala	Val	Gly	Tyr	Leu	Asn	Pro	Thr	Leu	Tyr
			485						490					495	

Gln Leu Pro Ala Asp Val Phe His Asp Ile Thr Glu Gly Asn Asn Asp
500 505 510

Ile Ala Asn Arg Ala Gln Ile Tyr Gln Ala Gly Pro Gly Trp Asp Pro
515 520 525

Cys Thr Gly Leu Gly Ser Pro Ile Gly Val Arg Leu Leu Gln Ala Leu
530 535 540

Leu Pro Ser Ala Ser Gln Pro Gln Pro Gly Ser Thr Glu Asn Leu Tyr
545 550 555 560

Phe Gln Ser Gly Ala Leu Glu His His His His His His
565 570

<210> 30

<211> 573

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 30

Met Ser Asp Met Glu Lys Pro Trp Lys Glu Gly Glu Glu Ala Arg Ala
1 5 10 15

Val Leu Gln Gly His Ala Arg Ala Gln Ala Pro Gln Ala Val Asp Lys
20 25 30

Gly Pro Val Ala Gly Asp Glu Arg Met Ala Val Thr Val Val Leu Arg
35 40 45

Arg Gln Arg Ala Gly Glu Leu Ala Ala His Val Glu Arg Gln Ala Ala
50 55 60

Ile Ala Pro His Ala Arg Glu His Leu Lys Arg Glu Ala Phe Ala Ala
65 70 75 80

Ser His Gly Ala Ser Leu Asp Asp Phe Ala Glu Leu Arg Arg Phe Ala
85 90 95

Asp Ala His Gly Leu Ala Leu Asp Arg Ala Asn Val Ala Ala Gly Thr
100 105 110

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

Glu Leu Arg His Phe Asp His Pro Asp Gly Ser Tyr Arg Ser Tyr Leu

ES 2 667 418 T3

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

Pro Asp Gly Gly Ala Thr Gly Gly Gly Val Ser Arg Ile Phe Pro Leu
405 410 415

Pro Ala Trp Gln Glu His Ala Asn Val Pro Pro Ser Ala Asn Pro Gly
420 425 430

Ala Ser Ser Gly Arg Gly Val Pro Asp Leu Ala Gly Asn Ala Asp Pro
435 440 445

Ala Thr Gly Tyr Glu Val Val Ile Asp Gly Glu Ala Thr Val Ile Gly
450 455 460

Gly Thr Ser Ala Val Ala Pro Leu Phe Ala Ala Leu Val Ala Arg Ile
465 470 475 480

Asn Gln Lys Leu Gly Lys Ala Val Gly Tyr Leu Asn Pro Thr Leu Tyr
485 490 495

Gln Leu Pro Ala Asp Val Phe His Asp Ile Thr Glu Gly Asn Asn Asp
500 505 510

Ile Ala Asn Arg Ala Gln Ile Tyr Gln Ala Gly Pro Gly Trp Asp Pro
515 520 525

Cys Thr Gly Leu Gly Ser Pro Ile Gly Val Arg Leu Leu Gln Ala Leu
530 535 540

Leu Pro Ser Ala Ser Gln Pro Gln Pro Gly Ser Thr Glu Asn Leu Tyr
545 550 555 560

Phe Gln Ser Gly Ala Leu Glu His His His His His His
565 570

- 5 <210> 31
<211> 573
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
- 10 <220>
<223> Sintética
- <400> 31

ES 2 667 418 T3

Met Ser Asp Met Glu Lys Pro Trp Lys Glu Gly Glu Glu Ala Arg Ala
 1 5 10 15

Val Leu Gln Gly His Ala Arg Ala Gln Ala Pro Gln Ala Val Asp Lys
 20 25 30

Gly Pro Val Ala Gly Asp Glu Arg Met Ala Val Thr Val Val Leu Arg

ES 2 667 418 T3

35					40					45					
Arg	Gln	Arg	Ala	Gly	Glu	Leu	Ala	Ala	His	Val	Glu	Arg	Gln	Ala	Ala
50						55					60				
Ile	Ala	Pro	His	Ala	Arg	Glu	His	Leu	Lys	Arg	Glu	Ala	Phe	Ala	Ala
65					70					75					80
Ser	His	Gly	Ala	Ser	Leu	Asp	Asp	Phe	Ala	Glu	Leu	Arg	Arg	Phe	Ala
				85					90					95	
Asp	Ala	His	Gly	Leu	Ala	Leu	Asp	Arg	Ala	Asn	Val	Ala	Ala	Gly	Thr
			100					105						110	
Ala	Val	Leu	Ser	Gly	Pro	Val	Asp	Ala	Ile	Asn	Arg	Ala	Phe	Gly	Val
		115					120						125		
Glu	Leu	Arg	His	Phe	Asp	His	Pro	Asp	Gly	Ser	Tyr	Arg	Ser	Tyr	Leu
130						135					140				
Gly	Glu	Val	Thr	Val	Pro	Ala	Ser	Ile	Ala	Pro	Met	Ile	Glu	Ala	Val
145					150					155					160
Leu	Gly	Leu	Asp	Thr	Arg	Pro	Val	Ala	Arg	Pro	His	Phe	Arg	Met	Gln
				165					170					175	
Arg	Arg	Ala	Glu	Gly	Gly	Phe	Glu	Ala	Arg	Ser	Gln	Ala	Ala	Ala	Pro
			180					185						190	
Thr	Ala	Tyr	Thr	Pro	Leu	Asp	Val	Ala	Gln	Ala	Tyr	Gln	Phe	Pro	Glu
		195					200					205			
Gly	Leu	Asp	Gly	Gln	Gly	Gln	Cys	Ile	Ala	Ile	Ile	Glu	Leu	Gly	Gly
210						215					220				
Gly	Tyr	Asp	Glu	Ala	Ser	Leu	Ala	Gln	Tyr	Phe	Ala	Ser	Leu	Gly	Val
225					230					235					240
Pro	Ala	Pro	Gln	Val	Val	Ser	Val	Ser	Val	Asp	Gly	Ala	Ser	Asn	Gln
			245						250					255	
Pro	Thr	Gly	Asp	Pro	Lys	Gly	Pro	Asp	Gly	Glu	Val	Glu	Leu	Asp	Ile
			260					265					270		
Glu	Val	Ala	Gly	Ala	Leu	Ala	Pro	Gly	Ala	Lys	Phe	Ala	Val	Tyr	Phe
		275					280					285			
Ala	Pro	Asp	Thr	Asn	Ala	Gly	Phe	Leu	Asp	Ala	Ile	Thr	Thr	Ala	Ile
290						295					300				

ES 2 667 418 T3

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

ES 2 667 418 T3

Phe Gln Ser Gly Ala Leu Glu His His His His His His
565 570

- 5
 - <210> 32
 - <211> 573
 - <212> PRT
 - <213> Secuencia artificial
- 10
 - <220>
 - <223> Sintética
 - <400> 32

ES 2 667 418 T3

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

ES 2 667 418 T3

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

ES 2 667 418 T3

Gly Thr Ser Ala Val Ala Pro Leu Phe Ala Ala Leu Val Ala Arg Ile
465 470 475 480

Asn Gln Lys Leu Gly Lys Ala Val Gly Tyr Leu Asn Pro Thr Leu Tyr
485 490 495

Gln Leu Pro Ala Asp Val Phe His Asp Ile Thr Glu Gly Asn Asn Asp
500 505 510

Ile Ala Asn Arg Ala Gln Ile Tyr Gln Ala Gly Pro Gly Trp Asp Pro
515 520 525

Cys Thr Gly Leu Gly Ser Pro Ile Gly Val Arg Leu Leu Gln Ala Leu
530 535 540

Leu Pro Ser Ala Ser Gln Pro Gln Pro Gly Ser Thr Glu Asn Leu Tyr
545 550 555 560

Phe Gln Ser Gly Ala Leu Glu His His His His His His
565 570

<210> 33
<211> 573
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 33

ES 2 667 418 T3

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

ES 2 667 418 T3

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

Val Ala Ser Gly Gly Arg Ile Ala Gln Glu Thr Val Trp Asn Asp Gly
385 390 395 400

Pro Asp Gly Gly Ala Thr Gly Gly Gly Val Ser Arg Ile Phe Pro Leu
405 410 415

Pro Ala Trp Gln Glu His Ala Asn Val Pro Pro Ser Ala Asn Pro Gly
420 425 430

Ala Ser Ser Gly Arg Gly Val Pro Asp Leu Ala Gly Asn Ala Asp Pro
435 440 445

Ala Thr Gly Tyr Glu Val Val Ile Asp Gly Glu Ala Thr Val Ile Gly
450 455 460

Gly Thr Ser Ala Val Ala Pro Leu Phe Ala Ala Leu Val Ala Arg Ile
465 470 475 480

Asn Gln Lys Leu Gly Lys Ala Val Gly Tyr Leu Asn Pro Thr Leu Tyr
485 490 495

Gln Leu Pro Ala Asp Val Phe His Asp Ile Thr Glu Gly Asn Asn Asp
500 505 510

Ile Ala Asn Arg Ala Gln Ile Tyr Gln Ala Gly Pro Gly Trp Asp Pro
515 520 525

Cys Thr Gly Leu Gly Ser Pro Ile Gly Val Arg Leu Leu Gln Ala Leu
530 535 540

Leu Pro Ser Ala Ser Gln Pro Gln Pro Gly Ser Thr Glu Asn Leu Tyr
545 550 555 560

Phe Gln Ser Gly Ala Leu Glu His His His His His His
565 570

- 5 <210> 34
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
- 10 <220>
<223> Sintética
- <400> 34

Pro Gln Pro Gln Leu Pro
1 5

5 <210> 35
 <211> 384
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Sintética

 10 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (73)..(73)
 <223> X puede ser S, K o G

 15 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (102)..(102)
 <223> X puede ser N o D

 20 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (103)..(103)
 <223> X puede ser T o S

 25 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (104)..(104)
 <223> X puede ser T o S

 30 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (130)..(130)
 <223> X puede ser G o S

 35 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (165)..(165)
 <223> X puede ser S o N

 40 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (168)..(168)
 <223> X puede ser T o A

 45 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (169)..(169)
 <223> X puede ser D, N o G

 50 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (172)..(172)
 <223> X puede ser Q o D

 55 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (179)..(179)
 <223> X puede ser D, S o H

 60 <400> 35

 Ala Ala Pro Thr Ala Tyr Thr Pro Leu Asp Val Ala Gln Ala Tyr Gln
 1 5 10 15

 Phe Pro Glu Gly Leu Asp Gly Gln Gly Gln Cys Ile Ala Ile Ile Glu

ES 2 667 418 T3

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

Ala Arg Ile Asn Gln Lys Leu Gly Lys Ala Val Gly Tyr Leu Asn Pro
290 295 300

Thr Leu Tyr Gln Leu Pro Ala Asp Val Phe His Asp Ile Thr Glu Gly
305 310 315 320

Asn Asn Asp Ile Ala Asn Arg Ala Gln Ile Tyr Gln Ala Gly Pro Gly
325 330 335

Trp Asp Pro Cys Thr Gly Leu Gly Ser Pro Ile Gly Val Arg Leu Leu
340 345 350

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

Asn Leu Tyr Phe Gln Ser Gly Ala Leu Glu His His His His His His
370 375 380

<210> 36

<211> 384

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (73)..(73)

<223> X puede ser S, K o G

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (102)..(102)

<223> Todos los mutantes con una actividad de más de 10 veces tienen esta sustitución

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (103)..(103)

<223> X puede ser T o S

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (104)..(104)

<223> X puede ser D, A, T o N

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (130)..(130)

<223> X puede ser G o S

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (165)..(165)

<223> X puede ser S o N

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (168)..(168)

<223> X puede ser T o A

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (169)..(169)
 <223> X puede ser D, N o G

5

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (172)..(172)
 <223> X puede ser Q o D

10

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (179)..(179)
 <223> X puede ser D, S o H

15

<400> 36

Ala Ala Pro Thr Ala Tyr Thr Pro Leu Asp Val Ala Gln Ala Tyr Gln
 1 5 10 15

Phe Pro Glu Gly Leu Asp Gly Gln Gly Gln Cys Ile Ala Ile Ile Glu
 20 25 30

Leu Gly Gly Gly Tyr Asp Glu Ala Ser Leu Ala Gln Tyr Phe Ala Ser
 35 40 45

Leu Gly Val Pro Ala Pro Gln Val Val Ser Val Ser Val Asp Gly Ala
 50 55 60

Ser Asn Gln Pro Thr Gly Asp Pro Xaa Gly Pro Asp Gly Glu Val Glu
 65 70 75 80

Leu Asp Ile Glu Val Ala Gly Ala Leu Ala Pro Gly Ala Lys Phe Ala
 85 90 95

Val Tyr Phe Ala Pro Asp Xaa Xaa Ala Gly Phe Leu Asp Ala Ile Thr
 100 105 110

Thr Ala Ile His Asp Pro Thr Leu Lys Pro Ser Val Val Ser Ile Ser
 115 120 125

Trp Xaa Gly Pro Glu Asp Ser Trp Thr Ser Ala Ala Ile Ala Ala Met
 130 135 140

Asn Arg Ala Phe Leu Asp Ala Ala Ala Leu Gly Val Thr Val Leu Ala
 145 150 155 160

Ala Ala Gly Asp Xaa Gly Ser Xaa Xaa Gly Glu Xaa Asp Gly Leu Tyr
 165 170 175

ES 2 667 418 T3

His Val Xaa Phe Pro Ala Ala Ser Pro Tyr Val Leu Ala Cys Gly Gly
180 185 190

Thr Arg Leu Val Ala Ser Gly Gly Arg Ile Ala Gln Glu Thr Val Trp
195 200 205

Asn Asp Gly Pro Asp Gly Gly Ala Thr Gly Gly Gly Val Ser Arg Ile
210 215 220

Phe Pro Leu Pro Ala Trp Gln Glu His Ala Asn Val Pro Pro Ser Ala
225 230 235 240

Asn Pro Gly Ala Ser Ser Gly Arg Gly Val Pro Asp Leu Ala Gly Asn
245 250 255

Ala Asp Pro Ala Thr Gly Tyr Glu Val Val Ile Asp Gly Glu Ala Thr
260 265 270

Val Ile Gly Gly Thr Ser Ala Val Ala Pro Leu Phe Ala Ala Leu Val
275 280 285

Ala Arg Ile Asn Gln Lys Leu Gly Lys Ala Val Gly Tyr Leu Asn Pro
290 295 300

Thr Leu Tyr Gln Leu Pro Ala Asp Val Phe His Asp Ile Thr Glu Gly
305 310 315 320

Asn Asn Asp Ile Ala Asn Arg Ala Gln Ile Tyr Gln Ala Gly Pro Gly
325 330 335

Trp Asp Pro Cys Thr Gly Leu Gly Ser Pro Ile Gly Val Arg Leu Leu
340 345 350

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

Asn Leu Tyr Phe Gln Ser Gly Ala Leu Glu His His His His His His
370 375 380

<210> 37
<211> 384
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

5
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (73)..(73)
 <223> X es S, K o G

10
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (102)..(102)
 <223> Todos los mutantes con un aumento de actividad de más de 20 veces tienen esta sustitución junto con la sustitución de 358

15
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (103)..(103)
 <223> X es T o S

20
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (104)..(104)
 <223> X es D, A, T o N

25
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (130)..(130)
 <223> X es G o S

30
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (165)..(165)
 <223> X es S o N

35
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (168)..(168)
 <223> X es T o A

40
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (169)..(169)
 <223> X es N o G (la mayoría tiene G en esta posición)

45
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (172)..(172)
 <223> X es Q o D

50
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (179)..(179)
 <223> X es D, S o H

<400> 37

ES 2 667 418 T3

Ala Ala Pro Thr Ala Tyr Thr Pro Leu Asp Val Ala Gln Ala Tyr Gln
1 5 10 15

Phe Pro Glu Gly Leu Asp Gly Gln Gly Gln Cys Ile Ala Ile Ile Glu
20 25 30

Leu Gly Gly Gly Tyr Asp Glu Ala Ser Leu Ala Gln Tyr Phe Ala Ser
35 40 45

Leu Gly Val Pro Ala Pro Gln Val Val Ser Val Ser Val Asp Gly Ala
50 55 60

ES 2 667 418 T3

Ser	Asn	Gln	Pro	Thr	Gly	Asp	Pro	Xaa	Gly	Pro	Asp	Gly	Glu	Val	Glu	
65					70					75					80	
Leu	Asp	Ile	Glu	Val	Ala	Gly	Ala	Leu	Ala	Pro	Gly	Ala	Lys	Phe	Ala	
				85					90					95		
Val	Tyr	Phe	Ala	Pro	Asp	Xaa	Xaa	Ala	Gly	Phe	Leu	Asp	Ala	Ile	Thr	
			100					105					110			
Thr	Ala	Ile	His	Asp	Pro	Thr	Leu	Lys	Pro	Ser	Val	Val	Ser	Ile	Ser	
		115					120					125				
Trp	Xaa	Gly	Pro	Glu	Asp	Ser	Trp	Thr	Ser	Ala	Ala	Ile	Ala	Ala	Met	
	130					135					140					
Asn	Arg	Ala	Phe	Leu	Asp	Ala	Ala	Ala	Leu	Gly	Val	Thr	Val	Leu	Ala	
145					150					155					160	
Ala	Ala	Gly	Asp	Xaa	Gly	Ser	Xaa	Xaa	Gly	Glu	Xaa	Asp	Gly	Leu	Tyr	
				165					170					175		
His	Val	Xaa	Phe	Pro	Ala	Ala	Ser	Pro	Tyr	Val	Leu	Ala	Cys	Gly	Gly	
			180					185					190			
Thr	Arg	Leu	Val	Ala	Ser	Gly	Gly	Arg	Ile	Ala	Gln	Glu	Thr	Val	Trp	
		195					200					205				
Asn	Asp	Gly	Pro	Asp	Gly	Gly	Ala	Thr	Gly	Gly	Gly	Val	Ser	Arg	Ile	
	210					215					220					
Phe	Pro	Leu	Pro	Ala	Trp	Gln	Glu	His	Ala	Asn	Val	Pro	Pro	Ser	Ala	
225					230					235					240	
Asn	Pro	Gly	Ala	Ser	Ser	Gly	Arg	Gly	Val	Pro	Asp	Leu	Ala	Gly	Asn	
				245					250					255		
Ala	Asp	Pro	Ala	Thr	Gly	Tyr	Glu	Val	Val	Ile	Asp	Gly	Glu	Ala	Thr	
			260					265					270			
Val	Ile	Gly	Gly	Thr	Ser	Ala	Val	Ala	Pro	Leu	Phe	Ala	Ala	Leu	Val	
		275					280					285				
Ala	Arg	Ile	Asn	Gln	Lys	Leu	Gly	Lys	Ala	Val	Gly	Tyr	Leu	Asn	Pro	
	290					295					300					
Thr	Leu	Tyr	Gln	Leu	Pro	Ala	Asp	Val	Phe	His	Asp	Ile	Thr	Glu	Gly	
305					310					315					320	

Asn Asn Asp Ile Ala Asn Arg Ala Gln Ile Tyr Gln Ala Gly Pro Gly
325 330 335

Trp Asp Pro Cys Thr Gly Leu Gly Ser Pro Ile Gly Val Arg Leu Leu
340 345 350

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

Asn Leu Tyr Phe Gln Ser Gly Ala Leu Glu His His His His His His
370 375 380

<210> 38

<211> 384

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (73)..(73)

<223> X es S, K o G

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (102)..(102)

<223> Todos los mutantes con un aumento de actividad de más de 50 veces tienen esta sustitución junto con las sustituciones de 319, 358 y 368

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (103)..(103)

<223> X es T o S

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (104)..(104)

<223> X es D, A, T o N

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (165)..(165)

<223> X es S o N

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (168)..(168)

<223> X es T o A

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (172)..(172)

<223> X es Q o D

<400> 38

Ala Ala Pro Thr Ala Tyr Thr Pro Leu Asp Val Ala Gln Ala Tyr Gln

ES 2 667 418 T3

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

ES 2 667 418 T3

Val Ile Gly Gly Thr Ser Ala Val Ala Pro Leu Phe Ala Ala Leu Val
275 280 285

Ala Arg Ile Asn Gln Lys Leu Gly Lys Ala Val Gly Tyr Leu Asn Pro
290 295 300

Thr Leu Tyr Gln Leu Pro Ala Asp Val Phe His Asp Ile Thr Glu Gly
305 310 315 320

Asn Asn Asp Ile Ala Asn Arg Ala Gln Ile Tyr Gln Ala Gly Pro Gly
325 330 335

Trp Asp Pro Cys Thr Gly Leu Gly Ser Pro Ile Gly Val Arg Leu Leu
340 345 350

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

Asn Leu Tyr Phe Gln Ser Gly Ala Leu Glu His His His His His His
370 375 380

<210> 39

<211> 384

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 39

ES 2 667 418 T3

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

ES 2 667 418 T3

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

Asn Leu Tyr Phe Gln Ser Gly Ala Leu Glu His His His His His His
 370 375 380

<210> 40
 <211> 384
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 40

Ala Ala Pro Thr Ala Tyr Thr Pro Leu Asp Val Ala Gln Ala Tyr Gln
 1 5 10 15

Phe Pro Glu Gly Leu Asp Gly Gln Gly Gln Cys Ile Ala Ile Ile Glu
 20 25 30

Leu Gly Gly Gly Tyr Asp Glu Ala Ser Leu Ala Gln Tyr Phe Ala Ser
 35 40 45

Leu Gly Val Pro Ala Pro Gln Val Val Ser Val Ser Val Asp Gly Ala
 50 55 60

Ser Asn Gln Pro Thr Gly Asp Pro Ser Gly Pro Asp Gly Glu Val Glu
 65 70 75 80

Leu Asp Ile Glu Val Ala Gly Ala Leu Ala Pro Gly Ala Lys Phe Ala
 85 90 95

Val Tyr Phe Ala Pro Asp Thr Asp Ala Gly Phe Leu Asp Ala Ile Thr
 100 105 110

Thr Ala Ile His Asp Pro Thr Leu Lys Pro Ser Val Val Ser Ile Ser
 115 120 125

Trp Gly Gly Pro Glu Asp Ser Trp Thr Ser Ala Ala Ile Ala Ala Met
 130 135 140

Asn Arg Ala Phe Leu Asp Ala Ala Ala Leu Gly Val Thr Val Leu Ala
 145 150 155 160

Ala Ala Gly Asp Ser Gly Ser Thr Asp Gly Glu Gln Asp Gly Leu Tyr
 165 170 175

His Val Asp Phe Pro Ala Ala Ser Pro Tyr Val Leu Ala Cys Gly Gly
 180 185 190

Thr Arg Leu Val Ala Ser Gly Gly Arg Ile Ala Gln Glu Thr Val Trp

ES 2 667 418 T3

195					200					205					
Asn	Asp	Gly	Pro	Asp	Gly	Gly	Ala	Thr	Gly	Gly	Gly	Val	Ser	Arg	Ile
210						215					220				
Phe	Pro	Leu	Pro	Ala	Trp	Gln	Glu	His	Ala	Asn	Val	Pro	Pro	Ser	Ala
225					230					235					240
Asn	Pro	Gly	Ala	Ser	Ser	Gly	Arg	Gly	Val	Pro	Asp	Leu	Ala	Gly	Asn
				245					250					255	
Ala	Asp	Pro	Ala	Thr	Gly	Tyr	Glu	Val	Val	Ile	Asp	Gly	Glu	Ala	Thr
			260					265					270		
Val	Ile	Gly	Gly	Thr	Ser	Ala	Val	Ala	Pro	Leu	Phe	Ala	Ala	Leu	Val
		275					280					285			
Ala	Arg	Ile	Asn	Gln	Lys	Leu	Gly	Lys	Ala	Val	Gly	Tyr	Leu	Asn	Pro
290						295					300				
Thr	Leu	Tyr	Gln	Leu	Pro	Ala	Asp	Val	Phe	His	Asp	Ile	Thr	Glu	Gly
305					310					315					320
Asn	Asn	Asp	Ile	Ala	Asn	Arg	Ala	Gln	Ile	Tyr	Gln	Ala	Gly	Pro	Gly
				325					330					335	
Trp	Asp	Pro	Cys	Thr	Gly	Leu	Gly	Ser	Pro	Ile	Gly	Val	Arg	Leu	Leu
			340					345					350		
Gln	Ala	Leu	Leu	Pro	Ser	Ala	Ser	Gln	Pro	Gln	Pro	Gly	Ser	Thr	Glu
		355					360					365			
Asn	Leu	Tyr	Phe	Gln	Ser	Gly	Ala	Leu	Glu	His	His	His	His	His	His
370						375					380				

<210>41
 <211> 384
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 41

Ala	Ala	Pro	Thr	Ala	Tyr	Thr	Pro	Leu	Asp	Val	Ala	Gln	Ala	Tyr	Gln
1				5					10					15	
Phe	Pro	Glu	Gly	Leu	Asp	Gly	Gln	Gly	Gln	Cys	Ile	Ala	Ile	Ile	Glu
		20						25					30		

ES 2 667 418 T3

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

290

295

300

Thr Leu Tyr Gln Leu Pro Ala Asp Val Phe His Asp Ile Thr Glu Gly
305 310 315 320

Asn Asn Asp Ile Ala Asn Arg Ala Gln Ile Tyr Gln Ala Gly Pro Gly
325 330 335

Trp Asp Pro Cys Thr Gly Leu Gly Ser Pro Ile Gly Val Arg Leu Leu
340 345 350

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

Asn Leu Tyr Phe Gln Ser Gly Ala Leu Glu His His His His His His
370 375 380

<210> 42

<211> 384

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 42

Ala Ala Pro Thr Ala Tyr Thr Pro Leu Asp Val Ala Gln Ala Tyr Gln
1 5 10 15

Phe Pro Glu Gly Leu Asp Gly Gln Gly Gln Cys Ile Ala Ile Ile Glu
20 25 30

Leu Gly Gly Gly Tyr Asp Glu Ala Ser Leu Ala Gln Tyr Phe Ala Ser
35 40 45

Leu Gly Val Pro Ala Pro Gln Val Val Ser Val Ser Val Asp Gly Ala
50 55 60

Ser Asn Gln Pro Thr Gly Asp Pro Ser Gly Pro Asp Gly Glu Val Glu
65 70 75 80

Leu Asp Ile Glu Val Ala Gly Ala Leu Ala Pro Gly Ala Lys Phe Ala
85 90 95

Val Tyr Phe Ala Pro Asn Thr Asp Ala Gly Phe Leu Asp Ala Ile Thr
100 105 110

Thr Ala Ile His Asp Pro Thr Leu Lys Pro Ser Val Val Ser Ile Ser
115 120 125

Trp Gly Gly Pro Glu Asp Ser Trp Thr Ser Ala Ala Ile Ala Ala Met
 130 135 140

Asn Arg Ala Phe Leu Asp Ala Ala Ala Leu Gly Val Thr Val Leu Ala
 145 150 155 160

Ala Ala Gly Asp Ser Gly Ser Ala Asp Gly Glu Gln Asp Gly Leu Tyr
 165 170 175

His Val Asp Phe Pro Ala Ala Ser Pro Tyr Val Leu Ala Cys Gly Gly
 180 185 190

Thr Arg Leu Val Ala Ser Gly Gly Arg Ile Ala Gln Glu Thr Val Trp
 195 200 205

Asn Asp Gly Pro Asp Gly Gly Ala Thr Gly Gly Gly Val Ser Arg Ile
 210 215 220

Phe Pro Leu Pro Ala Trp Gln Glu His Ala Asn Val Pro Pro Ser Ala
 225 230 235 240

Asn Pro Gly Ala Ser Ser Gly Arg Gly Val Pro Asp Leu Ala Gly Asn
 245 250 255

Ala Asp Pro Ala Thr Gly Tyr Glu Val Val Ile Asp Gly Glu Ala Thr
 260 265 270

Val Ile Gly Gly Thr Ser Ala Val Ala Pro Leu Phe Ala Ala Leu Val
 275 280 285

Ala Arg Ile Asn Gln Lys Leu Gly Lys Ala Val Gly Tyr Leu Asn Pro
 290 295 300

Thr Leu Tyr Gln Leu Pro Ala Asp Val Phe His Asp Ile Thr Glu Gly
 305 310 315 320

Asn Asn Asp Ile Ala Asn Arg Ala Gln Ile Tyr Gln Ala Gly Pro Gly
 325 330 335

Trp Asp Pro Cys Thr Gly Leu Gly Ser Pro Ile Gly Val Arg Leu Leu
 340 345 350

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

Asn Leu Tyr Phe Gln Ser Gly Ala Leu Glu His His His His His His
 370 375 380

	<210> 43
	<211> 384
	<212> PRT
5	<213> Secuencia artificial
	<220>
	<223> Sintética
10	<400> 43

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

Phe Pro Leu Pro Ala Trp Gln Glu His Ala Asn Val Pro Pro Ser Ala
225 230 235 240

Asn Pro Gly Ala Ser Ser Gly Arg Gly Val Pro Asp Leu Ala Gly Asn
245 250 255

Ala Asp Pro Ala Thr Gly Tyr Glu Val Val Ile Asp Gly Glu Ala Thr
260 265 270

Val Ile Gly Gly Thr Ser Ala Val Ala Pro Leu Phe Ala Ala Leu Val
275 280 285

Ala Arg Ile Asn Gln Lys Leu Gly Lys Ala Val Gly Tyr Leu Asn Pro
290 295 300

Thr Leu Tyr Gln Leu Pro Ala Asp Val Phe His Asp Ile Thr Glu Gly
305 310 315 320

Asn Asn Asp Ile Ala Asn Arg Ala Gln Ile Tyr Gln Ala Gly Pro Gly
325 330 335

Trp Asp Pro Cys Thr Gly Leu Gly Ser Pro Ile Gly Val Arg Leu Leu
340 345 350

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

Asn Leu Tyr Phe Gln Ser Gly Ala Leu Glu His His His His His His
370 375 380

<210> 44
<211> 384
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 44

ES 2 667 418 T3

Ala Ala Pro Thr Ala Tyr Thr Pro Leu Asp Val Ala Gln Ala Tyr Gln
1 5 10 15

Phe Pro Glu Gly Leu Asp Gly Gln Gly Gln Cys Ile Ala Ile Ile Glu
20 25 30

Leu Gly Gly Gly Tyr Asp Glu Ala Ser Leu Ala Gln Tyr Phe Ala Ser
35 40 45

Leu Gly Val Pro Ala Pro Gln Val Val Ser Val Ser Val Asp Gly Ala
50 55 60

ES 2 667 418 T3

Ser	Asn	Gln	Pro	Thr	Gly	Asp	Pro	Ser	Gly	Pro	Asp	Gly	Glu	Val	Glu	
65					70					75					80	
Leu	Asp	Ile	Glu	Val	Ala	Gly	Ala	Leu	Ala	Pro	Gly	Ala	Lys	Phe	Ala	
				85					90					95		
Val	Tyr	Phe	Ala	Pro	Asn	Thr	Asp	Ala	Gly	Phe	Leu	Asp	Ala	Ile	Thr	
			100					105					110			
Thr	Ala	Ile	His	Asp	Pro	Thr	Leu	Lys	Pro	Ser	Val	Val	Ser	Ile	Ser	
		115					120					125				
Trp	Ser	Gly	Pro	Glu	Asp	Ser	Trp	Thr	Ser	Ala	Ala	Ile	Ala	Ala	Met	
	130					135					140					
Asn	Arg	Ala	Phe	Leu	Asp	Ala	Ala	Ala	Leu	Gly	Val	Thr	Val	Leu	Ala	
145					150					155					160	
Ala	Ala	Gly	Asp	Ser	Gly	Ser	Thr	Asp	Gly	Glu	Gln	Asp	Gly	Leu	Tyr	
				165					170					175		
His	Val	Ser	Phe	Pro	Ala	Ala	Ser	Pro	Tyr	Val	Leu	Ala	Cys	Gly	Gly	
			180					185					190			
Thr	Arg	Leu	Val	Ala	Ser	Gly	Gly	Arg	Ile	Ala	Gln	Glu	Thr	Val	Trp	
		195					200					205				
Asn	Asp	Gly	Pro	Asp	Gly	Gly	Ala	Thr	Gly	Gly	Gly	Val	Ser	Arg	Ile	
	210					215					220					
Phe	Pro	Leu	Pro	Ala	Trp	Gln	Glu	His	Ala	Asn	Val	Pro	Pro	Ser	Ala	
225					230					235					240	
Asn	Pro	Gly	Ala	Ser	Ser	Gly	Arg	Gly	Val	Pro	Asp	Leu	Ala	Gly	Asn	
				245					250					255		
Ala	Asp	Pro	Ala	Thr	Gly	Tyr	Glu	Val	Val	Ile	Asp	Gly	Glu	Ala	Thr	
			260					265					270			
Val	Ile	Gly	Gly	Thr	Ser	Ala	Val	Ala	Pro	Leu	Phe	Ala	Ala	Leu	Val	
		275					280					285				
Ala	Arg	Ile	Asn	Gln	Lys	Leu	Gly	Lys	Ala	Val	Gly	Tyr	Leu	Asn	Pro	
	290					295					300					
Thr	Leu	Tyr	Gln	Leu	Pro	Ala	Asp	Val	Phe	His	Asp	Ile	Thr	Glu	Gly	
305					310					315					320	

ES 2 667 418 T3

Asn Asn Asp Ile Ala Asn Arg Ala Gln Ile Tyr Gln Ala Gly Pro Gly
325 330 335

Trp Asp Pro Cys Thr Gly Leu Gly Ser Pro Ile Gly Val Arg Leu Leu
340 345 350

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

Asn Leu Tyr Phe Gln Ser Gly Ala Leu Glu His His His His His His
370 375 380

<210> 45

<211> 384

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Sintética

<400> 45

ES 2 667 418 T3

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

Ala Ala Gly Asp Ser Gly Ser Thr Gly Gly Glu Gln Asp Gly Leu Tyr
165 170 175

His Val His Phe Pro Ala Ala Ser Pro Tyr Val Leu Ala Cys Gly Gly
180 185 190

Thr Arg Leu Val Ala Ser Gly Gly Arg Ile Ala Gln Glu Thr Val Trp
195 200 205

Asn Asp Gly Pro Asp Gly Gly Ala Thr Gly Gly Gly Val Ser Arg Ile
210 215 220

Phe Pro Leu Pro Ala Trp Gln Glu His Ala Asn Val Pro Pro Ser Ala
225 230 235 240

Asn Pro Gly Ala Ser Ser Gly Arg Gly Val Pro Asp Leu Ala Gly Asn
245 250 255

Ala Asp Pro Ala Thr Gly Tyr Glu Val Val Ile Asp Gly Glu Ala Thr
260 265 270

Val Ile Gly Gly Thr Ser Ala Val Ala Pro Leu Phe Ala Ala Leu Val
275 280 285

Ala Arg Ile Asn Gln Lys Leu Gly Lys Ala Val Gly Tyr Leu Asn Pro
290 295 300

Thr Leu Tyr Gln Leu Pro Ala Asp Val Phe His Asp Ile Thr Glu Gly
305 310 315 320

Asn Asn Asp Ile Ala Asn Arg Ala Gln Ile Tyr Gln Ala Gly Pro Gly
325 330 335

Trp Asp Pro Cys Thr Gly Leu Gly Ser Pro Ile Gly Val Arg Leu Leu
340 345 350

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

Asn Leu Tyr Phe Gln Ser Gly Ala Leu Glu His His His His His His
370 375 380

<210> 46
<211> 384
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 46

ES 2 667 418 T3

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

Ala Asp Pro Ala Thr Gly Tyr Glu Val Val Ile Asp Gly Glu Ala Thr
260 265 270

Val Ile Gly Gly Thr Ser Ala Val Ala Pro Leu Phe Ala Ala Leu Val
275 280 285

Ala Arg Ile Asn Gln Lys Leu Gly Lys Ala Val Gly Tyr Leu Asn Pro
290 295 300

Thr Leu Tyr Gln Leu Pro Ala Asp Val Phe His Asp Ile Thr Glu Gly
305 310 315 320

Asn Asn Asp Ile Ala Asn Arg Ala Gln Ile Tyr Gln Ala Gly Pro Gly
325 330 335

Trp Asp Pro Cys Thr Gly Leu Gly Ser Pro Ile Gly Val Arg Leu Leu
340 345 350

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

Asn Leu Tyr Phe Gln Ser Gly Ala Leu Glu His His His His His His
370 375 380

<210> 47
<211> 384
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 47

Ala Ala Pro Thr Ala Tyr Thr Pro Leu Asp Val Ala Gln Ala Tyr Gln
1 5 10 15

Phe Pro Glu Gly Leu Asp Gly Gln Gly Gln Cys Ile Ala Ile Ile Glu
20 25 30

Leu Gly Gly Gly Tyr Asp Glu Ala Ser Leu Ala Gln Tyr Phe Ala Ser
35 40 45

Leu Gly Val Pro Ala Pro Gln Val Val Ser Val Ser Val Asp Gly Ala
50 55 60

Ser Asn Gln Pro Thr Gly Asp Pro Ser Gly Pro Asp Gly Glu Val Glu
65 70 75 80

Leu Asp Ile Glu Val Ala Gly Ala Leu Ala Pro Gly Ala Lys Phe Ala
85 90 95

ES 2 667 418 T3

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

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

Asn Leu Tyr Phe Gln Ser Gly Ala Leu Glu His His His His His His
 370 375 380

5 <210> 48
 <211> 384
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Sintética

<400> 48

ES 2 667 418 T3

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

ES 2 667 418 T3

Thr Arg Leu Val Ala Ser Gly Gly Arg Ile Ala Gln Glu Thr Val Trp
195 200 205

Asn Asp Gly Pro Asp Gly Gly Ala Thr Gly Gly Gly Val Ser Arg Ile
210 215 220

Phe Pro Leu Pro Ala Trp Gln Glu His Ala Asn Val Pro Pro Ser Ala
225 230 235 240

Asn Pro Gly Ala Ser Ser Gly Arg Gly Val Pro Asp Leu Ala Gly Asn
245 250 255

Ala Asp Pro Ala Thr Gly Tyr Glu Val Val Ile Asp Gly Glu Ala Thr
260 265 270

Val Ile Gly Gly Thr Ser Ala Val Ala Pro Leu Phe Ala Ala Leu Val
275 280 285

Ala Arg Ile Asn Gln Lys Leu Gly Lys Ala Val Gly Tyr Leu Asn Pro
290 295 300

Thr Leu Tyr Gln Leu Pro Ala Asp Val Phe His Asp Ile Thr Glu Gly
305 310 315 320

Asn Asn Asp Ile Ala Asn Arg Ala Gln Ile Tyr Gln Ala Gly Pro Gly
325 330 335

Trp Asp Pro Cys Thr Gly Leu Gly Ser Pro Ile Gly Val Arg Leu Leu
340 345 350

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

Asn Leu Tyr Phe Gln Ser Gly Ala Leu Glu His His His His His His
370 375 380

<210> 49
<211> 384
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 49

Ala Ala Pro Thr Ala Tyr Thr Pro Leu Asp Val Ala Gln Ala Tyr Gln
1 5 10 15

Phe Pro Glu Gly Leu Asp Gly Gln Gly Gln Cys Ile Ala Ile Ile Glu

ES 2 667 418 T3

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

Ala Arg Ile Asn Gln Lys Leu Gly Lys Ala Val Gly Tyr Leu Asn Pro
290 295 300

Thr Leu Tyr Gln Leu Pro Ala Asp Val Phe His Asp Ile Thr Glu Gly
305 310 315 320

Asn Asn Asp Ile Ala Asn Arg Ala Gln Ile Tyr Gln Ala Gly Pro Gly
325 330 335

Trp Asp Pro Cys Thr Gly Leu Gly Ser Pro Ile Gly Val Arg Leu Leu
340 345 350

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

Asn Leu Tyr Phe Gln Ser Gly Ala Leu Glu His His His His His His
370 375 380

5 <210> 50
<211> 384
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<223> Sintética

<400> 50

ES 2 667 418 T3

Ala Ala Pro Thr Ala Tyr Thr Pro Leu Asp Val Ala Gln Ala Tyr Gln
1 5 10 15

Phe Pro Glu Gly Leu Asp Gly Gln Gly Gln Cys Ile Ala Ile Ile Glu
20 25 30

Leu Gly Gly Gly Tyr Asp Glu Ala Ser Leu Ala Gln Tyr Phe Ala Ser
35 40 45

Leu Gly Val Pro Ala Pro Gln Val Val Ser Val Ser Val Asp Gly Ala
50 55 60

Ser Asn Gln Pro Thr Gly Asp Pro Ser Gly Pro Asp Gly Glu Val Glu
65 70 75 80

Leu Asp Ile Glu Val Ala Gly Ala Leu Ala Pro Gly Ala Lys Phe Ala
85 90 95

Val Tyr Phe Ala Pro Asn Thr Asp Ala Gly Phe Leu Asp Ala Ile Thr
100 105 110

Thr Ala Ile His Asp Pro Thr Leu Lys Pro Ser Val Val Ser Ile Ser

ES 2 667 418 T3

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

	<210> 51
	<211> 384
	<212> PRT
5	<213> Secuencia artificial
	<220>
	<223> Sintética
10	<400> 51

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

ES 2 667 418 T3

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

<210> 52
 <211> 384
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 52

ES 2 667 418 T3

Ala Ala Pro Thr Ala Tyr Thr Pro Leu Asp Val Ala Gln Ala Tyr Gln
1 5 10 15

Phe Pro Glu Gly Leu Asp Gly Gln Gly Gln Cys Ile Ala Ile Ile Glu
20 25 30

Leu Gly Gly Gly Tyr Asp Glu Ala Ser Leu Ala Gln Tyr Phe Ala Ser
35 40 45

ES 2 667 418 T3

Leu Gly Val Pro Ala Pro Gln Val Val Ser Val Ser Val Asp Gly Ala
 50 55 60

Ser Asn Gln Pro Thr Gly Asp Pro Ser Gly Pro Asp Gly Glu Val Glu
 65 70 75 80

Leu Asp Ile Glu Val Ala Gly Ala Leu Ala Pro Gly Ala Lys Phe Ala
 85 90 95

Val Tyr Phe Ala Pro Asp Thr Asp Ala Gly Phe Leu Asp Ala Ile Thr
 100 105 110

Thr Ala Ile His Asp Pro Thr Leu Lys Pro Ser Val Val Ser Ile Ser
 115 120 125

Trp Gly Gly Pro Glu Asp Ser Trp Thr Ser Ala Ala Ile Ala Ala Met
 130 135 140

Asn Arg Ala Phe Leu Asp Ala Ala Ala Leu Gly Val Thr Val Leu Ala
 145 150 155 160

Ala Ala Gly Asp Ser Gly Ser Thr Gly Gly Glu Asp Asp Gly Leu Tyr
 165 170 175

His Val Asp Phe Pro Ala Ala Ser Pro Tyr Val Leu Ala Cys Gly Gly
 180 185 190

Thr Arg Leu Val Ala Ser Gly Gly Arg Ile Ala Gln Glu Thr Val Trp
 195 200 205

Asn Asp Gly Pro Asp Gly Gly Ala Thr Gly Gly Gly Val Ser Arg Ile
 210 215 220

Phe Pro Leu Pro Ala Trp Gln Glu His Ala Asn Val Pro Pro Ser Ala
 225 230 235 240

Asn Pro Gly Ala Ser Ser Gly Arg Gly Val Pro Asp Leu Ala Gly Asn
 245 250 255

Ala Asp Pro Ala Thr Gly Tyr Glu Val Val Ile Asp Gly Glu Ala Thr
 260 265 270

Val Ile Gly Gly Thr Ser Ala Val Ala Pro Leu Phe Ala Ala Leu Val
 275 280 285

Ala Arg Ile Asn Gln Lys Leu Gly Lys Ala Val Gly Tyr Leu Asn Pro
 290 295 300

Thr Leu Tyr Gln Leu Pro Ala Asp Val Phe His Asp Ile Thr Glu Gly

ES 2 667 418 T3

305					310						315					320
Asn	Asn	Asp	Ile	Ala	Asn	Arg	Ala	Gln	Ile	Tyr	Gln	Ala	Gly	Pro	Gly	
				325					330					335		
Trp	Asp	Pro	Cys	Thr	Gly	Leu	Gly	Ser	Pro	Ile	Gly	Val	Arg	Leu	Leu	
			340					345					350			
Gln	Ala	Leu	Leu	Pro	Ser	Ala	Ser	Gln	Pro	Gln	Pro	Gly	Ser	Thr	Glu	
		355					360					365				
Asn	Leu	Tyr	Phe	Gln	Ser	Gly	Ala	Leu	Glu	His	His	His	His	His	His	
370						375				380						

<210> 53
<211> 384
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 53

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

Asn Arg Ala Phe Leu Asp Ala Ala Ala Leu Gly Val Thr Val Leu Ala
 145 150 155 160

Ala Ala Gly Asp Ser Gly Ser Thr Gly Gly Glu Gln Asp Gly Leu Tyr
 165 170 175

His Val His Phe Pro Ala Ala Ser Pro Tyr Val Leu Ala Cys Gly Gly
 180 185 190

Thr Arg Leu Val Ala Ser Gly Gly Arg Ile Ala Gln Glu Thr Val Trp
 195 200 205

Asn Asp Gly Pro Asp Gly Gly Ala Thr Gly Gly Gly Val Ser Arg Ile
 210 215 220

Phe Pro Leu Pro Ala Trp Gln Glu His Ala Asn Val Pro Pro Ser Ala
 225 230 235 240

Asn Pro Gly Ala Ser Ser Gly Arg Gly Val Pro Asp Leu Ala Gly Asn
 245 250 255

Ala Asp Pro Ala Thr Gly Tyr Glu Val Val Ile Asp Gly Glu Ala Thr
 260 265 270

Val Ile Gly Gly Thr Ser Ala Val Ala Pro Leu Phe Ala Ala Leu Val
 275 280 285

Ala Arg Ile Asn Gln Lys Leu Gly Lys Ala Val Gly Tyr Leu Asn Pro
 290 295 300

Thr Leu Tyr Gln Leu Pro Ala Asp Val Phe His Asp Ile Thr Glu Gly
 305 310 315 320

Asn Asn Asp Ile Ala Asn Arg Ala Gln Ile Tyr Gln Ala Gly Pro Gly
 325 330 335

Trp Asp Pro Cys Thr Gly Leu Gly Ser Pro Ile Gly Val Arg Leu Leu
 340 345 350

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

Asn Leu Tyr Phe Gln Ser Gly Ala Leu Glu His His His His His His
 370 375 380

5	<210> 54 <211> 384 <212> PRT <213> Secuencia artificial
10	<220> <223> Sintética <400> 54

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

ES 2 667 418 T3

Asn Pro Gly Ala Ser Ser Gly Arg Gly Val Pro Asp Leu Ala Gly Asn
245 250 255

Ala Asp Pro Ala Thr Gly Tyr Glu Val Val Ile Asp Gly Glu Ala Thr
260 265 270

Val Ile Gly Gly Thr Ser Ala Val Ala Pro Leu Phe Ala Ala Leu Val
275 280 285

Ala Arg Ile Asn Gln Lys Leu Gly Lys Ala Val Gly Tyr Leu Asn Pro
290 295 300

Thr Leu Tyr Gln Leu Pro Ala Asp Val Phe His Asp Ile Thr Glu Gly
305 310 315 320

Asn Asn Asp Ile Ala Asn Arg Ala Gln Ile Tyr Gln Ala Gly Pro Gly
325 330 335

Trp Asp Pro Cys Thr Gly Leu Gly Ser Pro Ile Gly Val Arg Leu Leu
340 345 350

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

Asn Leu Tyr Phe Gln Ser Gly Ala Leu Glu His His His His His His
370 375 380

<210> 55
<211> 384
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 55

ES 2 667 418 T3

Ala Ala Pro Thr Ala Tyr Thr Pro Leu Asp Val Ala Gln Ala Tyr Gln
1 5 10 15

Phe Pro Glu Gly Leu Asp Gly Gln Gly Gln Cys Ile Ala Ile Ile Glu
20 25 30

Leu Gly Gly Gly Tyr Asp Glu Ala Ser Leu Ala Gln Tyr Phe Ala Ser
35 40 45

Leu Gly Val Pro Ala Pro Gln Val Val Ser Val Ser Val Asp Gly Ala
50 55 60

Ser Asn Gln Pro Thr Gly Asp Pro Ser Gly Pro Asp Gly Glu Val Glu
65 70 75 80

ES 2 667 418 T3

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

ES 2 667 418 T3

Trp Asp Pro Cys Thr Gly Leu Gly Ser Pro Ile Gly Val Arg Leu Leu
340 345 350

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

Asn Leu Tyr Phe Gln Ser Gly Ala Leu Glu His His His His His His
370 375 380

<210> 56
<211> 384
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 56

ES 2 667 418 T3

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

ES 2 667 418 T3

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

<210> 57
 <211> 384
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 57

ES 2 667 418 T3

Ala	Ala	Pro	Thr	Ala	Tyr	Thr	Pro	Leu	Asp	Val	Ala	Gln	Ala	Tyr	Gln
1				5					10					15	

ES 2 667 418 T3

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

ES 2 667 418 T3

Val Ile Gly Gly Thr Ser Ala Val Ala Pro Leu Phe Ala Ala Leu Val
275 280 285

Ala Arg Ile Asn Gln Lys Leu Gly Lys Ala Val Gly Tyr Leu Asn Pro
290 295 300

Thr Leu Tyr Gln Leu Pro Ala Asp Val Phe His Asp Ile Thr Glu Gly
305 310 315 320

Asn Asn Asp Ile Ala Asn Arg Ala Gln Ile Tyr Gln Ala Gly Pro Gly
325 330 335

Trp Asp Pro Cys Thr Gly Leu Gly Ser Pro Ile Gly Val Arg Leu Leu
340 345 350

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

Asn Leu Tyr Phe Gln Ser Gly Ala Leu Glu His His His His His His
370 375 380

- 5 <210> 58
- <211> 384
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial
- 10 <220>
- <223> Sintética
- <400> 58

ES 2 667 418 T3

Ala Ala Pro Thr Ala Tyr Thr Pro Leu Asp Val Ala Gln Ala Tyr Gln
1 5 10 15

Phe Pro Glu Gly Leu Asp Gly Gln Gly Gln Cys Ile Ala Ile Ile Glu
20 25 30

Leu Gly Gly Gly Tyr Asp Glu Ala Ser Leu Ala Gln Tyr Phe Ala Ser
35 40 45

Leu Gly Val Pro Ala Pro Gln Val Val Ser Val Ser Val Asp Gly Ala
50 55 60

Ser Asn Gln Pro Thr Gly Asp Pro Ser Gly Pro Asp Gly Glu Val Glu
65 70 75 80

Leu Asp Ile Glu Val Ala Gly Ala Leu Ala Pro Gly Ala Lys Phe Ala
85 90 95

Val Tyr Phe Ala Pro Asp Thr Asp Ala Gly Phe Leu Asp Ala Ile Thr
100 105 110

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

Asn Leu Tyr Phe Gln Ser Gly Ala Leu Glu His His His His His His
 370 375 380

<210> 59
 <211> 384
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 59

Ala Ala Pro Thr Ala Tyr Thr Pro Leu Asp Val Ala Gln Ala Tyr Gln
 1 5 10 15

Phe Pro Glu Gly Leu Asp Gly Gln Gly Gln Cys Ile Ala Ile Ile Glu
 20 25 30

Leu Gly Gly Gly Tyr Asp Glu Ala Ser Leu Ala Gln Tyr Phe Ala Ser
 35 40 45

Leu Gly Val Pro Ala Pro Gln Val Val Ser Val Ser Val Asp Gly Ala
 50 55 60

Ser Asn Gln Pro Thr Gly Asp Pro Ser Gly Pro Asp Gly Glu Val Glu
 65 70 75 80

Leu Asp Ile Glu Val Ala Gly Ala Leu Ala Pro Gly Ala Lys Phe Ala
 85 90 95

Val Tyr Phe Ala Pro Asp Thr Ala Ala Gly Phe Leu Asp Ala Ile Thr
 100 105 110

Thr Ala Ile His Asp Pro Thr Leu Lys Pro Ser Val Val Ser Ile Ser
 115 120 125

Trp Ser Gly Pro Glu Asp Ser Trp Thr Ser Ala Ala Ile Ala Ala Met
 130 135 140

Asn Arg Ala Phe Leu Asp Ala Ala Ala Leu Gly Val Thr Val Leu Ala
 145 150 155 160

Ala Ala Gly Asp Ser Gly Ser Thr Gly Gly Glu Asp Asp Gly Leu Tyr
 165 170 175

His Val His Phe Pro Ala Ala Ser Pro Tyr Val Leu Ala Cys Gly Gly
 180 185 190

Thr Arg Leu Val Ala Ser Gly Gly Arg Ile Ala Gln Glu Thr Val Trp
 195 200 205

Asn Asp Gly Pro Asp Gly Gly Ala Thr Gly Gly Gly Val Ser Arg Ile
210 215 220

Phe Pro Leu Pro Ala Trp Gln Glu His Ala Asn Val Pro Pro Ser Ala
225 230 235 240

Asn Pro Gly Ala Ser Ser Gly Arg Gly Val Pro Asp Leu Ala Gly Asn
245 250 255

Ala Asp Pro Ala Thr Gly Tyr Glu Val Val Ile Asp Gly Glu Ala Thr
260 265 270

Val Ile Gly Gly Thr Ser Ala Val Ala Pro Leu Phe Ala Ala Leu Val
275 280 285

Ala Arg Ile Asn Gln Lys Leu Gly Lys Ala Val Gly Tyr Leu Asn Pro
290 295 300

Thr Leu Tyr Gln Leu Pro Ala Asp Val Phe His Asp Ile Thr Glu Gly
305 310 315 320

Asn Asn Asp Ile Ala Asn Arg Ala Gln Ile Tyr Gln Ala Gly Pro Gly
325 330 335

Trp Asp Pro Cys Thr Gly Leu Gly Ser Pro Ile Gly Val Arg Leu Leu
340 345 350

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

Asn Leu Tyr Phe Gln Ser Gly Ala Leu Glu His His His His His
370 375 380

<210> 60
<211> 384
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 60

Ala Ala Pro Thr Ala Tyr Thr Pro Leu Asp Val Ala Gln Ala Tyr Gln
1 5 10 15

Phe Pro Glu Gly Leu Asp Gly Gln Gly Gln Cys Ile Ala Ile Ile Glu
20 25 30

Leu Gly Gly Gly Tyr Asp Glu Ala Ser Leu Ala Gln Tyr Phe Ala Ser

ES 2 667 418 T3

35					40					45					
Leu	Gly	Val	Pro	Ala	Pro	Gln	Val	Val	Ser	Val	Ser	Val	Asp	Gly	Ala
50					55					60					
Ser	Asn	Gln	Pro	Thr	Gly	Asp	Pro	Ser	Gly	Pro	Asp	Gly	Glu	Val	Glu
65					70					75					80
Leu	Asp	Ile	Glu	Val	Ala	Gly	Ala	Leu	Ala	Pro	Gly	Ala	Lys	Phe	Ala
				85					90					95	
Val	Tyr	Phe	Ala	Pro	Asp	Thr	Asp	Ala	Gly	Phe	Leu	Asp	Ala	Ile	Thr
			100					105					110		
Thr	Ala	Ile	His	Asp	Pro	Thr	Leu	Lys	Pro	Ser	Val	Val	Ser	Ile	Ser
		115					120					125			
Trp	Ser	Gly	Pro	Glu	Asp	Ser	Trp	Thr	Ser	Ala	Ala	Ile	Ala	Ala	Met
	130					135					140				
Asn	Arg	Ala	Phe	Leu	Asp	Ala	Ala	Ala	Leu	Gly	Val	Thr	Val	Leu	Ala
145					150					155					160
Ala	Ala	Gly	Asp	Asn	Gly	Ser	Thr	Gly	Gly	Glu	Asp	Asp	Gly	Leu	Tyr
				165					170					175	
His	Val	His	Phe	Pro	Ala	Ala	Ser	Pro	Tyr	Val	Leu	Ala	Cys	Gly	Gly
			180					185					190		
Thr	Arg	Leu	Val	Ala	Ser	Gly	Gly	Arg	Ile	Ala	Gln	Glu	Thr	Val	Trp
		195					200					205			
Asn	Asp	Gly	Pro	Asp	Gly	Gly	Ala	Thr	Gly	Gly	Gly	Val	Ser	Arg	Ile
	210					215					220				
Phe	Pro	Leu	Pro	Ala	Trp	Gln	Glu	His	Ala	Asn	Val	Pro	Pro	Ser	Ala
225					230					235					240
Asn	Pro	Gly	Ala	Ser	Ser	Gly	Arg	Gly	Val	Pro	Asp	Leu	Ala	Gly	Asn
				245					250					255	
Ala	Asp	Pro	Ala	Thr	Gly	Tyr	Glu	Val	Val	Ile	Asp	Gly	Glu	Ala	Thr
			260					265					270		
Val	Ile	Gly	Gly	Thr	Ser	Ala	Val	Ala	Pro	Leu	Phe	Ala	Ala	Leu	Val
		275					280					285			
Ala	Arg	Ile	Asn	Gln	Lys	Leu	Gly	Lys	Ala	Val	Gly	Tyr	Leu	Asn	Pro
	290					295					300				

Thr Leu Tyr Gln Leu Pro Ala Asp Val Phe His Asp Ile Thr Glu Gly
305 310 315 320

Asn Asn Asp Ile Ala Asn Arg Ala Gln Ile Tyr Gln Ala Gly Pro Gly
325 330 335

Trp Asp Pro Cys Thr Gly Leu Gly Ser Pro Ile Gly Val Arg Leu Leu
340 345 350

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

Asn Leu Tyr Phe Gln Ser Gly Ala Leu Glu His His His His His His
370 375 380

<210> 61

<211> 384

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 61

Ala Ala Pro Thr Ala Tyr Thr Pro Leu Asp Val Ala Gln Ala Tyr Gln
1 5 10 15

Phe Pro Glu Gly Leu Asp Gly Gln Gly Gln Cys Ile Ala Ile Ile Glu
20 25 30

Leu Gly Gly Gly Tyr Asp Glu Ala Ser Leu Ala Gln Tyr Phe Ala Ser
35 40 45

Leu Gly Val Pro Ala Pro Gln Val Val Ser Val Ser Val Asp Gly Ala
50 55 60

Ser Asn Gln Pro Thr Gly Asp Pro Ser Gly Pro Asp Gly Glu Val Glu
65 70 75 80

Leu Asp Ile Glu Val Ala Gly Ala Leu Ala Pro Gly Ala Lys Phe Ala
85 90 95

Val Tyr Phe Ala Pro Asp Thr Ala Ala Gly Phe Leu Asp Ala Ile Thr
100 105 110

Thr Ala Ile His Asp Pro Thr Leu Lys Pro Ser Val Val Ser Ile Ser
115 120 125

Trp Ser Gly Pro Glu Asp Ser Trp Thr Ser Ala Ala Ile Ala Ala Met

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

	<210> 62
	<211> 384
	<212> PRT
5	<213> Secuencia artificial
	<220>
	<223> Sintética
10	<400> 62

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

ES 2 667 418 T3

225		230		235		240									
Asn	Pro	Gly	Ala	Ser	Ser	Gly	Arg	Gly	Val	Pro	Asp	Leu	Ala	Gly	Asn
				245					250					255	
Ala	Asp	Pro	Ala	Thr	Gly	Tyr	Glu	Val	Val	Ile	Asp	Gly	Glu	Ala	Thr
			260					265					270		
Val	Ile	Gly	Gly	Thr	Ser	Ala	Val	Ala	Pro	Leu	Phe	Ala	Ala	Leu	Val
		275					280					285			
Ala	Arg	Ile	Asn	Gln	Lys	Leu	Gly	Lys	Ala	Val	Gly	Tyr	Leu	Asn	Pro
	290					295					300				
Thr	Leu	Tyr	Gln	Leu	Pro	Ala	Asp	Val	Phe	His	Asp	Ile	Thr	Glu	Gly
305					310					315					320
Asn	Asn	Asp	Ile	Ala	Asn	Arg	Ala	Gln	Ile	Tyr	Gln	Ala	Gly	Pro	Gly
				325					330					335	
Trp	Asp	Pro	Cys	Thr	Gly	Leu	Gly	Ser	Pro	Ile	Gly	Val	Arg	Leu	Leu
			340					345					350		
Gln	Ala	Leu	Leu	Pro	Ser	Ala	Ser	Gln	Pro	Gln	Pro	Gly	Ser	Thr	Glu
		355					360					365			
Asn	Leu	Tyr	Phe	Gln	Ser	Gly	Ala	Leu	Glu	His	His	His	His	His	His
	370					375					380				

<210> 63
 <211> 384
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 63

ES 2 667 418 T3

Ala Ala Pro Thr Ala Tyr Thr Pro Leu Asp Val Ala Gln Ala Tyr Gln
1 5 10 15

Phe Pro Glu Gly Leu Asp Gly Gln Gly Gln Cys Ile Ala Ile Ile Glu
20 25 30

Leu Gly Gly Gly Tyr Asp Glu Ala Ser Leu Ala Gln Tyr Phe Ala Ser
35 40 45

Leu Gly Val Pro Ala Pro Gln Val Val Ser Val Ser Val Asp Gly Ala
50 55 60

ES 2 667 418 T3

Ser Asn Gln Pro Thr Gly Asp Pro Ser Gly Pro Asp Gly Glu Val Glu
 65 70 75 80
 Leu Asp Ile Glu Val Ala Gly Ala Leu Ala Pro Gly Ala Lys Phe Ala
 85 90 95
 Val Tyr Phe Ala Pro Asp Thr Thr Ala Gly Phe Leu Asp Ala Ile Thr
 100 105 110
 Thr Ala Ile His Asp Pro Thr Leu Lys Pro Ser Val Val Ser Ile Ser
 115 120 125
 Trp Ser Gly Pro Glu Asp Ser Trp Thr Ser Ala Ala Ile Ala Ala Met
 130 135 140
 Asn Arg Ala Phe Leu Asp Ala Ala Ala Leu Gly Val Thr Val Leu Ala
 145 150 155 160
 Ala Ala Gly Asp Ser Gly Ser Thr Gly Gly Glu Gln Asp Gly Leu Tyr
 165 170 175
 His Val His Phe Pro Ala Ala Ser Pro Tyr Val Leu Ala Cys Gly Gly
 180 185 190
 Thr Arg Leu Val Ala Ser Gly Gly Arg Ile Ala Gln Glu Thr Val Trp
 195 200 205
 Asn Asp Gly Pro Asp Gly Gly Ala Thr Gly Gly Gly Val Ser Arg Ile
 210 215 220
 Phe Pro Leu Pro Ala Trp Gln Glu His Ala Asn Val Pro Pro Ser Ala
 225 230 235 240
 Asn Pro Gly Ala Ser Ser Gly Arg Gly Val Pro Asp Leu Ala Gly Asn
 245 250 255
 Ala Asp Pro Ala Thr Gly Tyr Glu Val Val Ile Asp Gly Glu Ala Thr
 260 265 270
 Val Ile Gly Gly Thr Ser Ala Val Ala Pro Leu Phe Ala Ala Leu Val
 275 280 285
 Ala Arg Ile Asn Gln Lys Leu Gly Lys Ala Val Gly Tyr Leu Asn Pro
 290 295 300
 Thr Leu Tyr Gln Leu Pro Ala Asp Val Phe His Asp Ile Thr Glu Gly
 305 310 315 320
 Asn Asn Asp Ile Ala Asn Arg Ala Gln Ile Tyr Gln Ala Gly Pro Gly

325

330

335

Trp Asp Pro Cys Thr Gly Leu Gly Ser Pro Ile Gly Val Arg Leu Leu
 340 345 350

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

Asn Leu Tyr Phe Gln Ser Gly Ala Leu Glu His His His His His His
 370 375 380

<210> 64

<211> 384

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 64

Ala Ala Pro Thr Ala Tyr Thr Pro Leu Asp Val Ala Gln Ala Tyr Gln
 1 5 10 15

Phe Pro Glu Gly Leu Asp Gly Gln Gly Gln Cys Ile Ala Ile Ile Glu
 20 25 30

Leu Gly Gly Gly Tyr Asp Glu Ala Ser Leu Ala Gln Tyr Phe Ala Ser
 35 40 45

Leu Gly Val Pro Ala Pro Gln Val Val Ser Val Ser Val Asp Gly Ala
 50 55 60

Ser Asn Gln Pro Thr Gly Asp Pro Gly Gly Pro Asp Gly Glu Val Glu
 65 70 75 80

Leu Asp Ile Glu Val Ala Gly Ala Leu Ala Pro Gly Ala Lys Phe Ala
 85 90 95

Val Tyr Phe Ala Pro Asp Ser Asp Ala Gly Phe Leu Asp Ala Ile Thr
 100 105 110

Thr Ala Ile His Asp Pro Thr Leu Lys Pro Ser Val Val Ser Ile Ser
 115 120 125

Trp Ser Gly Pro Glu Asp Ser Trp Thr Ser Ala Ala Ile Ala Ala Met
 130 135 140

Asn Arg Ala Phe Leu Asp Ala Ala Ala Leu Gly Val Thr Val Leu Ala
 145 150 155 160

Ala Ala Gly Asp Ser Gly Ser Thr Gly Gly Glu Gln Asp Gly Leu Tyr
165 170 175

His Val His Phe Pro Ala Ala Ser Pro Tyr Val Leu Ala Cys Gly Gly
180 185 190

Thr Arg Leu Val Ala Ser Gly Gly Arg Ile Ala Gln Glu Thr Val Trp
195 200 205

Asn Asp Gly Pro Asp Gly Gly Ala Thr Gly Gly Gly Val Ser Arg Ile
210 215 220

Phe Pro Leu Pro Ala Trp Gln Glu His Ala Asn Val Pro Pro Ser Ala
225 230 235 240

Asn Pro Gly Ala Ser Ser Gly Arg Gly Val Pro Asp Leu Ala Gly Asn
245 250 255

Ala Asp Pro Ala Thr Gly Tyr Glu Val Val Ile Asp Gly Glu Ala Thr
260 265 270

Val Ile Gly Gly Thr Ser Ala Val Ala Pro Leu Phe Ala Ala Leu Val
275 280 285

Ala Arg Ile Asn Gln Lys Leu Gly Lys Ala Val Gly Tyr Leu Asn Pro
290 295 300

Thr Leu Tyr Gln Leu Pro Ala Asp Val Phe His Asp Ile Thr Glu Gly
305 310 315 320

Asn Asn Asp Ile Ala Asn Arg Ala Gln Ile Tyr Gln Ala Gly Pro Gly
325 330 335

Trp Asp Pro Cys Thr Gly Leu Gly Ser Pro Ile Gly Val Arg Leu Leu
340 345 350

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

Asn Leu Tyr Phe Gln Ser Gly Ala Leu Glu His His His His His His
370 375 380

<210> 65
<211> 384
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 65

ES 2 667 418 T3

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

Ala Asp Pro Ala Thr Gly Tyr Glu Val Val Ile Asp Gly Glu Ala Thr
260 265 270

Val Ile Gly Gly Thr Ser Ala Val Ala Pro Leu Phe Ala Ala Leu Val
275 280 285

Ala Arg Ile Asn Gln Lys Leu Gly Lys Ala Val Gly Tyr Leu Asn Pro
290 295 300

Thr Leu Tyr Gln Leu Pro Ala Asp Val Phe His Asp Ile Thr Glu Gly
305 310 315 320

Asn Asn Asp Ile Ala Asn Arg Ala Gln Ile Tyr Gln Ala Gly Pro Gly
325 330 335

Trp Asp Pro Cys Thr Gly Leu Gly Ser Pro Ile Gly Val Arg Leu Leu
340 345 350

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

Asn Leu Tyr Phe Gln Ser Gly Ala Leu Glu His His His His His His
370 375 380

5 <210> 66
<211> 384
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<223> Sintética

<400> 66

ES 2 667 418 T3

Ala Ala Pro Thr Ala Tyr Thr Pro Leu Asp Val Ala Gln Ala Tyr Gln
1 5 10 15

Phe Pro Glu Gly Leu Asp Gly Gln Gly Gln Cys Ile Ala Ile Ile Glu
20 25 30

Leu Gly Gly Gly Tyr Asp Glu Ala Ser Leu Ala Gln Tyr Phe Ala Ser
35 40 45

Leu Gly Val Pro Ala Pro Gln Val Val Ser Val Ser Val Asp Gly Ala
50 55 60

Ser Asn Gln Pro Thr Gly Asp Pro Lys Gly Pro Asp Gly Glu Val Glu
65 70 75 80

Leu Asp Ile Glu Val Ala Gly Ala Leu Ala Pro Gly Ala Lys Phe Ala
85 90 95

ES 2 667 418 T3

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

ES 2 667 418 T3

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

Asn Leu Tyr Phe Gln Ser Gly Ala Leu Glu His His His His His His
 370 375 380

5
 <210> 67
 <211> 384
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 <400> 67

ES 2 667 418 T3

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

ES 2 667 418 T3

Asn Asp Gly Pro Asp Gly Gly Ala Thr Gly Gly Gly Val Ser Arg Ile
210 215 220

Phe Pro Leu Pro Ala Trp Gln Glu His Ala Asn Val Pro Pro Ser Ala
225 230 235 240

Asn Pro Gly Ala Ser Ser Gly Arg Gly Val Pro Asp Leu Ala Gly Asn
245 250 255

Ala Asp Pro Ala Thr Gly Tyr Glu Val Val Ile Asp Gly Glu Ala Thr
260 265 270

Val Ile Gly Gly Thr Ser Ala Val Ala Pro Leu Phe Ala Ala Leu Val
275 280 285

Ala Arg Ile Asn Gln Lys Leu Gly Lys Ala Val Gly Tyr Leu Asn Pro
290 295 300

Thr Leu Tyr Gln Leu Pro Ala Asp Val Phe His Asp Ile Thr Glu Gly
305 310 315 320

Asn Asn Asp Ile Ala Asn Arg Ala Gln Ile Tyr Gln Ala Gly Pro Gly
325 330 335

Trp Asp Pro Cys Thr Gly Leu Gly Ser Pro Ile Gly Val Arg Leu Leu
340 345 350

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

Asn Leu Tyr Phe Gln Ser Gly Ala Leu Glu His His His His His His
370 375 380

<210> 68
<211> 4
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 68

Pro Gln Leu Pro
1

<210> 69
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintética

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> QXL520 N-terminal
 5
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> K(5-FAM) C-terminal
 10
 <400> 69

 Pro Gln Pro Gln Leu Pro
 1 5

 15 <210> 70
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 20 <220>
 <223> Sintética
 <400> 70

 Gln Leu Gln Pro Phe Pro Gln Pro Gln Leu Pro Tyr
 1 5 10
 25
 <210> 71
 <211> 290
 <212> PRT
 30 <213> *Homo sapiens*
 <400> 71

 Met Val Arg Val Pro Val Pro Gln Leu Gln Pro Gln Asn Pro Ser Gln
 1 5 10 15

 Gln Gln Pro Gln Glu Gln Val Pro Leu Val Gln Gln Gln Gln Phe Pro
 20 25 30

 Gly Gln Gln Gln Pro Phe Pro Pro Gln Gln Pro Tyr Pro Gln Pro Gln
 35 40 45

 Pro Phe Pro Ser Gln Gln Phe Tyr Leu Gln Leu Gln Pro Phe Pro Gln
 50 55 60

 Pro Gln Leu Pro Tyr Pro Gln Pro Gln Leu Pro Tyr Pro Gln Pro Gln
 65 70 75 80

 Leu Pro Tyr Pro Gln Pro Gln Pro Phe Arg Pro Gln Gln Pro Tyr Pro
 85 90 95

35

ES 2 667 418 T3

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

<210> 72
 <211> 33
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Sintética
 <400> 72

ES 2 667 418 T3

Leu Gln Leu Gln Pro Phe Pro Gln Pro Gln Leu Pro Tyr Pro Gln Pro
1 5 10 15

Gln Leu Pro Tyr Pro Gln Pro Gln Leu Pro Tyr Pro Gln Pro Gln Pro
20 25 30

Phe

<210> 73

<211> 26

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 73

Phe Leu Gln Pro Gln Gln Pro Phe Pro Pro Gln Gln Pro Gln Gln Pro
1 5 10 15

Tyr Pro Gln Gln Pro Gln Gln Pro Phe Pro
20 25

REIVINDICACIONES

1. Un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos al menos el 75 % idéntica a una secuencia de aminoácidos de acuerdo con la SEQ ID NO: 35, en donde
 - (a) el polipéptido degrada un péptido PQPQLP (SEQ ID NO: 34) a pH 4;
 - (b) el resto 278 es Ser, el resto 78 es Glu y el resto 82 es Asp; y
 - (c) el polipéptido comprende un cambio de aminoácido de la SEQ ID NO: 67 en uno o más restos seleccionados del grupo que consiste en 73, 102, 103, 104, 130, 165, 168, 169, 172 y 179, en donde dichos uno o más cambios de aminoácidos de la SEQ ID NO: 67 incluyen al menos G130S, D169G y D179H, o dichos uno o más cambios de aminoácidos de la SEQ ID NO: 67 incluyen al menos N102D.
2. Un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos al menos el 75 % idéntica a una secuencia de aminoácidos de acuerdo con la SEQ ID NO: 1, en donde
 - (a) el polipéptido degrada un péptido PQPQLP (SEQ ID NO: 34) a pH 4;
 - (b) el resto 467 es Ser, el resto 267 es Glu y el resto 271 es Asp; y
 - (c) el polipéptido comprende un cambio de aminoácido de la SEQ ID NO: 33 en uno o más restos seleccionados del grupo que consiste en 119, 262, 291, 292, 293, 319, 354, 357, 358, 361 y 368, en donde dichos uno o más cambios de aminoácidos de la SEQ ID NO: 33 incluyen al menos G319S, D358G y D368H, o dichos uno o más cambios de aminoácidos de la SEQ ID NO: 33 incluyen al menos N291D.
3. El polipéptido de la reivindicación 1, en donde dichos uno o más cambios de aminoácidos de la SEQ ID NO: 67 incluyen al menos N102D.
4. El polipéptido de la reivindicación 2, en donde dichos uno o más cambios de aminoácidos de la SEQ ID NO: 33 incluyen al menos N291D.
5. El polipéptido de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, que comprende una secuencia de aminoácidos al menos el 85 % idéntica a una secuencia de aminoácidos de acuerdo con la SEQ ID NO: 1 o la SEQ ID NO: 35.
6. El polipéptido de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, que comprende una secuencia de aminoácidos al menos el 95 % idéntica a una secuencia de aminoácidos de acuerdo con la SEQ ID NO: 1 o la SEQ ID NO: 35.
7. El polipéptido de la reivindicación 1, que comprende una secuencia de aminoácidos de acuerdo con la SEQ ID NO: 35, restos 1-378.
8. El polipéptido de la reivindicación 2, que comprende una secuencia de aminoácidos de acuerdo con la SEQ ID NO: 1, restos 1-567.
9. El polipéptido de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde el polipéptido comprende una secuencia de aminoácidos de acuerdo con una cualquiera de la SEQ ID NO: 2-16, 19, 21, 23-32, restos 1-567 y SEQ ID NO: 50, 53, 55 y 57-66, restos 1-378.
10. El polipéptido de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en donde el polipéptido comprende una secuencia de aminoácidos de acuerdo con la SEQ ID NO: 32, restos 1-567 o la SEQ ID NO: 66, restos 1-378.
11. Un ácido nucleico aislado que codifica al polipéptido de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10.
12. Un vector de expresión de ácidos nucleicos que comprende el ácido nucleico aislado de la reivindicación 11.
13. Una célula hospedadora recombinante que comprende el vector de expresión de ácidos nucleicos de la reivindicación 12.
14. Una composición farmacéutica, que comprende el polipéptido de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, el ácido nucleico de la reivindicación 11, el vector de expresión de ácidos nucleicos de la reivindicación 12, y/o la célula hospedadora recombinante de la reivindicación 13, y un transportador farmacéuticamente aceptable.

Figura 1

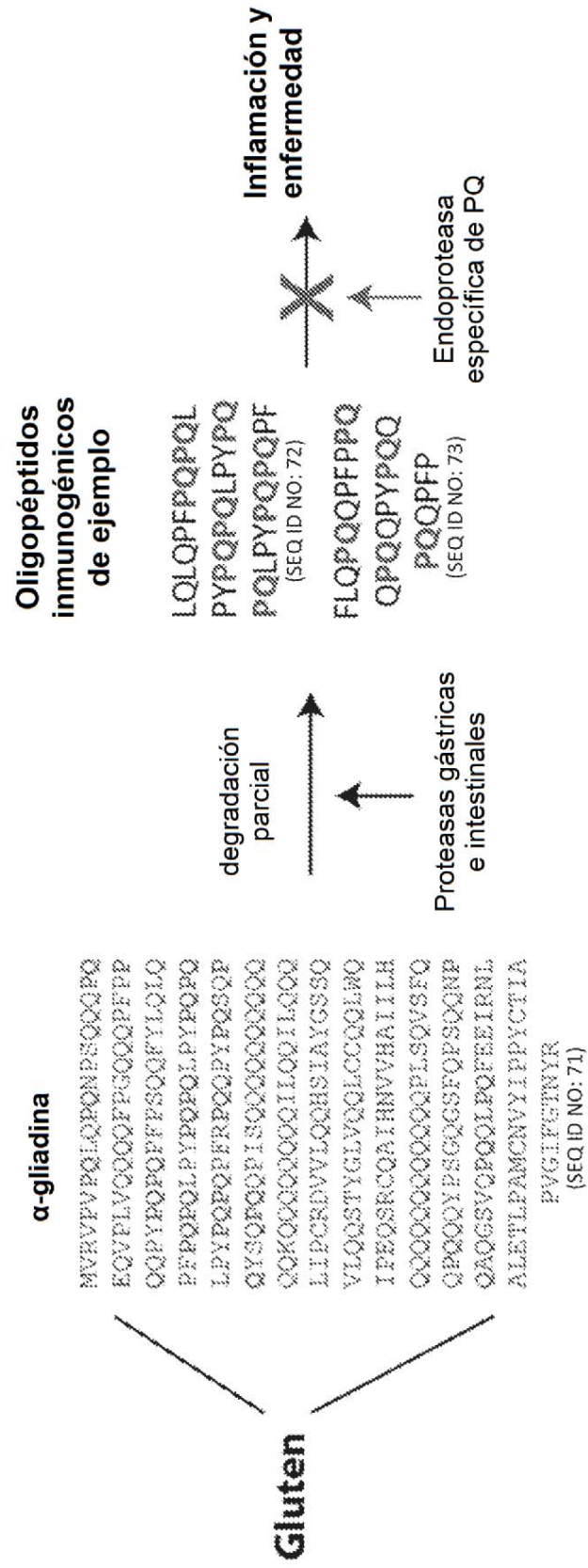


Figura 2

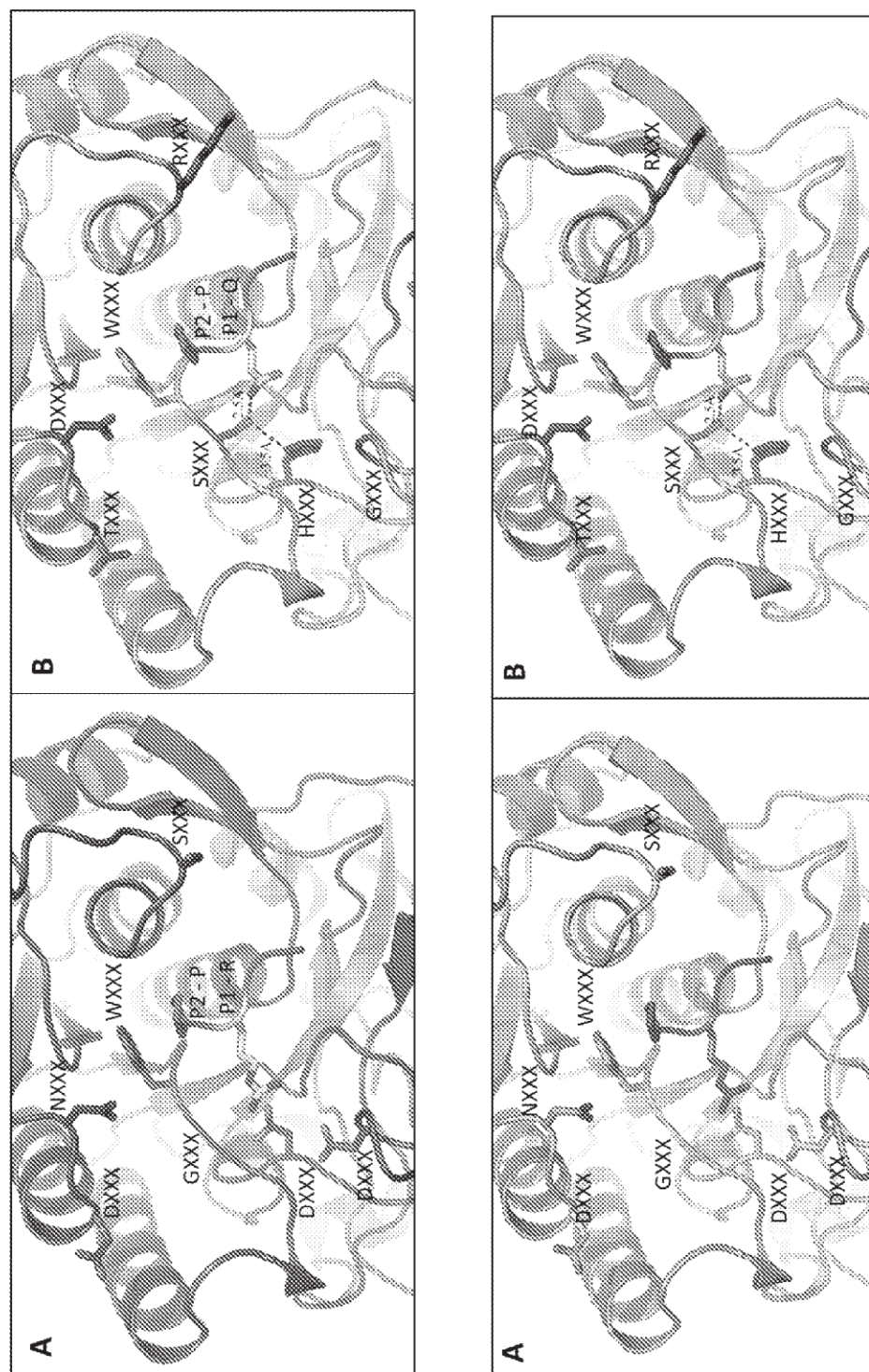


Figura 3

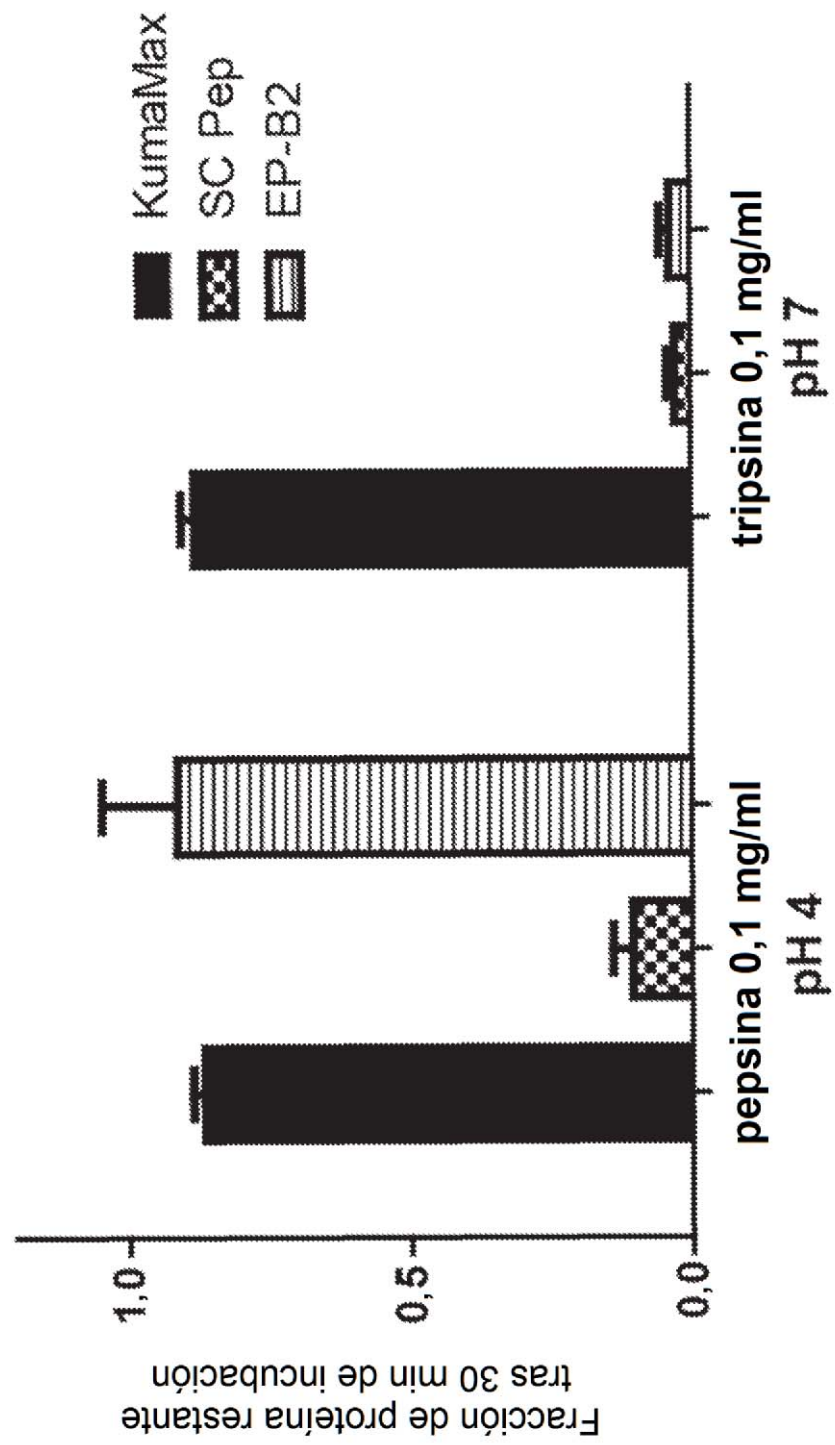


Figura 4

