

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 702 907**

51 Int. Cl.:

A61K 38/48 (2006.01)

C12N 9/50 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.08.2014 PCT/US2014/050835**

87 Fecha y número de publicación internacional: **19.02.2015 WO15023728**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.08.2014 E 14756186 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.10.2018 EP 3033100**

54 Título: **Composiciones para tratar la enfermedad de esprúe celíaco**

30 Prioridad:

14.08.2013 US 201361865787 P

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

06.03.2019

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 BLOOMFIELD;
BAKER, DAVID y
PULTZ, INGRID SWANSON**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 702 907 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 para tratar la enfermedad de esprúe celíaco

Antecedentes

5 El esprúe celíaco es una enfermedad altamente prevalente en la que las proteínas de la dieta encontradas en productos de trigo, cebada y centeno conocidas como 'glútenes' provocan una respuesta inmune en el intestino delgado de individuos genéticamente predispuestos. La inflamación resultante puede dar lugar a la degradación de las vellosidades del intestino delgado, impidiendo la absorción de nutrientes. Los síntomas pueden aparecer en la niñez temprana o posteriormente en la vida, y su gravedad varía ampliamente, desde diarrea, fatiga y pérdida de peso a distensión abdominal, anemia, y síntomas neurológicos. Actualmente, no hay terapias efectivas para esta enfermedad vitalicia, excepto la eliminación total de glútenes de la dieta. Aunque el esprúe celíaco permanece en gran medida infradiagnosticado, se estima que su prevalencia en los EE.UU. y Europa es del 0.5-1.0 % de la población. La identificación de enzimas naturales adecuadas como terapéuticos orales para la enfermedad celíaca es difícil debido a los rigurosos requerimientos físicos y químicos para degradar específicamente y eficientemente los péptidos derivados del gluten en el entorno hostil y altamente ácido del tracto digestivo humano.

Resumen de la invención

En un aspecto, la descripción proporciona métodos para tratar el esprúe celíaco, que comprenden administrar a un sujeto con esprúe celíaco una cantidad efectiva para tratar el esprúe celíaco de uno o más polipéptidos que comprenden o consisten en la secuencia de aminoácidos de un polipéptido seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 75, 74, 76-89, 95, 97-98, 102-111, o versiones procesadas de la misma. En una realización, el uno o más polipéptidos comprenden uno o más polipéptidos que comprenden o consisten en la secuencia de aminoácidos de un polipéptido seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 75, 74, 77, 78, 82, 88, 98, 105, 111, o versiones procesadas de la misma. En una realización adicional, el uno o más polipéptidos comprenden un polipéptido con la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 89.

En otro aspecto, la invención proporciona polipéptidos aislados seleccionados del grupo que consiste en los siguientes polipéptidos, o versiones procesadas de los mismos:

(a) SEQ ID NO: 95, en donde uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez o los once de los siguientes son ciertos: (i) el residuo de AA 116 es V o D; (ii) el residuo de AA 255 es S, K, o G; (iii) el residuo de AA 284 es D; (iv) el residuo de AA 285 es T; (v) el residuo de AA 286 es A, T, o N; (vi) el residuo de AA 312 es S; (vii) el residuo de AA 347 es N; (viii) el residuo de AA 350 es T o A; (ix) el residuo de AA 351 es N o G; (x) el residuo de AA 354 es D; y (xi) el residuo de AA 361 es S o H;

(b) SEQ ID NO: 75, en donde uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez o los once de los siguientes son ciertos: (i) el residuo de AA 106 es D; (ii) el residuo de AA 246 es S, K, o G; (iii) el residuo de AA 275 es D; (iv) el residuo de AA 276 es S; (v) el residuo de AA 277 es A, T, o N; (vi) el residuo de AA 303 es S; (vii) el residuo de AA 338 es S; (viii) el residuo de AA 341 es T o A; (ix) el residuo de AA 342 es N o G; (x) el residuo de AA 345 es Q o D; y (xi) el residuo de AA 352 es S o H;

(c) SEQ ID NO: 76, en donde uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez o los once de los siguientes son ciertos: (i) el residuo de AA 120 es D; (ii) el residuo de AA 259 es S, K, o G; (iii) el residuo de AA 288 es D; (iv) el residuo de AA 289 es T; (v) el residuo de AA 290 es A, T, o N; (vi) el residuo de AA 316 es S; (vii) el residuo de AA 351 es S o N; (viii) el residuo de AA 354 es A; (ix) el residuo de AA 355 es N o G; (x) el residuo de AA 358 es D; y (xi) el residuo de AA 365 es S o H;

(d) SEQ ID NO: 78;

(e) SEQ ID NO: 79, en donde uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez o los once de los siguientes son ciertos: (i) el residuo de AA 107 es V o D; (ii) el residuo de AA 245 es S, K, o G; (iii) el residuo de AA 274 es D; (iv) el residuo de AA 275 es T; (v) el residuo de AA 276 es A, T, o N; (vi) el residuo de AA 302 es S; (vii) el residuo de AA 337 es S o N; (viii) el residuo de AA 340 es T o A; (ix) el residuo de AA 341 es N o G; (x) el residuo de AA 344 es Q o D; y (xi) el residuo de AA 351 es S o H;

(f) SEQ ID NO: 80, en donde uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez o los once de los siguientes son ciertos: (i) el residuo de AA 76 es V o D; (ii) el residuo de AA 206 es S, K, o G; (iii) el residuo de AA 235 es D; (iv) el residuo de AA 236 es S; (v) el residuo de AA 237 es A, T, o N; (vi) el residuo de AA 262 es S; (vii) el residuo de AA 297 es S o N; (viii) el residuo de AA 300 es T o A; (ix) el residuo de AA 301 es N o G; (x) el residuo de AA 302 es Q o D; y (xi) el residuo de AA 309 es S o H;

(g) SEQ ID NO: 81, en donde uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez o los once de los siguientes son ciertos: (i) el residuo de AA 105 es D; (ii) el residuo de AA 244 es S o K; (iii) el residuo de AA 272 es D; (iv) el residuo de AA 273 es S; (v) el residuo de AA 274 es A, T, o N; (vi) el residuo de AA 299 es S; (vii) el residuo de AA 334 es N; (viii) el residuo de AA 337 es T o A; (ix) el residuo de AA 338 es N o G; (x) el residuo de

AA 341 es Q o D; y (xi) el residuo de AA 348 es S o H;

5 (h) SEQ ID NO: 82, en donde uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez o los once de los siguientes son ciertos: (i) el residuo de AA 106 es V o D; (ii) el residuo de AA 244 es S, K, o G; (iii) el residuo de AA 273 es D; (iv) el residuo de AA 274 es T; (v) el residuo de AA 275 es A, T, o N; (vi) el residuo de AA 301 es S; (vii) el residuo de AA 336 es N; (viii) el residuo de AA 339 es T o A; (ix) el residuo de AA 340 es N o G; (x) el residuo de AA 343 es D; y (xi) el residuo de AA 350 es S o H;

10 (i) SEQ ID NO: 83, en donde uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez o los once de los siguientes son ciertos: (i) el residuo de AA 107 es V o D; (ii) el residuo de AA 245 es S, K, o G; (iii) el residuo de AA 274 es D; (iv) el residuo de AA 275 es T; (v) el residuo de AA 276 es A, T, o N; (vi) el residuo de AA 302 es S; (vii) el residuo de AA 337 es N; (viii) el residuo de AA 340 es T o A; (ix) el residuo de AA 341 es N o G; (x) el residuo de AA 344 es Q o D; y (xi) el residuo de AA 351 es S o H;

15 (j) SEQ ID NO: 84, en donde uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez o los once de los siguientes son ciertos: (i) el residuo de AA 104 es V o D; (ii) el residuo de AA 241 es S, K, o G; (iii) el residuo de AA 270 es D; (iv) el residuo de AA 271 es S; (v) el residuo de AA 272 es D, A, T, o N; (vi) el residuo de AA 398 es S; (vii) el residuo de AA 33 es S; (viii) el residuo de AA 336 es A; (ix) el residuo de AA 337 es N o G; (x) el residuo de AA 340 es D; y (xi) el residuo de AA 347 es S o H;

20 (k) SEQ ID NO: 85, en donde uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez o los once de los siguientes son ciertos: (i) el residuo de AA 104 es D; (ii) el residuo de AA 245 es S, K, o G; (iii) el residuo de AA 274 es D; (iv) el residuo de AA 275 es S; (v) el residuo de AA 276 es A, T, o N; (vi) el residuo de AA 302 es S; (vii) el residuo de AA 337 es S o N; (viii) el residuo de AA 340 es T o A; (ix) el residuo de AA 341 es N o G; (x) el residuo de AA 344 es Q o D; y (xi) el residuo de AA 351 es S o H;

25 (l) SEQ ID NO: 86, en donde uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez o los once de los siguientes son ciertos: (i) el residuo de AA 118 es V o D; (ii) el residuo de AA 250 es K, o G; (iii) el residuo de AA 279 es D; (iv) el residuo de AA 280 es S; (v) el residuo de AA 281 es A, T, o N; (vi) el residuo de AA 307 es S; (vii) el residuo de AA 342 es S o N; (viii) el residuo de AA 345 es A; (ix) el residuo de AA 346 es N o G; (x) el residuo de AA 349 es Q o D; y (xi) el residuo de AA 356 es S o H;

30 (m) SEQ ID NO: 87, en donde uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez o los once de los siguientes son ciertos: (i) el residuo de AA 121 es V o D; (ii) el residuo de AA 253 es S, K, o G; (iii) el residuo de AA 282 es D; (iv) el residuo de AA 283 es S; (v) el residuo de AA 284 es A, T, o N; (vi) el residuo de AA 310 es S; (vii) el residuo de AA 345 es S; (viii) el residuo de AA 348 es T o A; (ix) el residuo de AA 349 es N o G; (x) el residuo de AA 352 es Q o D; y (xi) el residuo de AA 357 es S o H;

35 (n) SEQ ID NO: 88, en donde uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, o los diez de los siguientes son ciertos: (i) el residuo de AA 111 es S, K, o G; (ii) el residuo de AA 139 es D; (iii) el residuo de AA 140 es T o S; (iv) el residuo de AA 141 es D, A, T, o N; (v) el residuo de AA 164 es S; (vi) el residuo de AA 199 es S o N; (vii) el residuo de AA 202 es T o A; (viii) el residuo de AA 203 es N o G; (ix) el residuo de AA 204 es Q o D; y (x) el residuo de AA 211 es S o H; y

(o) SEQ ID NO:89.

40 En otros aspectos, la invención proporciona ácidos nucleicos que codifican los polipéptidos de la invención, vectores de expresión de ácidos nucleicos que comprenden los ácidos nucleicos aislados de la invención, y células huésped recombinantes que comprenden los vectores de expresión de ácidos nucleicos de la invención.

En un aspecto adicional más, la invención proporciona composiciones, que comprenden

(a) uno o más polipéptidos que comprenden la secuencia de aminoácidos de un polipéptido seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 74-89, 95, 97-99, y 102-111, o versiones procesadas de la misma; y

45 (b) uno o más polipéptidos adicionales que comprenden una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en:

(A) una secuencia de aminoácidos al menos 75 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:35, en donde

(i) el polipéptido degrada un péptido PQPQLP (SEQ ID NO:34) a pH 4; y

(ii) el residuo 278 es Ser, el residuo 78 es Glu, y el residuo 82 es Asp

50 (B) una secuencia de aminoácidos al menos 75 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:1, en donde

(i) el polipéptido degrada un polipéptido PQPQLP (SEQ ID NO:34) a pH 4; y

(ii) el residuo 467 es Ser, el residuo 267 es Glu, y el residuo 271 es Asp.

En un aspecto adicional, la invención proporciona composiciones farmacéuticas, que comprenden los polipéptidos aislados, ácidos nucleicos, vectores de expresión, células huésped, o composiciones de la invención, junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

5 Descripción de las figuras

La **Figura 1** es un gráfico que muestra la actividad de varios polipéptidos para degradar un análogo fluorescente de gliadina que se conjugó con un fluoróforo y un apantallador. Eje de las x: número del homólogo específico. KWT = Kumamolisinina-As. Eje de las y: unidades enzimáticas arbitrarias.

10 La **Figura 2** es un gráfico que muestra la actividad del polipéptido para degradar un análogo fluorescente de gliadina a varios niveles de pH. SC PEP: prolil endopeptidasa de *Sphingomonas capsulata*. WT: Kumamolisinina-As. Máx: KumaMax™. Las barra azules representan actividad óptima de la proteasa al nivel de pH indicado.

15 La **Figura 3** es un gráfico que muestra la actividad de varios polipéptidos para degradar dos péptidos que son productos de degradación del gluten. En el eje de las x está el tiempo en minutos, y en el eje de las y está la fracción de péptido remanente. Máx = KumaMax™; K3 = mutante del sitio activo de laa Kumamolisinina-As; H4M = Homólogo 4 (SEQ ID NO: 75) KumaMax™-mutante; 33 = péptido 33mer (SEQ ID NO: 72); 26 = péptido 26mer (SEQ ID NO: 73).

La **Figura 4** es un gráfico que muestra la actividad de varios polipéptidos adicionales para degradar el péptido 33mer que es un producto de degradación del gluten (SEQ ID NO: 72).

20 Descripción detallada

En esta solicitud, a no ser que se afirme otra cosa, las técnicas utilizadas pueden encontrarse en cualquiera de varias referencias muy 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, p. 109-128, ed. E.J. Murray, The Humana Press Inc., Clifton, N.J.), y el Catálogo de Ambion 1998 (Ambion, Austin, TX).

30 Tal y como se usan en la presente memoria, las formas singulares "un", "una" y "el" incluyen los referentes plurales a no ser que el contexto dicte claramente otra cosa. "Y", tal y como se usa en la presente memoria, se usa indistintamente con "o" a no ser que se afirme expresamente otra cosa.

35 Tal y como se usa en la presente memoria, los residuos de aminoácidos se abrevian como sigue: alanina (Ala; A), asparagina (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 pueden usarse en combinación, a no ser que el contexto dicte claramente otra cosa.

40 En un primer aspecto, la presente descripción proporciona métodos para tratar el esprúe celíaco, que comprenden administrar a un sujeto con esprúe celíaco una cantidad efectiva para tratar el esprúe celíaco de uno o más polipéptidos que comprenden o consisten en la secuencia de aminoácidos de un polipéptido seleccionada del grupo que consiste en lo siguiente, o versiones procesadas de la misma:

Homólogo 1

MAPSDVEIVDPVAPEERITVTVLLRRRSSIPDQLIEGPDTLRAELADRHGADPADVE
AVRVAMSGAGLTVVGTDLPSRRVTVAGTAEALMRTFGAELQIVRDASGFQHRARS
GELRIPAALDGVIAVLGLDNRPQAEARFRASQPEAARSFRPDALGRVYRFPANTDGT
GQTIAIVELGGGFRQSELDTYFGGLGIPAPQVLA VGVVDGGQNLPSGDAGSADGEVLL
DIEVAGALAPGARQVVYFAPNTDRGFVDAVTTAVHADPTPAAVSWGAPEDKWTA
QARRAFDAALADAAAALGVTVTAAGDRGSADGEGGGGLHTDFPASSPHLLACGGT
KLAVADGGTVASET VWNGGERGGATGGGVSVAFLPAYQRNAGVDKRRKTGKPG
RGVPDVA AVADPATGYEVLVDGEQLVFGGTS AVAPLWAALVARLTQALGRPLGLL
NTALYDGAQPGRTQPGFRDVTEGDNDISGKHGPPYPARAGWDACTGLGVPDGEALL
AALRKPGE (SEQ ID NO: 74);

Homólogo 2

MQRGTKEGLNMRHLQADREPRIVPESKCLGQCDAERIHVTIMLRRQEEGQLDAL
VHQLATGDARAKPVSRAFAQRFSANPDDIRKTEDFAHRHQLTVDRVDPVESVVVL
SGT(I/V/D)AQFEAAFSVKLERFEHRSIGQYRGRSGPIVLPDDIGDAVAVLGLDSRPQ
ARPHFRFRPPFKPARGAAAVTFTPIQLASLYDFPAGDGAGQCIHIELGGGYRAADIQ
QYFRGLGITTPKLV DNVNVTGRNAPTGE(N/S/K/G)GPDGEVALDIEIAGAIAPA
AVYFAP(N/D)(S/T)(D/A/T/N)AGFIQAVNAAVTDKTNQPSVISISW(G/S)GPEAIWQAQ
SAQAFNRVLQAAAAQGITVCAASGD(S/N)GS(G/T/A)(D/N/G)GL(Q/D)DGADHV(D/S/
H)FPASSPYVLGCGGTQLDALPGQIRSEVTWNDEASGGGAGGGGVSALFDLPAWQ
QGLKVARADGTTTPLAKRGVPDVAGDASPQTGYEVSVAAGTPAVMGGTS AVAPLWA
ALIARINAANGASAGWINPVLYKHPGALRDITKGSNGTYAAASGWD ACTGLGSPNG
AQLATILARKPSS (SEQ ID NO: 95);

5 Homólogo 4

MANHPLNGSERECLKDAQPIGKADPNERLEVTMLVRRRSHDAFEKHISALAAQGAS
AKHIDHDEFTKHFADSADLAAVHAFQKHGLSVVESHEARRAVVLSGT(V/D)AQF
DAAFVSLQYEHGGTYRGRGTGPIHLPDELNGVVDVAVMGLDNRPQARPSFRTRAQ
GNVRWTARAAGASTFTPVQLASLYDFPQGGQNCIGIHELGGGYRPADLKTYFASL
NMKAPSVTAVSVDHGRNHPTGDP(N/S/K/G)GPDGEVMLDIEVAGAVAPGAKIVVYF
AP(N/D)(T/S)(D/A/T/N)AGFIDAIGTAIHDTKNKPSVISISW(G/S)GPESAWTQQAMNAF
DQAFQSAALGVTICAASGD(N/S)GS(G/T/A)(D/N/G)GV(G/Q/D)DGADHV(D/S/H)FP
ASSPYALGCGGTSLQASNGIASSETVWNDGANGGATGGGVSSFFALPAWQEGLRVT
RAGGAHSPLAMRGVPDVAGNADPVTGYEVRVDGHDMVIGGTS AVAPLWAGLIARI
NAIKGAPVGYINPHLYKDPLALVDITKGNNDFFHATAGWDACTGLGRPDGKVKVD
AVS (SEQ ID NO: 75);

Homólogo 5

MNHDHSPTGGELSNWVRVPGSERAAVQGSRKVGPADPNEQMSVTVVRRPAADTA
 VTSMIEKVGAQPLSERRHLTREEFASTHGANPADLSKVEKFAHEHNLQVKEVNAAA
 GTMVLSGT(V/D)TSFSKAFGVELSTYEHDPFTYRGRIGHVHIPDYLDTIQSVLGLDN
 RPQASPRFRVLKEEGVTTAHAGRTSYTPLEVAALYNFPSIHCKDQCIGILELGGGYR
 PADLQTYFNGLGIPQPNITDVSVGGAANRPTGDP(N/S/K/G)GPDGEVVLDIEVAAAVT
 PGAKIAVYFAD(N/D)(S/T)(D/A/T/N)DGFLNAITTAIHDTRNKPSVISISW(G/S)KAEIG
 WTPQAINAMNQAFRDAALGVTICCASGD(D/S/N)GS(T/A)(D//N/G)RV(Q/D)DGRYH
 V(D/S/H)FPASSPYVLACGGTRLESSGSTITQEVVWNEGALGGGATGGGVSDVDFDRPN
 WQANANVPTSANPERRIGRGVPDWAGNADPATGYQILVDGTRAVIGGTSAVAPLFA
 GLIAIINQKLGHSVGFINPILYNLSAQHNVFHDITSGNNDMSGQNGPYEAQPGWDACT
 GLGSPDGTKLMNAISEAHRLVSVG (SEQ ID NO: 76);

Homólogo 6

MAPEERRTLPGSAMPRPAGAQVLGQIPDDERVEVTVVLQPRAPLPEPGPTPMSRAEL
 ADLRSPPEGALEAIARYVAGQGLEVIAADAPRRRIVLAGSAARIAALFGISFVRLQLE
 GRRYRTEGEISLPAELAPLVAVLGLDTRPFARSHRRPAVAPNAPTTAPTVARAYD
 FPTAYDGRGTTIGFIELGGGFQESDLVRYCEGLGLSTPQVSVVGVVDGARNAPTGDPN
 GPDAEVMLDLEVATGVANGADLVLYMAANTDAAFYSAIATALRDATHAPVAISISW
 GAPEESYPATTIAAFESVLEEAVHVGVTVLVAAGDQGSTDGVDDGRAHVDPYAAPSP
 YVLACGGTRLDLDGTTIVAETVWNDLPNGGATGGGISALFPVPSWQAGIAMPPSANP
 GAGPGRGVPDVAGNADPDTGYRIVVDGVATVVGTSAVAPLWAGLVARCHQAGA
 5 RGGFWNPLLYAARGSSAFHEITVGSNGAYDAGPIWNACCGLGSPNGTAILQTLRA

(SEQ ID NO: 77);

Homólogo 6 mutante:

MAPEERRTLPGSAMPRPAGAQVLGQIPDDERVEVTVVLQPRAPLPEPGPTPMSRAEL
 ADLRSPPEGALEAIARYVAGQGLEVIAADAPRRRIVLAGSAARIAALFGISFVRLQLE
 GRRYRTEGEISLPAELAPLVAVLGLDTRPFARSHRRPAVAPNAPTTAPTVARAYD
 FPTAYDGRGTTIGFIELGGGFQESDLVRYCEGLGLSTPQVSVVGVVDGARNAPTGDPN
 GPDAEVMLDLEVATGVANGADLVLYMAANTDAAFYSAIATALRDATHAPVAISISW
 SAPEESYPATTIAAFESVLEEAVHVGVTVLVAAGDQGSTGGVDDGRAHVHYPYAAPSP
 YVLACGGTRLDLDGTTIVAETVWNDLPNGGATGGGISALFPVPSWQAGIAMPPSANP
 GAGPGRGVPDVAGNADPDTGYRIVVDGVATVVGTSAVAPLWAGLVARCHQAGA
 RGGFWNPLLYAARGSSAFHEITVGSNGAYDAGPIWNACCGLGSPNGTAILQTLRA

(SEQ ID NO: 78);

Homólogo 13

MARHLHAGSEPKVITESKCIGACDPAERIHVTVMMLRREGEQALDALVDKLASGDPA
 AKPVSREDFAKRFGARADDIQHTEAFKRHQLTVERVDPVQSVVELAGT(I/V/D)AQF
 ENAFGVKLEKYEHHAIQSFRARTGAIALPDELHDAVTAVLGLDTRPQAHPHFRFRPP
 FQPARGAGTSYTPLQLASIYNFPEGDAGQCIALVELGGGYRAADIRQYFEQLGVK
 PPKLVDVSVNGGRNAPTDDP(N/S/K/G)GPDGEVALDIEVAGAIAPGATIAVYFAG(N/
 D)(S/T)(D/A/T/N)AGFIQSVNQAIHDSTNRPSVVSISW(G/S)GPEASWTQQSITAFNNVL
 KTAASLGVTVCAASGD(S/N)GS(S/T/A)(D/N/G)GL(Q/D)DGSNHV(D/S/H)FPASSPYV
 LACGGTTLDAQAGQIRREVWVWDEAASGGAGGGGVSAVFPAPSYQKGLSAKATG
 GGSTPLSQRGVPDVAGDASPTTGYIISIAGTTAVLGGTSAVAPLWAALIARINANGKS
 PVGWANPKLYAQPGAFHDITQGNNGAFAASEGWDACTGLGSPDGAKVAAALQGAS
 GGSQQGRATGA (SEQ ID NO: 82);

Homólogo 14

MTKHPLPGSERVLAPGSKVVAQCDPSETIEVVVVLRRKNEQQFAQMMKTIEAGAAG
 ARPLTREELEQRFALPEDIAKLKAFAAQHGLSVVREDASARTVVLSSGR(I/V/D)EQF
 QQAFDVQLQHYEHQSMGRFRGRTGAISSVPDELHGVVTAFLGLDDRPQARPHFRIRP
 PFQPARAQSASSFTPLQLASLYRFPQGDGSGQCIGIVELGGGYRTADLDSYFSSLGVG
 SPKVVAVGVDQSGNQPTGDP(N/S/K/G)GPDGEVTLDEIAGALAPAATIAVYFTT(N/D
)(S/T)(D/A/T/N)AGFIDAVSQAVHRTNQPSVISISW(G/S)APESMWTAAQSMKALNDVL
 QSAAAIGVTVCAASGD(S/N)GS(S/T/A)(D/N/G)GV(G/Q/D)DGRDHV(D/S/H)FPASSPY
 VLACGGTSLQSGRVAHEVVWVNDGSSNGGATGGGVSGAFPVPAWQEGLSTSAAQG
 GQRALTGRGVPDVAGDASPLTGVDVIVDGNNTVIGGTSVAVAPLWAALIARINGAKG
 APVGFVNPKLYKASACNDITQGNNGSYAATTGWDACTGLGSPDGKVAAL (SEQ
 ID NO: 83);

5 Homólogo 15

MSPIASRRSALPLSERPAPENARALAAVEPDRTMTVSVLVRRKKPLVLADLEGKCLT
 HREFERRYGASEKDFATIAKFAAGHGLAVDHHASSLARRTVVLRGT(A/V/D)RQMQQ
 AFGVTLHDYEDSETQQRYSFTGAITVPAAHARIIESVLGLDARPIAKPHFRVRKRSA
 AATGAVSFNPPQVASLYSFPTGVDGSGETIGILELGGGYETSDIQYFSGLGIQPPTVV
 AVSVDGAVNAPGNP(N/S/K/G)GADGEVALDIQVAGSIAPGAKLAVYFAP(N/D)(T/S)(
 E/D/A/T/N)QGFVDAITTAHVDTANKPSVLSISW(G/S)GPESSWPQAAAQSLNNACESA
 AALGVTITVASGD(N/S)GS(T/A)(D/N/G)GV(Q/D)DGQNHV(D/S/H)FPASSPYVLACGG
 TYLAAVNNGVPPQESVWDDLASGGGATGGGVSAFLPLPAWQTGANVPGGSMRGVP
 DVAGDASPESGYNVLDGQPQVVGTSVAVAPLWAALIALVNQQKGEAAGFVNAAL
 YQNPSAFHDITQGSNGAYAAAPGWDPCTGLGSPMGTAIAKILA (SEQ ID NO: 84);

Homólogo 16

MSAFDQLVPLPGSEKTVPDAAPSQTLDPNEVLTVTIRIRKRTLASLVSTTAPVTEVV
 SRSEYASRFGADPAIVKQVEAFASAYDLSLVEQSLARRSVLLRGT(V/D)AQMEQAFG
 VSLANYQLADGTVFRGRGTGVVNVPSSELVEHIEGVFGLDNRPQARAHFQVYKPEKGT
 KVAPRAGGISYTPPQLARLYNFPTGVTGKGQCIHIELGGGFRTADIKTYFGGLGLKPP
 TVVAVSVDGGHNAPSTA(D/S/K/G)SADGEVMLDIDVAGGVAPGAKIVVYFAP(N/D)(
 T/S)(D/A/T/N)QGFLDAITAMHDTKNKPSVISISW(G/S)AAESNWTPQALTSFNQAFQ
 AAAALGITVCAAAGD(T/S/N)GS(D/T/A)(D/N/G)SV(G/Q/D)DGKAHV(D/S/H)FPASSPF
 VLACGGTKLTATDNVIASEVVWHESKTSATGGGVSDVFDLPDYQKSHVPPSVNDK
 TRIGRGPVDVAAVADPVTGYAVRVDGSNLVFGGTSAVAPLMAGLIALINQQRGKAV
 GFHPLIYANPSAFRDITQGNNTTTTGNKGYAATTGWDACTGLGVADGKKLASVLT
 ATPVA (SEQ ID NO: 85);

Homólogo 17

MAATPRFASQPRVTLPGSQKHPLTTDTEVPPPAPVKAAATKLSATPFTVTVIVKRKNP
 LNLKQVLKPAGRLTHAAFAKAHGSPDGVKLVKAFAKEFGLTVAPAPGQRRALYL
 TGT(A/V/D)AAMQTAFGVTFATKIMEGTKYRVREGDICLPKELIGHVDAVLGLDNRP
 QAKPHFRHHKPAATSVSYPVQVQGLYGFPSGAKATGQTIGLIELGGGFRAADITAY
 FKTLGQTAPKVTAVLVDKAKNTPPTS(S/K/G)SADGEVMLDIEVAAAVAPGANIAVY
 FAP(N/D)(T/S)(D/A/T/N)QGFIDAISQAVHDTVNKPSVISISW(G/S)GPESTWTAQSLAA
 LDAACQSAALGITITVAAGD(D/S/N)GS(T/A)(D/N/G)GV(K/Q/D)GTVNHV(D/S/H)FP
 ASSPHVLGCGGTKLLGSGTTITSEVVWNETANEGATGGGVSNVPLPTWQAKSNV
 PKPTVAAGGRGVPDVSIGNADPSTGYTVRVDGSTFFIGGTSAVAPLWAGLIALCNAQ
 NKTTAGFINPALYAAAAAKSFRDITSGNNGGFKAGPGWDACTGLGSPIGTAIAKTLA
 5 PATKSTSKTAVKNAPEIRFRPHKKAPTCTAAKTPALRRLK (SEQ ID NO: 86);

Homólogo 19

MPTSSRFASQSRVPLPGSERKPFVAPAGAPKAAKTPKVSTAVKTVPATGRIRVSLIVPP
 KQPLDTKRLGKLDARLSRAQFAARHGADPASVRLVKAFAKEFGLTVEPITQPGRCTV
 QLSGT(C/V/D)AAMRKAFAISLVEHTTEQGKFRLEGEISLPAELEGHVLAVLGLDNR
 PQAKPHFRIAKPRATNVSYTPVQVAQMYGFPAGATATGQTIGIHELGGGYRAADLTA
 YFKTLGLPAPTVAVPIDGGKNTPGNA(N/S/K/G)GADGEVMLDIEVCAAVAQGAKIA
 VYFTT(N/D)(T/S)(D/A/T/N)QGFIDAITTAVHDSTNKPSVISISW(G/S)GPESWTEQSM
 TALDAACQAAAAGVTITVAAGD(N/S)GS(S/T/S)(D/N/G)GA(S/Q/D)GDNV(D/S/H)FP
 ASSPHVLACGGTKLVGSGSTITSEVVWDETSNDEGATGGGVSTVFALPTWQKNANV
 PSPPTSAGGRGVPDVSIGDADPSTGYTIRVDSETTVIGGTSAVAPLWAGLIALANAQN
 KVAAGFVNPALYAAGAKKAFRDITQGNNGSFSAGPGWDACTGLGSPVGNLVIQAV
 APKSTTTKAKKGGTK (SEQ ID NO: 87); y

Homólogo 26

MHSYLKQQSHMQSYLEQENHMRSYLEMRKKPYFDDLANIRPGGLTPAQVCQAYQF
 AKVQPVRPVKLGIVSLAGQYLSSDMSKAFTGYGLPTPVVSTAGSQVLGDLWSNVE(

N/S/K/G)MMDIEIAGAAWAYATGTAATLLMQFEP(N/D)(N/T/S)(E/D/A/T/N)TGIPNAIN
 ALVAAGCEVISISW(G/S)APANLQTMEAITARKEACKQAAVQNVHVFAASGD(E/S/N)
 SL(N/T/A)(D/N/G)(G/Q/D)TNSRTP(D/S/H)DPCCDPNVWGVGGTRLVLQADGSIAQES
 AWGDGNAADKGGGGGFDSSREPLPDYQVGVVHSEHRGSPDSSANADPGTGYYAIVAN
 GQWLIGGGTSASAPLTAGYVAAILSTLPGPISQSVLQRKLYTAHKTAFRDILLGSNGA
 PARPGWEEATGLGSINGPGLAAALQS (SEQ ID NO: 88).

5 Los polipéptidos descritos en la presente memoria son polipéptidos homólogos a la Kumamolisinina y versiones
 modificadas de los mismos que se ha identificado que tienen una actividad similar, mejorada o complementaria
 comparada con Kumamolisinina-As para hidrolizar componentes ricos en prolina (P) y glutamina (Q) del gluten
 conocidos como 'gliadinas', que se cree que son responsables de la mayor parte de la respuesta inmune en la mayoría
 de los pacientes con esprúe celíaco. Numerosos otros homólogos de Kumamolisinina ensayados por los inventores
 poseían poca o nada de dicha actividad hidrolizante de gliadina. Así, los polipéptidos descritos en la presente memoria
 pueden usarse para tratar el esprúe celíaco. Las secuencias de aminoácidos descritas en la presente memoria son
 10 para la versión preprocesada de los polipéptidos, que pueden hidrolizar sus sustratos en una forma procesada. Así,
 se abarca en la presente memoria el uso de las versiones procesadas de los polipéptidos. Como entenderán los
 expertos en la técnica, el procesamiento exacto de los polipéptidos puede ser diferente de un tipo de célula a otro o
 de un conjunto de condiciones a otro. En una realización, las formas procesadas de los homólogos están desprovistas
 de los residuos mostrados en la Tabla 1 siguiente, que es una comparación de los residuos de Kumamolisinina y los
 15 homólogos descritos en la presente memoria que están presentes en la forma preprocesada, pero no en la forma
 procesada.

Tabla 1

	<u>Pre-Proteína</u>
Kumamolisinina	1-189
Hom 1	1-148
Hom 2	1-182
Hom 4	1-174
Hom 5	1-187
Hom 6	1-157
Hom 9	1-173
Hom 10	1-135
Hom 12	1-171
Hom 13	1-172
Hom 14	1-173
Hom 15	1-169
Hom 16	1-173
Hom 17	1-178
Hom 19	1-181

	<u>Pre-Proteína</u>
Hom 26	1-42

En una realización, el uno o más polipéptidos se seleccionan del grupo que consiste en los siguientes, o versiones procesadas de los mismos

Homólogo 1 (NCBI YP_005536585)

MAPSDVEIVDPV APEERITVTVLLRRRSSIPDQLIEGPD TLSRAELADRHGADPADVE
 AVR VAMSGAGLTVVGTDLPSRRVTVAGTAEALMRTFGAELQIVRDASGFQHRARS
 GELRIPAALDGVIAVLGLDNR PQAEARFRASQPEAARSFRPDALGRVYRFPANTDGT
 GQTIAIVELGGGFRQSELDTYFGGLGIPAPQVLA VGVDGGQNLPSGDAGSADGEVLL
 DIEVAGALAPGARQVVYFAPNTDRGFVDAVTTAVHADPTPA AVSISWGAPEDKWTA
 QARRAFDAALADAAAALGVTVTAAAGDRGSADGEGGGGLHTDFPASSPHLLACGGT
 KLAVADGGTVASET VWNGGERGGATGGGVSVAFGLPAYQRNAGVDKRRKTGKPG
 RGVPDVA AVADPATGYEVLVDGEQLVFGGTS AVAPLWAALVARLTQALGRPLGLL
 NTALYDGAQPGRTQPGFRDVTEGDNDISGKHGPPYPARAGWDACTGLGVPDGEALL
 AALRKPGKE (SEQ ID NO: 74);

5

Homólogo 2 (NCBI ZP_04943175)

MQRGTKEGLN MARHLQADREPRIVPE SKCLGQC DPAERIHVTIMLRRQEEGQLDAL
 VHQLATGDARAKPVSRDAFAQRFSANPDDIRKTE DFAHRHQLTVD RVDPVESV VVL
 SGTIAQFEAAFSVKLERFEHRSIGQYRGRSGPIVLPDDIGDAV TAVLGLDSRPQARPHF
 RFRPPFKPARGAA AVTFTPIQLASLYDFPAGDGAGQCIAIHELGGGYRAADIQYFRG
 LGITTPPKLV DVNVGTGRNAPTGE PNPDGEVALDIEIAGAIAPA AAKIAVYFAPNSDA
 GFIQAVNA AVTDKTNQPSVISISWGGPEAIWQAQSAQAFNRVLQAAAAQGITVCAAS
 GDSGSGDGLQDGADHVDFPASSPYVLGCGGTQLDALPGQGIRSEVTWNDEASGGG
 AGGGGVSA LFDLPAWQQGLKVARADGTTTPLAKRGVPDVAGDASPQTGYEVSVAG
 TPAVMGGTSAVAPLWAAL IARINAANGASAGWINPVLYKHPGALRDITKGSNGTYA
 AASGWDACTGLGSPNGAQLATILARKPSS (SEQ ID NO: 97);

Homólogo 4 (NCBI ZP_10028298)

MANHPLNGSERECLKDAQPIGKADPNRLEVTMLVRRRSHDAFEKHISALAAQGAS
 AKHIDHDEFTKHF GADSADLAAVHAF AQKHGLSVVESHEARRAVVLSGTVAQFDA
 AFGVSLQQYEHDGGTYRGR TGPIHLPDELNGVVDAVMGLDNR PQARPSFRTRAQGN
 VRW TARAAGASTFTPVQLASLYDFPQGGQNCIGIHELGGGYRPADLKTYFASLNM
 KAPSVTAVSVDHGRNHPTGDPNGPDGEVMLDIEVAGAVAPGAKIVVYFAPNTDAGF
 IDAIGTAIHDTKNKPSVISISWGGPESAWTQQAMNAFDQAFQSAAALGVTICAASGD
 NGS GDGVGDGADHVDFPASSPYALGCGGTS LQASNGIAS ETVWNDGANGGATGG
 GVSSFFALPAWQEGLRVTRAGGAHSPLAMRGVPDVAGNADPVTGYEVRVDGHDM
 VIGGTS AVAPLWAGLIARINA IKGAPVGYINPHLYKDPLALVDITKGNNDDFHATAG
 WDACTGLGRPDGKKVKDAVS (SEQ ID NO: 98);

10

Homólogo 5 (NCBI ZP_09078202)

AGRTSYTPLEVAALYNFPSIHCKDQCIGILELGGGYRPADLQTYFNGLGIPQPNITDVS
VGGAANRPTGDPNGPDGEVVL DIEVAAAVTPGAKIAVYFADNSDDGFLNAITTAIHD
TRNKPSVISISWGKAEIGWTPQAINAMNQAFRDAALGVTICCASGDDGSDRVDQDG
RYHVDFPASSPYVLACGGTRLESSGSTITQEVVWNEGALGGGATGGGVSDVFDPRN
WQANANVPTSANPERRIGRGVDPDWAGNADPATGYQILVDGTRAVIGGTSAVAPLFA
GLIAIINQKLGHSVGFNPILYNLSAQHNVFHDITSGNNDMSGQNGPYEAQPGWDACT
GLGSPDGTKLMNAISEAHRLVSVG (SEQ ID NO: 99);

Homólogo 6 (NCBI YP_003109679)

MAPEERRTLPGSAMPRPAGAQLGQIPDDERVEVTVVVLQPRAPLPEPGPTPMSRAEL
ADLRSPPEGALAEIARYVAGQGLEVIAADAPRRRIVLAGSAARIAALFGISFVRLQLE
GRRYRTEGEISLPAELAPLVAVLGLDTRPFARSHRRPAVAPNAPTTAPTVARAYD
FPTAYDGRGTTIGFIELGGGFQESDLVRYCEGLGLSTPQVSVVGVGDGARNAPTGDPN
GPDAEVMLDLEVATGVANGADLVLYMAANTDAAFYSAIATALRDATHAPVAISISW
GAPEESYPATTIAAFESVLEEAVHVGVTVLVAAGDQGSTDGVDDGRAHVDYPAASP
YVLACGGTRLDLGTTIVAETVWNDLPNGGATGGGISA LFPVPSWQAGIAMPPSANP
GAGPGRGVDPVAGNADPDTGYRIVVDGVATVVGGTSAVAPLWAGLVARCHQAGA
RGGFWNPLLYAARGSSAFHEITVGSNGAYDAGPIWNACCGLGSPNGTAILQTLRA

5 (SEQ ID NO: 77);

Homólogo no.6 mutante:

MAPEERRTLPGSAMPRPAGAQLGQIPDDERVEVTVVVLQPRAPLPEPGPTPMSRAEL
ADLRSPPEGALAEIARYVAGQGLEVIAADAPRRRIVLAGSAARIAALFGISFVRLQLE
GRRYRTEGEISLPAELAPLVAVLGLDTRPFARSHRRPAVAPNAPTTAPTVARAYD
FPTAYDGRGTTIGFIELGGGFQESDLVRYCEGLGLSTPQVSVVGVGDGARNAPTGDPN
GPDAEVMLDLEVATGVANGADLVLYMAANTDAAFYSAIATALRDATHAPVAISISW
SAPEESYPATTIAAFESVLEEAVHVGVTVLVAAGDQGSTDGGVDDGRAHVHYPASP
YVLACGGTRLDLGTTIVAETVWNDLPNGGATGGGISA LFPVPSWQAGIAMPPSANP
GAGPGRGVDPVAGNADPDTGYRIVVDGVATVVGGTSAVAPLWAGLVARCHQAGA
RGGFWNPLLYAARGSSAFHEITVGSNGAYDAGPIWNACCGLGSPNGTAILQTLRA

(SEQ ID NO: 78);

10 **Homólogo 9 (NCBI YP_005042475)**

MTKQPVS GSSDKIHPDDAKCIGDCDPSEQIEVIVMLRRKDEAGFRQMMSRIDAGEAP
GQAVSREEFDRRFTASDEDIDKVKAFAKQYGLSVERAETETRSVVLKGTIEQFQKAF
DVKLERFQHHNIGEYRGRTPVNVPEMHDVAVLGLD SKPQARPHFRFRPPFKP
LRGAAPASFSPVDLAKLYDFPDGDGAGQCIHIELGGGYRSDLSAYFSKLGVKAPT
VVPVGVDDGKNAPTGNPNPDGEVTL DIEIAGAIAPGARIAVYFAPNSDAGFVDAVN
RALHDAANKPSVISISWGGPESNWS PQSMSAFNDVLQSAALGVTVCAASGDGSSA
DGVGDGADHVDFPASSPYVLGCGGTSLAASGAGIAKEVVWNDGDQGGAGGGGVS
GTFALPVWQKGLSVTRNGKHALAKRGVDPVAGDASPQTGYEVLIDGEDTVVGGTS
AVAPLWAALIARINAIDASPAGFVNPKLYKAKTAFRDITEGNGSFSAAAGWDACTG
MGSPDGGKIAAALKPAKPSQSAGQQ (SEQ ID NO: 102);

Homólogo 10 (NCBI YP_711059)

MGRLQGSYRPSLGTVPVGPVDDQPIDVTVLRPTAADDFRADPDDVAAVRAFAGRA
GLDVAEVDEPARTVRLRGPAAAARTAFDTPALALYDSGGRAIRGREGDLGLPDELDD
RVVAVLGLDERPAARPRFQPAASARQGLTALQVARAYDFPAATGEGQTIAIHELGGG
FGQADLDTYFGGLDLPTPAVSAVGVQGAANVPGGDPDGADGEVLLDIEVAGAVAP
GAAQVVYFAPNTDAGFLAAINAAAAATPRPAAISISWGGPESSWTAQAMRAYDQAF
AAARAAGITVLAAGDAGADDA TDRLVADFPAGSPNVIACGGTKLTLDAAGARASE
VWNEAADSATGGGYSATFTRPAWQPAAVGRYRGLPDISGNADPQTGYRVVVDGQ
PTVVGGTSAVAPLLAGLVARLAQLTGAPVADLAAVAYANPAAFTDITAGDNQGYPA
RSGWDPASGLGSPVGTKLLTAVGGTPPPPTTPPPTTPPPTTPPPTTPPPTTPPPTQTVDA
DRALWSAVATWAGGTHGTANARAANKAVRAWAQAKSLA (SEQ ID NO: 103);

Homólogo 12 (NCBI YP_003658449)

MTQPRYTPLPGSEREAPLLAARSNATAARASRAQTASATVVLRRRSELPEALVLDQQ
FISSDELAARYGADPVDIEKVRSLERFKVSVVEVDAASRRVKVEGAVADIERAFNI
ALHSASGTDPHSGRGFEYRYRTGVLSVPAELGGIVTAVLGLDNRRQAETRLRVVPA
AALGSSYTPVQLGEIYNFPQDATGAGQRIAIHELGGGYTPAGLRRYFASLGVVPPKVA
AVSVDGAQNAPGDPDGADGEVQLDVEVAGALAPGAHVLYFAPNTDQGFLLDAVSQ
AAHATPPPTAISISWGASEDSWTASARDALNQALRDAAAALGVTVTAAAGDSGSSDG
VPDRRAHVDFPASSPYVLATGGTSLRADPATGVVQSETVWNDSQGSTGGGVSDVFP
RPAWQAHVDVPHAGRGVDPVSAVADPATGYQVLVDNQPAVIGGTSAPVPLWAAL
VARLAESLGRPLGLLQPLVYPRTPGSTAYPGFRDITIGNNGAYKAGKGWDAATGLG
VPDGTELLAHLRGLNGSE (SEQ ID NO: 104);

5

Homólogo 13 (NCBI YP_004348568)

MARHLHAGSEPKVITESK CIGACDPAERIHVTVMMLRREGEQALDALVDKLAGDPA
AKPVSREDFAKRFGARADDIQHTEAFKRHQLTVERVDPVQSVVELAGTIAQFENAF
GVKLEKYEHHAIGSFRARTGAIALPDELHDAVTA VLGLDTRPQAHPHFRFRPPFQPA
RSGAGTSYTPLQLASIYNFPEGDGAGQCIALVELGGGYRAADIRQYFEQLGVKPPKL
VDVSVNGGRNAPTDDPNPGEVALDIEVAGAIAPGATIAVYFAGNSDAGFIQSVNQ
AIHDSTNRPSVVSISWGGPEASWTQQSITAFNNVLKTAASLGVTVCAASGDSGSSDG
LQDGSNHVDFPASSPYVLACGGTTLDAQAGQGIRREVWVWNEAASGGAGGGGVSA
VFPAPSYQKGLSAKATGGGSTPLSQRGVPDVAGDASPTTGYIISIAGTTAVLGGTSAV
APLWAALIARINANGKSPVWGANPKLYAQPGAFHDITQGNNGAFAASEGWDACTG
LGSPDGAKVAAAALQGASGGSSQGRATGA (SEQ ID NO: 105);

Homólogo 14 (NCBI YP_001861188)

HMTKHPLPGSERVLAPGSKVVAQCDPSETIEVVVLRKNEQQFAQMMKTIEAGAA
GARPLTREELEQRFGALPEDIAKLFKAFAAQHGLSVVREDASARTVVLSGRIEQFQQA
FDVQLQHYEHQSMGRFRGRTGAISVPDELHGVTAVLGLDDRPQARPHFRIRPPFP
ARAQSASSFTPLQLASLYRFPQGDGSGQCIGIVELGGGYRTADLDSYFSSLGVGSPKV
VAVGVDQSGNQPTGDPNGPDGEVTLDEIAGALAPAATIAVYFTTNSDAGFIDAVSQ
AVHDRTNQPSVISISWGAPESMWTAAQSMKALNDVLQSAAAIGVTVCAASGDSGSSD
GVGDGRDHVDFPASSPYVLACGGTSLQSGGRTVAHEVVWNDGSNGGATGGGVSG
AFPVPAWQEGLSTSAAQGGQRALTGRGVPDVAGDASPLTGYDVIVDGNNTVIGGTS
AVAPLWAALIARINGAKGAPVGFVNPKLYKASACNDITQGNNGSYAATTGWDACT
GLGSPDGKVAAL (SEQ ID NO: 106);

Homólogo 15 (NCBI YP_002754884)

MSPIASRRSALPLSERPAPENARALAAVEPDRTMTVSVLVRKPLVLADLEGKLT
HREFERRYGASEKDFATIAKFAAGHGLAVDHHASSLARRTVVLRGTARQMQAQFG
VTLHDYEDSETQQRYSFTGAVTVAHAHRIIESVLGLDARPIAKPHFRVRKRSAAAT
GAVSFNPPQVASLYSFPTGVDGSGETIGILELGGGYETSDIQYFSGLGIQPPTVAVS
VDGAVNAPGNPAGDEVALDIQVAGSIAPGAKLAVYFAPNTEQGFVDAITTAVHD
TANKPSVLSISWGGPESSWPQAAAQSLNNACESAAALGVTITVASGDNGSTDGVQD
GQNHVDFPASSPYVLACGGTYLAAVNNGVPQESVWDDLASGGGATGGGVSAFPL
PAWQTGANVPGGSMRGVDPVAGDASPESGYNVLDGQPQVVGTSAVAPLWAALI
ALVNQKQGEAAGFVNAALYQNPSAFHDITQGSNGAYAAAPGWDPTGLGSPMGTA
IAKILA (SEQ ID NO: 107);

5 Homólogo 16 (NCBI YP_003387700)

MSAFDQLVPLPGSEKTPDAAPSQTLDPNEVLTVTIRIRKRTLASLVSTTAPVTEVV
SRSEYASRFGADPAIVKQVEAFASAYDLSLVEQSLARRSVLLRGTVAQMEQAFGVSL
ANYQLADGTVFRGRTGVVNVPSSELVEHIEGVFGLDNRPQARAHFQVYKPEKGTKVA
PRAGGISYTPPQLARLYNFPTGVTGKGCIAIHELGGGFRTADIKTYFGGLGLKPPTVV
AVSVDGGHNAPSTADSADGEVMLDIDVAGGVAPGAKIVVYFAPNTDQGFLDAITTA
MHDTKNKPSVISISWGAAESNWTPQALTSFNQAFQAAAALGITVCAAAGDTGSDDS
VGDGAHVDFPASSPFVLACGGTKLTATDNVIASEVVWHESKTSATGGGVSDVFDL
PDYQQKSHVPPSVNDKTRIGRGPVDAVADPVTGYAVRVDGSNLVFGGTSAVAPL
MAGLIALINQQRGKAVGFIHPLIYANPSAFRDITQGNNTTTTGNKGYAATTGWDACT
GLGVADGKKLASVLTATPVA (SEQ ID NO: 108);

Homólogo 17 (NCBI YP_004216463)

MAATPRFASQPRVTLPGSQKHPLTTDTEVPPPAPVKAAATKLSATPFTVTVIVKRKNP
 LNLKQVLKPAGRLTHAAFAKAHGSPDGVKLVKAFKAFGLTVAPAPGQRRALYL
 TGTAAMQTAFGVTFATKIMEGTKYRVREGDICLPKELIGHVDAVLGLDNRPQAKP
 HFRHHKPAATSVSYPVQVQGLYGFPSGAKATGQTIGLIELGGGFRAADITAYFKTL
 GQTAPKVTAVLVDKAKNTPPTSSSADGEVMLDIEVAAA VAPGANIAVYFAPNTDQG
 FIDAISQAVHDTVNKPSVISISWGGPESTWTAQSLAALDAACQSAAAALGITITVAAGD
 DGSTDGKVTNVHVDFFPASSPHVLGCGGTKLLGSGTTITSEVVWNELTANEGATGG
 GVSNVFPLPTWQAKSNVPKPTVAAGGRGVPDVSIGNADPSTGYTVRVDGSTFPIGGT
 SAVAPLWAGLIALCNAQNKTTAGFINPALYAAAAAKSFRDITSGNNGGFKAGPGWD
 ACTGLGSPIGTAIAKTLAPATKSTSKTAVKNAPEIRFRPHKKAPTAKTPALRRLK
 (SEQ ID NO: 109);

5 Homólogo 19 (NCBI YP_005056054)

MPTSSRFASQSRVPLPGSERKPFVPAGAPKAAKTPKVSTAVKTVPATGRIRVSLIVPP
 KQPLDTRKRLGKLDARLSRAQFAARHGADPASVRLVKAFKAFGLTVEPITQGRCTV
 QLSGTCAAMRKAFAISLVEHTTEQKFRLEGEISLPAELEGHVLA VLGLDNRPQAK
 PHFRIAKPRATNVSYTPVQVAQMYGFPAGATATGQTIGIHELGGGYRAADLTAYFKT
 LGLPAPTVTAVPIDGGKNTPGNANGADGEVMLDIEVCAAVAQGAKIAVYFTNTDQ
 GFIDAITTA VHDSTNKPSVISISWGGPESSWTEQSMTALDAACQAAA AVGVITVAA
 GDNGSSDGASGDNVDFFPASSPHVLACGGTKLVGSGSTITSEVVWDETSNDEGATGG
 GVSTVFALPTWQKNANVPSPTTSAGGRGVPDVS GDADPSTGYTIRVDSETTVIGGTS
 AVAPLWAGLIALANAQNKVAAGFVN PALYAAGAKKAFR DITQGNNGSFSAGPGWD
 ACTGLGSPVGNLVIQAVAPKSTTTKKAKKGKTK (SEQ ID NO: 110); y

Homólogo 26 (NCBI YP_004030750)

MHSYLKQQSHMQSYLEQENHMRSYLEMRKKPYFDDL ANIRPGGLTPAQVCQAYQF
 AKVQPVRPVKLGIVSLAGQYLSSDMSKAFTGYGLPTPVVSTAGSQVLGDLWSNVEN
 MMDIEIAGA AWAYATGTAATLLMQFEPNETGIPNAINALVAAGCEVISISWGAPAN
 LQTMEAITARKEACKQAAVQNVHVFAASGDESLNDGTNSRTPDDPCCDPNVWGVG
 GTRLVLQADGSIAQESAWGDGNAADKGGGGGFSREPLPDYQVGVVHSEHRGSPD
 SSANADPGTYAIVANGQWLIGGGTSASAPLTAGYVAAILSTLPGPISQSVLQRKLYT
 AHKTAFRDILLG SNGAPARPGWEEATGLGSINGPGLAAALQS (SEQ ID NO: 111).

10 En una realización, el uno o más polipéptidos comprenden uno o más polipéptidos que comprenden o consisten en la secuencia de aminoácidos de un polipéptido seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 74, 75, 77, 78, 82, 88, 98, 105, 111, o versiones procesadas de la misma. En una realización adicional, el uno o más polipéptidos comprenden un polipéptido que comprende o consiste en la secuencia de aminoácidos:

Homólogo 4 mutante

15 MANHPLNGSERECLKDAQPIGKADPNERLEVTMLVRRRSHDAFEKHISALAAQGAS
 AKHIDHDEFTHKFGADSADLA AVHAFQKHGLSVVESHEARRAVVLSGTVAQFDA
 AFGVSLQQYEH DGGTYRGRTGPIHLPDELNGVVDVAVMGLDNRPQARPSFRTRAQGN
 VRWTAARAAGASTFTPVQLASLYDFPQGDGQNCIGIIEELGGGYRPADLKTYFASLNM
 KAPSVTA VSDHGRNHPTGDPNGPDGEVMLDIEVAGAVAPGAKIVFAPNTDAGF
 20 IDAIGTAIHDTKNKPSVISISWSPESA W TQQAMNAFDQAFQSAALGVTICAASGDN
 GSGGGVGDGADHVHFPASSPYALGCGGTS LQASGNGIAS ETVWNDGANGGATGGG
 VSSFFALPAWQEGLRVTRAGGAHSPLAMRGVPDVAGNADPVTGYEVRVDGHDMVI

GGTSAVAPLWAGLIARINAIKGAPVGYINPHLYKDPLALVDITKGNDDFHATAGW
 DACTGLGRPDGKKVKAVALS (SEQ ID NO: 89), o una versión procesada de la misma.

5 Los métodos pueden comprender la administración del uno o más polipéptidos junto con cualquier otro agente activo adecuado para tratar el esprúe celíaco. En varias realizaciones no limitativas, los métodos comprenden además administrar al sujeto una cantidad de uno o más polipéptidos adicionales que comprenden una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en:

(A) una secuencia de aminoácidos al menos 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, o 100 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:35, en donde

(i) el polipéptido degrada un péptido PQPQLP (SEQ ID NO:34) a pH 4; y

10 (ii) el residuo 278 es Ser, el residuo 78 es Glu, y el residuo 82 es Asp

(B) una secuencia de aminoácidos al menos 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, o 100 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:1, en donde

(i) el polipéptido degrada un péptido PQPQLP (SEQ ID NO:34) a pH 4; y

(ii) el residuo 467 es Ser, el residuo 267 es Glu, y el residuo 271 es Asp.

15 El uno o más polipéptidos adicionales se han descrito para uso para tratar el esprúe celíaco (véase WO2013/023151). Los polipéptidos adicionales son bien la versión procesada de Kumamolisinina-As (SEQ ID NO:67) o la versión preprocesada de Kumamolisinina-As (SEQ ID NO:33), o versiones modificadas de las mismas, que se conocen como miembros de la familia de la sedolisina de peptidasas de serina-carboxilo, y utiliza la triada 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 se desconoce el sustrato nativo para la Kumamolisinina-As, se ha mostrado previamente que degrada el colágeno en condiciones ácidas. Además, se ha mostrado que esta enzima es termoestable, con una temperatura ideal a 60 °C, pero que todavía muestra una actividad significativa a 37 °C.

20 Los polipéptidos adicionales pueden comprender uno o más cambios en los aminoácidos respecto a la SEQ ID NO: 67 (Kumamolisinina-As de tipo salvaje procesada) en uno o más residuos seleccionados del grupo que consiste en los residuos 73, 102, 103, 104, 130, 165, 168, 169, 172, y 179 (numeración basada en la secuencia de aminoácidos de la Kumamolisinina-As de tipo salvaje procesada). En realizaciones no limitativas, el uno o más cambios respecto a la secuencia de aminoácidos de la Kumamolisinina-As de tipo salvaje procesada (SEQ ID NO:67) pueden seleccionarse del grupo que consiste en:

No. de Residuo de Tipo Salvaje	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

30 En varias realizaciones adicionales no limitativas, el uno o más cambios respecto a la secuencia de aminoácidos de

la Kumamolisinina-As de tipo salvaje procesada pueden incluir al menos N102D. En otra realización, el uno o más cambios respecto a la secuencia de aminoácidos de la Kumamolisinina-As de tipo salvaje pueden incluir al menos N102D y D169N o D169G. En otra realización, el uno o más cambios respecto a la secuencia de aminoácidos de la Kumamolisinina-As de tipo salvaje pueden incluir al menos N102D, D169G, y D179H. En otra realización, el uno o más cambios respecto a la secuencia de aminoácidos de la Kumamolisinina-As de tipo salvaje pueden incluir al menos S73K, D104T, N102D, G130S, D169G, y D179H.

Los polipéptidos adicionales pueden comprender uno o más cambios en los aminoácidos respecto a SEQ ID NO: 33 (Kumamolisinina-As de tipo salvaje preprocesada) en uno o más residuos seleccionados del grupo que consiste en los residuos 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 salvaje preprocesada). En realizaciones no limitativas, el uno o más cambios respecto a la secuencia de aminoácidos de la Kumamolisinina-As de tipo salvaje pueden seleccionarse del grupo que consiste en:

No. de Residuo de Tipo Salvaje	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 varias realizaciones adicionales no limitativas, el uno o más cambios respecto a la secuencia de aminoácidos de la Kumamolisinina-As de tipo salvaje pueden incluir al menos N291D. En otra realización, el uno o más cambios respecto a la secuencia de aminoácidos de la Kumamolisinina-As de tipo salvaje pueden incluir al menos N291D y 358N o 358G. En otra realización, el uno o más cambios respecto a la secuencia de aminoácidos de la Kumamolisinina-As de tipo salvaje pueden incluir al menos N291D, 358G, y 368H. En otra realización, el uno o más cambios respecto a la secuencia de aminoácidos de la Kumamolisinina-As de tipo salvaje pueden incluir al menos V119D, S262K, D293T, N291D, G319S, D358G, y D368H.

Tal y como se usa en la presente memoria, "al menos 75 % idéntico" significa que el polipéptido se diferencia en su secuencia de aminoácidos de longitud completa un 25 % o menos (incluyendo sustituciones, deleciones, adiciones o inserciones de aminoácidos) del polipéptido definido por SEQ ID NO:1 o 35.

En varias realizaciones adicionales, el uno o más polipéptidos adicionales comprenden o consisten en una secuencia de aminoácidos al menos 75 % idéntica a una cualquiera de SEQ ID NO:2-33 o 36-67, o, alternativamente, 2-32 o 36-66. Los polipéptidos representados por estas SEQ ID NO son ejemplos específicos de polipéptidos con actividad proteasa mejorada a pH 4 frente al oligopéptido PQPQLP (SEQ ID NO: 34) (un sustrato representativo de gliadina) comparada con Kumamolisinina-As de tipo salvaje. En varias realizaciones preferidas, el uno o más polipéptidos adicionales comprenden o consisten en una secuencia de aminoácidos al menos 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 según una cualquiera de SEQ ID NO:36-66. En una realización adicional, el uno o más polipéptidos comprenden o consisten en una secuencia de aminoácidos según una cualquiera de SEQ ID NO: 2-33 o 36-67 o, alternativamente, 2-32 o 36-66.

En una realización, el uno o más polipéptidos adicionales comprenden o consisten en un polipéptido que comprende la secuencia de aminoácidos mostrada a continuación (KumaMax™):

MSDMEKPWKEGEEARAVLQGHARAQAPQAVDKGPVAGDERMAVTVLRRQRAG
 ELAAHVERQAAIAPHAREHLKREAFASHGASLDDFAELRRFADAHGLALDRANVA
 5 AGTAVLSGPDDAINRAFGVELRHFDPDGSYRSYLGEVTVPASIAPIEMIEAVLGLDTR
 PVARPHFRMQRRRAEGGFARSQAAAPTAYTPLDVAQAYQFPEGLDGGQCCIIEILG
 GGYDEASLAQYFASLGVPAPQVSVSVDGASNQPTGDPKGPGEVELDIEVAGALA
 PGAKFAVYFAPDTTAGFLDAITTAIHDPDLKPSVVSISWSGPEDSWTSAAIAAMNRAF
 10 LDAAALGVTVLAAGDSGSTGGEQDGLYHVHFFAASPYVLACGGTRLVASGGRIAQ
 ETVWWDGPDGGATGGGVSRIFPLPAWQEHANVPPSANPGASSGRGVPDLAGNADPA
 TGYEVVIDGEATVIGGTSAVAPLFAALVARINQKLGKAVGYLNPTLYQLPADVFHDI
 TEGNNDIANRAQIQAGPGWDPCTGLGSPIGVRLQLALLPSASQPQP (SEQ ID NO: 90), o una versión procesada de
 la misma.

En una realización, el método comprende administrar el Homólogo 4 o el Homólogo 4 mutante de longitud completa (SEQ ID NOs: 75, 89, y/o 98), o versiones procesadas del mismo, junto con el uno o más de los polipéptidos adicionales descritos en la presente memoria, incluyendo, pero no limitado a, KumaMa™x (SEQ ID NO: 90), o una versión procesada del mismo. Como se muestra en los ejemplos que siguen, el Homólogo 4 (SEQ ID NO: 98) tiene una actividad incrementada frente al péptido γ -gliadina (secuencia de aminoácidos IQPQQPAQL (SEQ ID NO: 92)) comparada con los polipéptidos Kumamolisinina. Así, la administración de una combinación del Homólogo 4 (SEQ ID NO: 98) o una versión procesada del mismo y uno o más polipéptidos Kumamolisinina (tal como KumaMax™ (SEQ ID NO: 90), o una versión procesada del mismo) puede proporcionar una terapia mejorada para la digestión del gluten. En una realización adicional, el polipéptido Homólogo 4 comprende o consiste en el Hom 4 mutante de longitud completa (SEQ ID NO: 89) o una versión procesada del mismo, que se muestra en los ejemplos siguientes que proporciona una actividad significativamente mejorada frente a los productos de degradación del gluten en el estómago que se han ligado específicamente a la enfermedad celíaca: el péptido 33mer (LQLQFPQPQLPYPQPQLPYPQPQLPYPQPQPF (SEQ ID NO: 72)) y el péptido 26mer (FLQPQQPFPQPQPYPQPQPQPF (SEQ ID NO: 73)).

En otra realización, el método comprende administrar el Homólogo 1 (SEQ ID NO: 74), Homólogo 6 (SEQ ID NO: 77), y/o el Homólogo 6 mutante (SEQ ID NO: 78), o versiones procesadas de los mismos, junto con el uno o más de los polipéptidos adicionales descritos en la presente memoria, incluyendo, pero no limitado a, KumaMax™ (SEQ ID NO: 90), o una versión procesada del mismo. Como se demuestra en los ejemplos que siguen, el Homólogo 1 (SEQ ID NO: 74) es óptimamente activo a pH 5, y el Homólogo 6 mutante demuestra una actividad óptima a un nivel de pH por debajo del de los otros homólogos y los polipéptidos relacionados con Kumamolisinina adicionales. Como resultado, el Homólogo 1 (SEQ ID NO: 74), Homólogo 6 (SEQ ID NO: 77), y/o el Homólogo 6 mutante (SEQ ID NO: 78), o versiones procesadas de los mismos pueden usarse solos en entornos de pH apropiados, o usarse en combinación con el uno o más polipéptidos adicionales para expandir el perfil de pH del uno o más polipéptidos adicionales, para, por ejemplo, mimetizar el pH del estómago más exactamente.

En una realización adicional, el método comprende administrar el Homólogo 26 (SEQ ID NO: 88 o 111) o una versión procesada del mismo, junto con el uno o más polipéptidos adicionales, incluyendo, pero no limitado a, KumaMax™ (SEQ ID NO: 90), o una versión procesada del mismo. Como se muestra en los ejemplos que siguen, el Homólogo 26 (SEQ ID NO: 111) tiene una actividad muy fuerte para degradar el péptido gliadina 33mer, y puede usarse así para tratar la enfermedad de esprúe celíaco, bien solo o en combinación con el uno o más polipéptidos adicionales, incluyendo, pero no limitado a, KumaMax™ (SEQ ID NO: 90).

El esprúe celíaco (también conocido como enfermedad celíaca o intolerancia al gluten) es una enfermedad altamente prevalente en la que las proteínas de la dieta encontradas en productos de trigo, cebada y centeno conocidas como 'glútenes' provocan una respuesta inmune en el intestino delgado de individuos genéticamente predispuestos. La inflamación resultante puede dar lugar a la degradación de las vellosidades del intestino delgado, impidiendo la absorción de nutrientes. Los síntomas pueden aparecer en la niñez temprana o posteriormente en la vida, y su gravedad varía ampliamente, desde diarrea, fatiga, pérdida de peso, dolor abdominal, hinchazón, gas excesivo, indigestión, estreñimiento, distensión abdominal, náusea/vómito, anemia, hematoma fácil, depresión, ansiedad, retraso en el crecimiento en niños, pérdida de pelo, dermatitis, periodos menstruales perdidos, úlceras en la boca, calambres musculares, dolor articular, hemorragias nasales, convulsiones, hormigueo o entumecimiento en las manos o pies, pubertad retrasada, defectos en el esmalte de los dientes, y síntomas neurológicos tales como ataxia o parestesia. Actualmente, no hay terapias efectivas para esta enfermedad vitalicia, excepto la eliminación total de glútenes de la dieta. Aunque el esprúe celíaco permanece en gran medida infradiagnosticado, se estima que su prevalencia en los EE.UU. y Europa es del 0.5-1.0 % de la población.

Tal y como se usa en la presente memoria, "tratar el esprúe celíaco" significa conseguir uno o más de los siguientes: (a) reducir la gravedad del esprúe celíaco; (b) limitar o prevenir el desarrollo de los síntomas característicos del esprúe celíaco; (c) inhibir el empeoramiento de los síntomas característicos del esprúe celíaco; (d) limitar o prevenir la recurrencia del esprúe celíaco en pacientes que han tenido previamente el trastorno; (e) limitar o prevenir la recurrencia de los síntomas en pacientes que previamente eran sintomáticos para el esprúe celíaco; y (f) limitar el desarrollo del

esprúe celíaco en un sujeto con riesgo de desarrollar el esprúe celíaco, o que todavía no muestra los efectos clínicos del esprúe celíaco.

El sujeto que se va a tratar según los métodos de la descripción puede ser cualquier sujeto que padece esprúe celíaco, incluyendo sujetos humanos. El sujeto puede ser uno que ya padece los síntomas o uno que es asintomático.

- 5 En una realización, el sujeto puede tener un serotipo HLA-DQ2; en otra realización, el sujeto puede tener un serotipo HLA-DQA. Los polipéptidos con actividad incrementada frente a γ -gliadina (Homólogos 1, 4, 5, y 9 (SEQ ID NO: 74, 75, 76, 79, 89, 98, 99, y 102)) pueden ser particularmente útiles para tratar a sujetos con un serotipo HLA-DQ8. Los polipéptidos con actividad incrementada frente a α 2-gliadina y α 9-gliadina y/o los productos de degradación 33-mer y 26-mer del gluten descritos en la presente memoria (Homólogos 4 mutantes (SEQ ID NO: 89) y Homólogos 13 y 26 (SEQ ID NO: 82, 88, 105, y 111)) pueden ser particularmente útiles para tratar a sujetos con un serotipo HLA-DQ2.

- 10 Tal y como se usa en la presente memoria, una "cantidad efectiva" se refiere a una cantidad del polipéptido que es efectiva para tratar el esprúe celíaco. Los polipéptidos se formulan típicamente como una composición farmacéutica, tales como las descritas anteriormente, y pueden administrarse a través de cualquier ruta adecuada, incluyendo la ruta oral, parental, por pulverización para inhalación, o tópica en formulaciones de dosificación unitaria que contienen transportadores, adyuvantes y vehículos convencionales farmacéuticamente aceptables. En una realización preferida, las composiciones y formulaciones farmacéuticas se administran oralmente, tal como por comprimidos, píldoras, comprimidos para chupar, elixires, suspensiones, emulsiones, disoluciones o jarabes.

- 15 Los regímenes de dosificación pueden ajustarse para proporcionar la respuesta óptima deseada (p. ej., una respuesta terapéutica o profiláctica). Un intervalo de dosificación adecuado puede ser, por ejemplo, 0.1 ug/kg-100 mg/kg de peso corporal; alternativamente, puede ser 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 administrarse en un único bolo, o pueden administrarse más de una vez (p. ej., 2, 3, 4, 5, o más veces) según determine el médico responsable.

En otro aspecto, la presente invención proporciona polipéptidos aislados seleccionados del grupo que consiste en los siguientes polipéptidos, o versiones procesadas de los mismos.

25 **Homólogo 2**

MQRGTKKEGLNMARHLQADREPRIVPEKCLGQCDAERIHVTIMLRRQEEGQLDAL
 VHQLATGDARAKPVSRAFAQRFSAHPDDIRKTEFAHRHQLTVDRVDPVESVVVL
 SGT(I/V/D)AQFEAAFSVKLERFEHRSIGQYRGRSGPIVLPDDIGDAVAVLGLDSRPQ
 ARPHFRFRPPFKPARGAAAVTFTPIQLASLYDFPAGDGAGQCIAHELGGGYRAADIQ
 QYFRGLGITTPPKLVVDVNVGTGRNAPTGEP(N/S/K/G)GPDGEVALDIEIAGAIAPAAKI
 .
 AVYFAP(N/D)(S/T)(D/A/T/N)AGFIQAVNAAVTDKTNQPSVISISW(G/S)GPEAIWQAQ
 SAQAFNRVLQAAAAQGIVCAASGD(S/N)GS(G/T/A)(D/N/G)GL(Q/D)DGADHV(D/S/
 H)FPASSPYVLGCGGTQLDALPGQGIRSEVTWNDEASGGGAGGGGVSAFLDPAWQ
 QGLKVARADGTTTPLAKRGVPDVAGDASPQTGYEVSVAGTPAVMGGTSAVAPLWA
 ALIARINAANGASAGWINPVLVKHPGALRDITKGSNGTYAAASGWDACTGLGSPNG
 AQLATILARKPSS (SEQ ID NO: 95),

- 30 en donde uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez o los once de los siguientes son ciertos: (i) el residuo de AA 116 es V o D; (ii) el residuo de AA 255 es S, K, o G; (iii) el residuo de AA 284 es D; (iv) el residuo de AA 285 es T; (v) el residuo de AA 286 es A, T, o N; (vi) el residuo de AA 312 es S; (vii) el residuo de AA 347 es N; (viii) el residuo de AA 350 es T o A; (ix) el residuo de AA 351 es N o G; (x) el residuo de AA 354 es D; y (xi) el residuo de AA 361 es S o H;

Homólogo 4

MANHPLNGSERECLKDAQPIGKADPNERLEVMTLVRRRSHDAFEKHISALAAQGAS
 AKHIDHDEFTKHFAGADSADLAAVHAFQAQKHGLSVVESHEARRAVVLSGT(V/D)AQF
 DAAFGVSLQQYEHDDGGTYRGRTPHILPDELNGVVDAVMGLDNRPQARPSFRTRAQ
 GNVRWRTARAAGASTFTPVQLASLYDFPQGDGQNCIGIHELGGGYRPADLKTYFASL
 NMKAPSVTAVSVDHGRNHPTGDP(N/S/K/G)GPDGEVMLDIEVAGAVAPGAKIVVYF
 AP(N/D)(T/S)(D/A/T/N)AGFIDAIGTAIHDTKNKPSVISISW(G/S)GPESAWTQQAMNAF
 DQAFQSAALGVITCAASGD(N/S)GS(G/T/A)(D/N/G)GV(G/Q/D)DGADHV(D/S/H)FP
 ASSPYALGCGGTSLQASNGIASSETVWNDGANGGATGGGVSSFFALPAWQEGLRVT
 RAGGAHSPLAMRGVPDVAGNADPVTGYEVRVDGHDMMVIGGTSAVAPLWAGLIARI
 NAIKAPVGYINPHLYKDPLALVDITKGNNDDFHATAGWDACTGLGRPDGKKVKD
 AVS (SEQ ID NO: 75);

5 en donde uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez o los once de los siguientes son ciertos: (i) el residuo de AA 106 es D; (ii) el residuo de AA 246 es S, K, o G; (iii) el residuo de AA 275 es D; (iv) el residuo de AA 276 es S; (v) el residuo de AA 277 es A, T, o N; (vi) el residuo de AA 303 es S; (vii) el residuo de AA 338 es S; (viii) el residuo de AA 341 es T o A; (ix) el residuo de AA 342 es N o G; (x) el residuo de AA 345 es Q o D; y (xi) el residuo de AA 352 es S o H;

Homólogo 5

MNHDHSPTGGELSNWVRVPGSERAAVQGSRKVGPADPNEQMSVTVVRRPAADTA
 VTSMEIKVGAQPLSERRHLTREEFASTHGANPADLSKVEKFAHEHNLQVKEVNAAA
 GTMVLSGT(V/D)TSFSKAFGVELSTYEHDPFTYRGRIGHVHIPDYLDATIQSVLGLDN
 RPQASPRFRVLKEEGGVTTAHAGRTSYTPLEVAALYNFPSIHCKDQCIGILELGGGYR
 PADLQTYFNGLGIPQPNITDVSVGGAAANRPTGDP(N/S/K/G)GPDGEVVLVIEVAAAVT
 PGAKIAVVFAD(N/D)(S/T)(D/A/T/N)DGFLNAITTAIHDTRNKPSVISISW(G/S)KAEIG
 WTPQAINAMNQAFRDAAALGVITCCASGD(D/S/N)GS(T/A)(D//N/G)RV(Q/D)DGRYH
 V(D/S/H)FPASSPYVLACGGTRLESSGSTITQEVVWNEGALGGGATGGGVSDVDFRPN
 WQANANVPTSANPERRIGRGPDPWAGNADPATGYQILVDGTRAVIGGTSAVAPLFA
 GLIAIJNQKLGHSVGFNPILYNLSAQHNVFHDITSGNNDMSGQNGPYEAQPGWDACT
 10 GLGSPDGTKLMNAISEAHRLVSVG (SEQ ID NO: 76);

15 en donde uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez o los once de los siguientes son ciertos: (i) el residuo de AA 120 es D; (ii) el residuo de AA 259 es S, K, o G; (iii) el residuo de AA 288 es D; (iv) el residuo de AA 289 es T; (v) el residuo de AA 290 es A, T, o N; (vi) el residuo de AA 316 es S; (vii) el residuo de AA 351 es S o N; (viii) el residuo de AA 354 es A; (ix) el residuo de AA 355 es N o G; (x) el residuo de AA 358 es D; y (xi) el residuo de AA 365 es S o H;

Homólogo no.6 mutante:

MAPEERRTLPGSAMPRPAGAQVLGQIPDDERVEVTVVLQPRAPLPEPGPTPMSRAEL
 ADLRSPPEGALAEIARYVAGQGLEVIAADAPRRRIVLAGSAARIAALFGISFVRLQLE
 GRRYRTEYEGEISLPAELAPLVVAVLGLDTRPFARSHRRPAVAPNAPTTAPTVARAYD
 FPTAYDGRGTTIGFIELGGGFQESDLVRYCEGLGLSTPQVSVVGVGDGARNAPTGDPN
 GPDAEVMLDLEVATGVANGADLVLYMAANTDAAFYSIAIATALRDATHAPVAISISW
 SAPEESYPATTIAAFESVLEEAVHVGVTVLVAAGDQGSTGGVDDGRAHVHYPAASP
 YVLACGGTRLDLDTTIVAETVWNDLPNGGATGGGISALFPVPSWQAGIAMPPSANP
 GAGPGRGVDPVAGNADPDTGYRIVVDGVATVVGTSAVAPLWAGLVARCHQAGA
 RGGFWNPLLYAARGSSAFHEITVGSNGAYDAGPIWNACCGLGSPNGTAILQTLRA

N/D)(T/S)(D/A/T/N)QGFLDAVSQAAHATPPPTAISISW(G/S)ASEDSWTASARDALNQA
 LRDAALGVTVTAAAGD(S/N)GS(S/T/A)(D/N/G)GV(P/Q/D)DRRAHV(D/S/H)FPASSP
 YVLATGGTSLRADPATGVVQSETVWNDSQGSGGGVSDVFPRAWQAHVDVPHAG
 RGVPDVSAVADPATGYQVLVDNQPAVIGGTSAPLWAAALVARLAESLGRPLGLLQ
 PLVYPRTPGSTAYPGFRDITIGNNGAYKAGKGWDAATGLGVPDGTTELLAHLRGLNG
 SE (SEQ ID NO: 81),

5 en donde uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez o los once de los siguientes son ciertos: (i) el residuo de AA 105 es D; (ii) el residuo de AA 244 es S o K; (iii) el residuo de AA 272 es D; (iv) el residuo de AA 273 es S; (v) el residuo de AA 274 es A, T, o N; (vi) el residuo de AA 299 es S; (vii) el residuo de AA 334 es N; (viii) el residuo de AA 337 es T o A; (ix) el residuo de AA 338 es N o G; (x) el residuo de AA 341 es Q o D; y (xi) el residuo de AA 348 es S o H;

Homólogo 13

MARHLHAGSEPKVITESK CIGACDPAERIHVTVMRLRREGEQALDALVDKLAGSDPA
 AKPVSREDFAKRFGARADDIQHTEAFKRHQLTVERVDPVQSVVELAGT(I/V/D)AQF
 ENAFGVKLEKYEHHHAIGSFRARTGAIALPDELHDAVTAVLGLDTRPQAHPHFRFRPP
 FQPARGAGTSTYPLQLASIYNFPEGDGAGQCIALVELGGGYRAADIRQYFEQLGVK
 PPKLVDVSVNGGRNAPTDDP(N/S/K/G)GPDGEVALDIEVAGAIAPGATIAVYFAG(N/
 D)(S/T)(D/A/T/N)AGFIQSVNQAIHDSNRPVSVSISW(G/S)GPEASWTQQSITAFNNVL
 KTAASLGVTVCAASGD(S/N)GS(S/T/A)(D/N/G)GL(Q/D)DGSNHV(D/S/H)FPASSPYV
 LACGGTTLDAQAGQGIRREVWNDEAASGGAGGGVSAVFPAPSYQKGLSAKATG
 GGSTPLSQRGVPDVAGDASPTTGYIISIAGTTAVLGGTSAPLWAAALIARINANGKS
 PVGWANPKLYAQPGAFHDITQGNNGAFAASEGWDACTGLGSPDGAKVAAALQGAS
 GGSQQGRATGA (SEQ ID NO: 82);

10 en donde uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez o los once de los siguientes son ciertos: (i) el residuo de AA 106 es V o D; (ii) el residuo de AA 244 es S, K, o G; (iii) el residuo de AA 273 es D; (iv) el residuo de AA 274 es T; (v) el residuo de AA 275 es A, T, o N; (vi) el residuo de AA 301 es S; (vii) el residuo de AA 336 es N; (viii) el residuo de AA 339 es T o A; (ix) el residuo de AA 340 es N o G; (x) el residuo de AA 343 es D; y (viii) el residuo de AA 350 es S o H;

Homólogo 14

15 MTKHPLPGSERVLAPGSKVVAQC DPSETIEVVVVLRRKNEQQFAQMMKTIEA
 GAAGARPLTREELEQRFGALPEDIAKLKAFAAQHGLSVVREDASARTVVLSGR(I/V/D
)EQFQQAQFDVQLQHYEHQSMGRFRGRGTGAISVPDELHGVVTAVLGLDDRPAQPHF
 RIRPPFQPARAQSSFTPLQLASLYRFPQGDGSGQCIGIVELGGGYRTADLDSYFSSL
 GVGSPKVVAVGVDQSGNQPTGDP(N/S/K/G)GPDGEVTLDEIAGALAPAATIAVYFTT
 (N/D)(S/T)(D/A/T/N)AGFIDAVSQAVHDRTNQPSVISISW(G/S)APESMWT AQSMKALN
 DVLQSAAAIGVTVCAASGD(S/N)GS(S/T/A)(D/N/G)GV(G/Q/D)DGRDHV(D/S/H)FPAS
 SPYVVLACGGTSLQSGRTVAHEVVWNGSNGGATGGGVSGAFPVPAWQEGLSTSA
 AQGGQRALTGRGVPDVAGDASPLTGYDVIVDGNNTVIGGTSAPLWAAALIARING
 AKGAPVGFVNPPLYKASACNDITQGNNGSYAATTGWD ACTGLGSPDGVKVAAAL
 (SEQ ID NO: 83),

20 en donde uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez o los once de los siguientes son ciertos: (i) el residuo de AA 107 es V o D; (ii) el residuo de AA 245 es S, K, o G; (iii) el residuo de AA 274 es D; (iv) el residuo de AA 275 es T; (v) el residuo de AA 276 es A, T, o N; (vi) el residuo de AA 302 es S; (vii) el residuo de AA 337 es N; (viii) el residuo de AA 340 es T o A; (ix) el residuo de AA 341 es N o G; (x) el residuo de AA 344 es Q o D; y (xi) el residuo

de AA 351 es S o H;

Homólogo 15

MSPIASRRSALPLSERPAPENARALAAVEPDRTMTVSVLVRRKKPLVLADLEG
 KKLTHREFERRYGASEKDFATIAKFAAGHGLAVDHHASSLARRTVVL RGT(A/V/D)R
 QMQQAFGVTLHDYEDSETQQRYSFTGAITVPAAHARIIESVLGLDARPIAKPHFRV
 RKRSAAATGAVSFNPPQVASLYSFPTGVDGSGETIGILELGGGYETSDIQQYFSGLGIQ
 PPTVVAVSVDGAVNAPGNP(N/S/K/G)GADGEVALDIQVAGSIAPGAKLAVYFAP(N/D
)(T/S)(E/D/A/T/N)QGFVDAITTA VHDTANKPSVLSISW(G/S)GPSSWPQAAAQSLNNA
 CESAAAALGVTITVASGD(N/S)GS(T/A)(D/N/G)GV(Q/D)DGQNHV(D/S/H)FPASSPYVL
 ACGGTYLAAVNNGVQPESVWDDLASGGGATGGGVSALFPLPAWQTGANVPGGSM
 RGVDPVAGDASPESGYNVLVDGQPQVGGTSAVAPLWAALIALVNQKGEAAGFV
 NAALYQNPSAFHDITQGSNGAYAAAPGWDPC TGLGSPMGTAIAKILA (SEQ ID NO:
 84),

- 5 en donde uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez o los once de los siguientes son ciertos: (i) el residuo de AA 104 es V o D; (ii) el residuo de AA 241 es S, K, o G; (iii) el residuo de AA 270 es D; (iv) el residuo de AA 271 es S; (v) el residuo de AA 272 es D, A, T, o N; (vi) el residuo de AA 398 es S; (vii) el residuo de AA 33 es S; (viii) el residuo de AA 336 es A; (ix) el residuo de AA 337 es N o G; (x) el residuo de AA 340 es D; y (xi) el residuo de AA 347 es S o H;

Homólogo 16

MSAFDQLVPLPGSEKTPDAAPSQTLDPNEVLTVTIRIRRKRTLASLVSTTAPV
 TEVVSRSSEYASRFGADPAIVKQVEAFASAYDLSLVEQSLARRSVLLRGT(V/D)AQME
 QAFGVSLANYQLADGTVFRGRTGVVNVPSSELVEHIEGVFGLDNRQPQARAHFQVYKP
 EKGTKVAPRAGGISYTPPQLARLYNFPTGVTGKGGQCIHIELGGGFRTADIKTYFGGL
 GLKPPTVVAVSVDGGHNAPSTA(D/S/K/G)SADGEVMLDIDVAGGVAPGAKIVVYFA
 P(N/D)(T/S)(D/A/T/N)QGFDAITTA MHDTKNKPSVISISW(G/S)AAESNWTPQALTSFN
 QAFQAAAALGITVCAAAGD(T/S/N)GS(D/T/A)(D/N/G)SV(G/Q/D)DGKAHV(D/S/H)FP
 ASSPFVLACGGTKLTATDNVIASEVVWHESKTSATGGGVSDVFDLPDYQQKSHVPPS
 VNDKTRIGRGPVDAAVADPVTGYAVRVDGSNLVFGGTSAVAPLMAGLIALINQQR
 10 GKAVGFIHPLIYANPSAFRDITQGNNTTTTGNKGYAATTGWDACTGLGVADGKKLA
 SVLTATPVA (SEQ ID NO: 85),

- 15 en donde uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez o los once de los siguientes son ciertos: (i) el residuo de AA 104 es D; (ii) el residuo de AA 245 es S, K, o G; (iii) el residuo de AA 274 es D; (iv) el residuo de AA 275 es S; (v) el residuo de AA 276 es A, T, o N; (vi) el residuo de AA 302 es S; (vii) el residuo de AA 337 es S o N; (viii) el residuo de AA 340 es T o A; (ix) el residuo de AA 341 es N o G; (x) el residuo de AA 344 es Q o D; y (xi) el residuo de AA 351 es S o H;

Homólogo 17

MAATPRFASQPRVTLPGSQKHPLTTDTEVPPPAPVKAAATKLSATPFTVTVIV
 KRKNPLNLKQVLKPAGRLTHAAFAKAHGPSFDGKLVKAFKAFGLTVAPAPGQG
 RRALYLTGT(A/V/D)AAMQTAFGVTFATKIMEGTKYRVREGDICLPKELIGHVDAVL
 GLDNRPQAKPHFRHHKPAATSVSYTPVQVVGQLYGFPSGAKATGQTIGLIELGGGFRA
 ADITAYFKTLGQTAPKVTAVLVDKAKNTPPTS(S/K/G)SADGEVMLDIEVAAAAPG
 ANIAVYFAP(N/D)(T/S)(D/A/T/N)QGFIDAISQAVHDTVNKPSVISISW(G/S)GPESTWT
 AQSLAALDAACQSAALGITITVAAGD(D/S/N)GS(T/A)(D/N/G)GV(K/Q/D)GTVNHV(
 D/S/H)FPASSPHVLGCGGTKLLGSGTITSEVVWNETANEGATGGGVSNVFLPTW
 QAKSNVPKPTVAAGGRGVPDVSGNADPSTGYTVRVDGSTFPIGGTSAVAPLWAGLI
 ALCNAQNKTTAGFINPALYAAAAAKSFRDITSGNNGGFKAGPGWDACTGLGSPIGT
 AIAKTLAPATKSTSKTAVKNAPEIRFRPHKKAPTAKTAAKTPALRRLK (SEQ ID NO:
 86),

- 5 en donde uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez o los once de los siguientes son ciertos: (i) el residuo de AA 118 es V o D; (ii) el residuo de AA 250 es K, o G; (iii) el residuo de AA 279 es D; (iv) el residuo de AA 280 es S; (v) el residuo de AA 281 es A, T, o N; (vi) el residuo de AA 307 es S; (vii) el residuo de AA 342 es S o N; (viii) el residuo de AA 345 es A; (ix) el residuo de AA 346 es N o G; (x) el residuo de AA 349 es Q o D; y (xi) el residuo de AA 356 es S o H;

Homólogo 19

MPTSSRFASQSRVPLPGSERKPFVPAAGAPKAAKTPKVSTAVKTVPATGRIRVS
 LIVPPKQPLDTRKLGKLDARLSRAQFAARHGADPASVRLVKAFKAFGLTVPEITQP
 GRCTVQLSGT(C/V/D)AAMRKAFAISLVEHTTEQKFRLEGEISLPAELEGHVLAVL
 GLDNRPQAKPHFRIAKPRATNVSYPVQVAQMYGFPAGATATGQTIGIHELGGGYRA
 ADLTAYFKTLGLPAPTVAVPIDGGKNTPGNA(N/S/K/G)GADGEVMLDIEVCAAVAQ
 GAKIAVYFTT(N/D)(T/S)(D/A/T/N)QGFIDAITVAHDSSTNKPSVISISW(G//S)GPESW
 TEQSMTALDAACQAAAAGVTTITVAAGD(N/S)GS(S/T/S)(D/N/G)GA(S/Q/D)GDNV(D
 /S/H)FPASSPHVLACGGTKLVGSGSTITSEVVWDETSNDEGATGGGVSTVFALPTWQ
 KNANVPSPTSAGGRGVPDVSGDADPSTGYTIRVDSETTVIGGTSAVAPLWAGLIAL
 ANAQNKVAAGFVNPAALYAAAGAKKAFRDITQGNNGSFSAGPGWDACTGLGSPVGNL
 VIQAVAPKSTTTKAKKGGTK (SEQ ID NO: 87),

- 10 en donde uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez o los once de los siguientes son ciertos: (i) el residuo de AA 121 es V o D; (ii) el residuo de AA 253 es S, K, o G; (iii) el residuo de AA 282 es D; (iv) el residuo de AA 283 es S; (v) el residuo de AA 284 es A, T, o N; (vi) el residuo de AA 310 es S; (vii) el residuo de AA 345 es S; (viii) el residuo de AA 348 es T o A; (ix) el residuo de AA 349 es N o G; (x) el residuo de AA 352 es Q o D; y (xi) el residuo de AA 357 es S o H; y

15 Homólogo 26

MHSYLKQSHMQSYLEQENHMRSYLEMRKKPYFDDLANIRPGGLTPAQVCQAYQF
 AKVQPVPRVKLGIVSLAGQYLSSDMSKAFTGYGLPTPVVSTAGSQVLGDLWSNVE(
 N/S/K/G)MMDIEIAGAAWAYATGTAATLLMQFEP(N/D)(N/T/S)(E/D/A/T/N)TGIPNAIN
 ALVAAGCEVISISW(G/S)APANLQTMEAITARKEACKQAAVQNVHVFAASGD(E/S/N)
 SL(N/T/A)(D/N/G)(G/Q/D)TNSRTP(D/S/H)DPCCDPNVWGVGGTRLVLQADGSIAQES
 AWGDGNAADKGGGGGFSREPLPDYQVGVVHSEHRGSPDSSANADPGTYAIVAN
 GQWLIGGGTSASAPLTAGYVAAILSTLPGPISQSVLQRKLYTAHKTAFRDILLGSNGA
 PARPGWEEATGLGSINGPGLAAALQS (SEQ ID NO: 88).

en donde uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, o los diez de los siguientes son ciertos: (i) el residuo de AA 111 es S, K, o G; (ii) el residuo de AA 139 es D; (iii) el residuo de AA 140 es T o S; (iv) el residuo de AA 141 es D, A, T, o N; (v) el residuo de AA 164 es S; (vi) el residuo de AA 199 es S o N; (vii) el residuo de AA 202 es T o A; (viii) el residuo de AA 203 es N o G; (ix) el residuo de AA 204 es Q o D; y (x) el residuo de AA 211 es S o H.

- 5 Los polipéptidos pueden ser versiones procesadas de los polipéptidos recitados; los polipéptidos reivindicados presentemente incluyen cualquiera de dichas versiones procesadas de los polipéptidos recitados. Las versiones procesadas de los polipéptidos son como se han definido anteriormente.

En una realización, el polipéptido aislado comprende la secuencia de aminoácidos de un polipéptido seleccionado de los Homólogos 4, Homólogo 6 mutante, y Homólogos 13 y 26, o versiones procesadas de los mismos. En otra realización, el polipéptido aislado comprende la secuencia de aminoácidos de Hom 4 mutante:

10 MANHPLNGSERECLKDAQPIGKADPNERLEVMTLVRRRSHDAFEKHISALAAQGAS
 AKHIDHDEFKHFHGADSLA AVHAFQAQKHGLSVVESHEARRAVVESHEARRAVVLSGTVAQFDA
 AFGVSLQQYEHDGGTYRGRTPGPIHLPDELNGVVDVAVMGLDNRPQARPSFRTRAQGN
 15 VRWTARAAGASTFTPVQLASLYDFPQGDGQNCIGIIEELGGGYRPADLKTYFASLNM
 KAPSVTAVSVDHGRNHPTGDPNGPDGEVMLDIEVAGAVAPGAKIVVYFAPNTDAGF
 IDAIGTAIHDTKNKPSVISISWSPESAWTQQAMNAFDQAFQSAALGVTICAASGDN
 GSGGGVGDGADHVHFPASSPYALGCGGTSLQASNGIASSETVWNDGANGGATGGG
 VSSFFALPAWQEGLRVTRAGGAHSPLAMRGVDPDVAGNADPVTGYEVRVDGHDMMVI
 20 GGTSAVAPLWAGLIARINAIKGAPVGYINPHLYKDPLALVDITKGNNDDFHATAGW DACTGLGRPDGKKVKDAVS
 (SEQ ID NO: 89), o una versión procesada del mismo.

Se ha identificado que los polipéptidos descritos en la presente memoria tienen una actividad similar, mejorada, o complementaria comparada con los polipéptidos relacionados con Kumamolisinina para hidrolizar componentes ricos en prolina (P) y glutamina (Q) del gluten conocidos como 'gliadinas', que se cree que son responsables de la mayor parte de la respuesta inmune en la mayoría de los pacientes con esprúe celíaco. Numerosos otros homólogos de Kumamolisinina ensayados por los inventores poseían poca o ninguna de dicha actividad hidrolizante de gliadina. Así, los polipéptidos pueden usarse para tratar el esprúe celíaco. Los polipéptidos de este aspecto de la invención degradan gliadinas a varios pH. Dicha degradación ocurre bajo las condiciones descritas en los ejemplos que siguen.

Tal y como se usa a lo largo de la presente solicitud, el término "polipéptido" se usa en su sentido más amplio para hacer referencia a una secuencia de subunidades de aminoácidos, ya tengan un origen natural o sintético. Los polipéptidos de la invención pueden comprender L-aminoácidos, D-aminoácidos (que son resistentes a proteasas específicas de L-aminoácidos in vivo), o una combinación de D- y L-aminoácidos. Los polipéptidos descritos en la presente memoria pueden sintetizarse químicamente o expresarse recombinantemente. Los polipéptidos pueden estar unidos a otros compuestos para proporcionar una semivida incrementada in vivo, tal como por PEGilación, HESilación, PASilación, o glicosilación. Dicha unión puede ser covalente o no covalente, como entienden los expertos en la técnica.

35 Los polipéptidos pueden estar unidos a cualesquiera otros conectores adecuados, incluyendo, pero no limitado a, cualesquiera conectores que pueden usarse para la purificación o detección (tales como etiquetas FLAG o His).

En un aspecto adicional, la invención proporciona composiciones, que comprenden

- (a) uno o más polipéptidos que comprenden la secuencia de aminoácidos de un polipéptido seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 74-78, 80-88, 95, 97-99, y 102-111, o versiones procesadas de la misma; y

- 40 (b) uno o más polipéptidos adicionales que comprenden una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en:

(A) una secuencia de aminoácidos al menos 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, o 100 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:35, en donde

- (i) el polipéptido degrada un péptido PQPQLP (SEQ ID NO:34) a pH 4; y

- 45 (ii) el residuo 278 es Ser, el residuo 78 es Glu, y el residuo 82 es Asp

(B) una secuencia de aminoácidos al menos 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, o 100 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:1, en donde

- (i) el polipéptido degrada un péptido PQPQLP (SEQ ID NO:34) a pH 4; y

- (ii) el residuo 467 es Ser, el residuo 267 es Glu, y el residuo 271 es Asp.

50 El uno o más polipéptidos adicionales pueden ser cualquiera como se ha descrito anteriormente. Por ejemplo, el uno o más polipéptidos adicionales pueden comprender o consistir en una secuencia de aminoácidos al menos 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, o 100 % idéntica a una cualquiera de SEQ ID NO:2-33 o 36-67, o, alternativamente, 2-32 o 36-66. En otra realización, el uno o más polipéptidos adicionales comprenden o consisten en KumaMax™ (SEQ ID NO: 90), o una versión procesada del mismo.

En una realización, la composición comprende el Homólogo 4 (SEQ ID NO: 75 o 98) o el Homólogo 4 mutante de longitud completa (SEQ ID NO: 89), o versiones procesadas del mismo, junto con el uno o más de los polipéptidos adicionales descritos en la presente memoria, incluyendo, pero no limitado a, KumaMax™ (SEQ ID NO: 90), o una versión procesada del mismo. En otra realización, la composición comprende SEQ ID NO: 74, SEQ ID NO: 77, y/o SEQ ID NO: 78 (Homólogo 1, Homólogo 6, y/o el Homólogo 6 mutante), o versiones procesadas del mismo, junto con el uno o más de los polipéptidos adicionales descritos en la presente memoria, incluyendo, pero no limitado a, KumaMax™ (SEQ ID NO: 90), o una versión procesada del mismo. En una realización adicional, el método comprende administrar SEQ ID NO: 88 y/o 111 (Homólogo 26) o una versión procesada del mismo, junto con el uno o más polipéptidos adicionales, incluyendo, pero no limitado a, KumaMax™ (SEQ ID NO: 90), o una versión procesada del mismo.

En otro aspecto, la presente invención proporciona ácidos nucleicos aislados que codifican el polipéptido de cualquier aspecto o realización de la invención. La secuencia del ácido nucleico aislado puede comprender ARN o ADN. Tal y como se usa en la presente memoria, "ácidos nucleicos aislados" son aquellos que se han retirado de sus secuencias de ácidos nucleicos circundantes normales en el genoma o en secuencias de ADNc. Dichas secuencias de ácidos nucleicos aislados pueden comprender secuencias adicionales útiles para promover la expresión y/o purificación de la proteína codificada, incluyendo, pero no limitado a, secuencias poliA, secuencias Kozak modificadas, y secuencias que codifican etiqueta de epítipo, señales de exportación, y señales secretoras, señales de localización nuclear, y señales de localización en la membrana plasmática. Será evidente para los expertos en la técnica, sobre la base de las enseñanzas de la presente memoria, qué secuencias de ácido nucleico codificarán los polipéptidos de la invención.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona vectores de expresión de ácidos nucleicos que comprenden el ácido nucleico aislado de cualquier realización de la invención unido de forma operativa a una secuencia de control adecuada. "Vector de expresión recombinante" incluye vectores que unen de forma operativa una región codificadora de ácido nucleico o gen a cualesquiera secuencias de control capaces de llevar a cabo la expresión del producto génico. "Secuencias de control" unidas de forma operativa a las secuencias de ácido nucleico de la invención son secuencias de ácido nucleico capaces de llevar a cabo la expresión de las moléculas de ácido nucleico. No es necesario que las secuencias de control sean contiguas a las secuencias de ácido nucleico, siempre que funcionen para dirigir la expresión de las mismas. Así, por ejemplo, pueden estar presentes secuencias intervinientes no traducidas pero transcritas entre una secuencia de promotor y las secuencias de ácido nucleico y la secuencia de promotor todavía puede considerarse "unida de forma operativa" a la secuencia codificadora. Otras de dichas secuencias de control incluyen, pero no están limitadas a, señales de poliadenilación, señales de terminación, y sitios de unión a ribosomas. Dichos vectores de expresión pueden ser de cualquier tipo conocido en la técnica, incluyendo, pero no limitado a, vectores de expresión basados en plásmidos y virales. La secuencia de control usada para dirigir la expresión de las secuencias de ácido nucleico descritas en un sistema de mamíferos puede ser constitutiva (dirigida por cualquiera de una variedad de promotores, incluyendo, pero no limitado a, CMV, SV40, RSV, actina, EF) o inducible (dirigida por cualquiera de un número de promotores inducibles incluyendo, pero no limitado a, tetraciclina, ecidisona, respondedor a esteroides). La construcción de vectores de expresión para uso en la transfección de células procariotas también es muy conocida en la técnica, y así puede conseguirse mediante técnicas estándar. (Véase, por ejemplo, Sambrook, Fritsch, y Maniatis, en: Molecular Cloning, A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1989; Gene Transfer and Expression Protocols, p. 109-128, ed. E.J. Murray, The Humana Press Inc., Clifton, N.J.), y el Catálogo de Ambion 1998 (Ambion, Austin, TX). El vector de expresión debe ser replicable en los organismos huésped bien como un episoma o por integración en el ADN cromosómico del huésped. En una realización preferida, el vector de expresión comprende un plásmido. Sin embargo, se pretende que la invención incluya otros vectores de expresión que sirvan funciones equivalentes, tales como vectores virales.

En otro aspecto, la presente invención proporciona células huésped recombinantes que comprenden los vectores de expresión de ácido nucleico de la invención. Las células huésped pueden ser bien procariotas o eucariotas. Las células pueden transfectarse o transducirse de forma transitoria o estable. Dicha transfección y transducción de los vectores de expresión en células procariotas y eucariotas puede conseguirse mediante cualquier técnica conocida en la técnica, incluyendo, pero no limitado a, transformaciones bacterianas estándar, coprecipitación con fosfato de calcio, electroporación, o transfección mediada por liposomas, DEAE dextrano, policones o viral (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. Nueva York, NY). Un método para producir un polipéptido según la invención es una parte adicional de la invención. El método comprende las etapas de (a) cultivar un huésped según este aspecto de la invención bajo condiciones que den lugar a la expresión del polipéptido, y (b) opcionalmente, recuperar el polipéptido expresado. El polipéptido expresado puede recuperarse del extracto sin células, sedimento celular, o recuperarse del medio de cultivo. Los métodos para purificar polipéptidos expresados recombinantemente son muy conocidos para el experto en la técnica.

En un aspecto adicional más, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas, que comprenden el polipéptido, ácido nucleico, vector de expresión del ácido nucleico, la célula huésped recombinante, o composición de cualquier aspecto o realización de la invención, junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable. Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden usarse, por ejemplo, en los métodos de la invención descritos más adelante. La composición farmacéutica puede comprender además de los polipéptidos, ácidos nucleicos, etc. de la invención (a) un lioprotector; (b) un tensioactivo; (c) un agente de volumen; (d) un agente para ajustar la tonicidad; (e) un estabilizante; (f) un conservante y/o (g) un tampón.

En algunas realizaciones, el tampón en la composición farmacéutica es un tampón Tris, un tampón histidina, un tampón fosfato, un tampón citrato o un tampón acetato. La composición farmacéutica también puede incluir un lioprotector, p. ej., sacarosa, sorbitol o trehalosa. En determinadas realizaciones, la composición farmacéutica incluye un conservante, p. ej., cloruro de benzalconio, benzetonio, clorhexidina, fenol, m-cresol, alcohol bencílico, metilparabeno, propilparabeno, clorobutanol, o-cresol, p-cresol, clorocresol, nitrato fenilmercurio, timerosal, ácido benzoico, y varias mezclas de los mismos. En otras realizaciones, la composición farmacéutica incluye un agente de volumen, como glicina. En otras realizaciones más, la composición farmacéutica incluye un tensioactivo, p. ej., 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 ajustar la tonicidad, p. ej., un compuesto que hace que la formulación sea sustancialmente isotónica o isoosmótica con la sangre humana. Los agentes para ajustar la tonicidad ejemplares incluyen sacarosa, sorbitol, glicina, metionina, manitol, dextrosa, inositol, cloruro de sodio, arginina e hidrocloreto de arginina. En otras realizaciones, la composición farmacéutica incluye adicionalmente un estabilizante, p. ej., una molécula que, cuando se 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 sacarosa, sorbitol, glicina, inositol, cloruro de sodio, metionina, arginina, e hidrocloreto de arginina.

Los polipéptidos, ácidos nucleicos, etc. de la invención pueden ser el único agente activo en la composición farmacéutica, o la composición puede comprender además uno o más agentes activos adicionales adecuados para un uso pretendido.

Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria comprenden generalmente una combinación de un compuesto descrito en la presente memoria y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable. Dichas composiciones carecen sustancialmente de componentes no farmacéuticamente aceptables, es decir, contienen cantidades de componentes no farmacéuticamente aceptables menores de las permitidas por los requerimientos reguladores de los EE.UU. en el momento de presentar esta solicitud. En algunas realizaciones de este aspecto, si el compuesto se disuelve o suspende en agua, la composición opcionalmente comprende además un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable adicional. En otras realizaciones, las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria son composiciones farmacéuticas sólidas (p. ej., comprimidos, cápsulas, etc.).

Estas composiciones pueden prepararse de una manera muy conocida en la técnica farmacéutica, y pueden administrarse por cualquier ruta adecuada. En una realización preferida, las composiciones y formulaciones farmacéuticas se diseñan para administración oral. Pueden ser necesarios o deseables vehículos, bases acuosas, en polvo o aceitosas, espesantes y semejantes farmacéuticos convencionales.

Las composiciones farmacéuticas pueden estar en cualquier forma adecuada, incluyendo, pero no limitado a, comprimidos, píldoras, polvos, comprimidos para chupar, sobres, obleas, elixires, suspensiones, emulsiones, disoluciones, jarabes, aerosoles (como un sólido o en un medio líquido), pomadas que contienen, por ejemplo, hasta un 10 % en peso del compuesto activo, cápsulas de gelatina blandas y duras, disoluciones inyectables estériles, y polvos envasados estériles.

Ejemplos

La enfermedad celíaca es un trastorno autoinmune que aqueja a aproximadamente el 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 proteínas relacionadas en la cebada y centeno (2). El gluten está compuesto por una mezcla heterogénea de las glicoproteínas gliadina y glutenina (3). Después de la ingestión, la α -gliadina se degrada parcialmente por las proteasas gástricas e intestinales a oligopéptidos, que son resistentes a la proteólisis adicional debido a su contenido inusualmente alto de prolina y glutamina (3). Los oligopéptidos inmunogénicos que se producen de la proteólisis incompleta están enriquecidos en el resto PQ (4, 5), que estimula la inflamación y el daño en el intestino de las personas con la enfermedad celíaca. Actualmente, el único tratamiento para esta enfermedad es la eliminación completa del gluten de la dieta, lo que es difícil de lograr debido a la ubicuidad de esta proteína en los productos alimenticios modernos (6).

La terapia enzimática oral (OET), en la que se emplean proteasas administradas oralmente para hidrolizar los péptidos inmunogénicos antes de que sean capaces de desencadenar la inflamación, está explorándose actualmente como un tratamiento para la intolerancia al gluten. Para este propósito, se han considerado varias proteasas diferentes debido a su especificidad para escindir después de residuos bien de prolina o glutamina. Sin embargo, estas enzimas demuestran frecuentemente características que dificultan su uso en OET para la degradación del gluten. La mayor parte de estas peptidasas presentan una actividad catalítica óptima a pH neutro; sin embargo, el pH del estómago humano varía de 2 a 4. Estas enzimas, por lo tanto, son más activas cuando alcanzan el intestino delgado donde el pH es neutro, lo que es demasiado tarde para la prevención efectiva de la enfermedad celíaca, ya que este es el sitio donde se desarrolla la patología derivada del gluten. Adicionalmente, varias de estas enzimas demuestran inestabilidad en el pH bajo del estómago humano, son susceptibles de proteólisis por las proteasas digestivas, o requieren procedimientos de replegamiento extensos durante su purificación, todo lo cual constituye características que dificultan los esfuerzos para el uso clínico.

La proteasa ideal para la aplicación de OET en el tratamiento de la intolerancia al gluten debería combinar los trazos siguientes: actividad óptima a pH bajo, purificación fácil, estabilidad en las condiciones del estómago humano, y alta especificidad para los restos de aminoácidos encontrados en los oligopéptidos inmunogénicos derivados del gluten. Hemos identificado previamente una proteasa que es altamente activa en condiciones ácidas, Kumamolisinasa-As (KumaWT) de la bacteria acidofílica *Alicyclobacillus sendaiensis*, y hemos usado herramientas de modelado computacional para prepararla por ingeniería hacia la especificidad del oligopéptido deseado. Una enzima diseñada computacionalmente ejemplar, designada KumaMax™, presentó un incremento de más 100 veces en la actividad proteolítica y un desplazamiento de 800 veces en la especificidad de sustrato para el resto diana PQ comparado con KumaWT de tipo salvaje. Además, KumaMax™ demuestra resistencia a las proteasas gástricas comunes y se produce con alto rendimiento en *E. coli* sin la necesidad de replegamiento. Las proteínas diseñadas previamente se evaluaron para determinar su actividad catalítica frente a un péptido PQLP (SEQ ID NO: 68); los resultados ejemplares se proporcionan en la Tabla 2

Tabla 2

Mutaciones en la Kumamolisinasa-As de Tipo Salvaje (Preprocesada)	Veces de Cambio en la Actividad de la Hidrólisis de PQ Respecto a Kumamolisinasa-As de Tipo Salvaje
Tipo Salvaje (WT)	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
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,	29.0

Mutaciones en la Kumamolisina-As de Tipo Salvaje (Preprocesada)	Veces de Cambio en la Actividad de la Hidrólisis de PQ Respecto a Kumamolisina-As de Tipo Salvaje
D368H	
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

Tabla 2. Veces de cambio en la actividad hidrolítica en el resto PQ de todos los mutantes purificados y secuenciados, respecto a Kumamolisina-As de tipo salvaje. Estos son los resultados de las veces de cambio para todos los mutantes que se purificaron, secuenciaron y ensayaron frente a Kumamolisina de tipo salvaje en el ensayo de proteína pura. El ensayo tuvo lugar a pH 4, con una concentración final de la enzima de 0.0125mg/mL y concentración del sustrato de 5µM.

En el presente estudio, los inventores ensayaron un gran número de homólogos de Kumamolisina obtenidos de una amplia variedad de organismos para determinar su actividad en la degradación de proteínas gliadina. Comparten la triada catalítica presente en Kumamolisina-As (Ser⁴⁶⁷-Glu²⁶⁷-Asp²⁷¹ en la forma preprocesada de la Kumamolisina-As). Con el fin de evaluar las capacidades relativas de estos homólogos para tomar el gluten como diana, los homólogos purificados se incubaron con proteína con péptidos purificados que representan las regiones inmunogénicas a lo largo de la gliadina, que es la fracción problemática del gluten para los pacientes celíacos.

Los homólogos se evaluaron para determinar su capacidad para degradar un análogo fluorescente de gliadina, un hexapéptido (QPQLPY (SEQ ID NO: 91)) que se conjugó con un fluoróforo y un apantallador, en condiciones gástricas simuladas en el laboratorio (tampón NaOAc pH 4.0 a 37 °C). La velocidad de degradación puede calcularse a partir de la medición de la señal de fluorescencia con el tiempo. La actividad se comparó con la de la Kumamolisina (indicada más adelante como KWT). La Kumamolisina tiene algo de actividad en la degradación de estos sustratos gliadina. Los resultados ejemplares se muestran en la Figura 1. Como puede observarse, solo un subconjunto de los homólogos (1, 2, 4, 8, y 9) ensayados tenía una actividad comparable con o mejor que la Kumamolisina bajo estas condiciones.

En un estudio adicional, se variaron los niveles de pH y los homólogos se ensayaron para determinar su actividad a los diferentes niveles de pH. Los datos se muestran en la Figura 2. La mayor parte de los homólogos ensayados demostraron actividades en el intervalo de pH tanto de Kumamolisina (designada más adelante como "WT") como de KumaMax™ (designada como "Max"). De forma interesante, dos de los homólogos tenían intervalos de pH expandidos comparado con Kumamolisina. El Homólogo 1, fue activo de forma óptima a pH 5, y el Homólogo 6 demostró una actividad óptima a un nivel de pH por debajo del de los demás homólogos y Kumamolisina/KumaMax, lo que explica por qué no se observó actividad para este homólogo en el experimento fluorescente realizado a pH 4. Esto indica que los homólogos 1 y 6 podrían usarse, por ejemplo, para expandir el perfil de pH de los polipéptidos relacionados con la Kumamolisina, para mimetizar más de cerca las condiciones de pH del estómago.

Ensayamos además la capacidad de estos homólogos para degradar diferentes péptidos no marcados con

fluorescencia que se habían ligado con la enfermedad celíaca. Los resultados se proporcionan en la Tabla 3; + y - representan una indicación visual de la capacidad del homólogo para degradar el péptido indicado: - < +/- < ++/- < + < ++ < +++ < +++++. El número es el % del péptido que se degrada por el homólogo después de una incubación de 80 min (de manera que, cuanto menor es el número, más efectivo es el homólogo); (no detectado) significa que el péptido estaba por debajo del límite de detección después de 80 min.

Como puede observarse, Kumamolisisina y KumaMax™ tienen niveles de actividad bastante bajos frente al péptido γ -gliadina, mientras el Homólogo 4 tiene una actividad incrementada frente a este péptido, lo que sugiere que el Homólogo 4, solo o en terapia de combinación con polipéptidos relacionados con Kumamolisisina, puede ser una terapia efectiva para la digestión del gluten.

10 **Tabla 3**

No. de Homólogo	γ -gliadina (IQPQPAQL) (SEQ ID NO: 92)	α 2-gliadina (PQPQLPYSQPQPF) (SEQ ID NO: 93)	α 9-gliadina (QLQPFPQPQ LPY) (SEQ ID NO: 70)	Glia_56-79 (LQLQPFPQPQLPY) (SEQ ID NO: 94)
1	++/-; 29 %	++ (no detectado)	-; 80 %	++; 1.6 %
2	+/-; 65 %	++ (no detectado)	++/-; 37 %;	++; 0.2 %
3	-; 108 %	-; 123 %	-; 116 %	-; 104 %
4	+; 12 %	++ (no detectado)	++/-; 25 %;	++; 0.6 %
5	++/-; 40 %	++ (no detectado)	++/-; 34 %;	++; 0.4 %
6	-; 102 %	-; 87 %	-; 114 %	-; 85 %
7	-; 106 %	-; 109 %	-; 115 %	-; 101 %
8	-; 92 %	++ (no detectado)	-; 105 %	++/-; 34 %
9	++/-; 32 %	++ (no detectado)	+/-; 62 %	+; 9 %
Kumamolisisina (WT)	++/-; 39 %	++ (no detectado)	++; 2 %;	+++; 0.2 %
Máx	+/-; 55 %	+/-; 65 %;	++; 0.9 %	++++

Como estos son homólogos de la Kumamolisisina con un bajo porcentaje de identidad de secuencia, hicimos las mismas mutaciones en los homólogos que las se hicieron en Kumamolisisina con el fin de generar KumaMax. Ensayamos las actividades de estos homólogos en dos péptidos que son productos de degradación del gluten en el estómago y se han ligado específicamente con la enfermedad celíaca: el péptido 33mer (LQLQPFPQPQLPYQPQLPYQPQLPYQPQPF (SEQ ID NO: 72)) y el péptido 26mer (FLQPQQPFPQPQPYPQPQPFPQ (SEQ ID NO: 73)). En particular, el péptido 33mer se ha ligado fuertemente a la enfermedad celíaca. Adicionalmente, las mutaciones KumaMax™ en los homólogos nos inspiraron para hacer estas tres mutaciones en el sitio activo solas en el fondo Kumamolisisina (nótese que KumaMax™ contiene un total de 7 mutaciones de Kumamolisisina, pero solo 3 están en el sitio activo). Este mutante, que solo contiene estas mutaciones en el sitio activo, se denomina el mutante K3 más adelante. Los datos se proporcionan en la Tabla 4 y la Figura 3. Encontramos que varios de estos homólogos demostraron actividad frente a estos dos péptidos muy importantes, y de forma interesante, que en el Homólogo 4 (SEQ ID NO: 75) las mutaciones KumaMax™ (SEQ ID NO: 90) incrementaron la actividad frente a ambos péptidos; de hecho, el Mutante del Homólogo 4 (SEQ ID NO: 89) es la mejor enzima global ensayada en el experimentos mostrado más adelante, que incluye KumaMax™ (SEQ ID NO: 90). Esto también muestra que el mutante K3 podría combinarse también con KumaMax™ (SEQ ID NO: 90) para generar un terapéutico más potente. (NA = Sin Actividad).

Tabla 4

Homólogo	33mer	26mer
KumaMax	0.1 %	26 %
Mutante K3	26 %	5 %
KumaWT	18 %	NA
Hom no. 1	46 %	NA
Hom no. 1 Max	NA	NA
Hom no. 2	31 %	NA
Hom no. 2 Max	29 %	NA
Hom no. 4	38 %	NA
Hom no. 4 Max	10 %	19 %
Hom no. 5	NA	NA
Hom no. 5 Max	NA	NA
Hom no. 9	NA	52 %
Hom no. 9 Max	NA	60 %
Hom no. 10	NA	NA
Hom no. 10 Max	NA	NA

Se hicieron estudios adicionales usando homólogos adicionales de Kumamolisin. Un subconjunto de estos homólogos (homólogos 13 y 26) demostraron una actividad significativa frente al péptido 33mer; véase la **Figura 4**.
 5 En particular, el homólogo 26 en su forma de tipo salvaje, tuvo una actividad muy fuerte comparable con KumaMax™ en la degradación del péptido 33mer.

Observamos entonces el perfil de 33mers digeridos mediante HPLC después de una incubación de 60 minutos; la degradación del 33-mer en más de una localización proporciona una ventaja terapéutica significativa. La Kumamolisin de tipo salvaje degrada el 33-mer solo en una única localización (semejante a WT), mientras KumaMax™ degrada el
 10 33-mer en múltiples localizaciones (semejante a Max). Los datos se muestran en la Tabla 5.

Tabla 5

Homólogo	Patrón de degradación de 33mer (60 min)
H4	Semejante a WT
H12	Semejante a WT
H13	Semejante a Max
H14	Semejante a WT - menor

Homólogo	Patrón de degradación de 33mer (60 min)
H15	Semejante a WT
H16	Semejante a WT
H17	Semejante a WT - menor
H18	No degradado
H19	Semejante a WT - menor
H21	No degradado
H22	No degradado
H23	No degradado
H24	No degradado
H25	No degradado
H26	Semejante a Max
H27	No degradado

Un resumen global de los datos es que varios homólogos, incluyendo el Homólogo 4 (SEQ ID NO:75) y el Homólogo 4 mutante (SEQ ID NO: 89)), 13, y 26, pueden usarse como terapéuticos para tratar la enfermedad celíaca. El Homólogo 26 (SEQ ID NO: 88) es casi tan potente como KumaMax™ (SEQ ID NO: 90) y esto es en ausencia de cualquier modificación por ingeniería, y el Homólogo 4 demostró una actividad incrementada con las mutaciones que se hicieron a KumaMax™. Además, los perfiles de pH de estos homólogos (en particular, el Homólogo 6 (incluyendo el Homólogo 6 mutante) y el Homólogo1) sugieren que estos homólogos, solos o en combinación, pueden expandir el intervalo de pH de la eficacia terapéutica en el estómago humano.

Métodos

10 Expresión y purificación de proteínas

Los genes que codifican cada proteína de interés, portados en el plásmido pET29b, se transformaron en células de *Escherichia coli* BL21 (DE3). Se tomaron colonias individuales, se inocularon en Terrific Broth™ con 50 µg/µL de Kanamicina (TB+Kan), y se incubaron toda la noche a 37 °C. Se añadieron 500 uL del cultivo de toda la noche a 500 mL de medio de autoinducción (5 g de triptona, 2.5 g de extracto de levadura, 465 mL de ddH₂O), y se agitó a 37 °C durante aproximadamente 4 horas, después se añadieron los componentes de la autoinducción (500 uL de MgSO₄, 500 uL de metales traza 1000x, 25 mL de NPS 20x, 10 mL de 5052 20x, 500 uL de 50 mg/mL Kan). Los cultivos se agitaron entonces a 18 °C durante 30 horas antes de sedimentarlos. Los sedimentos se resuspendieron en 10 mL de PBS 1x, después se lisaron por sonicación con 5 mL de tampón de lisis (HEPES 50 mM, NaCl 500 mM, bME 1 mM, 2 mg/mL de lisozima, 0.2 mg/mL de ADNasa, ddH₂O) y se sedimentaron. Las proteínas se purificaron entonces en columnas de afinidad de cobalto TALON de 1mL. Se lavaron KumaMax, KumaWT, y SC Pep tres veces con 20 mL de tampón de lavado (imidazol 10 mM, HEPES 50 mM, NaCl 500 mM, bME 1mM, ddH₂O), y después se eluyeron 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, de manera que después de la lisis los sedimentos se resuspendieron en 10 mL de tampón EP-B2, que solo se diferencia del tampón de lavado en que se diluye en hidrocloreuro 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 desnaturalizado) se filtró con un filtro de 0.8µm en la columna. EP-B2 se lavó una vez con 20 mL del tampón 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 hasta ~500 uL, después se dializaron una vez en 1 L de tampón de diálisis (20 % de glicerol, HEPES 50 mM, NaCl 500 mM, bME 1 mM). La concentración de proteína se calculó espectrofotométricamente con 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.

Ensayo de la enzima purificada

- 5 Las variantes de Kumamolisinasa-As que presentaron la mayor actividad en el sustrato FQ en el cribado de actividad, se secuenciaron, después se purificaron a pequeña escala. Se añadieron 500 μL de cultivos de toda la noche TB+Kan a 50 mL de TB+Kan y se crecieron a 37 °C hasta alcanzar una densidad óptica de 0.5-0.8. Se añadió IPTG a 0.5 mM, y los cultivos se expresaron a 22 °C durante 16-24 horas. Las células se sedimentaron, 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, 2 mg/mL de lisozima, 0.2 mg/mL de ADNasa, ddH₂O). Después de centrifugar, el sobrenadante se decantó en un tubo nuevo. Las columnas con 200 μL de resina de cobalto TALON se pusieron en tubos Eppendorf, y el sobrenadante se vertió sobre las columnas y se agitaron durante 20 minutos antes de sedimentarlos y desechar el flujo pasante. Las proteínas se lavaron tres veces con 500 μL de tampón de lavado, desechando el flujo pasante 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 espectrofotométricamente usando un coeficiente de extinción de 53,985 M⁻¹cm⁻¹.
- 10
- 15 Para el ensayo, los mutantes de Kumamolisinasa-As se incubaron durante 15 minutos en tampón acetato de sodio 100 mM pH 4. Se añadió enzima a sustrato 5 μM de manera que la concentración final de proteína fue 0.0125 mg/mL. La fluorescencia se midió a intervalos de 30 segundos durante 1 hora.

Caracterización cinética

- 20 La proclividad de las variantes enzimáticas para la degradación del gluten se midió por hidrólisis del análogo del hexapéptido α -gliadina apantallado fluorescentemente QXL520-PQPQLP-K(5-FAM)-NH₂ (FQ) (SEQ ID NO: 69) como un sustrato. Cada enzima se incubó a temperatura ambiente durante 15 minutos en tampón acetato de sodio 100 mM pH 4. Después de 15 minutos, se añadieron 50 μL de sustrato fluorescente que variaba en concentración final entre 100, 50, 25, 12.5, 6.25, y 0 μM de péptido, y manteniendo concentraciones de KumaMax™ 0.05 μM , KumaWT 0.5 μM , SC Pep 0.5 μM , y EP-B2 0.5 μM a lo largo de todas las variaciones de concentración de sustrato. La placa se leyó inmediatamente en el espectrofotómetro durante una hora, usando una longitud de onda de 455 nm para la excitación y leyendo a una longitud de onda de 485 nm para la emisión.
- 25

- Las enzimas también se ensayaron para determinar la especificidad para diferentes restos del dipéptido usando una variedad de sustratos cromogénicos que liberan p-nitroanilina (pNA) después de la hidrólisis: [Suc-APQ-pNA], [Suc-AQP-pNA], [Suc-APE-pNA], y [Suc-APR-pNA]. De nuevo, cada enzima se incubó a temperatura ambiente durante 15 minutos en tampón acetato de sodio 100 mM pH 4. Después de 15 minutos, se añadieron 20 μL de sustrato a la incubación de la enzima de manera que las concentraciones finales de sustrato variaron entre 1000, 500, 250, 125, 62.5, 31.25, 15.625, y 0 μM , y todas las enzimas que se ensayaron terminaron en una concentración de 0.5 μM . La placa se leyó inmediatamente en el espectrofotómetro durante una hora, monitorizando la absorción por las reacciones a 385nm.
- 30

- 35 La curva estándar para el péptido fluorescente implicó mezclar el sustrato y el producto conjuntamente a concentraciones variadas en tampón a pH 4. Las concentraciones de sustrato fueron 100, 50, 25, 12.5, 6.25, y 0 μM , y las concentraciones de producto fueron 20, 5, 1.25, 0.3125, 0.078125, 0 μM .

La curva estándar 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 diluido en tampón a pH 4.

40 Estabilidad frente a proteasas

- La estabilidad de las enzimas se determinó en presencia de las proteasas digestivas, pepsina y tripsina. KumaWT, KumaMax™, SC Pep, y EP-B2 se incubaron en un tampón que concordaba con el entorno de pH nativo de cada proteasa digestiva. Se usó tampón acetato de sodio 100 mM pH 3.5 para preincubar las enzimas para los ensayos de digestión con pepsina, y tampón de diálisis pH 7.5 (véase "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.
- 45

- Después de la preincubación en el tampón apropiado, se añadieron 0.1 mg/mL de la proteasa digestiva. Las reacciones se hicieron en triplicado, y se incubaron a 37 °C durante 30 minutos. La adición de SDS y la ebullición durante 5 minutos aseguraron la inactivación de la proteasa digestiva. Un gel SDS-PAGE permitió la cuantificación de la degradación de la enzima, usando ImageJ.
- 50

- La velocidad de la auto-proteólisis de la proteína se determinó a pH 4 y 7.5 en ausencia de pepsina o tripsina. Cada enzima, a una concentración de 0.2 mg/mL, se incubó en acetato de sodio 100 mM pH 4 y tampón de diálisis pH 7.5. A los 20, 40, y 60 minutos, se tomaron puntos de tiempo. Se añadió SDS, y las partes alícuotas se hirvieron durante 5 minutos para asegurar la desnaturalización de las enzimas y la inhibición de auto-proteólisis adicional. De nuevo, un gel SDS-PAGE en conjunción con ImageJ permitió la cuantificación de la auto-proteólisis de las enzimas.
- 55

Ensayo de la degradación de gliadina por LCMS

La actividad enzimática en a9-gliadina de longitud completa se midió usando cromatografía líquida de alta resolución espectrometría de masa. Para cada enzima, se añadieron 7 µL de tampón acetato de sodio 1 M pH 4 a 28 µL de enzima 5 µM, y se incubó paralelamente a tubos separados con 3 µL de gliadina a 37 °C durante 15 minutos. A continuación, se añadieron 27 µL de cada mezcla de enzima, y 27 µL de tampón de diálisis como un control, a cada tubo de gliadina. 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 paró en 95 µL de acetonitrilo al 80 % con ácido fórmico al 1 % y aproximadamente 33 µM de leupeptina. Las muestras se analizaron en el HPLC para comparar la degradación de gliadina por las diferentes proteasas con el tiempo.

10 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: implicatoins 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 analisis 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> University of Washington through its Center for Commercialization Baker, David Siegel, Justin Pultz, Ingrid Swanson

<120> Composiciones y métodos para tratar la enfermedad de esprúe celíaco

<130> 14-1200-PCT

<150> 61/865787
 <151> 14-08-2013
 5 <160> 112
 <170> PatentIn versión 3.5
 <210> 1
 10 <211> 573
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 15 <223> Sintética
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (119)..(119)
 20 <223> X puede ser V o D
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (262)..(262)
 25 <223> X puede ser S, K o G
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (291)..(291)
 30 <223> X puede ser N o D
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (292)..(292)
 35 <223> X puede ser T o S
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (293)..(293)
 40 <223> X puede ser D, A, T, o N
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (319)..(319)
 45 <223> X puede ser G o S
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (354)..(354)
 50 <223> X puede ser S o N
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (357)..(357)
 55 <223> X puede ser T o A
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (358)..(358)
 60 <223> X puede ser D, N o G
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (361)..(361)
 65 <223> X puede ser Q o D

ES 2 702 907 T3

<220>

<221> CARACTERÍSTICA_MISC

<222> (368)..(368)

<223> X puede ser D, S, o H

5

<400> 1

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

ES 2 702 907 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 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	

ES 2 702 907 T3

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> 2
- <211> 573
- 5 <212> PRT
- <213> Secuencia Artificial

- <220>
- <223> Sintética
- 10
- <220>
- <221> CARACTERÍSTICA_MISC
- <222> (119)..(119)
- <223> X puede ser V o D
- 15
- <220>
- <221> CARACTERÍSTICA_MISC
- <222> (262)..(262)
- <223> X puede ser S, K o G
- 20
- <220>
- <221> CARACTERÍSTICA_MISC
- <222> (291)..(291)
- <223> Todos los mutantes con más de 10 veces de actividad tienen esta sustitución
- 25
- <220>
- <221> CARACTERÍSTICA_MISC
- <222> (292)..(292)
- <223> X puede ser T o S
- 30
- <220>
- <221> CARACTERÍSTICA_MISC

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

5 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (319)..(319)
 <223> X puede ser G o S

10 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (354)..(354)
 <223> X puede ser S o N

15 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (357)..(357)
 <223> X puede ser T o A

20 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (358)..(358)
 <223> X puede ser D, N o G

25 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (361)..(361)
 <223> X puede ser Q o D

30 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (368)..(368)
 <223> X puede ser D, S o H

35 <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

ES 2 702 907 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 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

ES 2 702 907 T3

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

<210> 3
 <211> 573
 5 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

10 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (119)..(119)
 <223> X puede ser V o D

- <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (262)..(262)
 5 <223> X puede ser S, K, o G
- <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (291)..(291)
 10 <223> Todos los mutantes con un incremento de más de 20 veces de actividad tienen esta sustitución junto con la sustitución 358
- <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 15 <222> (292)..(292)
 <223> X es T o S
- <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 20 <222> (293)..(293)
 <223> X es D, A, T o N
- <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 25 <222> (319)..(319)
 <223> X es G o S
- <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 30 <222> (354)..(354)
 <223> X es S o N
- <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 35 <222> (357)..(357)
 <223> X es T o A
- <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 40 <222> (358)..(358)
 <223> X es N o G (la mayor parte tienen G en esta posición)
- <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 45 <222> (361)..(361)
 <223> X es Q o D
- <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 50 <222> (368)..(368)
 <223> X es D, S, o H
- <400> 3

ES 2 702 907 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

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 2 702 907 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 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
 385 390 395 400

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

ES 2 702 907 T3

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> 4
- <211> 573
- 5 <212> PRT
- <213> Secuencia Artificial

- <220>
- <223> Sintética
- 10

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

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

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

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

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

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

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

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

ES 2 702 907 T3

<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

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

5

ES 2 702 907 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> 5
<211> 573
5 <212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
10 <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

ES 2 702 907 T3

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		

ES 2 702 907 T3

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
 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> 6
 <211> 573
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

5

<220>
 <223> Sintética

10

<400> 6

ES 2 702 907 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

ES 2 702 907 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 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
 385 390 395 400

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

ES 2 702 907 T3

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> 7

<211> 573

5 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintética

10

<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

ES 2 702 907 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 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

ES 2 702 907 T3

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

5 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintética

10

<400> 8

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

ES 2 702 907 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 2 702 907 T3

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
 565 570

ES 2 702 907 T3

<210> 9
 <211> 573
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

5

<220>
 <223> Sintética

<400> 9

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

ES 2 702 907 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 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

ES 2 702 907 T3

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
 5 <212> PRT
 <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

ES 2 702 907 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 Asn Thr Asp Ala Gly Phe Leu Asp Ala Ile Thr Thr Ala Ile
290 295 300

ES 2 702 907 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 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

- 5 <210> 11
- <211> 573
- <212> PRT
- <213> Secuencia Artificial

ES 2 702 907 T3

<220>

<223> Sintética

5 <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

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 2 702 907 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 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

ES 2 702 907 T3

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
 5 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética
 10 <400> 12

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 2 702 907 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 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

ES 2 702 907 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

ES 2 702 907 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
5 <212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
10 <223> Sintética

<400> 14

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

ES 2 702 907 T3

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
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 2 702 907 T3

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

5

<220>
 <223> Sintética

10

<400> 15

ES 2 702 907 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

ES 2 702 907 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 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

ES 2 702 907 T3

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> 16

<211> 573

5 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintética

10

<400> 16

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 2 702 907 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 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

ES 2 702 907 T3

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

5 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintética

10

<400> 17

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

ES 2 702 907 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 2 702 907 T3

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
 385 390 395 400
 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

ES 2 702 907 T3

<210> 18
 <211> 573
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

5

<220>
 <223> Sintética

<400> 18

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
    
```

ES 2 702 907 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
 225 230 240

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 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

ES 2 702 907 T3

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> 19

<211> 573

5 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintética

10

<400> 19

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 2 702 907 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 2 702 907 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

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

- 5 <210> 20
- <211> 573
- <212> PRT
- <213> Secuencia Artificial

ES 2 702 907 T3

<220>

<223> Sintética

5 <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
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 2 702 907 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 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 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

ES 2 702 907 T3

	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																	
5	<212>	PRT																	
	<213>	Secuencia Artificial																	
	<220>																		
	<223>	Sintética																	
10	<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			

ES 2 702 907 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 Ser Gly
305 310 315 320

Pro Glu Asp Ser Trp Thr Ser Ala Ala Ile Ala Ala Met Asn Arg Ala

ES 2 702 907 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

ES 2 702 907 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> 23
<211> 573
5 <212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
10 <223> Sintética

<400> 23

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

ES 2 702 907 T3

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	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	

ES 2 702 907 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> 24
 <211> 573
 5 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

10 <400> 24

ES 2 702 907 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

ES 2 702 907 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 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 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

ES 2 702 907 T3

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

5 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintética

10

<400> 25

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 2 702 907 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 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

ES 2 702 907 T3

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

5 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintética

10

<400> 26

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

ES 2 702 907 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 2 702 907 T3

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
 545 550 555 560
 Phe Gln Ser Gly Ala Leu Glu His His His His His
 565 570

ES 2 702 907 T3

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

5

<220>
 <223> Sintética

<400> 27

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
    
```

ES 2 702 907 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

ES 2 702 907 T3

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> 28

<211> 573

5 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintética

10

<400> 28

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 2 702 907 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 Ser Asp Ala Gly Phe Leu Asp Ala Ile Thr Thr Ala Ile
290 295 300

ES 2 702 907 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

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

- 5 <210> 29
- <211> 573
- <212> PRT
- <213> Secuencia Artificial

ES 2 702 907 T3

<220>

<223> Sintética

5 <400> 29

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 2 702 907 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 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

ES 2 702 907 T3

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

5

<220>
 <223> Sintética

10

<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

ES 2 702 907 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 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
305 310 315 320

Pro Glu Asp Ser Trp Thr Ser Ala Ala Ile Ala Ala Met Asn Arg Ala

ES 2 702 907 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

ES 2 702 907 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> 32
<211> 573
5 <212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
10 <223> Sintética

<400> 32

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

ES 2 702 907 T3

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> 33
 <211> 573
 5 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

10 <400> 33

ES 2 702 907 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

ES 2 702 907 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 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

ES 2 702 907 T3

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> 34
- <211> 6
- 5 <212> PRT
- <213> Secuencia Artificial

- <220>
- <223> Sintética
- 10 <400> 34

- Pro Gln Pro Gln Leu Pro
 1 5

- 15 <210> 35
- <211> 384
- <212> PRT
- <213> Secuencia Artificial

- 20 <220>
- <223> Sintética

- <220>
- <221> CARACTERÍSTICA_MISC
- 25 <222> (73)..(73)
- <223> X puede ser S, K o G

- <220>
- <221> CARACTERÍSTICA_MISC
- 30 <222> (102)..(102)
- <223> X puede ser N o D

- <220>
- <221> CARACTERÍSTICA_MISC
- 35 <222> (103)..(103)
- <223> X puede ser T o S

- <220>
- <221> CARACTERÍSTICA_MISC
- 40 <222> (104)..(104)
- <223> X puede ser T o S

- <220>
- <221> CARACTERÍSTICA_MISC
- 45 <222> (130)..(130)
- <223> X puede ser G o S

- <220>
- <221> CARACTERÍSTICA_MISC

ES 2 702 907 T3

<222> (165)..(165)
 <223> X puede ser S o N

<220>
 5 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (168)..(168)
 <223> X puede ser T o A

<220>
 10 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (169)..(169)
 <223> X puede ser D, N o G

<220>
 15 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (172)..(172)
 <223> X puede ser Q o D

<220>
 20 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (179)..(179)
 <223> X puede ser D, S, o H

<400> 35

25 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 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

ES 2 702 907 T3

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
- 5 <211> 384
- <212> PRT
- <213> Secuencia Artificial
- <220>
- 10 <223> Sintética
- <220>

- <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (73)..(73)
 <223> X puede ser S, K o G
- 5 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (102)..(102)
 <223> Todos los mutantes con más de 10 veces de actividad tienen esta sustitución
- 10 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (103)..(103)
 <223> X puede ser T o S
- 15 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (104)..(104)
 <223> X puede ser D, A, T o N
- 20 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (130)..(130)
 <223> X puede ser G o S
- 25 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (165)..(165)
 <223> X puede ser S o N
- 30 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (168)..(168)
 <223> X puede ser T o A
- 35 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (169)..(169)
 <223> X puede ser D, N, o G
- 40 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (172)..(172)
 <223> X puede ser Q o D
- 45 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (179)..(179)
 <223> X puede ser D, S, o H
- 50 <400> 36

ES 2 702 907 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 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

ES 2 702 907 T3

	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
- 5 <212> PRT
- <213> Secuencia Artificial
- <220>
- 10 <223> Sintética
- <220>
- <221> CARACTERÍSTICA_MISC
- <222> (73)..(73)
- <223> X es S, K, o G
- 15 <220>
- <221> CARACTERÍSTICA_MISC
- <222> (102)..(102)
- 20 <223> Todos los mutantes con un incremento de más de 20 veces de actividad tienen esta sustitución junto con la sustitución 358
- <220>
- <221> CARACTERÍSTICA_MISC
- <222> (103)..(103)
- 25 <223> X es T o S
- <220>
- <221> CARACTERÍSTICA_MISC
- <222> (104)..(104)
- 30 <223> X es D, A, T o N
- <220>
- <221> CARACTERÍSTICA_MISC
- <222> (130)..(130)
- 35 <223> X es G o S
- <220>

ES 2 702 907 T3

<221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (165)..(165)
 <223> X es S o N

5 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (168)..(168)
 <223> X es T o A

10 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (169)..(169)
 <223> X es N o G (la mayor parte tiene G en esta posición)

15 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (172)..(172)
 <223> X es Q o D

20 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (179)..(179)
 <223> X es D, S, o H

25 <400> 37

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

ES 2 702 907 T3

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

5 <210> 38
<211> 384
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

10 <220>
<223> Sintética

ES 2 702 907 T3

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

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (102)..(102)
 10 <223> Todos los mutantes con un incremento de más de 50 veces de actividad tiene esta sustitución junto con las sustituciones 319, 358, y 368

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

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

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 25 <222> (165)..(165)
 <223> X es S o N

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 30 <222> (168)..(168)
 <223> X es T o A

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 35 <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
 1 5 10 15

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

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

ES 2 702 907 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 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

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

ES 2 702 907 T3

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

5 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintética

10

<400> 39

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

ES 2 702 907 T3

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
5 <212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

10 <400> 40

ES 2 702 907 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 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 2 702 907 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> 41
 <211> 384
 5 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

10 <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

Leu Gly Gly Gly Tyr Asp Glu Ala Ser Leu Ala Gln Tyr Phe Ala Ser

ES 2 702 907 T3

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
 5 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

10 <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

ES 2 702 907 T3

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

5 <210> 43
<211> 384
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

10 <220>
<223> Sintética

ES 2 702 907 T3

<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

5

ES 2 702 907 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>	44														
	<211>	384														
5	<212>	PRT														
	<213>	Secuencia Artificial														
	<220>															
	<223>	Sintética														
10	<400>	44														
	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 2 702 907 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 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

ES 2 702 907 T3

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

- 5 <210> 46
- <211> 384
- <212> PRT
- <213> Secuencia Artificial

ES 2 702 907 T3

<220>

<223> Sintética

5 <400> 46

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

ES 2 702 907 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> 47
 <211> 384
 5 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

10 <400> 47

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

ES 2 702 907 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 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

ES 2 702 907 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> 48
 <211> 384
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

5

<220>
 <223> Sintética

10

<400> 48

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 2 702 907 T3

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

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> 49
 <211> 384
 <212> PRT

ES 2 702 907 T3

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintética

5

<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
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

ES 2 702 907 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> 50
 <211> 384
 5 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

10 <400> 50

ES 2 702 907 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 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

ES 2 702 907 T3

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

5 <212> PRT

<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

ES 2 702 907 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 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
 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

ES 2 702 907 T3

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

5

<220>
 <223> Sintética

<400> 52

10

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

ES 2 702 907 T3

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
 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
 5 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

10 <400> 53

ES 2 702 907 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 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

ES 2 702 907 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> 54
 <211> 384
 5 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

10 <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

ES 2 702 907 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> 55

<211> 384

5 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintética

10

<400> 55

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 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

ES 2 702 907 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

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

ES 2 702 907 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 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

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 2 702 907 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> 58			
<211> 384			
<212> PRT			
<213> Secuencia Artificial			
<220>			
<223> Sintética			
<400> 58			
Ala Ala Pro Thr Ala Tyr Thr Pro Leu Asp Val Ala Gln Ala Tyr Gln	1	5	10
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
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

ES 2 702 907 T3

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

5 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintética

10

<400> 59

ES 2 702 907 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 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

ES 2 702 907 T3

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
5 <212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

10 <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
35 40 45

ES 2 702 907 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 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

ES 2 702 907 T3

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

5 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintética

10

<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

ES 2 702 907 T3

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
5 <212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

10 <400> 62

ES 2 702 907 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 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

ES 2 702 907 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> 63
 <211> 384
 5 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

10 <400> 63

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 2 702 907 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 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

ES 2 702 907 T3

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

5 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintética

10

<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

ES 2 702 907 T3

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> 65
 <211> 384
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

10 <220>
 <223> Sintética

ES 2 702 907 T3

<400> 65

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

ES 2 702 907 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> 66
 <211> 384
 5 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

10 <400> 66

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 2 702 907 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 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 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

ES 2 702 907 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> 67
 <211> 384
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

5

<220>
 <223> Sintética

10

<400> 67

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 2 702 907 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 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

5 <210> 68
<211> 4
<212> PRT

<213> Secuencia Artificial
 <220>
 <223> Sintética
 5 <400> 68
 Pro Gln Leu Pro
 1
 10 <210> 69
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial
 15 <220>
 <223> Sintética
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 20 <222> (1)..(1)
 <223> QXL520 N-terminal
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 25 <222> (6)..(6)
 <223> K(5-FAM) C-terminal
 <400> 69
 Pro Gln Pro Gln Leu Pro
 30 1 5
 <210> 70
 <211> 12
 <212> PRT
 35 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <223> Sintética
 40 <400> 70
 Gln Leu Gln Pro Phe Pro Gln Pro Gln Leu Pro Tyr
 1 5 10
 <210> 71
 <211> 290
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 50 <223> Sintética
 <400> 71

ES 2 702 907 T3

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

Gln Ser Gln Pro Gln Tyr Ser Gln Pro Gln Gln Pro Ile Ser Gln Gln
 100 105 110

Gln Lys Gln 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

ES 2 702 907 T3

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

5 <210> 72
 <211> 33
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

10 <220>
 <223> Sintética
 <400> 72

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

15 <210> 73
 <211> 26
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

20 <220>
 <223> Sintética
 <400> 73

Phe Leu Gln Pro Gln Gln Pro Phe Pro Gln Gln Pro Gln Gln Pro Tyr
 1 5 10 15

25 Pro Gln Gln Pro Gln Gln Pro Phe Pro Gln
 20 25

30 <210> 74
 <211> 512
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética
 35 <400> 74

ES 2 702 907 T3

Met Ala Pro Ser Asp Val Glu Ile Val Asp Pro Val Ala Pro Glu Glu
 1 5 10 15

Arg Ile Thr Val Thr Val Leu Leu Arg Arg Arg Ser Ser Ile Pro Asp
 20 25 30

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

Arg His Gly Ala Asp Pro Ala Asp Val Glu Ala Val Arg Val Ala Met
 50 55 60

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

Val Thr Val Ala Gly Thr Ala Glu Ala Leu Met Arg Thr Phe Gly Ala
 85 90 95

Glu Leu Gln Ile Val Arg Asp Ala Ser Gly Phe Gln His Arg Ala Arg
 100 105 110

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

Val Leu Gly Leu Asp Asn Arg Pro Gln Ala Glu Ala Arg Phe Arg Ala
 130 135 140

Ser Gln Pro Glu Ala Ala Arg Ser Phe Arg Pro Asp Ala Leu Gly Arg
 145 150 155 160

Val Tyr Arg Phe Pro Ala Asn Thr Asp Gly Thr Gly Gln Thr Ile Ala
 165 170 175

Ile Val Glu Leu Gly Gly Gly Phe Arg Gln Ser Glu Leu Asp Thr Tyr
 180 185 190

Phe Gly Gly Leu Gly Ile Pro Ala Pro Gln Val Leu Ala Val Gly Val
 195 200 205

Asp Gly Gly Gln Asn Leu Pro Ser Gly Asp Ala Gly Ser Ala Asp Gly
 210 215 220

ES 2 702 907 T3

Glu Val Leu Leu Asp Ile Glu Val Ala Gly Ala Leu Ala Pro Gly Ala
 225 230 235 240
 Arg Gln Val Val Tyr Phe Ala Pro Asn Thr Asp Arg Gly Phe Val Asp
 245 250 255
 Ala Val Thr Thr Ala Val His Ala Asp Pro Thr Pro Ala Ala Val Ser
 260 265 270
 Ile Ser Trp Gly Ala Pro Glu Asp Lys Trp Thr Ala Gln Ala Arg Arg
 275 280 285
 Ala Phe Asp Ala Ala Leu Ala Asp Ala Ala Ala Leu Gly Val Thr Val
 290 295 300
 Thr Ala Ala Ala Gly Asp Arg Gly Ser Ala Asp Gly Glu Gly Gly Gly
 305 310 315 320
 Gly Leu His Thr Asp Phe Pro Ala Ser Ser Pro His Leu Leu Ala Cys
 325 330 335
 Gly Gly Thr Lys Leu Ala Val Ala Asp Gly Gly Thr Val Ala Ser Glu
 340 345 350
 Thr Val Trp Asn Gly Gly Glu Arg Gly Gly Ala Thr Gly Gly Gly Val
 355 360 365
 Ser Val Ala Phe Gly Leu Pro Ala Tyr Gln Arg Asn Ala Gly Val Asp
 370 375 380
 Lys Arg Arg Lys Thr Gly Lys Pro Gly Arg Gly Val Pro Asp Val Ala
 385 390 395 400
 Ala Val Ala Asp Pro Ala Thr Gly Tyr Glu Val Leu Val Asp Gly Glu
 405 410 415
 Gln Leu Val Phe Gly Gly Thr Ser Ala Val Ala Pro Leu Trp Ala Ala
 420 425 430
 Leu Val Ala Arg Leu Thr Gln Ala Leu Gly Arg Pro Leu Gly Leu Leu
 435 440 445
 Asn Thr Ala Leu Tyr Asp Gly Ala Gln Pro Gly Arg Thr Gln Pro Gly
 450 455 460
 Phe Arg Asp Val Thr Glu Gly Asp Asn Asp Ile Ser Gly Lys His Gly
 465 470 475 480
 Pro Tyr Pro Ala Arg Ala Gly Trp Asp Ala Cys Thr Gly Leu Gly Val
 485 490 495
 Pro Asp Gly Glu Ala Leu Leu Ala Ala Leu Arg Lys Pro Gly Lys Glu
 500 505 510

5 <210> 75
 <211> 523
 <212> PRT

ES 2 702 907 T3

<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

5

<220>
<221> CARACTERÍSTICA_MISC
<222> (106)..(106)
<223> Xaa es V o D

10

<220>
<221> CARACTERÍSTICA_MISC
<222> (246)..(246)
<223> Xaa es N, S, K o G

15

<220>
<221> CARACTERÍSTICA_MISC
<222> (275)..(275)
<223> Xaa es N o D

20

<220>
<221> CARACTERÍSTICA_MISC
<222> (276)..(276)
<223> Xaa es T o S

25

<220>
<221> CARACTERÍSTICA_MISC
<222> (277)..(277)
<223> Xaa es D, A, T o N

30

<220>
<221> CARACTERÍSTICA_MISC
<222> (303)..(303)
<223> Xaa es G o S

35

<220>
<221> CARACTERÍSTICA_MISC
<222> (342)..(342)
<223> Xaa es D, G o N

40

<220>
<221> CARACTERÍSTICA_MISC
<222> (352)..(352)
<223> Xaa es D, S o H

45

<400> 75

Met Ala Asn His Pro Leu Asn Gly Ser Glu Arg Glu Cys Leu Lys Asp
1 5 10 15

ES 2 702 907 T3

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

Met Leu Val Arg Arg Arg Ser His Asp Ala Phe Glu Lys His Ile Ser
 35 40 45

Ala Leu Ala Ala Gln Gly Ala Ser Ala Lys His Ile Asp His Asp Glu
 50 55 60

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

Ala Phe Ala Gln Lys His Gly Leu Ser Val Val Glu Ser His Glu Ala
 85 90 95

Arg Arg Ala Val Val Leu Ser Gly Thr Xaa Ala Gln Phe Asp Ala Ala
 100 105 110

Phe Gly Val Ser Leu Gln Gln Tyr Glu His Asp Gly Gly Thr Tyr Arg
 115 120 125

Gly Arg Thr Gly Pro Ile His Leu Pro Asp Glu Leu Asn Gly Val Val
 130 135 140

Asp Ala Val Met Gly Leu Asp Asn Arg Pro Gln Ala Arg Pro Ser Phe
 145 150 155 160

Arg Thr Arg Ala Gln Gly Asn Val Arg Trp Thr Ala Arg Ala Ala Gly
 165 170 175

Ala Ser Thr Phe Thr Pro Val Gln Leu Ala Ser Leu Tyr Asp Phe Pro
 180 185 190

Gln Gly Asp Gly Gln Asn Gln Cys Ile Gly Ile Ile Glu Leu Gly Gly
 195 200 205

Gly Tyr Arg Pro Ala Asp Leu Lys Thr Tyr Phe Ala Ser Leu Asn Met
 210 215 220

Lys Ala Pro Ser Val Thr Ala Val Ser Val Asp His Gly Arg Asn His
 225 230 235 240

Pro Thr Gly Asp Pro Xaa Gly Pro Asp Gly Glu Val Met Leu Asp Ile
 245 250 255

Glu Val Ala Gly Ala Val Ala Pro Gly Ala Lys Ile Val Val Tyr Phe

ES 2 702 907 T3

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

5 <210> 76
 <211> 554
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

10 <220>
 <223> Sintética

- 5 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (120)..(120)
 <223> Xaa es V o D
- 10 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (259)..(259)
 <223> Xaa es N, S, K o G
- 15 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (288)..(288)
 <223> Xaa es N o D
- 20 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (289)..(289)
 <223> Xaa es S o T
- 25 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (290)..(290)
 <223> Xaa es D, A, T, o N
- 30 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (316)..(316)
 <223> Xaa es G o S
- 35 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (351)..(351)
 <223> Xaa es D, S o N
- 40 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (354)..(354)
 <223> Xaa es T o A
- 45 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (355)..(355)
 <223> Xaa es D, N, o G
- 50 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (358)..(358)
 <223> Xaa es Q o D
- 55 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (365)..(365)
 <223> Xaa es D, S o H
- <400> 76

ES 2 702 907 T3

Met Asn His Asp His Ser Pro Thr Gly Gly Glu Leu Ser Asn Trp Val
 1 5 10 15

Arg Val Pro Gly Ser Glu Arg Ala Ala Val Gln Gly Ser Arg Lys Val
 20 25 30

Gly Pro Ala Asp Pro Asn Glu Gln Met Ser Val Thr Val Val Val Arg
 35 40 45

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

Ala Gln Pro Leu Ser Glu Arg Arg His Leu Thr Arg Glu Glu Phe Ala
 65 70 75 80

Ser Thr His Gly Ala Asn Pro Ala Asp Leu Ser Lys Val Glu Lys Phe
 85 90 95

Ala His Glu His Asn Leu Gln Val Lys Glu Val Asn Ala Ala Ala Gly
 100 105 110

Thr Met Val Leu Ser Gly Thr Xaa Thr Ser Phe Ser Lys Ala Phe Gly
 115 120 125

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

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

Val Leu Gly Leu Asp Asn Arg Pro Gln Ala Ser Pro Arg Phe Arg Val
 165 170 175

Leu Lys Glu Glu Gly Gly Val Thr Thr Ala His Ala Gly Arg Thr Ser
 180 185 190

Tyr Thr Pro Leu Glu Val Ala Ala Leu Tyr Asn Phe Pro Ser Ile His
 195 200 205

Cys Lys Asp Gln Cys Ile Gly Ile Leu Glu Leu Gly Gly Gly Tyr Arg
 210 215 220

ES 2 702 907 T3

Pro Ala Asp Leu Gln Thr Tyr Phe Asn Gly Leu Gly Ile Pro Gln Pro
 225 230 235 240

Asn Ile Thr Asp Val Ser Val Gly Gly Ala Ala Asn Arg Pro Thr Gly
 245 250 255

Asp Pro Xaa Gly Pro Asp Gly Glu Val Val Leu Asp Ile Glu Val Ala
 260 265 270

Ala Ala Val Thr Pro Gly Ala Lys Ile Ala Val Tyr Phe Ala Asp Xaa
 275 280 285

Xaa Xaa Asp Gly Phe Leu Asn Ala Ile Thr Thr Ala Ile His Asp Thr
 290 295 300

Arg Asn Lys Pro Ser Val Ile Ser Ile Ser Trp Xaa Lys Ala Glu Ile
 305 310 315 320

Gly Trp Thr Pro Gln Ala Ile Asn Ala Met Asn Gln Ala Phe Arg Asp
 325 330 335

Ala Ala Ala Leu Gly Val Thr Ile Cys Cys Ala Ser Gly Asp Xaa Gly
 340 345 350

Ser Xaa Xaa Arg Val Xaa Asp Gly Arg Tyr His Val Xaa Phe Pro Ala
 355 360 365

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

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

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

Trp Gln Ala Asn Ala Asn Val Pro Thr Ser Ala Asn Pro Glu Arg Arg
 420 425 430

Ile Gly Arg Gly Val Pro Asp Trp Ala Gly Asn Ala Asp Pro Ala Thr
 435 440 445

Gly Tyr Gln Ile Leu Val Asp Gly Thr Arg Ala Val Ile Gly Gly Thr
 450 455 460

Ser Ala Val Ala Pro Leu Phe Ala Gly Leu Ile Ala Ile Ile Asn Gln
 465 470 475 480

ES 2 702 907 T3

Lys Leu Gly His Ser Val Gly Phe Ile Asn Pro Ile Leu Tyr Asn Leu
 485 490 495

Ser Ala Gln His Asn Val Phe His Asp Ile Thr Ser Gly Asn Asn Asp
 500 505 510

Met Ser Gly Gln Asn Gly Pro Tyr Glu Ala Gln Pro Gly Trp Asp Ala
 515 520 525

Cys Thr Gly Leu Gly Ser Pro Asp Gly Thr Lys Leu Met Asn Ala Ile
 530 535 540

Ser Glu Ala His Arg Leu Val Ser Val Gly
 545 550

<210> 77

<211> 507

5 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintética

10

<400> 77

Met Ala Pro Glu Glu Arg Arg Thr Leu Pro Gly Ser Ala Met Pro Arg
 1 5 10 15

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

Glu Val Thr Val Val Leu Gln Pro Arg Ala Pro Leu Pro Glu Pro Gly
 35 40 45

Pro Thr Pro Met Ser Arg Ala Glu Leu Ala Asp Leu Arg Ser Pro Pro
 50 55 60

Glu Gly Ala Leu Glu Ala Ile Ala Arg Tyr Val Ala Gly Gln Gly Leu
 65 70 75 80

Glu Val Ile Ala Ala Asp Ala Pro Arg Arg Arg Ile Val Leu Ala Gly
 85 90 95

Ser Ala Ala Arg Ile Ala Ala Leu Phe Gly Ile Ser Phe Val Arg Leu
 100 105 110

Gln Leu Glu Gly Arg Arg Tyr Arg Thr Tyr Glu Gly Glu Ile Ser Leu
 115 120 125

ES 2 702 907 T3

Pro Ala Glu Leu Ala Pro Leu Val Val Ala Val Leu Gly Leu Asp Thr
 130 135 140

Arg Pro Phe Ala Arg Ser His Arg Arg Pro Ala Val Ala Pro Asn Ala
 145 150 155 160

Pro Thr Thr Ala Pro Thr Val Ala Arg Ala Tyr Asp Phe Pro Thr Ala
 165 170 175

Tyr Asp Gly Arg Gly Thr Thr Ile Gly Phe Ile Glu Leu Gly Gly Gly
 180 185 190

Phe Gln Glu Ser Asp Leu Val Arg Tyr Cys Glu Gly Leu Gly Leu Ser
 195 200 205

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

Thr Gly Asp Pro Asn Gly Pro Asp Ala Glu Val Met Leu Asp Leu Glu
 225 230 235 240

Val Ala Thr Gly Val Ala Asn Gly Ala Asp Leu Val Leu Tyr Met Ala
 245 250 255

Ala Asn Thr Asp Ala Ala Phe Tyr Ser Ala Ile Ala Thr Ala Leu Arg
 260 265 270

Asp Ala Thr His Ala Pro Val Ala Ile Ser Ile Ser Trp Gly Ala Pro
 275 280 285

Glu Glu Ser Tyr Pro Ala Thr Thr Ile Ala Ala Phe Glu Ser Val Leu
 290 295 300

Glu Glu Ala Val His Val Gly Val Thr Val Leu Val Ala Ala Gly Asp
 305 310 315 320

Gln Gly Ser Thr Asp Gly Val Asp Asp Gly Arg Ala His Val Asp Tyr
 325 330 335

Pro Ala Ala Ser Pro Tyr Val Leu Ala Cys Gly Gly Thr Arg Leu Asp
 340 345 350

Leu Asp Gly Thr Thr Ile Val Ala Glu Thr Val Trp Asn Asp Leu Pro
 355 360 365

Asn Gly Gly Ala Thr Gly Gly Gly Ile Ser Ala Leu Phe Pro Val Pro
 370 375 380

ES 2 702 907 T3

Ser Trp Gln Ala Gly Ile Ala Met Pro Pro Ser Ala Asn Pro Gly Ala
385 390 395 400

Gly Pro Gly Arg Gly Val Pro Asp Val Ala Gly Asn Ala Asp Pro Asp
405 410 415

Thr Gly Tyr Arg Ile Val Val Asp Gly Val Ala Thr Val Val Gly Gly
420 425 430

Thr Ser Ala Val Ala Pro Leu Trp Ala Gly Leu Val Ala Arg Cys His
435 440 445

Gln Ala Gly Ala Arg Gly Gly Phe Trp Asn Pro Leu Leu Tyr Ala Ala
450 455 460

Arg Gly Ser Ser Ala Phe His Glu Ile Thr Val Gly Ser Asn Gly Ala
465 470 475 480

Tyr Asp Ala Gly Pro Ile Trp Asn Ala Cys Cys Gly Leu Gly Ser Pro
485 490 495

Asn Gly Thr Ala Ile Leu Gln Thr Leu Arg Ala
500 505

<210> 78
<211> 507
5 <212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

10 <400> 78

Met Ala Pro Glu Glu Arg Arg Thr Leu Pro Gly Ser Ala Met Pro Arg
1 5 10 15

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

Glu Val Thr Val Val Leu Gln Pro Arg Ala Pro Leu Pro Glu Pro Gly
35 40 45

Pro Thr Pro Met Ser Arg Ala Glu Leu Ala Asp Leu Arg Ser Pro Pro
50 55 60

Glu Gly Ala Leu Glu Ala Ile Ala Arg Tyr Val Ala Gly Gln Gly Leu
65 70 75 80

ES 2 702 907 T3

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

ES 2 702 907 T3

Pro Ala Ala Ser Pro Tyr Val Leu Ala Cys Gly Gly Thr Arg Leu Asp
 340 345 350

Leu Asp Gly Thr Thr Ile Val Ala Glu Thr Val Trp Asn Asp Leu Pro
 355 360 365

Asn Gly Gly Ala Thr Gly Gly Gly Ile Ser Ala Leu Phe Pro Val Pro
 370 375 380

Ser Trp Gln Ala Gly Ile Ala Met Pro Pro Ser Ala Asn Pro Gly Ala
 385 390 395 400

Gly Pro Gly Arg Gly Val Pro Asp Val Ala Gly Asn Ala Asp Pro Asp
 405 410 415

Thr Gly Tyr Arg Ile Val Val Asp Gly Val Ala Thr Val Val Gly Gly
 420 425 430

Thr Ser Ala Val Ala Pro Leu Trp Ala Gly Leu Val Ala Arg Cys His
 435 440 445

Gln Ala Gly Ala Arg Gly Gly Phe Trp Asn Pro Leu Leu Tyr Ala Ala
 450 455 460

Arg Gly Ser Ser Ala Phe His Glu Ile Thr Val Gly Ser Asn Gly Ala
 465 470 475 480

Tyr Asp Ala Gly Pro Ile Trp Asn Ala Cys Cys Gly Leu Gly Ser Pro
 485 490 495

Asn Gly Thr Ala Ile Leu Gln Thr Leu Arg Ala
 500 505

<210> 79
 <211> 532
 5 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

10 <400> 79

Met Thr Lys Gln Pro Val Ser Gly Ser Ser Asp Lys Ile His Pro Asp
 1 5 10 15

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

ES 2 702 907 T3

Ile Val Met Leu Arg Arg Lys Asp Glu Ala Gly Phe Arg Gln Met Met
 35 40 45

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

Glu Phe Asp Arg Arg Phe Thr Ala Ser Asp Glu Asp Ile Asp Lys Val
 65 70 75 80

Lys Ala Phe Ala Lys Gln Tyr Gly Leu Ser Val Glu Arg Ala Glu Thr
 85 90 95

Glu Thr Arg Ser Val Val Leu Lys Gly Thr Ile Glu Gln Phe Gln Lys
 100 105 110

Ala Phe Asp Val Lys Leu Glu Arg Phe Gln His His Asn Ile Gly Glu
 115 120 125

Tyr Arg Gly Arg Thr Gly Pro Val Asn Val Pro Asp Glu Met His Asp
 130 135 140

Ala Val Thr Ala Val Leu Gly Leu Asp Ser Lys Pro Gln Ala Arg Pro
 145 150 155 160

His Phe Arg Phe Arg Pro Pro Phe Lys Pro Leu Arg Gly Ala Ala Pro
 165 170 175

Ala Ser Phe Ser Pro Val Asp Leu Ala Lys Leu Tyr Asp Phe Pro Asp
 180 185 190

Gly Asp Gly Ala Gly Gln Cys Ile Ala Ile Ile Glu Leu Gly Gly Gly
 195 200 205

Tyr Arg Asp Ser Asp Leu Ser Ala Tyr Phe Ser Lys Leu Gly Val Lys
 210 215 220

Ala Pro Thr Val Val Pro Val Gly Val Asp Gly Gly Lys Asn Ala Pro
 225 230 235 240

Thr Gly Asn Pro Asn Gly Pro Asp Gly Glu Val Thr Leu Asp Ile Glu
 245 250 255

Ile Ala Gly Ala Ile Ala Pro Gly Ala Arg Ile Ala Val Tyr Phe Ala
 260 265 270

Pro Asn Ser Asp Ala Gly Phe Val Asp Ala Val Asn Arg Ala Leu His
 275 280 285

ES 2 702 907 T3

Asp Ala Ala Asn Lys Pro Ser Val Ile Ser Ile Ser Trp Gly Gly Pro
290 295 300

Glu Ser Asn Trp Ser Pro Gln Ser Met Ser Ala Phe Asn Asp Val Leu
305 310 315 320

Gln Ser Ala Ala Ala Leu Gly Val Thr Val Cys Ala Ala Ser Gly Asp
325 330 335

Gly Gly Ser Ala Asp Gly Val Gly Asp Gly Ala Asp His Val Asp Phe
340 345 350

Pro Ala Ser Ser Pro Tyr Val Leu Gly Cys Gly Gly Thr Ser Leu Ala
355 360 365

Ala Ser Gly Ala Gly Ile Ala Lys Glu Val Val Trp Asn Asp Gly Asp
370 375 380

Gln Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Val Ser Gly Thr Phe Ala Leu Pro
385 390 395 400

Val Trp Gln Lys Gly Leu Ser Val Thr Arg Asn Gly Lys His Ile Ala
405 410 415

Leu Ala Lys Arg Gly Val Pro Asp Val Ala Gly Asp Ala Ser Pro Gln
420 425 430

Thr Gly Tyr Glu Val Leu Ile Asp Gly Glu Asp Thr Val Val Gly Gly
435 440 445

Thr Ser Ala Val Ala Pro Leu Trp Ala Ala Leu Ile Ala Arg Ile Asn
450 455 460

Ala Ile Asp Ala Ser Pro Ala Gly Phe Val Asn Pro Lys Leu Tyr Lys
465 470 475 480

Ala Lys Thr Ala Phe Arg Asp Ile Thr Glu Gly Asn Asn Gly Ser Phe
485 490 495

Ser Ala Ala Ala Gly Trp Asp Ala Cys Thr Gly Met Gly Ser Pro Asp
500 505 510

Gly Gly Lys Ile Ala Ala Ala Leu Lys Pro Ala Lys Pro Ser Gln Ser
515 520 525

Ala Gly Gln Gln
530

<210> 80
<211> 544
5 <212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

10 <400> 80

ES 2 702 907 T3

Met Gly Arg Leu Gln Gly Ser Tyr Arg Pro Ser Leu Gly Thr Pro Val
 1 5 10 15

Gly Pro Val Pro Asp Asp Gln Pro Ile Asp Val Thr Val Val Leu Arg
 20 25 30

Pro Thr Ala Ala Asp Asp Phe Arg Ala Asp Pro Asp Asp Val Ala Ala
 35 40 45

Val Arg Ala Phe Ala Gly Arg Ala Gly Leu Asp Val Ala Glu Val Asp
 50 55 60

Glu Pro Ala Arg Thr Val Arg Leu Arg Gly Pro Ala Ala Ala Ala Arg
 65 70 75 80

Thr Ala Phe Asp Thr Pro Leu Ala Leu Tyr Asp Ser Gly Gly Arg Ala
 85 90 95

Ile Arg Gly Arg Glu Gly Asp Leu Gly Leu Pro Asp Glu Leu Asp Asp
 100 105 110

Arg Val Val Ala Val Leu Gly Leu Asp Glu Arg Pro Ala Ala Arg Pro
 115 120 125

Arg Phe Gln Pro Ala Ala Ser Ala Arg Gln Gly Leu Thr Ala Leu Gln
 130 135 140

Val Ala Arg Ala Tyr Asp Phe Pro Ala Ala Thr Gly Glu Gly Gln Thr
 145 150 155 160

Ile Ala Ile Ile Glu Leu Gly Gly Gly Phe Gly Gln Ala Asp Leu Asp
 165 170 175

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

Gly Val Gln Gly Ala Ala Asn Val Pro Gly Gly Asp Pro Asp Gly Ala
 195 200 205

ES 2 702 907 T3

Asp Gly Glu Val Leu Leu Asp Ile Glu Val Ala Gly Ala Val Ala Pro
 210 215 220

Gly Ala Ala Gln Val Val Tyr Phe Ala Pro Asn Thr Asp Ala Gly Phe
 225 230 235 240

Leu Ala Ala Ile Asn Ala Ala Ala Ala Thr Pro Arg Pro Ala Ala
 245 250 255

Ile Ser Ile Ser Trp Gly Gly Pro Glu Ser Ser Trp Thr Ala Gln Ala
 260 265 270

Met Arg Ala Tyr Asp Gln Ala Phe Ala Ala Ala Arg Ala Ala Gly Ile
 275 280 285

Thr Val Leu Ala Ala Ala Gly Asp Ala Gly Ala Asp Asp Ala Thr Asp
 290 295 300

Arg Leu Val Ala Asp Phe Pro Ala Gly Ser Pro Asn Val Ile Ala Cys
 305 310 315 320

Gly Gly Thr Lys Leu Thr Leu Asp Ala Ala Gly Ala Arg Ala Ser Glu
 325 330 335

Val Val Trp Asn Glu Ala Ala Asp Ser Ala Thr Gly Gly Gly Tyr Ser
 340 345 350

Ala Thr Phe Thr Arg Pro Ala Trp Gln Pro Ala Ala Val Gly Arg Tyr
 355 360 365

Arg Gly Leu Pro Asp Ile Ser Gly Asn Ala Asp Pro Gln Thr Gly Tyr
 370 375 380

Arg Val Val Val Asp Gly Gln Pro Thr Val Val Gly Gly Thr Ser Ala
 385 390 395 400

Val Ala Pro Leu Leu Ala Gly Leu Val Ala Arg Leu Ala Gln Leu Thr
 405 410 415

Gly Ala Pro Val Ala Asp Leu Ala Ala Val Ala Tyr Ala Asn Pro Ala
 420 425 430

Ala Phe Thr Asp Ile Thr Ala Gly Asp Asn Gln Gly Tyr Pro Ala Arg
 435 440 445

Ser Gly Trp Asp Pro Ala Ser Gly Leu Gly Ser Pro Val Gly Thr Lys
 450 455 460

ES 2 702 907 T3

Leu Leu Thr Ala Val Gly Gly Pro Thr Pro Pro Pro Thr Thr Pro Pro
465 470 475 480

Pro Thr Thr Pro Pro Pro Thr Thr Pro Pro Pro Thr Ile Pro Pro Pro
485 490 495

Thr Thr Pro Pro Thr Gln Thr Val Asp Ala Ala Asp Arg Ala Leu Trp
500 505 510

Ser Ala Val Ala Thr Trp Ala Gly Gly Thr His Thr Gly Ala Asn Ala
515 520 525

Arg Ala Ala Lys Ala Val Arg Ala Trp Ala Gln Ala Lys Ser Leu Ala
530 535 540

<210> 81

<211> 523

5 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintética

10

<400> 81

Met Thr Gln Pro Arg Tyr Thr Pro Leu Pro Gly Ser Glu Arg Glu Ala
1 5 10 15

Pro Leu Leu Ala Ala Arg Ser Asn Ala Thr Ala Ala Arg Ala Ser Arg
20 25 30

Ala Gln Thr Ala Ser Ala Thr Val Val Leu Arg Arg Arg Ser Glu Leu
35 40 45

Pro Glu Ala Leu Val Leu Asp Gln Gln Phe Ile Ser Ser Asp Glu Leu
50 55 60

Ala Ala Arg Tyr Gly Ala Asp Pro Val Asp Ile Glu Lys Val Arg Ser
65 70 75 80

Val Leu Glu Arg Phe Lys Val Ser Val Val Glu Val Asp Ala Ala Ser
85 90 95

Arg Arg Val Lys Val Glu Gly Ala Val Ala Asp Ile Glu Arg Ala Phe
100 105 110

Asn Ile Ala Leu His Ser Ala Ser Gly Thr Asp Pro His Ser Gly Arg
115 120 125

ES 2 702 907 T3

Gly Phe Glu Tyr Arg Tyr Arg Thr Gly Val Leu Ser Val Pro Ala Glu
 130 135 140

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

Ala Glu Thr Arg Leu Arg Val Val Pro Ala Ala Ala Leu Gly Ser Ser
 165 170 175

Tyr Thr Pro Val Gln Leu Gly Glu Ile Tyr Asn Phe Pro Gln Asp Ala
 180 185 190

Thr Gly Ala Gly Gln Arg Ile Ala Ile Ile Glu Leu Gly Gly Gly Tyr
 195 200 205

Thr Pro Ala Gly Leu Arg Arg Tyr Phe Ala Ser Leu Gly Val Val Pro
 210 215 220

Pro Lys Val Ala Ala Val Ser Val Asp Gly Ala Gln Asn Ala Pro Gly
 225 230 235 240

Pro Asp Pro Gly Ala Asp Gly Glu Val Gln Leu Asp Val Glu Val Ala
 245 250 255

Gly Ala Leu Ala Pro Gly Ala His Val Leu Val Tyr Phe Ala Pro Asn
 260 265 270

Thr Asp Gln Gly Phe Leu Asp Ala Val Ser Gln Ala Ala His Ala Thr
 275 280 285

Pro Pro Pro Thr Ala Ile Ser Ile Ser Trp Gly Ala Ser Glu Asp Ser
 290 295 300

Trp Thr Ala Ser Ala Arg Asp Ala Leu Asn Gln Ala Leu Arg Asp Ala
 305 310 315 320

Ala Ala Leu Gly Val Thr Val Thr Ala Ala Ala Gly Asp Ser Gly Ser
 325 330 335

Ser Asp Gly Val Pro Asp Arg Arg Ala His Val Asp Phe Pro Ala Ser
 340 345 350

Ser Pro Tyr Val Leu Ala Thr Gly Gly Thr Ser Leu Arg Ala Asp Pro
 355 360 365

Ala Thr Gly Val Val Gln Ser Glu Thr Val Trp Asn Asp Ser Gln Gly
 370 375 380

ES 2 702 907 T3

Ser Thr Gly Gly Gly Val Ser Asp Val Phe Pro Arg Pro Ala Trp Gln
385 390 395 400

Ala His Val Asp Val Pro His Ala Gly Arg Gly Val Pro Asp Val Ser
405 410 415

Ala Val Ala Asp Pro Ala Thr Gly Tyr Gln Val Leu Val Asp Asn Gln
420 425 430

Pro Ala Val Ile Gly Gly Thr Ser Ala Val Ala Pro Leu Trp Ala Ala
435 440 445

Leu Val Ala Arg Leu Ala Glu Ser Leu Gly Arg Pro Leu Gly Leu Leu
450 455 460

Gln Pro Leu Val Tyr Pro Arg Thr Pro Gly Ser Thr Ala Tyr Pro Gly
465 470 475 480

Phe Arg Asp Ile Thr Ile Gly Asn Asn Gly Ala Tyr Lys Ala Gly Lys
485 490 495

Gly Trp Asp Ala Ala Thr Gly Leu Gly Val Pro Asp Gly Thr Glu Leu
500 505 510

Leu Ala His Leu Arg Gly Leu Asn Gly Ser Glu
515 520

<210> 82

<211> 537

5 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintética

10

<220>

<221> CARACTERÍSTICA_MISC

<222> (106)..(106)

<223> Xaa es I, V o D

15

<220>

<221> CARACTERÍSTICA_MISC

<222> (244)..(244)

<223> Xaa es N, S, K, o G

20

<220>

<221> CARACTERÍSTICA_MISC

<222> (273)..(273)

<223> Xaa es N o D

25

<220>

<221> CARACTERÍSTICA_MISC

<222> (274)..(274)

<223> Xaa es S o T

30

<220>

<221> CARACTERÍSTICA_MISC

<222> (275)..(275)

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

35

<220>

ES 2 702 907 T3

<221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (301)..(301)
 <223> Xaa es G o S

5 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (340)..(340)
 <223> Xaa es D, N, o G

10 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (350)..(350)
 <223> Xaa es D, S, o H

15 <400> 82

Met Ala Arg His Leu His Ala Gly Ser Glu Pro Lys Val Ile Thr Glu
 1 5 10 15

Ser Lys Cys Ile Gly Ala Cys Asp Pro Ala Glu Arg Ile His Val Thr
 20 25 30

Val Met Leu Arg Arg Glu Gly Glu Gln Ala Leu Asp Ala Leu Val Asp
 35 40 45

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

Phe Ala Lys Arg Phe Gly Ala Arg Ala Asp Asp Ile Gln His Thr Glu
 65 70 75 80

Ala Phe Ala Lys Arg His Gln Leu Thr Val Glu Arg Val Asp Pro Val
 85 90 95

Gln Ser Val Val Glu Leu Ala Gly Thr Xaa Ala Gln Phe Glu Asn Ala
 100 105 110

Phe Gly Val Lys Leu Glu Lys Tyr Glu His His Ala Ile Gly Ser Phe
 115 120 125

Arg Ala Arg Thr Gly Ala Ile Ala Leu Pro Asp Glu Leu His Asp Ala
 130 135 140

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

ES 2 702 907 T3

Pro Ser Tyr Gln Lys Gly Leu Ser Ala Lys Ala Thr Gly Gly Gly Ser
 405 410 415

Thr Pro Leu Ser Gln Arg Gly Val Pro Asp Val Ala Gly Asp Ala Ser
 420 425 430

Pro Thr Thr Gly Tyr Ile Ile Ser Ile Ala Gly Thr Thr Ala Val Leu
 435 440 445

Gly Gly Thr Ser Ala Val Ala Pro Leu Trp Ala Ala Leu Ile Ala Arg
 450 455 460

Ile Asn Ala Asn Gly Lys Ser Pro Val Gly Trp Ala Asn Pro Lys Leu
 465 470 475 480

Tyr Ala Gln Pro Gly Ala Phe His Asp Ile Thr Gln Gly Asn Asn Gly
 485 490 495

Ala Phe Ala Ala Ser Glu Gly Trp Asp Ala Cys Thr Gly Leu Gly Ser
 500 505 510

Pro Asp Gly Ala Lys Val Ala Ala Ala Leu Gln Gly Ala Ser Gly Gly
 515 520 525

Ser Gln Gln Gly Arg Ala Thr Gly Ala
 530 535

<210> 83
 <211> 519
 5 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

10 <400> 83

Met Thr Lys His Pro Leu Pro Gly Ser Glu Arg Val Leu Ala Pro Gly
 1 5 10 15

Ser Lys Val Val Ala Gln Cys Asp Pro Ser Glu Thr Ile Glu Val Val
 20 25 30

Val Val Leu Arg Arg Lys Asn Glu Gln Gln Phe Ala Gln Met Met Lys
 35 40 45

Thr Ile Glu Ala Gly Ala Ala Gly Ala Arg Pro Leu Thr Arg Glu Glu
 50 55 60

Leu Glu Gln Arg Phe Gly Ala Leu Pro Glu Asp Ile Ala Lys Leu Lys

ES 2 702 907 T3

Ser Ala Ala Ala Ile Gly Val Thr Val Cys Ala Ala Ser Gly Asp Ser
 325 330 335

Gly Ser Ser Asp Gly Val Gly Asp Gly Arg Asp His Val Asp Phe Pro
 340 345 350

Ala Ser Ser Pro Tyr Val Leu Ala Cys Gly Gly Thr Ser Leu Gln Gly
 355 360 365

Ser Gly Arg Thr Val Ala His Glu Val Val Trp Asn Asp Gly Ser Asn
 370 375 380

Gly Gly Ala Thr Gly Gly Gly Val Ser Gly Ala Phe Pro Val Pro Ala
 385 390 395 400

Trp Gln Glu Gly Leu Ser Thr Ser Ala Ala Gln Gly Gly Gln Arg Ala
 405 410 415

Leu Thr Gly Arg Gly Val Pro Asp Val Ala Gly Asp Ala Ser Pro Leu
 420 425 430

Thr Gly Tyr Asp Val Ile Val Asp Gly Asn Asn Thr Val Ile Gly Gly
 435 440 445

Thr Ser Ala Val Ala Pro Leu Trp Ala Ala Leu Ile Ala Arg Ile Asn
 450 455 460

Gly Ala Lys Gly Ala Pro Val Gly Phe Val Asn Pro Lys Leu Tyr Lys
 465 470 475 480

Ala Ser Ala Cys Asn Asp Ile Thr Gln Gly Asn Asn Gly Ser Tyr Ala
 485 490 495

Ala Thr Thr Gly Trp Asp Ala Cys Thr Gly Leu Gly Ser Pro Asp Gly
 500 505 510

Val Lys Val Ala Ala Ala Leu
 515

<210> 84

<211> 512

5 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintética

10 <400> 84

Met Ser Pro Ile Ala Ser Arg Arg Ser Ala Leu Pro Leu Ser Glu Arg

ES 2 702 907 T3

Ile Ala Pro Gly Ala Lys Leu Ala Val Tyr Phe Ala Pro Asn Thr Glu
260 265 270

Gln Gly Phe Val Asp Ala Ile Thr Thr Ala Val His Asp Thr Ala Asn
275 280 285

Lys Pro Ser Val Leu Ser Ile Ser Trp Gly Gly Pro Glu Ser Ser Trp
290 295 300

Pro Gln Ala Ala Ala Gln Ser Leu Asn Asn Ala Cys Glu Ser Ala Ala
305 310 315 320

Ala Leu Gly Val Thr Ile Thr Val Ala Ser Gly Asp Asn Gly Ser Thr
325 330 335

Asp Gly Val Gln Asp Gly Gln Asn His Val Asp Phe Pro Ala Ser Ser
340 345 350

Pro Tyr Val Leu Ala Cys Gly Gly Thr Tyr Leu Ala Ala Val Asn Asn
355 360 365

Gly Val Pro Gln Glu Ser Val Trp Asp Asp Leu Ala Ser Gly Gly Gly
370 375 380

Ala Thr Gly Gly Gly Val Ser Ala Leu Phe Pro Leu Pro Ala Trp Gln
385 390 395 400

Thr Gly Ala Asn Val Pro Gly Gly Ser Met Arg Gly Val Pro Asp Val
405 410 415

Ala Gly Asp Ala Ser Pro Glu Ser Gly Tyr Asn Val Leu Val Asp Gly
420 425 430

Gln Pro Gln Val Val Gly Gly Thr Ser Ala Val Ala Pro Leu Trp Ala
435 440 445

Ala Leu Ile Ala Leu Val Asn Gln Gln Lys Gly Glu Ala Ala Gly Phe
450 455 460

Val Asn Ala Ala Leu Tyr Gln Asn Pro Ser Ala Phe His Asp Ile Thr
465 470 475 480

Gln Gly Ser Asn Gly Ala Tyr Ala Ala Ala Pro Gly Trp Asp Pro Cys
485 490 495

Thr Gly Leu Gly Ser Pro Met Gly Thr Ala Ile Ala Lys Ile Leu Ala
500 505 510

<210> 85
<211> 531
5 <212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

10 <400> 85

ES 2 702 907 T3

Met Ser Ala Phe Asp Gln Leu Val Pro Leu Pro Gly Ser Glu Lys Thr
 1 5 10 15

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

Thr Val Thr Ile Arg Ile Arg Arg Lys Arg Thr Leu Ala Ser Leu Val
 35 40 45

Ser Thr Thr Ala Pro Val Thr Glu Val Val Ser Arg Ser Glu Tyr Ala
 50 55 60

Ser Arg Phe Gly Ala Asp Pro Ala Ile Val Lys Gln Val Glu Ala Phe
 65 70 75 80

Ala Ser Ala Tyr Asp Leu Ser Leu Val Glu Gln Ser Leu Ala Arg Arg
 85 90 95

Ser Val Leu Leu Arg Gly Thr Val Ala Gln Met Glu Gln Ala Phe Gly
 100 105 110

Val Ser Leu Ala Asn Tyr Gln Leu Ala Asp Gly Thr Val Phe Arg Gly
 115 120 125

Arg Thr Gly Val Val Asn Val Pro Ser Glu Leu Val Glu His Ile Glu
 130 135 140

Gly Val Phe Gly Leu Asp Asn Arg Pro Gln Ala Arg Ala His Phe Gln
 145 150 155 160

Val Tyr Lys Pro Glu Lys Gly Thr Lys Val Ala Pro Arg Ala Gly Gly
 165 170 175

Ile Ser Tyr Thr Pro Pro Gln Leu Ala Arg Leu Tyr Asn Phe Pro Thr
 180 185 190

Gly Val Thr Gly Lys Gly Gln Cys Ile Ala Ile Ile Glu Leu Gly Gly
 195 200 205

ES 2 702 907 T3

Gly Phe Arg Thr Ala Asp Ile Lys Thr Tyr Phe Gly Gly Leu Gly Leu
 210 215 220

Lys Pro Pro Thr Val Val Ala Val Ser Val Asp Gly Gly His Asn Ala
 225 230 235 240

Pro Ser Thr Ala Asp Ser Ala Asp Gly Glu Val Met Leu Asp Ile Asp
 245 250 255

Val Ala Gly Gly Val Ala Pro Gly Ala Lys Ile Val Val Tyr Phe Ala
 260 265 270

Pro Asn Thr Asp Gln Gly Phe Leu Asp Ala Ile Thr Thr Ala Met His
 275 280 285

Asp Thr Lys Asn Lys Pro Ser Val Ile Ser Ile Ser Trp Gly Ala Ala
 290 295 300

Glu Ser Asn Trp Thr Pro Gln Ala Leu Thr Ser Phe Asn Gln Ala Phe
 305 310 315 320

Gln Ala Ala Ala Ala Leu Gly Ile Thr Val Cys Ala Ala Ala Gly Asp
 325 330 335

Thr Gly Ser Asp Asp Ser Val Gly Asp Gly Lys Ala His Val Asp Phe
 340 345 350

Pro Ala Ser Ser Pro Phe Val Leu Ala Cys Gly Gly Thr Lys Leu Thr
 355 360 365

Ala Thr Asp Asn Val Ile Ala Ser Glu Val Val Trp His Glu Ser Lys
 370 375 380

Thr Ser Ala Thr Gly Gly Gly Val Ser Asp Val Phe Asp Leu Pro Asp
 385 390 395 400

Tyr Gln Gln Lys Ser His Val Pro Pro Ser Val Asn Asp Lys Thr Arg
 405 410 415

Ile Gly Arg Gly Val Pro Asp Val Ala Ala Val Ala Asp Pro Val Thr
 420 425 430

Gly Tyr Ala Val Arg Val Asp Gly Ser Asn Leu Val Phe Gly Gly Thr
 435 440 445

Ser Ala Val Ala Pro Leu Met Ala Gly Leu Ile Ala Leu Ile Asn Gln
 450 455 460

ES 2 702 907 T3

Gln Arg Gly Lys Ala Val Gly Phe Ile His Pro Leu Ile Tyr Ala Asn
465 470 475 480

Pro Ser Ala Phe Arg Asp Ile Thr Gln Gly Asn Asn Thr Thr Thr Thr
485 490 495

Gly Asn Lys Gly Tyr Ala Ala Thr Thr Gly Trp Asp Ala Cys Thr Gly
500 505 510

Leu Gly Val Ala Asp Gly Lys Lys Leu Ala Ser Val Leu Thr Ala Thr
515 520 525

Pro Val Ala
530

<210> 86

<211> 567

5 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintética

10

<400> 86

Met Ala Ala Thr Pro Arg Phe Ala Ser Gln Pro Arg Val Thr Leu Pro
1 5 10 15

Gly Ser Gln Lys His Pro Leu Thr Thr Asp Thr Glu Val Pro Pro Pro
20 25 30

Ala Pro Val Lys Ala Ala Ala Thr Lys Leu Ser Ala Thr Pro Phe Thr
35 40 45

Val Thr Val Ile Val Lys Arg Lys Asn Pro Leu Asn Leu Lys Gln Val
50 55 60

Leu Lys Pro Ala Gly Arg Leu Thr His Ala Ala Phe Ala Lys Ala His
65 70 75 80

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

Phe Gly Leu Thr Val Ala Pro Ala Pro Gly Gln Gly Arg Arg Ala Leu
100 105 110

Tyr Leu Thr Gly Thr Ala Ala Ala Met Gln Thr Ala Phe Gly Val Thr
115 120 125

ES 2 702 907 T3

Phe Ala Thr Lys Ile Met Glu Gly Thr Lys Tyr Arg Val Arg Glu Gly
 130 135 140

Asp Ile Cys Leu Pro Lys Glu Leu Ile Gly His Val Asp Ala Val Leu
 145 150 155 160

Gly Leu Asp Asn Arg Pro Gln Ala Lys Pro His Phe Arg His His Lys
 165 170 175

Pro Ala Ala Thr Ser Val Ser Tyr Thr Pro Val Gln Val Gly Gln Leu
 180 185 190

Tyr Gly Phe Pro Ser Gly Ala Lys Ala Thr Gly Gln Thr Ile Gly Leu
 195 200 205

Ile Glu Leu Gly Gly Gly Phe Arg Ala Ala Asp Ile Thr Ala Tyr Phe
 210 215 220

Lys Thr Leu Gly Gln Thr Ala Pro Lys Val Thr Ala Val Leu Val Asp
 225 230 235 240

Lys Ala Lys Asn Thr Pro Thr Thr Ser Ser Ser Ala Asp Gly Glu Val
 245 250 255

Met Leu Asp Ile Glu Val Ala Ala Ala Val Ala Pro Gly Ala Asn Ile
 260 265 270

Ala Val Tyr Phe Ala Pro Asn Thr Asp Gln Gly Phe Ile Asp Ala Ile
 275 280 285

Ser Gln Ala Val His Asp Thr Val Asn Lys Pro Ser Val Ile Ser Ile
 290 295 300

Ser Trp Gly Gly Pro Glu Ser Thr Trp Thr Ala Gln Ser Leu Ala Ala
 305 310 315 320

Leu Asp Ala Ala Cys Gln Ser Ala Ala Ala Leu Gly Ile Thr Ile Thr
 325 330 335

Val Ala Ala Gly Asp Asp Gly Ser Thr Asp Gly Val Lys Gly Thr Val
 340 345 350

Asn His Val Asp Phe Pro Ala Ser Ser Pro His Val Leu Gly Cys Gly
 355 360 365

Gly Thr Lys Leu Leu Gly Ser Gly Thr Thr Ile Thr Ser Glu Val Val
 370 375 380

ES 2 702 907 T3

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

Asn Val Phe Pro Leu Pro Thr Trp Gln Ala Lys Ser Asn Val Pro Lys
405 410 415

Pro Thr Val Ala Ala Gly Gly Arg Gly Val Pro Asp Val Ser Gly Asn
420 425 430

Ala Asp Pro Ser Thr Gly Tyr Thr Val Arg Val Asp Gly Ser Thr Phe
435 440 445

Pro Ile Gly Gly Thr Ser Ala Val Ala Pro Leu Trp Ala Gly Leu Ile
450 455 460

Ala Leu Cys Asn Ala Gln Asn Lys Thr Thr Ala Gly Phe Ile Asn Pro
465 470 475 480

Ala Leu Tyr Ala Ala Ala Ala Ala Lys Ser Phe Arg Asp Ile Thr Ser
485 490 495

Gly Asn Asn Gly Gly Phe Lys Ala Gly Pro Gly Trp Asp Ala Cys Thr
500 505 510

Gly Leu Gly Ser Pro Ile Gly Thr Ala Ile Ala Lys Thr Leu Ala Pro
515 520 525

Ala Thr Lys Ser Thr Ser Lys Thr Ala Val Lys Asn Ala Pro Glu Ile
530 535 540

Arg Phe Arg Pro His Lys Lys Ala Pro Thr Lys Thr Ala Ala Lys Thr
545 550 555 560

Pro Ala Leu Arg Arg Leu Lys
565

<210> 87
<211> 543
5 <212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

10 <400> 87

Met Pro Thr Ser Ser Arg Phe Ala Ser Gln Ser Arg Val Pro Leu Pro
1 5 10 15

ES 2 702 907 T3

Gly Ser Glu Arg Lys Pro Phe Val Pro Ala Gly Ala Pro Lys Ala Ala
 20 25 30

Lys Thr Pro Lys Val Ser Thr Ala Val Lys Thr Val Pro Ala Thr Gly
 35 40 45

Arg Ile Arg Val Ser Leu Ile Val Pro Pro Lys Gln Pro Leu Asp Thr
 50 55 60

Lys Arg Leu Gly Lys Leu Asp Ala Arg Leu Ser Arg Ala Gln Phe Ala
 65 70 75 80

Ala Arg His Gly Ala Asp Pro Ala Ser Val Arg Leu Val Lys Ala Phe
 85 90 95

Ala Lys Glu Phe Gly Leu Thr Val Glu Pro Ile Thr Gln Pro Gly Arg
 100 105 110

Cys Thr Val Gln Leu Ser Gly Thr Cys Ala Ala Met Arg Lys Ala Phe
 115 120 125

Ala Ile Ser Leu Val Glu His Thr Thr Glu Gln Gly Lys Phe Arg Leu
 130 135 140

Arg Glu Gly Glu Ile Ser Leu Pro Ala Glu Leu Glu Gly His Val Leu
 145 150 155 160

Ala Val Leu Gly Leu Asp Asn Arg Pro Gln Ala Lys Pro His Phe Arg
 165 170 175

Ile Ala Lys Pro Arg Ala Thr Asn Val Ser Tyr Thr Pro Val Gln Val
 180 185 190

Ala Gln Met Tyr Gly Phe Pro Ala Gly Ala Thr Ala Thr Gly Gln Thr
 195 200 205

Ile Gly Ile Ile Glu Leu Gly Gly Gly Tyr Arg Ala Ala Asp Leu Thr
 210 215 220

Ala Tyr Phe Lys Thr Leu Gly Leu Pro Ala Pro Thr Val Thr Ala Val
 225 230 235 240

Pro Ile Asp Gly Gly Lys Asn Thr Pro Gly Asn Ala Asn Gly Ala Asp
 245 250 255

Gly Glu Val Met Leu Asp Ile Glu Val Cys Ala Ala Val Ala Gln Gly
 260 265 270

ES 2 702 907 T3

Ala Lys Ile Ala Val Tyr Phe Thr Thr Asn Thr Asp Gln Gly Phe Ile
 275 280 285

Asp Ala Ile Thr Thr Ala Val His Asp Ser Thr Asn Lys Pro Ser Val
 290 295 300

Ile Ser Ile Ser Trp Gly Gly Pro Glu Ser Ser Trp Thr Glu Gln Ser
 305 310 315 320

Met Thr Ala Leu Asp Ala Ala Cys Gln Ala Ala Ala Ala Val Gly Val
 325 330 335

Thr Ile Thr Val Ala Ala Gly Asp Asn Gly Ser Ser Asp Gly Ala Ser
 340 345 350

Gly Asp Asn Val Asp Phe Pro Ala Ser Ser Pro His Val Leu Ala Cys
 355 360 365

Gly Gly Thr Lys Leu Val Gly Ser Gly Ser Thr Ile Thr Ser Glu Val
 370 375 380

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

Ser Thr Val Phe Ala Leu Pro Thr Trp Gln Lys Asn Ala Asn Val Pro
 405 410 415

Ser Pro Thr Thr Ser Ala Gly Gly Arg Gly Val Pro Asp Val Ser Gly
 420 425 430

Asp Ala Asp Pro Ser Thr Gly Tyr Thr Ile Arg Val Asp Ser Glu Thr
 435 440 445

Thr Val Ile Gly Gly Thr Ser Ala Val Ala Pro Leu Trp Ala Gly Leu
 450 455 460

Ile Ala Leu Ala Asn Ala Gln Asn Lys Val Ala Ala Gly Phe Val Asn
 465 470 475 480

Pro Ala Leu Tyr Ala Ala Gly Ala Lys Lys Ala Phe Arg Asp Ile Thr
 485 490 495

Gln Gly Asn Asn Gly Ser Phe Ser Ala Gly Pro Gly Trp Asp Ala Cys
 500 505 510

Thr Gly Leu Gly Ser Pro Val Gly Asn Leu Val Ile Gln Ala Val Ala
 515 520 525

Pro Lys Ser Thr Thr Thr Lys Lys Ala Lys Lys Gly Lys Thr Lys
 530 535 540

5 <210> 88
 <211> 378
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

10 <220>
 <223> Sintética

5 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (111)..(111)
 <223> Xaa es N, S, G o K

10 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (139)..(139)
 <223> Xaa es N o D

15 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (140)..(140)
 <223> Xaa es N, T o S

20 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (141)..(141)
 <223> Xaa es E, T, D, A, o N

25 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (164)..(164)
 <223> Xaa es G o S

30 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (203)..(203)
 <223> Xaa es D, N o G

35 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (211)..(211)
 <223> Xaa es D, S o H

<400> 88

Met His Ser Tyr Leu Lys Gln Gln Ser His Met Gln Ser Tyr Leu Glu
 1 5 10 15

Gln Glu Asn His Met Arg Ser Tyr Leu Glu Met Arg Lys Lys Pro Tyr
 20 25 30

Phe Asp Asp Leu Ala Asn Ile Arg Pro Gly Gly Leu Thr Pro Ala Gln
 35 40 45

40

ES 2 702 907 T3

Val Cys Gln Ala Tyr Gln Phe Ala Lys Val Gln Pro Val Arg Pro Val
50 55 60

Lys Leu Gly Ile Val Ser Leu Ala Gly Gln Tyr Leu Ser Ser Asp Met
65 70 75 80

Ser Lys Ala Phe Thr Gly Tyr Gly Leu Pro Thr Pro Val Val Ser Thr
85 90 95

Ala Gly Ser Gln Val Leu Gly Asp Leu Trp Ser Asn Val Glu Xaa Met
100 105 110

Met Asp Ile Glu Ile Ala Gly Ala Ala Trp Ala Tyr Ala Thr Gly Thr
115 120 125

Ala Ala Thr Leu Leu Met Gln Phe Glu Pro Xaa Xaa Xaa Thr Gly Ile
130 135 140

Pro Asn Ala Ile Asn Ala Leu Val Ala Ala Gly Cys Glu Val Ile Ser
145 150 155 160

Ile Ser Trp Xaa Ala Pro Ala Asn Leu Gln Thr Met Glu Ala Ile Thr
165 170 175

Ala Arg Lys Glu Ala Cys Lys Gln Ala Ala Val Gln Asn Val His Val
180 185 190

Phe Ala Ala Ser Gly Asp Glu Ser Leu Asn Xaa Gly Thr Asn Ser Arg
195 200 205

Thr Pro Xaa Asp Pro Cys Cys Asp Pro Asn Val Trp Gly Val Gly Gly
210 215 220

Thr Arg Leu Val Leu Gln Ala Asp Gly Ser Ile Ala Gln Glu Ser Ala
225 230 235 240

Trp Gly Asp Gly Asn Ala Ala Asp Lys Gly Gly Gly Gly Gly Phe Asp
245 250 255

Ser Arg Glu Pro Leu Pro Asp Tyr Gln Val Gly Val Val His Ser Glu
260 265 270

His Arg Gly Ser Pro Asp Ser Ser Ala Asn Ala Asp Pro Gly Thr Gly
275 280 285

Tyr Ala Ile Val Ala Asn Gly Gln Trp Leu Ile Gly Gly Gly Thr Ser
290 295 300

ES 2 702 907 T3

Ala Ser Ala Pro Leu Thr Ala Gly Tyr Val Ala Ala Ile Leu Ser Thr
305 310 315 320

Leu Pro Gly Pro Ile Ser Gln Ser Val Leu Gln Arg Lys Leu Tyr Thr
325 330 335

Ala His Lys Thr Ala Phe Arg Asp Ile Leu Leu Gly Ser Asn Gly Ala
340 345 350

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

Gly Pro Gly Leu Ala Ala Ala Leu Gln Ser
370 375

<210> 89

<211> 523

5 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintética

10

<400> 89

Met Ala Asn His Pro Leu Asn Gly Ser Glu Arg Glu Cys Leu Lys Asp
1 5 10 15

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

Met Leu Val Arg Arg Arg Ser His Asp Ala Phe Glu Lys His Ile Ser
35 40 45

Ala Leu Ala Ala Gln Gly Ala Ser Ala Lys His Ile Asp His Asp Glu
50 55 60

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

Ala Phe Ala Gln Lys His Gly Leu Ser Val Val Glu Ser His Glu Ala
85 90 95

Arg Arg Ala Val Val Leu Ser Gly Thr Val Ala Gln Phe Asp Ala Ala
100 105 110

Phe Gly Val Ser Leu Gln Gln Tyr Glu His Asp Gly Gly Thr Tyr Arg
115 120 125

ES 2 702 907 T3

Gly Arg Thr Gly Pro Ile His Leu Pro Asp Glu Leu Asn Gly Val Val
130 135 140

Asp Ala Val Met Gly Leu Asp Asn Arg Pro Gln Ala Arg Pro Ser Phe
145 150 155 160

Arg Thr Arg Ala Gln Gly Asn Val Arg Trp Thr Ala Arg Ala Ala Gly
165 170 175

Ala Ser Thr Phe Thr Pro Val Gln Leu Ala Ser Leu Tyr Asp Phe Pro
180 185 190

Gln Gly Asp Gly Gln Asn Gln Cys Ile Gly Ile Ile Glu Leu Gly Gly
195 200 205

Gly Tyr Arg Pro Ala Asp Leu Lys Thr Tyr Phe Ala Ser Leu Asn Met
210 215 220

Lys Ala Pro Ser Val Thr Ala Val Ser Val Asp His Gly Arg Asn His
225 230 235 240

Pro Thr Gly Asp Pro Asn Gly Pro Asp Gly Glu Val Met Leu Asp Ile
245 250 255

Glu Val Ala Gly Ala Val Ala Pro Gly Ala Lys Ile Val Val Tyr Phe
260 265 270

Ala Pro Asn Thr Asp Ala Gly Phe Ile Asp Ala Ile Gly Thr Ala Ile
275 280 285

His Asp Thr Lys Asn Lys Pro Ser Val Ile Ser Ile Ser Trp Ser Gly
290 295 300

Pro Glu Ser Ala Trp Thr Gln Gln Ala Met Asn Ala Phe Asp Gln Ala
305 310 315 320

Phe Gln Ser Ala Ala Ala Leu Gly Val Thr Ile Cys Ala Ala Ser Gly
325 330 335

Asp Asn Gly Ser Gly Gly Gly Val Gly Asp Gly Ala Asp His Val His
340 345 350

Phe Pro Ala Ser Ser Pro Tyr Ala Leu Gly Cys Gly Gly Thr Ser Leu
355 360 365

Gln Ala Ser Gly Asn Gly Ile Ala Ser Glu Thr Val Trp Asn Asp Gly
370 375 380

ES 2 702 907 T3

Ala Asn Gly Gly Ala Thr Gly Gly Gly Val Ser Ser Phe Phe Ala Leu
385 390 395 400

Pro Ala Trp Gln Glu Gly Leu Arg Val Thr Arg Ala Gly Gly Ala His
405 410 415

Ser Pro Leu Ala Met Arg Gly Val Pro Asp Val Ala Gly Asn Ala Asp
420 425 430

Pro Val Thr Gly Tyr Glu Val Arg Val Asp Gly His Asp Met Val Ile
435 440 445

Gly Gly Thr Ser Ala Val Ala Pro Leu Trp Ala Gly Leu Ile Ala Arg
450 455 460

Ile Asn Ala Ile Lys Gly Ala Pro Val Gly Tyr Ile Asn Pro His Leu
465 470 475 480

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

Asp Phe His Ala Thr Ala Gly Trp Asp Ala Cys Thr Gly Leu Gly Arg
500 505 510

Pro Asp Gly Lys Lys Val Lys Asp Ala Val Ser
515 520

<210> 90

<211> 567

5 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintética

10

<220>

<221> CARACTERÍSTICA_MISC

<222> (554)..(567)

<223> Los aminoácidos están opcionalmente ausentes.

15

<400> 90

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 2 702 907 T3

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
 565

5 <210> 91
 <211> 6
 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial
 <220>
 <223> Sintética

5 <400> 91

Gln Pro Gln Leu Pro Tyr
 1 5

<210> 92
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

15 <400> 92

Ile Gln Pro Gln Gln Pro Ala Gln Leu
 1 5

20 <210> 93

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

25 <220>

<223> Sintética

<400> 93

30 Pro Gln Pro Gln Leu Pro Tyr Ser Gln Pro Gln Pro Phe Arg

1 5 10

<210> 94
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

35 <220>

<223> Sintética

40 <400> 94

Leu Gln Leu Gln Pro Phe Pro Gln Pro Gln Leu Pro Tyr Pro Gln Pro
 1 5 10 15

Gln Leu Pro Tyr
 20

45 <210> 95

<211> 539
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

50 <220>

<223> Sintética

55 <220>

<221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (116)..(116)
 <223> Xaa es I, V o D

60 <220>

<221> CARACTERÍSTICA_MISC

- <222> (255)..(255)
 <223> Xaa es N, S, K, o G
- <220>
 5 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (284)..(284)
 <223> Xaa es H o D
- <220>
 10 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (285)..(285)
 <223> Xaa es S o T
- <220>
 15 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (286)..(286)
 <223> Xaa es D, A, T, o N
- <220>
 20 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (312)..(312)
 <223> Xaa es G o S
- <220>
 25 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (347)..(347)
 <223> Xaa es S o N
- <220>
 30 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (350)..(350)
 <223> Xaa es G, T o A
- <220>
 35 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (351)..(351)
 <223> Xaa es D, H o G
- <220>
 40 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (354)..(354)
 <223> Xaa es Q o D
- <220>
 45 <221> CARACTERÍSTICA_MISC
 <222> (361)..(361)
 <223> Xaa es D, S o H
- <400> 95
 50

ES 2 702 907 T3

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

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

Cys Asp Pro Ala Glu Arg Ile His Val Thr Ile Met Leu Arg Arg Gln
 35 40 45

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

Ala Arg Ala Lys Pro Val Ser Arg Asp Ala Phe Ala Gln Arg Phe Ser
 65 70 75 80

Ala Asn Pro Asp Asp Ile Arg Lys Thr Glu Asp Phe Ala His Arg His
 85 90 95

Gln Leu Thr Val Asp Arg Val Asp Pro Val Glu Ser Val Val Val Leu
 100 105 110

Ser Gly Thr Xaa Ala Gln Phe Glu Ala Ala Phe Ser Val Lys Leu Glu
 115 120 125

Arg Phe Glu His Arg Ser Ile Gly Gln Tyr Arg Gly Arg Ser Gly Pro
 130 135 140

Ile Val Leu Pro Asp Asp Ile Gly Asp Ala Val Thr Ala Val Leu Gly
 145 150 155 160

Leu Asp Ser Arg Pro Gln Ala Arg Pro His Phe Arg Phe Arg Pro Pro
 165 170 175

Phe Lys Pro Ala Arg Gly Ala Ala Ala Val Thr Phe Thr Pro Ile Gln
 180 185 190

Leu Ala Ser Leu Tyr Asp Phe Pro Ala Gly Asp Gly Ala Gly Gln Cys
 195 200 205

Ile Ala Ile Ile Glu Leu Gly Gly Gly Tyr Arg Ala Ala Asp Ile Gln
 210 215 220

ES 2 702 907 T3

Gln Tyr Phe Arg Gly Leu Gly Ile Thr Thr Pro Pro Lys Leu Val Asp
 225 230 235 240

Val Asn Val Gly Thr Gly Arg Asn Ala Pro Thr Gly Glu Pro Xaa Gly
 245 250 255

Pro Asp Gly Glu Val Ala Leu Asp Ile Glu Ile Ala Gly Ala Ile Ala
 260 265 270

Pro Ala Ala Lys Ile Ala Val Tyr Phe Ala Pro Xaa Xaa Xaa Ala Gly
 275 280 285

Phe Ile Gln Ala Val Asn Ala Ala Val Thr Asp Lys Thr Asn Gln Pro
 290 295 300

Ser Val Ile Ser Ile Ser Trp Xaa Gly Pro Glu Ala Ile Trp Gln Ala
 305 310 315 320

Gln Ser Ala Gln Ala Phe Asn Arg Val Leu Gln Ala Ala Ala Ala Gln
 325 330 335

Gly Ile Thr Val Cys Ala Ala Ser Gly Asp Xaa Gly Ser Xaa Xaa Gly
 340 345 350

Leu Xaa Asp Gly Ala Asp His Val Xaa Phe Pro Ala Ser Ser Pro Tyr
 355 360 365

Val Leu Gly Cys Gly Gly Thr Gln Leu Asp Ala Leu Pro Gly Gln Gly
 370 375 380

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

Gly Gly Gly Gly Val Ser Ala Leu Phe Asp Leu Pro Ala Trp Gln Gln
 405 410 415

Gly Leu Lys Val Ala Arg Ala Asp Gly Thr Thr Thr Pro Leu Ala Lys
 420 425 430

Arg Gly Val Pro Asp Val Ala Gly Asp Ala Ser Pro Gln Thr Gly Tyr
 435 440 445

Glu Val Ser Val Ala Gly Thr Pro Ala Val Met Gly Gly Thr Ser Ala
 450 455 460

Val Ala Pro Leu Trp Ala Ala Leu Ile Ala Arg Ile Asn Ala Ala Asn

ES 2 702 907 T3

Ser Gln Pro Glu Ala Ala Arg Ser Phe Arg Pro Asp Ala Leu Gly Arg
145 150 155 160

Val Tyr Arg Phe Pro Ala Asn Thr Asp Gly Thr Gly Gln Thr Ile Ala
165 170 175

Ile Val Glu Leu Gly Gly Gly Phe Arg Gln Ser Glu Leu Asp Thr Tyr
180 185 190

Phe Gly Gly Leu Gly Ile Pro Ala Pro Gln Val Leu Ala Val Gly Val
195 200 205

Asp Gly Gly Gln Asn Leu Pro Ser Gly Asp Ala Gly Ser Ala Asp Gly
210 215 220

Glu Val Leu Leu Asp Ile Glu Val Ala Gly Ala Leu Ala Pro Gly Ala
225 230 235 240

Arg Gln Val Val Tyr Phe Ala Pro Asn Thr Asp Arg Gly Phe Val Asp
245 250 255

Ala Val Thr Thr Ala Val His Ala Asp Pro Thr Pro Ala Ala Val Ser
260 265 270

Ile Ser Trp Gly Ala Pro Glu Asp Lys Trp Thr Ala Gln Ala Arg Arg
275 280 285

Ala Phe Asp Ala Ala Leu Ala Asp Ala Ala Ala Leu Gly Val Thr Val
290 295 300

Thr Ala Ala Ala Gly Asp Arg Gly Ser Ala Asp Gly Glu Gly Gly Gly
305 310 315 320

Gly Leu His Thr Asp Phe Pro Ala Ser Ser Pro His Leu Leu Ala Cys
325 330 335

Gly Gly Thr Lys Leu Ala Val Ala Asp Gly Gly Thr Val Ala Ser Glu
340 345 350

Thr Val Trp Asn Gly Gly Glu Arg Gly Gly Ala Thr Gly Gly Gly Val
355 360 365

Ser Val Ala Phe Gly Leu Pro Ala Tyr Gln Arg Asn Ala Gly Val Asp
370 375 380

Lys Arg Arg Lys Thr Gly Lys Pro Gly Arg Gly Val Pro Asp Val Ala

ES 2 702 907 T3

Gln Leu Thr Val Asp Arg Val Asp Pro Val Glu Ser Val Val Val Leu
 100 105 110

Ser Gly Thr Ile Ala Gln Phe Glu Ala Ala Phe Ser Val Lys Leu Glu
 115 120 125

Arg Phe Glu His Arg Ser Ile Gly Gln Tyr Arg Gly Arg Ser Gly Pro
 130 135 140

Ile Val Leu Pro Asp Asp Ile Gly Asp Ala Val Thr Ala Val Leu Gly
 145 150 155 160

Leu Asp Ser Arg Pro Gln Ala Arg Pro His Phe Arg Phe Arg Pro Pro
 165 170 175

Phe Lys Pro Ala Arg Gly Ala Ala Ala Val Thr Phe Thr Pro Ile Gln
 180 185 190

Leu Ala Ser Leu Tyr Asp Phe Pro Ala Gly Asp Gly Ala Gly Gln Cys
 195 200 205

Ile Ala Ile Ile Glu Leu Gly Gly Gly Tyr Arg Ala Ala Asp Ile Gln
 210 215 220

Gln Tyr Phe Arg Gly Leu Gly Ile Thr Thr Pro Pro Lys Leu Val Asp
 225 230 235 240

Val Asn Val Gly Thr Gly Arg Asn Ala Pro Thr Gly Glu Pro Asn Gly
 245 250 255

Pro Asp Gly Glu Val Ala Leu Asp Ile Glu Ile Ala Gly Ala Ile Ala
 260 265 270

Pro Ala Ala Lys Ile Ala Val Tyr Phe Ala Pro Asn Ser Asp Ala Gly
 275 280 285

Phe Ile Gln Ala Val Asn Ala Ala Val Thr Asp Lys Thr Asn Gln Pro
 290 295 300

Ser Val Ile Ser Ile Ser Trp Gly Gly Pro Glu Ala Ile Trp Gln Ala
 305 310 315 320

Gln Ser Ala Gln Ala Phe Asn Arg Val Leu Gln Ala Ala Ala Ala Gln
 325 330 335

Gly Ile Thr Val Cys Ala Ala Ser Gly Asp Ser Gly Ser Gly Asp Gly

ES 2 702 907 T3

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

Met Leu Val Arg Arg Arg Ser His Asp Ala Phe Glu Lys His Ile Ser
 35 40 45

Ala Leu Ala Ala Gln Gly Ala Ser Ala Lys His Ile Asp His Asp Glu
 50 55 60

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

Ala Phe Ala Gln Lys His Gly Leu Ser Val Val Glu Ser His Glu Ala
 85 90 95

Arg Arg Ala Val Val Leu Ser Gly Thr Val Ala Gln Phe Asp Ala Ala
 100 105 110

Phe Gly Val Ser Leu Gln Gln Tyr Glu His Asp Gly Gly Thr Tyr Arg
 115 120 125

Gly Arg Thr Gly Pro Ile His Leu Pro Asp Glu Leu Asn Gly Val Val
 130 135 140

Asp Ala Val Met Gly Leu Asp Asn Arg Pro Gln Ala Arg Pro Ser Phe
 145 150 155 160

Arg Thr Arg Ala Gln Gly Asn Val Arg Trp Thr Ala Arg Ala Ala Gly
 165 170 175

Ala Ser Thr Phe Thr Pro Val Gln Leu Ala Ser Leu Tyr Asp Phe Pro
 180 185 190

Gln Gly Asp Gly Gln Asn Gln Cys Ile Gly Ile Ile Glu Leu Gly Gly
 195 200 205

Gly Tyr Arg Pro Ala Asp Leu Lys Thr Tyr Phe Ala Ser Leu Asn Met
 210 215 220

Lys Ala Pro Ser Val Thr Ala Val Ser Val Asp His Gly Arg Asn His
 225 230 235 240

Pro Thr Gly Asp Pro Asn Gly Pro Asp Gly Glu Val Met Leu Asp Ile
 245 250 255

Glu Val Ala Gly Ala Val Ala Pro Gly Ala Lys Ile Val Val Tyr Phe

ES 2 702 907 T3

260 265 270

Ala Pro Asn Thr Asp Ala Gly Phe Ile Asp Ala Ile Gly Thr Ala Ile
275 280 285

His Asp Thr Lys Asn Lys Pro Ser Val Ile Ser Ile Ser Trp Gly Gly
290 295 300

Pro Glu Ser Ala Trp Thr Gln Gln Ala Met Asn Ala Phe Asp Gln Ala
305 310 315 320

Phe Gln Ser Ala Ala Ala Leu Gly Val Thr Ile Cys Ala Ala Ser Gly
325 330 335

Asp Asn Gly Ser Gly Asp Gly Val Gly Asp Gly Ala Asp His Val Asp
340 345 350

Phe Pro Ala Ser Ser Pro Tyr Ala Leu Gly Cys Gly Gly Thr Ser Leu
355 360 365

Gln Ala Ser Gly Asn Gly Ile Ala Ser Glu Thr Val Trp Asn Asp Gly
370 375 380

Ala Asn Gly Gly Ala Thr Gly Gly Gly Val Ser Ser Phe Phe Ala Leu
385 390 395 400

Pro Ala Trp Gln Glu Gly Leu Arg Val Thr Arg Ala Gly Gly Ala His
405 410 415

Ser Pro Leu Ala Met Arg Gly Val Pro Asp Val Ala Gly Asn Ala Asp
420 425 430

Pro Val Thr Gly Tyr Glu Val Arg Val Asp Gly His Asp Met Val Ile
435 440 445

Gly Gly Thr Ser Ala Val Ala Pro Leu Trp Ala Gly Leu Ile Ala Arg
450 455 460

Ile Asn Ala Ile Lys Gly Ala Pro Val Gly Tyr Ile Asn Pro His Leu
465 470 475 480

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

Asp Phe His Ala Thr Ala Gly Trp Asp Ala Cys Thr Gly Leu Gly Arg
500 505 510

Pro Asp Gly Lys Lys Val Lys Asp Ala Val Ser
515 520

5 <210> 99
<211> 367
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

10 <220>
<223> Sintética

ES 2 702 907 T3

<400> 99

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

Phe Pro Ser Ile His Cys Lys Asp Gln Cys Ile Gly Ile Leu Glu Leu
 20 25 30

Gly Gly Gly Tyr Arg Pro Ala Asp Leu Gln Thr Tyr Phe Asn Gly Leu
 35 40 45

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

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

Asp Ile Glu Val Ala Ala Ala Val Thr Pro Gly Ala Lys Ile Ala Val
 85 90 95

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

Ala Ile His Asp Thr Arg Asn Lys Pro Ser Val Ile Ser Ile Ser Trp
 115 120 125

Gly Lys Ala Glu Ile Gly Trp Thr Pro Gln Ala Ile Asn Ala Met Asn
 130 135 140

Gln Ala Phe Arg Asp Ala Ala Ala Leu Gly Val Thr Ile Cys Cys Ala
 145 150 155 160

Ser Gly Asp Asp Gly Ser Thr Asp Arg Val Gln Asp Gly Arg Tyr His
 165 170 175

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

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

5

ES 2 702 907 T3

Pro Thr Pro Met Ser Arg Ala Glu Leu Ala Asp Leu Arg Ser Pro Pro
50 55 60

Glu Gly Ala Leu Glu Ala Ile Ala Arg Tyr Val Ala Gly Gln Gly Leu
65 70 75 80

Glu Val Ile Ala Ala Asp Ala Pro Arg Arg Arg Ile Val Leu Ala Gly
85 90 95

Ser Ala Ala Arg Ile Ala Ala Leu Phe Gly Ile Ser Phe Val Arg Leu
100 105 110

Gln Leu Glu Gly Arg Arg Tyr Arg Thr Tyr Glu Gly Glu Ile Ser Leu
115 120 125

Pro Ala Glu Leu Ala Pro Leu Val Val Ala Val Leu Gly Leu Asp Thr
130 135 140

Arg Pro Phe Ala Arg Ser His Arg Arg Pro Ala Val Ala Pro Asn Ala
145 150 155 160

Pro Thr Thr Ala Pro Thr Val Ala Arg Ala Tyr Asp Phe Pro Thr Ala
165 170 175

Tyr Asp Gly Arg Gly Thr Thr Ile Gly Phe Ile Glu Leu Gly Gly Gly
180 185 190

Phe Gln Glu Ser Asp Leu Val Arg Tyr Cys Glu Gly Leu Gly Leu Ser
195 200 205

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

Thr Gly Asp Pro Asn Gly Pro Asp Ala Glu Val Met Leu Asp Leu Glu
225 230 235 240

Val Ala Thr Gly Val Ala Asn Gly Ala Asp Leu Val Leu Tyr Met Ala
245 250 255

Ala Asn Thr Asp Ala Ala Phe Tyr Ser Ala Ile Ala Thr Ala Leu Arg
260 265 270

Asp Ala Thr His Ala Pro Val Ala Ile Ser Ile Ser Trp Gly Ala Pro
275 280 285

Glu Glu Ser Tyr Pro Ala Thr Thr Ile Ala Ala Phe Glu Ser Val Leu

ES 2 702 907 T3

Met Ala Pro Glu Glu Arg Arg Thr Leu Pro Gly Ser Ala Met Pro Arg
1 5 10 15

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

Glu Val Thr Val Val Leu Gln Pro Arg Ala Pro Leu Pro Glu Pro Gly
35 40 45

Pro Thr Pro Met Ser Arg Ala Glu Leu Ala Asp Leu Arg Ser Pro Pro
50 55 60

Glu Gly Ala Leu Glu Ala Ile Ala Arg Tyr Val Ala Gly Gln Gly Leu
65 70 75 80

Glu Val Ile Ala Ala Asp Ala Pro Arg Arg Arg Ile Val Leu Ala Gly
85 90 95

Ser Ala Ala Arg Ile Ala Ala Leu Phe Gly Ile Ser Phe Val Arg Leu
100 105 110

Gln Leu Glu Gly Arg Arg Tyr Arg Thr Tyr Glu Gly Glu Ile Ser Leu
115 120 125

Pro Ala Glu Leu Ala Pro Leu Val Val Ala Val Leu Gly Leu Asp Thr
130 135 140

Arg Pro Phe Ala Arg Ser His Arg Arg Pro Ala Val Ala Pro Asn Ala
145 150 155 160

Pro Thr Thr Ala Pro Thr Val Ala Arg Ala Tyr Asp Phe Pro Thr Ala
165 170 175

Tyr Asp Gly Arg Gly Thr Thr Ile Gly Phe Ile Glu Leu Gly Gly Gly
180 185 190

Phe Gln Glu Ser Asp Leu Val Arg Tyr Cys Glu Gly Leu Gly Leu Ser
195 200 205

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

Thr Gly Asp Pro Asn Gly Pro Asp Ala Glu Val Met Leu Asp Leu Glu
225 230 235 240

Val Ala Thr Gly Val Ala Asn Gly Ala Asp Leu Val Leu Tyr Met Ala

ES 2 702 907 T3

245 250 255

Ala Asn Thr Asp Ala Ala Phe Tyr Ser Ala Ile Ala Thr Ala Leu Arg
260 265 270

Asp Ala Thr His Ala Pro Val Ala Ile Ser Ile Ser Trp Ser Ala Pro
275 280 285

Glu Glu Ser Tyr Pro Ala Thr Thr Ile Ala Ala Phe Glu Ser Val Leu
290 295 300

Glu Glu Ala Val His Val Gly Val Thr Val Leu Val Ala Ala Gly Asp
305 310 315 320

Gln Gly Ser Thr Gly Gly Val Asp Asp Gly Arg Ala His Val His Tyr
325 330 335

Pro Ala Ala Ser Pro Tyr Val Leu Ala Cys Gly Gly Thr Arg Leu Asp
340 345 350

Leu Asp Gly Thr Thr Ile Val Ala Glu Thr Val Trp Asn Asp Leu Pro
355 360 365

Asn Gly Gly Ala Thr Gly Gly Gly Ile Ser Ala Leu Phe Pro Val Pro
370 375 380

Ser Trp Gln Ala Gly Ile Ala Met Pro Pro Ser Ala Asn Pro Gly Ala
385 390 395 400

Gly Pro Gly Arg Gly Val Pro Asp Val Ala Gly Asn Ala Asp Pro Asp
405 410 415

Thr Gly Tyr Arg Ile Val Val Asp Gly Val Ala Thr Val Val Gly Gly
420 425 430

Thr Ser Ala Val Ala Pro Leu Trp Ala Gly Leu Val Ala Arg Cys His
435 440 445

Gln Ala Gly Ala Arg Gly Gly Phe Trp Asn Pro Leu Leu Tyr Ala Ala
450 455 460

Arg Gly Ser Ser Ala Phe His Glu Ile Thr Val Gly Ser Asn Gly Ala
465 470 475 480

Tyr Asp Ala Gly Pro Ile Trp Asn Ala Cys Cys Gly Leu Gly Ser Pro
485 490 495

Asn Gly Thr Ala Ile Leu Gln Thr Leu Arg Ala
500 505

5 <210> 102
<211> 532
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

10 <220>
<223> Sintética

ES 2 702 907 T3

<400> 102

Met Thr Lys Gln Pro Val Ser Gly Ser Ser Asp Lys Ile His Pro Asp
 1 5 10 15

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

Ile Val Met Leu Arg Arg Lys Asp Glu Ala Gly Phe Arg Gln Met Met
 35 40 45

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

Glu Phe Asp Arg Arg Phe Thr Ala Ser Asp Glu Asp Ile Asp Lys Val
 65 70 75 80

Lys Ala Phe Ala Lys Gln Tyr Gly Leu Ser Val Glu Arg Ala Glu Thr
 85 90 95

Glu Thr Arg Ser Val Val Leu Lys Gly Thr Ile Glu Gln Phe Gln Lys
 100 105 110

Ala Phe Asp Val Lys Leu Glu Arg Phe Gln His His Asn Ile Gly Glu
 115 120 125

Tyr Arg Gly Arg Thr Gly Pro Val Asn Val Pro Asp Glu Met His Asp
 130 135 140

Ala Val Thr Ala Val Leu Gly Leu Asp Ser Lys Pro Gln Ala Arg Pro
 145 150 155 160

His Phe Arg Phe Arg Pro Pro Phe Lys Pro Leu Arg Gly Ala Ala Pro
 165 170 175

Ala Ser Phe Ser Pro Val Asp Leu Ala Lys Leu Tyr Asp Phe Pro Asp
 180 185 190

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

5

ES 2 702 907 T3

Thr Ser Ala Val Ala Pro Leu Trp Ala Ala Leu Ile Ala Arg Ile Asn
450 455 460

Ala Ile Asp Ala Ser Pro Ala Gly Phe Val Asn Pro Lys Leu Tyr Lys
465 470 475 480

Ala Lys Thr Ala Phe Arg Asp Ile Thr Glu Gly Asn Asn Gly Ser Phe
485 490 495

Ser Ala Ala Ala Gly Trp Asp Ala Cys Thr Gly Met Gly Ser Pro Asp
500 505 510

Gly Gly Lys Ile Ala Ala Ala Leu Lys Pro Ala Lys Pro Ser Gln Ser
515 520 525

Ala Gly Gln Gln
530

<210> 103

<211> 544

5 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintética

10

<400> 103

Met Gly Arg Leu Gln Gly Ser Tyr Arg Pro Ser Leu Gly Thr Pro Val
1 5 10 15

Gly Pro Val Pro Asp Asp Gln Pro Ile Asp Val Thr Val Val Leu Arg
20 25 30

Pro Thr Ala Ala Asp Asp Phe Arg Ala Asp Pro Asp Asp Val Ala Ala
35 40 45

Val Arg Ala Phe Ala Gly Arg Ala Gly Leu Asp Val Ala Glu Val Asp
50 55 60

Glu Pro Ala Arg Thr Val Arg Leu Arg Gly Pro Ala Ala Ala Ala Arg
65 70 75 80

Thr Ala Phe Asp Thr Pro Leu Ala Leu Tyr Asp Ser Gly Gly Arg Ala
85 90 95

Ile Arg Gly Arg Glu Gly Asp Leu Gly Leu Pro Asp Glu Leu Asp Asp
100 105 110

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

ES 2 702 907 T3

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

ES 2 702 907 T3

Arg Gly Leu Pro Asp Ile Ser Gly Asn Ala Asp Pro Gln Thr Gly Tyr
 370 375 380

Arg Val Val Val Asp Gly Gln Pro Thr Val Val Gly Gly Thr Ser Ala
 385 390 395 400

Val Ala Pro Leu Leu Ala Gly Leu Val Ala Arg Leu Ala Gln Leu Thr
 405 410 415

Gly Ala Pro Val Ala Asp Leu Ala Ala Val Ala Tyr Ala Asn Pro Ala
 420 425 430

Ala Phe Thr Asp Ile Thr Ala Gly Asp Asn Gln Gly Tyr Pro Ala Arg
 435 440 445

Ser Gly Trp Asp Pro Ala Ser Gly Leu Gly Ser Pro Val Gly Thr Lys
 450 455 460

Leu Leu Thr Ala Val Gly Gly Pro Thr Pro Pro Pro Thr Thr Pro Pro
 465 470 475 480

Pro Thr Thr Pro Pro Pro Thr Thr Pro Pro Pro Thr Ile Pro Pro Pro
 485 490 495

Thr Thr Pro Pro Thr Gln Thr Val Asp Ala Ala Asp Arg Ala Leu Trp
 500 505 510

Ser Ala Val Ala Thr Trp Ala Gly Gly Thr His Thr Gly Ala Asn Ala
 515 520 525

Arg Ala Ala Lys Ala Val Arg Ala Trp Ala Gln Ala Lys Ser Leu Ala
 530 535 540

<210> 104
 <211> 523
 5 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

10 <400> 104

Met Thr Gln Pro Arg Tyr Thr Pro Leu Pro Gly Ser Glu Arg Glu Ala
 1 5 10 15

Pro Leu Leu Ala Ala Arg Ser Asn Ala Thr Ala Ala Arg Ala Ser Arg
 20 25 30

Ala Gln Thr Ala Ser Ala Thr Val Val Leu Arg Arg Arg Ser Glu Leu

ES 2 702 907 T3

Pro Pro Pro Thr Ala Ile Ser Ile Ser Trp Gly Ala Ser Glu Asp Ser
 290 295 300

Trp Thr Ala Ser Ala Arg Asp Ala Leu Asn Gln Ala Leu Arg Asp Ala
 305 310 315 320

Ala Ala Leu Gly Val Thr Val Thr Ala Ala Ala Gly Asp Ser Gly Ser
 325 330 335

Ser Asp Gly Val Pro Asp Arg Arg Ala His Val Asp Phe Pro Ala Ser
 340 345 350

Ser Pro Tyr Val Leu Ala Thr Gly Gly Thr Ser Leu Arg Ala Asp Pro
 355 360 365

Ala Thr Gly Val Val Gln Ser Glu Thr Val Trp Asn Asp Ser Gln Gly
 370 375 380

Ser Thr Gly Gly Gly Val Ser Asp Val Phe Pro Arg Pro Ala Trp Gln
 385 390 395 400

Ala His Val Asp Val Pro His Ala Gly Arg Gly Val Pro Asp Val Ser
 405 410 415

Ala Val Ala Asp Pro Ala Thr Gly Tyr Gln Val Leu Val Asp Asn Gln
 420 425 430

Pro Ala Val Ile Gly Gly Thr Ser Ala Val Ala Pro Leu Trp Ala Ala
 435 440 445

Leu Val Ala Arg Leu Ala Glu Ser Leu Gly Arg Pro Leu Gly Leu Leu
 450 455 460

Gln Pro Leu Val Tyr Pro Arg Thr Pro Gly Ser Thr Ala Tyr Pro Gly
 465 470 475 480

Phe Arg Asp Ile Thr Ile Gly Asn Asn Gly Ala Tyr Lys Ala Gly Lys
 485 490 495

Gly Trp Asp Ala Ala Thr Gly Leu Gly Val Pro Asp Gly Thr Glu Leu
 500 505 510

Leu Ala His Leu Arg Gly Leu Asn Gly Ser Glu
 515 520

<210> 105
 <211> 537
 5 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

10 <400> 105

ES 2 702 907 T3

Met Ala Arg His Leu His Ala Gly Ser Glu Pro Lys Val Ile Thr Glu
 1 5 10 15

Ser Lys Cys Ile Gly Ala Cys Asp Pro Ala Glu Arg Ile His Val Thr
 20 25 30

Val Met Leu Arg Arg Glu Gly Glu Gln Ala Leu Asp Ala Leu Val Asp
 35 40 45

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

Phe Ala Lys Arg Phe Gly Ala Arg Ala Asp Asp Ile Gln His Thr Glu
 65 70 75 80

Ala Phe Ala Lys Arg His Gln Leu Thr Val Glu Arg Val Asp Pro Val
 85 90 95

Gln Ser Val Val Glu Leu Ala Gly Thr Ile Ala Gln Phe Glu Asn Ala
 100 105 110

Phe Gly Val Lys Leu Glu Lys Tyr Glu His His Ala Ile Gly Ser Phe
 115 120 125

Arg Ala Arg Thr Gly Ala Ile Ala Leu Pro Asp Glu Leu His Asp Ala
 130 135 140

Val Thr Ala Val Leu Gly Leu Asp Thr Arg Pro Gln Ala His Pro His
 145 150 155 160

Phe Arg Phe Arg Pro Pro Phe Gln Pro Ala Arg Ser Gly Ala Gly Thr
 165 170 175

Ser Tyr Thr Pro Leu Gln Leu Ala Ser Ile Tyr Asn Phe Pro Glu Gly
 180 185 190

Asp Gly Ala Gly Gln Cys Ile Ala Leu Val Glu Leu Gly Gly Gly Tyr
 195 200 205

Arg Ala Ala Asp Ile Arg Gln Tyr Phe Glu Gln Leu Gly Val Lys Pro
 210 215 220

ES 2 702 907 T3

Pro Lys Leu Val Asp Val Ser Val Asn Gly Gly Arg Asn Ala Pro Thr
 225 230 235 240

Asp Asp Pro Asn Gly Pro Asp Gly Glu Val Ala Leu Asp Ile Glu Val
 245 250 255

Ala Gly Ala Ile Ala Pro Gly Ala Thr Ile Ala Val Tyr Phe Ala Gly
 260 265 270

Asn Ser Asp Ala Gly Phe Ile Gln Ser Val Asn Gln Ala Ile His Asp
 275 280 285

Ser Thr Asn Arg Pro Ser Val Val Ser Ile Ser Trp Gly Gly Pro Glu
 290 295 300

Ala Ser Trp Thr Gln Gln Ser Ile Thr Ala Phe Asn Asn Val Leu Lys
 305 310 315 320

Thr Ala Ala Ser Leu Gly Val Thr Val Cys Ala Ala Ser Gly Asp Ser
 325 330 335

Gly Ser Ser Asp Gly Leu Gln Asp Gly Ser Asn His Val Asp Phe Pro
 340 345 350

Ala Ser Ser Pro Tyr Val Leu Ala Cys Gly Gly Thr Thr Leu Asp Ala
 355 360 365

Gln Ala Gly Gln Gly Ile Arg Arg Glu Val Val Trp Asn Asp Glu Ala
 370 375 380

Ala Ser Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Val Ser Ala Val Phe Pro Ala
 385 390 395 400

Pro Ser Tyr Gln Lys Gly Leu Ser Ala Lys Ala Thr Gly Gly Gly Ser
 405 410 415

Thr Pro Leu Ser Gln Arg Gly Val Pro Asp Val Ala Gly Asp Ala Ser
 420 425 430

Pro Thr Thr Gly Tyr Ile Ile Ser Ile Ala Gly Thr Thr Ala Val Leu
 435 440 445

Gly Gly Thr Ser Ala Val Ala Pro Leu Trp Ala Ala Leu Ile Ala Arg
 450 455 460

Ile Asn Ala Asn Gly Lys Ser Pro Val Gly Trp Ala Asn Pro Lys Leu
 465 470 475 480

ES 2 702 907 T3

Tyr Ala Gln Pro Gly Ala Phe His Asp Ile Thr Gln Gly Asn Asn Gly
 485 490 495

Ala Phe Ala Ala Ser Glu Gly Trp Asp Ala Cys Thr Gly Leu Gly Ser
 500 505 510

Pro Asp Gly Ala Lys Val Ala Ala Ala Leu Gln Gly Ala Ser Gly Gly
 515 520 525

Ser Gln Gln Gly Arg Ala Thr Gly Ala
 530 535

<210> 106
 <211> 520
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

5

<220>
 <223> Sintética

10

<400> 106

His Met Thr Lys His Pro Leu Pro Gly Ser Glu Arg Val Leu Ala Pro
 1 5 10 15

Gly Ser Lys Val Val Ala Gln Cys Asp Pro Ser Glu Thr Ile Glu Val
 20 25 30

Val Val Val Leu Arg Arg Lys Asn Glu Gln Gln Phe Ala Gln Met Met
 35 40 45

Lys Thr Ile Glu Ala Gly Ala Ala Gly Ala Arg Pro Leu Thr Arg Glu
 50 55 60

Glu Leu Glu Gln Arg Phe Gly Ala Leu Pro Glu Asp Ile Ala Lys Leu
 65 70 75 80

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

Ser Ala Arg Thr Val Val Leu Ser Gly Arg Ile Glu Gln Phe Gln Gln
 100 105 110

Ala Phe Asp Val Gln Leu Gln His Tyr Glu His Gln Ser Met Gly Arg
 115 120 125

Phe Arg Gly Arg Thr Gly Ala Ile Ser Val Pro Asp Glu Leu His Gly
 130 135 140

ES 2 702 907 T3

Val Val Thr Ala Val Leu Gly Leu Asp Asp Arg Pro Gln Ala Arg Pro
145 150 155 160

His Phe Arg Ile Arg Pro Pro Phe Gln Pro Ala Arg Ala Gln Ser Ala
165 170 175

Ser Ser Phe Thr Pro Leu Gln Leu Ala Ser Leu Tyr Arg Phe Pro Gln
180 185 190

Gly Asp Gly Ser Gly Gln Cys Ile Gly Ile Val Glu Leu Gly Gly Gly
195 200 205

Tyr Arg Thr Ala Asp Leu Asp Ser Tyr Phe Ser Ser Leu Gly Val Gly
210 215 220

Ser Pro Lys Val Val Ala Val Gly Val Asp Gln Ser Gly Asn Gln Pro
225 230 235 240

Thr Gly Asp Pro Asn Gly Pro Asp Gly Glu Val Thr Leu Asp Ile Glu
245 250 255

Ile Ala Gly Ala Leu Ala Pro Ala Ala Thr Ile Ala Val Tyr Phe Thr
260 265 270

Thr Asn Ser Asp Ala Gly Phe Ile Asp Ala Val Ser Gln Ala Val His
275 280 285

Asp Arg Thr Asn Gln Pro Ser Val Ile Ser Ile Ser Trp Gly Ala Pro
290 295 300

Glu Ser Met Trp Thr Ala Gln Ser Met Lys Ala Leu Asn Asp Val Leu
305 310 315 320

Gln Ser Ala Ala Ala Ile Gly Val Thr Val Cys Ala Ala Ser Gly Asp
325 330 335

Ser Gly Ser Ser Asp Gly Val Gly Asp Gly Arg Asp His Val Asp Phe
340 345 350

Pro Ala Ser Ser Pro Tyr Val Leu Ala Cys Gly Gly Thr Ser Leu Gln
355 360 365

Gly Ser Gly Arg Thr Val Ala His Glu Val Val Trp Asn Asp Gly Ser
370 375 380

Asn Gly Gly Ala Thr Gly Gly Gly Val Ser Gly Ala Phe Pro Val Pro
385 390 395 400

ES 2 702 907 T3

Ala Trp Gln Glu Gly Leu Ser Thr Ser Ala Ala Gln Gly Gly Gln Arg
 405 410 415

Ala Leu Thr Gly Arg Gly Val Pro Asp Val Ala Gly Asp Ala Ser Pro
 420 425 430

Leu Thr Gly Tyr Asp Val Ile Val Asp Gly Asn Asn Thr Val Ile Gly
 435 440 445

Gly Thr Ser Ala Val Ala Pro Leu Trp Ala Ala Leu Ile Ala Arg Ile
 450 455 460

Asn Gly Ala Lys Gly Ala Pro Val Gly Phe Val Asn Pro Lys Leu Tyr
 465 470 475 480

Lys Ala Ser Ala Cys Asn Asp Ile Thr Gln Gly Asn Asn Gly Ser Tyr
 485 490 495

Ala Ala Thr Thr Gly Trp Asp Ala Cys Thr Gly Leu Gly Ser Pro Asp
 500 505 510

Gly Val Lys Val Ala Ala Ala Leu
 515 520

<210> 107
 <211> 512
 5 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

10 <400> 107

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

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

Thr Met Thr Val Ser Val Leu Val Arg Arg Lys Lys Pro Leu Val Leu
 35 40 45

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

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

ES 2 702 907 T3

Gly His Gly Leu Ala Val Asp His His Ala Ser Ser Leu Ala Arg Arg
85 90 95

Thr Val Val Leu Arg Gly Thr Ala Arg Gln Met Gln Gln Ala Phe Gly
100 105 110

Val Thr Leu His Asp Tyr Glu Asp Ser Glu Thr Gln Gln Arg Tyr His
115 120 125

Ser Phe Thr Gly Ala Ile Thr Val Pro Ala Ala His Ala Arg Ile Ile
130 135 140

Glu Ser Val Leu Gly Leu Asp Ala Arg Pro Ile Ala Lys Pro His Phe
145 150 155 160

Arg Val Arg Lys Arg Ser Ala Ala Ala Thr Gly Ala Val Ser Phe Asn
165 170 175

Pro Pro Gln Val Ala Ser Leu Tyr Ser Phe Pro Thr Gly Val Asp Gly
180 185 190

Ser Gly Glu Thr Ile Gly Ile Leu Glu Leu Gly Gly Gly Tyr Glu Thr
195 200 205

Ser Asp Ile Gln Gln Tyr Phe Ser Gly Leu Gly Ile Gln Pro Pro Thr
210 215 220

Val Val Ala Val Ser Val Asp Gly Ala Val Asn Ala Pro Gly Asn Pro
225 230 235 240

Asn Gly Ala Asp Gly Glu Val Ala Leu Asp Ile Gln Val Ala Gly Ser
245 250 255

Ile Ala Pro Gly Ala Lys Leu Ala Val Tyr Phe Ala Pro Asn Thr Glu
260 265 270

Gln Gly Phe Val Asp Ala Ile Thr Thr Ala Val His Asp Thr Ala Asn
275 280 285

Lys Pro Ser Val Leu Ser Ile Ser Trp Gly Gly Pro Glu Ser Ser Trp
290 295 300

Pro Gln Ala Ala Ala Gln Ser Leu Asn Asn Ala Cys Glu Ser Ala Ala
305 310 315 320

Ala Leu Gly Val Thr Ile Thr Val Ala Ser Gly Asp Asn Gly Ser Thr
325 330 335

ES 2 702 907 T3

Asp Gly Val Gln Asp Gly Gln Asn His Val Asp Phe Pro Ala Ser Ser
 340 345 350

Pro Tyr Val Leu Ala Cys Gly Gly Thr Tyr Leu Ala Ala Val Asn Asn
 355 360 365

Gly Val Pro Gln Glu Ser Val Trp Asp Asp Leu Ala Ser Gly Gly Gly
 370 375 380

Ala Thr Gly Gly Gly Val Ser Ala Leu Phe Pro Leu Pro Ala Trp Gln
 385 390 395 400

Thr Gly Ala Asn Val Pro Gly Gly Ser Met Arg Gly Val Pro Asp Val
 405 410 415

Ala Gly Asp Ala Ser Pro Glu Ser Gly Tyr Asn Val Leu Val Asp Gly
 420 425 430

Gln Pro Gln Val Val Gly Gly Thr Ser Ala Val Ala Pro Leu Trp Ala
 435 440 445

Ala Leu Ile Ala Leu Val Asn Gln Gln Lys Gly Glu Ala Ala Gly Phe
 450 455 460

Val Asn Ala Ala Leu Tyr Gln Asn Pro Ser Ala Phe His Asp Ile Thr
 465 470 475 480

Gln Gly Ser Asn Gly Ala Tyr Ala Ala Pro Gly Trp Asp Pro Cys
 485 490 495

Thr Gly Leu Gly Ser Pro Met Gly Thr Ala Ile Ala Lys Ile Leu Ala
 500 505 510

<210> 108
 <211> 531
 5 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

10 <400> 108

Met Ser Ala Phe Asp Gln Leu Val Pro Leu Pro Gly Ser Glu Lys Thr
 1 5 10 15

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

ES 2 702 907 T3

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

ES 2 702 907 T3

Asp Thr Lys Asn Lys Pro Ser Val Ile Ser Ile Ser Trp Gly Ala Ala
290 295 300

Glu Ser Asn Trp Thr Pro Gln Ala Leu Thr Ser Phe Asn Gln Ala Phe
305 310 315 320

Gln Ala Ala Ala Ala Leu Gly Ile Thr Val Cys Ala Ala Ala Gly Asp
325 330 335

Thr Gly Ser Asp Asp Ser Val Gly Asp Gly Lys Ala His Val Asp Phe
340 345 350

Pro Ala Ser Ser Pro Phe Val Leu Ala Cys Gly Gly Thr Lys Leu Thr
355 360 365

Ala Thr Asp Asn Val Ile Ala Ser Glu Val Val Trp His Glu Ser Lys
370 375 380

Thr Ser Ala Thr Gly Gly Gly Val Ser Asp Val Phe Asp Leu Pro Asp
385 390 395 400

Tyr Gln Gln Lys Ser His Val Pro Pro Ser Val Asn Asp Lys Thr Arg
405 410 415

Ile Gly Arg Gly Val Pro Asp Val Ala Ala Val Ala Asp Pro Val Thr
420 425 430

Gly Tyr Ala Val Arg Val Asp Gly Ser Asn Leu Val Phe Gly Gly Thr
435 440 445

Ser Ala Val Ala Pro Leu Met Ala Gly Leu Ile Ala Leu Ile Asn Gln
450 455 460

Gln Arg Gly Lys Ala Val Gly Phe Ile His Pro Leu Ile Tyr Ala Asn
465 470 475 480

Pro Ser Ala Phe Arg Asp Ile Thr Gln Gly Asn Asn Thr Thr Thr Thr
485 490 495

Gly Asn Lys Gly Tyr Ala Ala Thr Thr Gly Trp Asp Ala Cys Thr Gly
500 505 510

Leu Gly Val Ala Asp Gly Lys Lys Leu Ala Ser Val Leu Thr Ala Thr
515 520 525

Pro Val Ala
530

<210> 109
<211> 567
5 <212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

10 <400> 109

ES 2 702 907 T3

Met Ala Ala Thr Pro Arg Phe Ala Ser Gln Pro Arg Val Thr Leu Pro
 1 5 10 15

Gly Ser Gln Lys His Pro Leu Thr Thr Asp Thr Glu Val Pro Pro Pro
 20 25 30

Ala Pro Val Lys Ala Ala Ala Thr Lys Leu Ser Ala Thr Pro Phe Thr
 35 40 45

Val Thr Val Ile Val Lys Arg Lys Asn Pro Leu Asn Leu Lys Gln Val
 50 55 60

Leu Lys Pro Ala Gly Arg Leu Thr His Ala Ala Phe Ala Lys Ala His
 65 70 75 80

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

Phe Gly Leu Thr Val Ala Pro Ala Pro Gly Gln Gly Arg Arg Ala Leu
 100 105 110

Tyr Leu Thr Gly Thr Ala Ala Ala Met Gln Thr Ala Phe Gly Val Thr
 115 120 125

Phe Ala Thr Lys Ile Met Glu Gly Thr Lys Tyr Arg Val Arg Glu Gly
 130 135 140

Asp Ile Cys Leu Pro Lys Glu Leu Ile Gly His Val Asp Ala Val Leu
 145 150 155 160

Gly Leu Asp Asn Arg Pro Gln Ala Lys Pro His Phe Arg His His Lys
 165 170 175

Pro Ala Ala Thr Ser Val Ser Tyr Thr Pro Val Gln Val Gly Gln Leu
 180 185 190

Tyr Gly Phe Pro Ser Gly Ala Lys Ala Thr Gly Gln Thr Ile Gly Leu
 195 200 205

ES 2 702 907 T3

Ile Glu Leu Gly Gly Gly Phe Arg Ala Ala Asp Ile Thr Ala Tyr Phe
 210 215 220

Lys Thr Leu Gly Gln Thr Ala Pro Lys Val Thr Ala Val Leu Val Asp
 225 230 235 240

Lys Ala Lys Asn Thr Pro Thr Thr Ser Ser Ser Ala Asp Gly Glu Val
 245 250 255

Met Leu Asp Ile Glu Val Ala Ala Ala Val Ala Pro Gly Ala Asn Ile
 260 265 270

Ala Val Tyr Phe Ala Pro Asn Thr Asp Gln Gly Phe Ile Asp Ala Ile
 275 280 285

Ser Gln Ala Val His Asp Thr Val Asn Lys Pro Ser Val Ile Ser Ile
 290 295 300

Ser Trp Gly Gly Pro Glu Ser Thr Trp Thr Ala Gln Ser Leu Ala Ala
 305 310 315 320

Leu Asp Ala Ala Cys Gln Ser Ala Ala Ala Leu Gly Ile Thr Ile Thr
 325 330 335

Val Ala Ala Gly Asp Asp Gly Ser Thr Asp Gly Val Lys Gly Thr Val
 340 345 350

Asn His Val Asp Phe Pro Ala Ser Ser Pro His Val Leu Gly Cys Gly
 355 360 365

Gly Thr Lys Leu Leu Gly Ser Gly Thr Thr Ile Thr Ser Glu Val Val
 370 375 380

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

Asn Val Phe Pro Leu Pro Thr Trp Gln Ala Lys Ser Asn Val Pro Lys
 405 410 415

Pro Thr Val Ala Ala Gly Gly Arg Gly Val Pro Asp Val Ser Gly Asn
 420 425 430

Ala Asp Pro Ser Thr Gly Tyr Thr Val Arg Val Asp Gly Ser Thr Phe
 435 440 445

Pro Ile Gly Gly Thr Ser Ala Val Ala Pro Leu Trp Ala Gly Leu Ile
 450 455 460

ES 2 702 907 T3

Ala Leu Cys Asn Ala Gln Asn Lys Thr Thr Ala Gly Phe Ile Asn Pro
465 470 475 480

Ala Leu Tyr Ala Ala Ala Ala Ala Lys Ser Phe Arg Asp Ile Thr Ser
485 490 495

Gly Asn Asn Gly Gly Phe Lys Ala Gly Pro Gly Trp Asp Ala Cys Thr
500 505 510

Gly Leu Gly Ser Pro Ile Gly Thr Ala Ile Ala Lys Thr Leu Ala Pro
515 520 525

Ala Thr Lys Ser Thr Ser Lys Thr Ala Val Lys Asn Ala Pro Glu Ile
530 535 540

Arg Phe Arg Pro His Lys Lys Ala Pro Thr Lys Thr Ala Ala Lys Thr
545 550 555 560

Pro Ala Leu Arg Arg Leu Lys
565

<210> 110
<211> 543
5 <212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
10 <223> Sintética

<400> 110

Met Pro Thr Ser Ser Arg Phe Ala Ser Gln Ser Arg Val Pro Leu Pro
1 5 10 15

Gly Ser Glu Arg Lys Pro Phe Val Pro Ala Gly Ala Pro Lys Ala Ala
20 25 30

Lys Thr Pro Lys Val Ser Thr Ala Val Lys Thr Val Pro Ala Thr Gly
35 40 45

Arg Ile Arg Val Ser Leu Ile Val Pro Pro Lys Gln Pro Leu Asp Thr
50 55 60

Lys Arg Leu Gly Lys Leu Asp Ala Arg Leu Ser Arg Ala Gln Phe Ala
65 70 75 80

Ala Arg His Gly Ala Asp Pro Ala Ser Val Arg Leu Val Lys Ala Phe
85 90 95

ES 2 702 907 T3

Ala Lys Glu Phe Gly Leu Thr Val Glu Pro Ile Thr Gln Pro Gly Arg
 100 105 110

Cys Thr Val Gln Leu Ser Gly Thr Cys Ala Ala Met Arg Lys Ala Phe
 115 120 125

Ala Ile Ser Leu Val Glu His Thr Thr Glu Gln Gly Lys Phe Arg Leu
 130 135 140

Arg Glu Gly Glu Ile Ser Leu Pro Ala Glu Leu Glu Gly His Val Leu
 145 150 155 160

Ala Val Leu Gly Leu Asp Asn Arg Pro Gln Ala Lys Pro His Phe Arg
 165 170 175

Ile Ala Lys Pro Arg Ala Thr Asn Val Ser Tyr Thr Pro Val Gln Val
 180 185 190

Ala Gln Met Tyr Gly Phe Pro Ala Gly Ala Thr Ala Thr Gly Gln Thr
 195 200 205

Ile Gly Ile Ile Glu Leu Gly Gly Gly Tyr Arg Ala Ala Asp Leu Thr
 210 215 220

Ala Tyr Phe Lys Thr Leu Gly Leu Pro Ala Pro Thr Val Thr Ala Val
 225 230 235 240

Pro Ile Asp Gly Gly Lys Asn Thr Pro Gly Asn Ala Asn Gly Ala Asp
 245 250 255

Gly Glu Val Met Leu Asp Ile Glu Val Cys Ala Ala Val Ala Gln Gly
 260 265 270

Ala Lys Ile Ala Val Tyr Phe Thr Thr Asn Thr Asp Gln Gly Phe Ile
 275 280 285

Asp Ala Ile Thr Thr Ala Val His Asp Ser Thr Asn Lys Pro Ser Val
 290 295 300

Ile Ser Ile Ser Trp Gly Gly Pro Glu Ser Ser Trp Thr Glu Gln Ser
 305 310 315 320

Met Thr Ala Leu Asp Ala Ala Cys Gln Ala Ala Ala Ala Val Gly Val
 325 330 335

Thr Ile Thr Val Ala Ala Gly Asp Asn Gly Ser Ser Asp Gly Ala Ser
 340 345 350

ES 2 702 907 T3

Gly Asp Asn Val Asp Phe Pro Ala Ser Ser Pro His Val Leu Ala Cys
 355 360 365

Gly Gly Thr Lys Leu Val Gly Ser Gly Ser Thr Ile Thr Ser Glu Val
 370 375 380

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

Ser Thr Val Phe Ala Leu Pro Thr Trp Gln Lys Asn Ala Asn Val Pro
 405 410 415

Ser Pro Thr Thr Ser Ala Gly Gly Arg Gly Val Pro Asp Val Ser Gly
 420 425 430

Asp Ala Asp Pro Ser Thr Gly Tyr Thr Ile Arg Val Asp Ser Glu Thr
 435 440 445

Thr Val Ile Gly Gly Thr Ser Ala Val Ala Pro Leu Trp Ala Gly Leu
 450 455 460

Ile Ala Leu Ala Asn Ala Gln Asn Lys Val Ala Ala Gly Phe Val Asn
 465 470 475 480

Pro Ala Leu Tyr Ala Ala Gly Ala Lys Lys Ala Phe Arg Asp Ile Thr
 485 490 495

Gln Gly Asn Asn Gly Ser Phe Ser Ala Gly Pro Gly Trp Asp Ala Cys
 500 505 510

Thr Gly Leu Gly Ser Pro Val Gly Asn Leu Val Ile Gln Ala Val Ala
 515 520 525

Pro Lys Ser Thr Thr Thr Lys Lys Ala Lys Lys Gly Lys Thr Lys
 530 535 540

<210> 111
 <211> 378
 5 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

10 <400> 111

Met His Ser Tyr Leu Lys Gln Gln Ser His Met Gln Ser Tyr Leu Glu
 1 5 10 15

ES 2 702 907 T3

Gln Glu Asn His Met Arg Ser Tyr Leu Glu Met Arg Lys Lys Pro Tyr
 20 25 30

Phe Asp Asp Leu Ala Asn Ile Arg Pro Gly Gly Leu Thr Pro Ala Gln
 35 40 45

Val Cys Gln Ala Tyr Gln Phe Ala Lys Val Gln Pro Val Arg Pro Val
 50 55 60

Lys Leu Gly Ile Val Ser Leu Ala Gly Gln Tyr Leu Ser Ser Asp Met
 65 70 75 80

Ser Lys Ala Phe Thr Gly Tyr Gly Leu Pro Thr Pro Val Val Ser Thr
 85 90 95

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

Met Asp Ile Glu Ile Ala Gly Ala Ala Trp Ala Tyr Ala Thr Gly Thr
 115 120 125

Ala Ala Thr Leu Leu Met Gln Phe Glu Pro Asn Asn Glu Thr Gly Ile
 130 135 140

Pro Asn Ala Ile Asn Ala Leu Val Ala Ala Gly Cys Glu Val Ile Ser
 145 150 155 160

Ile Ser Trp Gly Ala Pro Ala Asn Leu Gln Thr Met Glu Ala Ile Thr
 165 170 175

Ala Arg Lys Glu Ala Cys Lys Gln Ala Ala Val Gln Asn Val His Val
 180 185 190

Phe Ala Ala Ser Gly Asp Glu Ser Leu Asn Asp Gly Thr Asn Ser Arg
 195 200 205

Thr Pro Asp Asp Pro Cys Cys Asp Pro Asn Val Trp Gly Val Gly Gly
 210 215 220

Thr Arg Leu Val Leu Gln Ala Asp Gly Ser Ile Ala Gln Glu Ser Ala
 225 230 235 240

Trp Gly Asp Gly Asn Ala Ala Asp Lys Gly Gly Gly Gly Gly Phe Asp
 245 250 255

Ser Arg Glu Pro Leu Pro Asp Tyr Gln Val Gly Val Val His Ser Glu
 260 265 270

ES 2 702 907 T3

His Arg Gly Ser Pro Asp Ser Ser Ala Asn Ala Asp Pro Gly Thr Gly
 275 280 285

Tyr Ala Ile Val Ala Asn Gly Gln Trp Leu Ile Gly Gly Gly Thr Ser
 290 295 300

Ala Ser Ala Pro Leu Thr Ala Gly Tyr Val Ala Ala Ile Leu Ser Thr
 305 310 315 320

Leu Pro Gly Pro Ile Ser Gln Ser Val Leu Gln Arg Lys Leu Tyr Thr
 325 330 335

Ala His Lys Thr Ala Phe Arg Asp Ile Leu Leu Gly Ser Asn Gly Ala
 340 345 350

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

Gly Pro Gly Leu Ala Ala Ala Leu Gln Ser
 370 375

<210> 112
 <211> 523
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintética

<400> 112

Met Ala Asn His Pro Leu Asn Gly Ser Glu Arg Glu Cys Leu Lys Asp
 1 5 10 15

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

Met Leu Val Arg Arg Arg Ser His Asp Ala Phe Glu Lys His Ile Ser
 35 40 45

Ala Leu Ala Ala Gln Gly Ala Ser Ala Lys His Ile Asp His Asp Glu
 50 55 60

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

Ala Phe Ala Gln Lys His Gly Leu Ser Val Val Glu Ser His Glu Ala
 85 90 95

ES 2 702 907 T3

Arg Arg Ala Val Val Leu Ser Gly Thr Val Ala Gln Phe Asp Ala Ala
 100 105 110

Phe Gly Val Ser Leu Gln Gln Tyr Glu His Asp Gly Gly Thr Tyr Arg
 115 120 125

Gly Arg Thr Gly Pro Ile His Leu Pro Asp Glu Leu Asn Gly Val Val
 130 135 140

Asp Ala Val Met Gly Leu Asp Asn Arg Pro Gln Ala Arg Pro Ser Phe
 145 150 155 160

Arg Thr Arg Ala Gln Gly Asn Val Arg Trp Thr Ala Arg Ala Ala Gly
 165 170 175

Ala Ser Thr Phe Thr Pro Val Gln Leu Ala Ser Leu Tyr Asp Phe Pro
 180 185 190

Gln Gly Asp Gly Gln Asn Gln Cys Ile Gly Ile Ile Glu Leu Gly Gly
 195 200 205

Gly Tyr Arg Pro Ala Asp Leu Lys Thr Tyr Phe Ala Ser Leu Asn Met
 210 215 220

Lys Ala Pro Ser Val Thr Ala Val Ser Val Asp His Gly Arg Asn His
 225 230 235 240

Pro Thr Gly Asp Pro Asn Gly Pro Asp Gly Glu Val Met Leu Asp Ile
 245 250 255

Glu Val Ala Gly Ala Val Ala Pro Gly Ala Lys Ile Val Val Tyr Phe
 260 265 270

Ala Pro Asn Thr Asp Ala Gly Phe Ile Asp Ala Ile Gly Thr Ala Ile
 275 280 285

His Asp Thr Lys Asn Lys Pro Ser Val Ile Ser Ile Ser Trp Ser Gly
 290 295 300

Pro Glu Ser Ala Trp Thr Gln Gln Ala Met Asn Ala Phe Asp Gln Ala
 305 310 315 320

Phe Gln Ser Ala Ala Ala Leu Gly Val Thr Ile Cys Ala Ala Ser Gly
 325 330 335

Asp Asn Gly Ser Gly Gly Gly Val Gly Asp Gly Ala Asp His Val His
 340 345 350

ES 2 702 907 T3

Phe Pro Ala Ser Ser Pro Tyr Ala Leu Gly Cys Gly Gly Thr Ser Leu
 355 360 365

Gln Ala Ser Gly Asn Gly Ile Ala Ser Glu Thr Val Trp Asn Asp Gly
 370 375 380

Ala Asn Gly Gly Ala Thr Gly Gly Gly Val Ser Ser Phe Phe Ala Leu
 385 390 395 400

Pro Ala Trp Gln Glu Gly Leu Arg Val Thr Arg Ala Gly Gly Ala His
 405 410 415

Ser Pro Leu Ala Met Arg Gly Val Pro Asp Val Ala Gly Asn Ala Asp
 420 425 430

Pro Val Thr Gly Tyr Glu Val Arg Val Asp Gly His Asp Met Val Ile
 435 440 445

Gly Gly Thr Ser Ala Val Ala Pro Leu Trp Ala Gly Leu Ile Ala Arg
 450 455 460

Ile Asn Ala Ile Lys Gly Ala Pro Val Gly Tyr Ile Asn Pro His Leu
 465 470 475 480

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

Asp Phe His Ala Thr Ala Gly Trp Asp Ala Cys Thr Gly Leu Gly Arg
 500 505 510

Pro Asp Gly Lys Lys Val Lys Asp Ala Val Ser
 515 520

REIVINDICACIONES

1. Uno o más polipéptidos que comprenden la secuencia de aminoácidos de un polipéptido seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOS: 75, 74, 76-89, 95, 97-98, 102-111, o versiones procesadas de la misma, para uso en el tratamiento del esprúe celíaco.
- 5 2. El uno o más polipéptidos de la reivindicación 1, y uno o más polipéptidos adicionales que comprenden una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en:
- (A) una secuencia de aminoácidos al menos 75 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:35, en donde
- (i) el polipéptido degrada un péptido PQPQLP (SEQ ID NO:34) a pH 4; y
- 10 (ii) el residuo 278 es Ser, el residuo 78 es Glu, y el residuo 82 es Asp
- (B) una secuencia de aminoácidos al menos 75 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:1, en donde
- (i) el polipéptido degrada un péptido PQPQLP (SEQ ID NO:34) a pH 4; y
- 15 (ii) el residuo 467 es Ser, el residuo 267 es Glu, y el residuo 271 es Asp para uso en el tratamiento del esprúe celíaco.
3. El uno o más polipéptidos para uso en el tratamiento del esprúe celíaco de la reivindicación 2, en donde el uno o más polipéptidos adicionales comprenden una secuencia de aminoácidos al menos 85 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:1 o SEQ ID NO: 35.
4. El uno o más polipéptidos para uso en el tratamiento del esprúe celíaco de una cualquiera de las reivindicaciones 2-3, en donde el uno o más polipéptidos adicionales comprenden la secuencia de aminoácidos de una cualquiera de SEQ ID NO:2-33 o 36-67, o SEQ ID NO:90.
- 20 5. El uno o más polipéptidos para uso en el tratamiento del esprúe celíaco de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde el polipéptido y, cuando está presente, el polipéptido adicional, se administran oralmente.
6. Un polipéptido aislado seleccionado del grupo que consiste en un polipéptido que comprende la secuencia de aminoácidos seleccionada del siguiente grupo, o versiones procesadas de la misma:
- 25 (a) SEQ ID NO: 95, en donde uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez o los once de los siguientes son ciertos: (i) el residuo de AA 116 es V o D; (ii) el residuo de AA 255 es S, K, o G; (iii) el residuo de AA 284 es D; (iv) el residuo de AA 285 es T; (v) el residuo de AA 286 es A, T, o N; (vi) el residuo de AA 312 es S; (vii) el residuo de AA 347 es N; (viii) el residuo de AA 350 es T o A; (ix) el residuo de AA 351 es N o G; (x) el residuo de AA 354 es D; y (xi) el residuo de AA 361 es S o H;
- 30 (b) SEQ ID NO: 75, en donde uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez o los once de los siguientes son ciertos: (i) el residuo de AA 106 es D; (ii) el residuo de AA 246 es S, K, o G; (iii) el residuo de AA 275 es D; (iv) el residuo de AA 276 es S; (v) el residuo de AA 277 es A, T, o N; (vi) el residuo de AA 303 es S; (vii) el residuo de AA 338 es S; (viii) el residuo de AA 341 es T o A; (ix) el residuo de AA 342 es N o G; (x) el residuo de AA 345 es Q o D; y (xi) el residuo de AA 352 es S o H;
- 35 (c) SEQ ID NO: 76, en donde uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez o los once de los siguientes son ciertos: (i) el residuo de AA 120 es D; (ii) el residuo de AA 259 es S, K, o G; (iii) el residuo de AA 288 es D; (iv) el residuo de AA 289 es T; (v) el residuo de AA 290 es A, T, o N; (vi) el residuo de AA 316 es S; (vii) el residuo de AA 351 es S o N; (viii) el residuo de AA 354 es A; (ix) el residuo de AA 355 es N o G; (x) el residuo de AA 358 es D; y (xi) el residuo de AA 365 es S o H;
- 40 (d) SEQ ID NO: 78;
- (e) SEQ ID NO: 79, en donde uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez o los once de los siguientes son ciertos: (i) el residuo de AA 107 es V o D; (ii) el residuo de AA 245 es S, K, o G; (iii) el residuo de AA 274 es D; (iv) el residuo de AA 275 es T; (v) el residuo de AA 276 es A, T, o N; (vi) el residuo de AA 302 es S; (vii) el residuo de AA 337 es S o N; (viii) el residuo de AA 340 es T o A; (ix) el residuo de AA 341 es N o G; (x) el residuo de AA 344 es Q o D; y (xi) el residuo de AA 351 es S o H;
- 45 (f) SEQ ID NO: 80, en donde uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez o los once de los siguientes son ciertos: (i) el residuo de AA 76 es V o D; (ii) el residuo de AA 206 es S, K, o G; (iii) el residuo de AA 235 es D; (iv) el residuo de AA 236 es S; (v) el residuo de AA 237 es A, T, o N; (vi) el residuo de AA 262 es S; (vii) el residuo de AA 297 es S o N; (viii) el residuo de AA 300 es T o A; (ix) el residuo de AA 301 es N o G; (x) el residuo de AA 302 es Q o D; y (xi) el residuo de AA 309 es S o H;
- 50

(g) SEQ ID NO: 81, en donde uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez o los once de los siguientes son ciertos: (i) el residuo de AA 105 es D; (ii) el residuo de AA 244 es S o K; (iii) el residuo de AA 272 es D; (iv) el residuo de AA 273 es S; (v) el residuo de AA 274 es A, T, o N; (vi) el residuo de AA 299 es S; (vii) el residuo de AA 334 es N; (viii) el residuo de AA 337 es T o A; (ix) el residuo de AA 338 es N o G; (x) el residuo de AA 341 es Q o D; y (xi) el residuo de AA 348 es S o H;

(h) SEQ ID NO: 82, en donde uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez o los once de los siguientes son ciertos: (i) el residuo de AA 106 es V o D; (ii) el residuo de AA 244 es S, K, o G; (iii) el residuo de AA 273 es D; (iv) el residuo de AA 274 es T; (v) el residuo de AA 275 es A, T, o N; (vi) el residuo de AA 301 es S; (vii) el residuo de AA 336 es N; (viii) el residuo de AA 339 es T o A; (ix) el residuo de AA 340 es N o G; (x) el residuo de AA 343 es D; y (viii) el residuo de AA 350 es S o H;

(i) SEQ ID NO: 83, en donde uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez o los once de los siguientes son ciertos: (i) el residuo de AA 107 es V o D; (ii) el residuo de AA 245 es S, K, o G; (iii) el residuo de AA 274 es D; (iv) el residuo de AA 275 es T; (v) el residuo de AA 276 es A, T, o N; (vi) el residuo de AA 302 es S; (vii) el residuo de AA 337 es N; (viii) el residuo de AA 340 es T o A; (ix) el residuo de AA 341 es N o G; (x) el residuo de AA 344 es Q o D; y (xi) el residuo de AA 351 es S o H;

(j) SEQ ID NO: 84, en donde uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez o los once de los siguientes son ciertos: (i) el residuo de AA 104 es V o D; (ii) el residuo de AA 241 es S, K, o G; (iii) el residuo de AA 270 es D; (iv) el residuo de AA 271 es S; (v) el residuo de AA 272 es D, A, T, o N; (vi) el residuo de AA 398 es S; (vii) el residuo de AA 33 es S; (viii) el residuo de AA 336 es A; (ix) el residuo de AA 337 es N o G; (x) el residuo de AA 340 es D; y (xi) el residuo de AA 347 es S o H;

(k) SEQ ID NO: 85, en donde uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez o los once de los siguientes son ciertos: (i) el residuo de AA 104 es D; (ii) el residuo de AA 245 es S, K, o G; (iii) el residuo de AA 274 es D; (iv) el residuo de AA 275 es S; (v) el residuo de AA 276 es A, T, o N; (vi) el residuo de AA 302 es S; (vii) el residuo de AA 337 es S o N; (viii) el residuo de AA 340 es T o A; (ix) el residuo de AA 341 es N o G; (x) el residuo de AA 344 es Q o D; y (xi) el residuo de AA 351 es S o H;

(l) SEQ ID NO: 86, en donde uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez o los once de los siguientes son ciertos: (i) el residuo de AA 118 es V o D; (ii) el residuo de AA 250 es K, o G; (iii) el residuo de AA 279 es D; (iv) el residuo de AA 280 es S; (v) el residuo de AA 281 es A, T, o N; (vi) el residuo de AA 307 es S; (vii) el residuo de AA 342 es S o N; (viii) el residuo de AA 345 es A; (ix) el residuo de AA 346 es N o G; (x) el residuo de AA 349 es Q o D; y (xi) el residuo de AA 356 es S o H;

(m) SEQ ID NO: 87, en donde uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez o los once de los siguientes son ciertos: (i) el residuo de AA 121 es V o D; (ii) el residuo de AA 253 es S, K, o G; (iii) el residuo de AA 282 es D; (iv) el residuo de AA 283 es S; (v) el residuo de AA 284 es A, T, o N; (vi) el residuo de AA 310 es S; (vii) el residuo de AA 345 es S; (viii) el residuo de AA 348 es T o A; (ix) el residuo de AA 349 es N o G; (x) el residuo de AA 352 es Q o D; y (xi) el residuo de AA 357 es S o H;

(n) SEQ ID NO: 88, en donde uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, o los diez de los siguientes son ciertos: (i) el residuo de AA 111 es S, K, o G; (ii) el residuo de AA 139 es D; (iii) el residuo de AA 140 es T o S; (iv) el residuo de AA 141 es D, A, T, o N; (v) el residuo de AA 164 es S; (vi) el residuo de AA 199 es S o N; (vii) el residuo de AA 202 es T o A; (viii) el residuo de AA 203 es N o G; (ix) el residuo de AA 204 es Q o D; y (x) el residuo de AA 211 es S o H; y

(o) SEQ ID NO:89.

7. El polipéptido aislado de la reivindicación 6, seleccionado del grupo que consiste en los siguientes, o versiones procesadas del mismo:

(i) SEQ ID NO: 75, en donde uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez o los once de los siguientes son ciertos: (i) el residuo de AA 106 es D; (ii) el residuo de AA 246 es S, K, o G; (iii) el residuo de AA 275 es D; (iv) el residuo de AA 276 es S; (v) el residuo de AA 277 es A, T, o N; (vi) el residuo de AA 303 es S; (vii) el residuo de AA 338 es S; (viii) el residuo de AA 341 es T o A; (ix) el residuo de AA 342 es N o G; (x) el residuo de AA 345 es Q o D; y (xi) el residuo de AA 352 es S o H;

(ii) SEQ ID NO: 78;

(iii) SEQ ID NO: 82, en donde uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez o los once de los siguientes son ciertos: (i) el residuo de AA 106 es V o D; (ii) el residuo de AA 244 es S, K, o G; (iii) el residuo de AA 273 es D; (iv) el residuo de AA 274 es T; (v) el residuo de AA 275 es A, T, o N; (vi) el residuo de AA 301 es S; (vii) el residuo de AA 336 es N; (viii) el residuo de AA 339 es T o A; (ix) el residuo de AA 340 es N o G; (x) el residuo de AA 343 es D; y (viii) el residuo de AA 350 es S o H;

(iv) SEQ ID NO: 88, en donde uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, o los diez de los siguientes

son ciertos: (i) el residuo de AA 111 es S, K, o G; (ii) el residuo de AA 139 es D; (iii) el residuo de AA 140 es T o S; (iv) el residuo de AA 141 es D, A, T, o N; (v) el residuo de AA 164 es S; (vi) el residuo de AA 199 es S o N; (vii) el residuo de AA 202 es T o A; (viii) el residuo de AA 203 es N o G; (ix) el residuo de AA 204 es Q o D; y (x) el residuo de AA 211 es S o H; y

5 (v) SEQ ID NO:89.

8. El polipéptido aislado de la reivindicación 6, que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 89, SEQ ID NO: 78, o una versión procesada de la misma.

9. Una composición, que comprende

10 (a) uno o más polipéptidos que comprenden la secuencia de aminoácidos de un polipéptido seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 74-89, 95, 97-99, y 102-111, o versiones procesadas de la misma; y

(b) uno o más polipéptidos adicionales que comprenden una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en:

(A) una secuencia de aminoácidos al menos 75 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:35, en donde

15 (i) el polipéptido degrada un péptido PQPQLP (SEQ ID NO:34) a pH 4; y

(ii) el residuo 278 es Ser, el residuo 78 es Glu, y el residuo 82 es Asp

(B) una secuencia de aminoácidos al menos 75 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:1, en donde

(i) el polipéptido degrada un péptido PQPQLP (SEQ ID NO:34) a pH 4; y

20 (ii) el residuo 467 es Ser, el residuo 267 es Glu, y el residuo 271 es Asp.

10. La composición de la reivindicación 9, en donde el uno o más polipéptidos comprenden SEQ ID NO: 75, SEQ ID NO: 89, y/o SEQ ID NO:98, o versiones procesadas de la misma.

11. La composición de la reivindicación 9, en donde el uno o más polipéptidos comprenden SEQ ID NO: 74, 77, 88, 111, y/o 78, o versiones procesadas de la misma.

25 12. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 9-11, en donde el uno o más polipéptidos adicionales comprenden la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:1 y/o SEQ ID NO: 35, o una cualquiera de SEQ ID NO:2-33 o 36-67.

13. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 9-12 en donde el uno o más polipéptidos adicionales comprenden la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:90, o una versión procesada de la misma.

30 14. Una composición farmacéutica, que comprende el polipéptido aislado de una cualquiera de las reivindicaciones 6-8 o la composición de una cualquiera de las reivindicaciones 9-13, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

15. La composición farmacéutica de la reivindicación 14, en donde la composición se formula para administración oral.

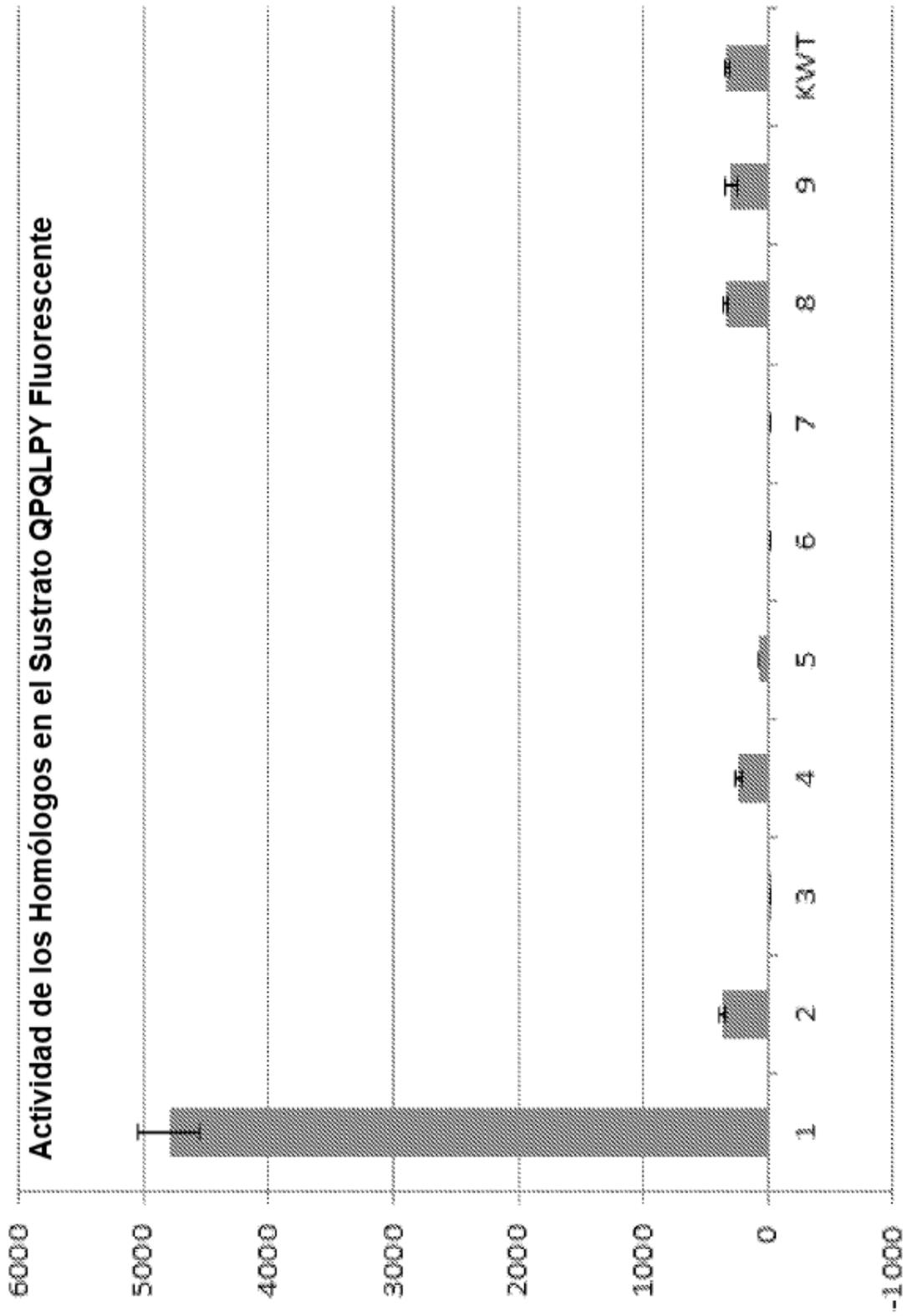
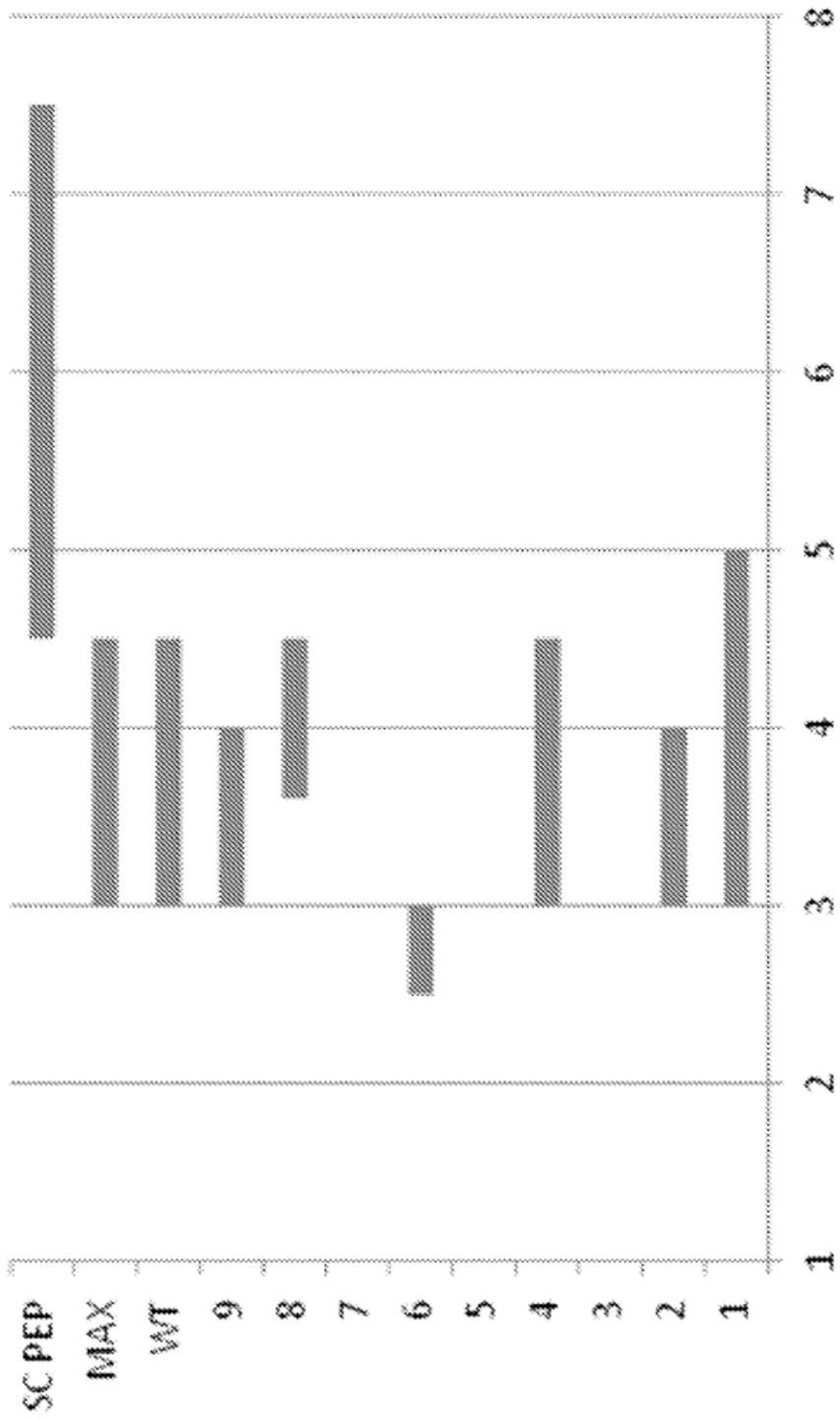


FIGURA 1



Niveles de pH del estómago

FIGURA 2

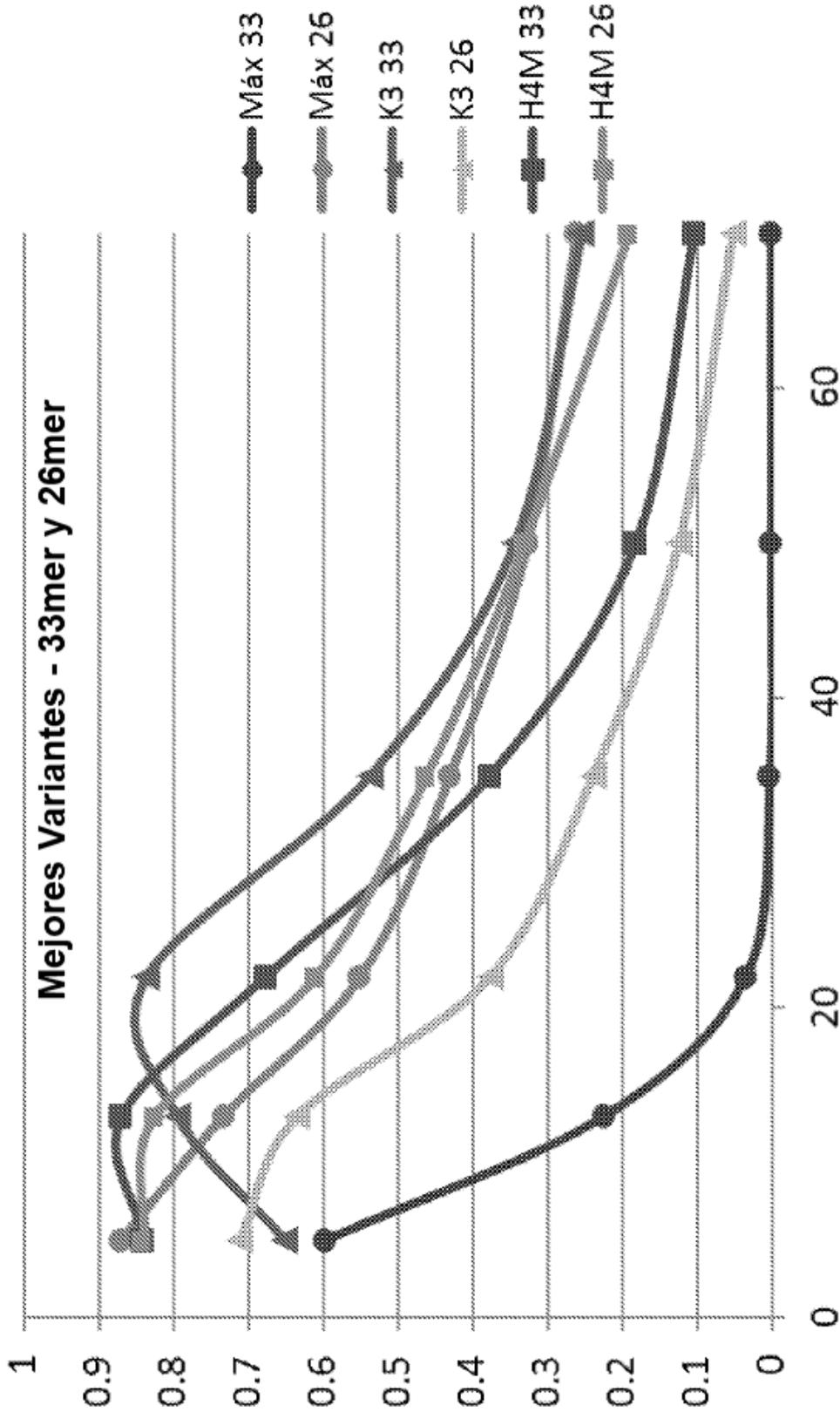


FIGURA 3

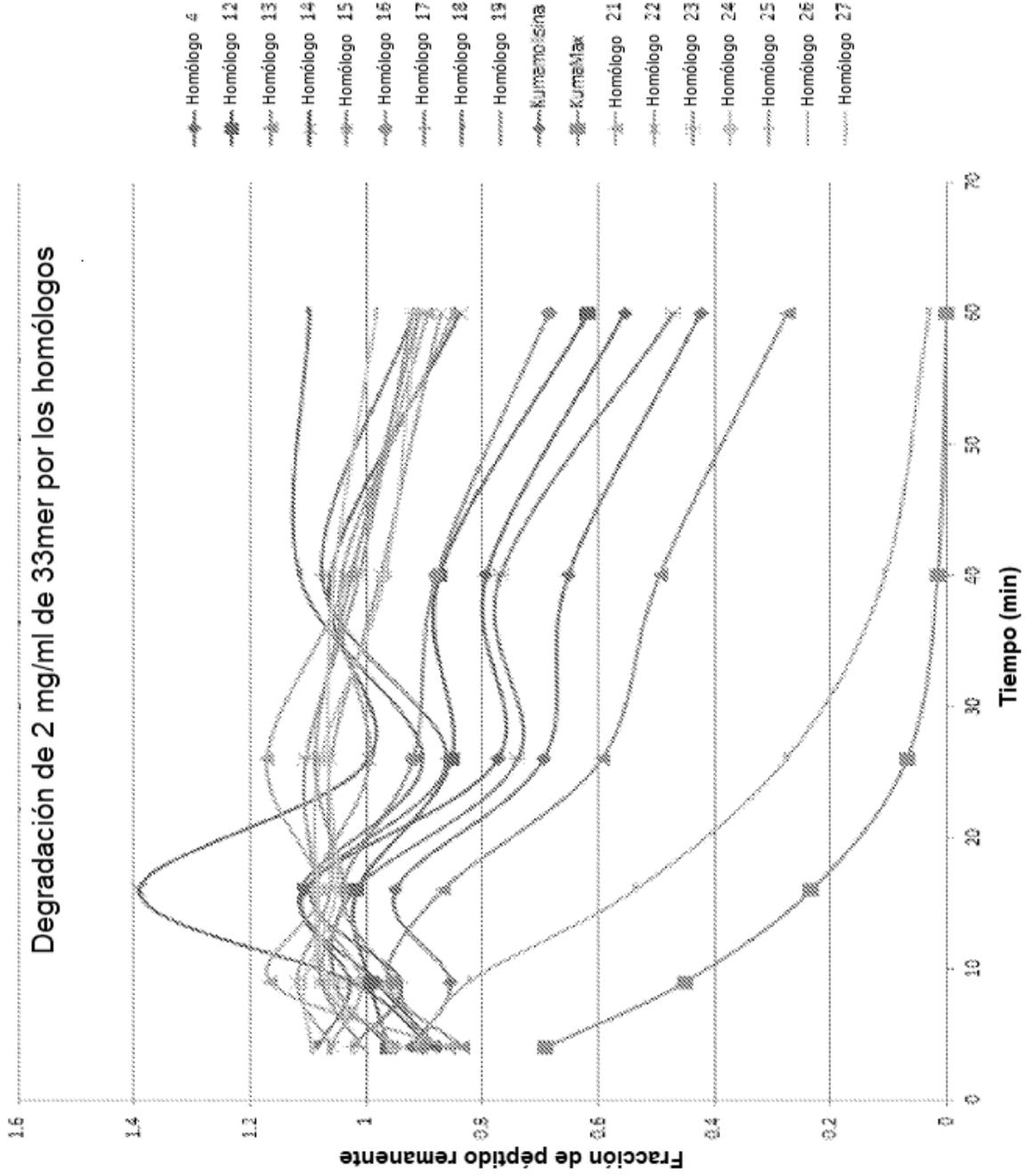


FIGURA 4