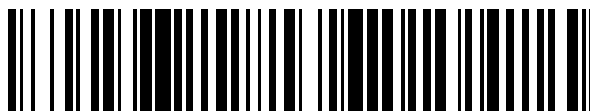


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 714 689**

51 Int. Cl.:

C07K 14/165 (2006.01)

A61K 39/215 (2006.01)

C12N 7/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **01.05.2014** **PCT/GB2014/051353**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.11.2014** **WO14177873**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.05.2014** **E 14723470 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.12.2018** **EP 2992005**

54 Título: **Proteína de espina mutante que extiende el tropismo tisular del virus de bronquitis infecciosa (IBV)**

30 Prioridad:

03.05.2013 GB 201308057

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

29.05.2019

73 Titular/es:

THE PIRBRIGHT INSTITUTE (100.0%)
Ash Road, Pirbright, Woking
Surrey GU24 0NF, GB

72 Inventor/es:

BRITTON, PAUL y
BICKERTON, ERICA

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 714 689 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

Proteína de espina mutante que extiende el tropismo tisular del virus de bronquitis infecciosa (IBV)

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a una proteína de espina (proteína S) de coronavirus. En particular una proteína S de IBV que, cuando se usa para producir un virus, provoca que el virus tenga tropismo tisular extendido. La presente invención también se refiere a secuencias de nucleótidos que codifican dicha proteína S; partículas virales que comprenden dicha proteína S y su uso en una vacuna para prevenir y/o tratar una enfermedad.

Antecedentes de la invención

15 Virus de la bronquitis infecciosa (IBV)

El virus de la bronquitis infecciosa aviar (IBV) es un patógeno altamente infeccioso y contagioso de las aves domésticas que se replica principalmente en el tracto respiratorio pero también en células epiteliales del intestino, riñón y oviducto. El IBV es un miembro de los *Coronaviridae* y coronavirus genéticamente muy similares provocan enfermedad en pavos y faisanes.

Las señales clínicas de BI incluyen estornudos, estertores traqueales, descarga nasal y sibilación. Las aves de tipo cárnico tienen aumento de peso reducido, mientras que las aves ponedoras ponen menos huevos. La infección respiratoria predispone a los pollos a infecciones bacterianas secundarias que pueden ser letales en polluelos. El virus también puede provocar daño permanente en el oviducto, especialmente en polluelos, lo que conduce a una producción y una calidad de huevos reducidas; y en el riñón, lo que conduce en ocasiones a enfermedad renal que puede ser letal.

Se usan en la actualidad vacunas tanto vivas como atenuadas en la vacunación de BI. Hasta la fecha, las vacunas más eficaces son virus atenuados vivos producidos de forma empírica después de pases repetidos con ocultación a través de huevos embrionados.

Un problema con este enfoque es que, tras el pase en serie, la inmunogenicidad del virus se reduce. Es necesario conseguir un equilibrio entre un grado aceptable de atenuación para hacer al virus seguro, y una pérdida aceptable de inmunogenicidad de modo que la vacuna del virus aún sea eficaz. Este “equilibrado” de la atenuación es un enfoque de ensayo y error, que hace el resultado del proceso de atenuación incierto.

Ya que la atenuación por pase en serie es en la práctica un acontecimiento aleatorio, la vacuna resultante está genéticamente mal definida ya que la base molecular de la atenuación se desconoce. Cada lote de virus atenuado será diferente, haciendo difícil conseguir uniformidad de la vacuna resultante y reproducibilidad del efecto protector/terapéutico *in vivo*.

Una desventaja adicional es que los huevos embrionados son caros y no pueden usarse como una fuente prolongada de virus.

El cultivo del virus en huevos embrionados es un proceso incómodo ya que cada huevo debe esterilizarse, mirarse al trasluz, inocularse con virus e incubarse antes de recoger volúmenes pequeños de líquido alantoideo de cada huevo y agrupar antes de la purificación. La falta de progresiones fiables de huevos de alta calidad da como resultado limitaciones en la cantidad de vacuna que puede producirse, particularmente en una situación de emergencia.

Además de estos problemas logísticos y de provisiones, los huevos embrionados tienen otras limitaciones como un sistema hospedador para la producción de vacuna. Por ejemplo, hay preocupaciones crecientes acerca de la presencia de virus adventicios, particularmente retrovirus en huevos, que comprometerían la producción de vacunas virales atenuadas vivas.

Existe por lo tanto la necesidad de vacunas de IBV alternativas y métodos para su producción que no padezcan las desventajas anteriormente mencionadas.

El IBV es un virus con envoltura que se replica en el citoplasma celular y contiene un genoma de ARN con sentido positivo, monocatenario.

La envoltura lipídica contiene al menos tres proteínas de membrana: la glucoproteína spike (S), proteína integral de membrana (M) y proteína pequeña de membrana (E). La proteína S de IBV es una glucoproteína de tipo I que oligomeriza en el retículo endoplásmico y se ensambla en membranas de viriones mediante interacciones no covalentes con la proteína de membrana. Después de la incorporación en partículas de coronavirus, la proteína S es responsable de la unión con el receptor de célula diana y fusión de las membranas viral y celular. La glucoproteína S consiste en cuatro dominios: una secuencia señal que se escinde durante la síntesis; el ectodominio, que está presente

en el exterior de la partícula del virión; la región transmembrana responsable del anclaje de la proteína S en la bicapa lipídica de la partícula de virión; y la cola citoplasmática.

La proteína S de IBV (1.162 aminoácidos) se escinde en dos subunidades, S1 (535 aminoácidos; 90 kDa) que comprende la mitad N terminal de la proteína S, y S2 (627 aminoácidos; 84 kDa) que comprende la mitad C terminal de la proteína S.

La subunidad S2 se asocia de forma no covalente con la subunidad S1 y contiene los dominios transmembrana y de cola citoplasmática C terminal.

Los presentes inventores han mostrado previamente que el tropismo celular de IBV, asociado con el crecimiento en la línea celular de mamífero, células Vero, se determina por la subunidad S2 de la cepa Beaudette de IBV, y que la sustitución de una subunidad S2 con toda o parte de la subunidad S2 de Beaudette puede alterar (extender o reducir) el tropismo de células Vero del virus, dependiendo del tropismo celular del virus del que derivó la subunidad S2 (WO 2011/004146).

Han mostrado que para una cepa de IBV tal como M41, que tiene tropismo tisular restringido y es incapaz de crecer en células Vero, la sustitución de la subunidad S2 con toda o parte de la proteína S de IBV Beaudette da como resultado un virus que es capaz de crecer en líneas celulares tales como células Vero.

El tropismo celular extendido conferido al virus por sustitución de todas o parte de sus subunidades S2 significa que puede producirse reserva de virus para producción de vacuna cultivando en líneas celulares, en lugar de huevos embrionados o células primarias.

El uso de líneas celulares tales como células Vero tiene muchas ventajas:

- (i) se ha validado previamente para el cultivo de virus y fines de diagnóstico;
- (ii) las células (y por lo tanto virus) pueden cultivarse en suspensión, en lugar de lechos planos; y
- (iii) es posible conseguir rendimientos uniformes.

Los presentes inventores han identificado previamente un "motivo" en la cepa de IBV Beaudette, que es capaz de conferir la capacidad de crecer en células Vero.

Los presentes inventores han identificado ahora varias sustituciones de aminoácidos que, cuando se usan junto con el motivo de Beaudette, potencian adicionalmente la capacidad del virus para crecer en líneas celulares.

Sumario de aspectos de la invención

Por lo tanto, en un primer aspecto, la presente invención proporciona una proteína de espina (proteína S) del virus de bronquitis infecciosa (IBV) donde la secuencia del dominio S2 de la proteína S tiene al menos 98 % de identidad de secuencia con el dominio S2 de la proteína S de una cepa IBV con tropismo tisular restringido en su conjunto pero ignorando las posiciones de aminoácidos 686-694, 578, 617, 826, 857 y 1000 en referencia a la numeración de posición de la SEQ ID No. 2, pero que comprende la secuencia XBBXB en la parte de la proteína S2 en los restos 686 a 691 en referencia a la numeración de posición de la secuencia proporcionada como SEQ ID No. 21, en la que B es un resto básico y X es cualquier aminoácido; y que comprende al menos una de las siguientes sustituciones de aminoácidos en referencia a la numeración de posición de la SEQ ID NO: 2:

- Leucina (L) a Fenilalanina (F) en la posición 578
- Asparagina (N) a Serina (S) en la posición 617
- Asparagina (N) a Serina (S) en la posición 826
- Leucina (L) a Fenilalanina (F) en la posición 857 e
- Isoleucina (I) a Valina (V) en la posición 1000

de modo que un virus IBV que comprende la proteína S tiene tropismo tisular extendido y en donde la numeración de posición de aminoácido se identifica por el alineamiento de la proteína S de IBV con la secuencia de la SEQ ID No. 2.

La proteína S de IBV puede comprender la secuencia SRRKRS o SRRRRS en la parte de la proteína S2 correspondiente a los restos 686 a 691 de la secuencia proporcionada como SEQ ID No. 2.

La proteína S de IBV puede comprender la secuencia SRRKRSLIE o SRRRRSVIE en la parte de la proteína S2 correspondiente a los restos 686 a 694 de la secuencia proporcionada como SEQ ID No. 2.

La proteína S de IBV puede comprender la sustitución de aminoácidos de Asparagina (N) a Serina (S) en la posición 617 en referencia a la numeración de posición de la SEQ ID NO: 2.

La proteína S de IBV puede comprender las siguientes sustituciones de aminoácidos en referencia a la numeración de posición de la SEQ ID NO: 2:

- 5 Leucina (L) a Fenilalanina (F) en la posición 578 y
Asparagina (N) a Serina (S) en la posición 617.

La proteína S de IBV puede comprender las siguientes sustituciones de aminoácidos en referencia a la numeración de posición de la SEQ ID NO: 2:

- 10 Asparagina (N) a Serina (S) en la posición 826
Leucina (L) a Fenilalanina (F) en la posición 857 e
Isoleucina (I) a Valina (V) en la posición 1000.

- 15 En un segundo aspecto, la presente invención proporciona una secuencia de nucleótidos capaz de codificar una proteína S de acuerdo con el primer aspecto de la invención.

La invención también proporciona un plásmido que comprende una secuencia de nucleótidos de acuerdo con el segundo aspecto de la invención.

- 20 En un tercer aspecto, la presente invención proporciona una partícula viral que comprende una proteína S de acuerdo con el primer aspecto de la invención y/o una secuencia de nucleótidos de acuerdo con el segundo aspecto de la invención.

La partícula viral puede ser un virus de vaccinia recombinante (rVV) o un coronavirus.

- 25 La partícula viral puede ser capaz de crecer en una línea celular tal como células Vero.

La infección de células Vero por una partícula viral de acuerdo con el tercer aspecto de la invención puede bloquearse por heparina soluble.

- 30 En un cuarto aspecto, la presente invención proporciona una célula que comprende una secuencia de nucleótidos de acuerdo con el segundo aspecto de la invención; o una partícula viral de acuerdo con el tercer aspecto de la invención. La célula puede, por ejemplo, ser una célula, tal como una célula de riñón de polluelo primaria, capaz de producir virus recombinante usando un sistema de genética inversa, o una célula infectada con una partícula viral de acuerdo con el
35 tercer aspecto de la invención.

La célula infectada con una partícula viral de acuerdo con el tercer aspecto de la invención puede ser derivable de una línea celular, tal como una célula Vero.

- 40 En un quinto aspecto, la presente invención proporciona una vacuna que comprende una partícula viral del cuarto aspecto de la invención.

Aspectos adicionales de la invención proporcionan:

- 45 (i) una vacuna de acuerdo con el quinto aspecto de la invención para el tratamiento y/o prevención de una bronquitis infecciosa en un sujeto;
(ii) un método para producir una vacuna de acuerdo con el quinto aspecto de la invención, que comprende la etapa de infectar células Vero con una partícula viral de acuerdo con el tercer aspecto de la invención; y
50 (iii) un cultivo celular que comprende una célula o una población de células de acuerdo con el cuarto aspecto de la invención.

Descripción de las figuras

- 55 Figura 1 - Cinética de crecimiento de los seis rIBV variantes en células Vero. Todos los rIBV investigados se habían pasado 7 veces en células Vero.

Figura 2 - Cinética de crecimiento de los seis rIBV variantes en células Vero sin pase previo en células Vero.

- 60 Figura 3 – Alineamiento de secuencias de aminoácidos de proteínas S completas para IBV Beaudette, M41, H120 y QX. La unión S1/S2 está en la posición 537. Las posiciones de aminoácidos en la subunidad S2 son 2 más que las mostradas en la SEQ ID NO 1 (578 se convierte en 580) debido a que la secuencia de QX S1 es dos aminoácidos más larga que las otras secuencias de S1.

- 65 Figura 4 – Alineamiento de secuencias de aminoácidos de las subunidades S2, para IBV Beaudette, M41, H120 y QX. Las modificaciones de aminoácidos ensayadas en los seis rIBV descritos en los Ejemplos están marcadas con una flecha roja.

Descripción detallada

IBV

5 La bronquitis infecciosa (IB) aviar es una enfermedad respiratoria aguda y altamente contagiosa de pollos que provoca pérdidas económicas significativas. La enfermedad se caracteriza por señales respiratorias incluyendo jadeos, tos, estornudos, estertores traqueales y descarga nasal. En pollos jóvenes, puede producirse dificultad respiratoria grave. En ponedoras, son comunes dificultad respiratoria, nefritis, reducción de la producción de huevo y pérdida de calidad interna de huevo y calidad de cáscara de huevo.

10 En pollos de engorde, son señales clínicas comunes la tos y crepitación, que se propagan rápidamente en todas las aves de la instalación. La morbilidad es 100 % en bandadas no vacunadas. La mortalidad varía dependiendo de la edad, la cepa del virus y las infecciones secundarias pero puede ser de hasta el 60 % en bandadas no vacunadas.

15 El primer serotipo de IBV identificado fue Massachusetts, pero en los Estados Unidos están en circulación en la actualidad varios serotipos, incluyendo Arkansas y Delaware, además del tipo Massachusetts identificado originalmente.

20 La cepa de IBV Beaudette se derivó después de al menos 150 pases en embriones de polluelos. IBV Beaudette ya no es patógeno para aves adultas, pero mata rápidamente los embriones.

25 H120 es una cepa de vacuna de serotipo Massachusetts de IBV viva comercial, atenuada por aproximadamente 120 pases en huevos de pollos embrionados. H52 es otra cepa de Massachusetts, y representa un virus de pase anterior y ligeramente más patógeno (pase 52) durante el desarrollo de H120. Se usan habitualmente vacunas basadas en H120 y H52.

30 IB QX es un aislado de campo virulento de IBV. Se conoce en ocasiones como "QX chino" ya que se aisló originalmente después de brotes de enfermedad en la región de Qingdao en China. Desde ese momento el virus ha avanzado hacia Europa. Desde 2004, se han identificado problemas graves de producción de huevos con un virus muy similar en partes de Europa occidental, predominantemente en los Países Bajos, pero también comunicado desde Alemania, Francia, Bélgica, Dinamarca y en el Reino Unido.

35 El virus aislado de los casos de los Países Bajos fue identificado por el Instituto de Investigación de los Países Bajos en Deventer como una nueva cepa que denominaron D388. La conexión china vino de ensayos adicionales que mostraron que el virus era 99 % similar a los virus QX chinos. Se ha desarrollado ahora una cepa de virus de bronquitis infecciosa de tipo QX viva atenuada.

Proteína S

40 La proteína S de IBV comprende un ectodominio muy glucosilado, grande, que puede escindirse durante la biosíntesis en dos subunidades (S1 y S2) por una enzima de tipo furina en el aparato de Golgi. S1 comprende el dominio de unión al receptor y S2 comprende el dominio de fusión. La proteína S de IBV se escinde completamente en el límite S1/S2, especialmente en sistemas de embrión de pollo.

45 El dominio S2 contiene cinco dominios o regiones funcionales: dos dominios, HR1 y HR2, forman estructuras helicoidales que dan como resultado la estructura de tallo de la proteína; un dominio transmembrana responsable de anclar la proteína en la membrana de virión; un dominio citoplasmático rico en cisteína responsable de interaccionar con otras proteínas estructurales de virus y un quinto dominio, el péptido de fusión, responsable de fusión virus-célula o fusión entre células.

50 Las secuencias de aminoácidos para las cepas de IBV Beaudette y M41 son las siguientes:

55 SEQ ID NO 1: proteína S de IBV Beaudette. El motivo específico de Beaudette completo se muestra en negrita (aminoácidos 686-694).

1 mlvtplllvt llcalcsavl ydsssyvyyy qsafrppsgw hlqggayavv nissefnag
61 sssgctvgii hggrvvnass iamtapssgm awsssqfcta hcnfsdttvf vthcykhggc
121 pltgmlqqnl irvsamkngq lfynltvsva kyptrrsfqc vnnltsvyln gdlvytsnet
181 idvtsagvyf kaggpitykv mrevkalayf vngtaqdvil cdgsprglla cgyntgnfsd
241 gfyptfnssl vkqkfivyre nsvnttctlh nfifhnetga npnpsgvqni qtyqtqtaqs
301 gyyfnfnfsl ssfvykesnf mygsyhpsck frletinngl wfnslsvsia ygplqggckq
361 svfkgratcc yaysyggpsl ckgvysgeld hnfecllvy vtsksgsriq tateppvitq
421 nnyntitlnt cvdyniygrt gqgfitnvtd savsynylad aglaildtsq sidifvvqge
481 yglnyykvnp cedvnqqfzv sggklvgilt srnetgsqll enqfyikith gtrrfrrsit
541 envancpyvs ygfkcikpdg siativpkql eqfvaplnv tenvlipnsf nltvtdeyiq
601 trmdkvqinc lqyvcgssld crklfqgygp vcdnilsvvn svqgkedmel lnfyssstkpa
661 gfntpvlsnv stgefnisl1 ltnps~~srkr~~ sliedllfts vesvglptnd ayknctagpl
721 gffkdlacar eyngllvlpp iitaemqaly tsslvasmaf ggitaagaip fatqlqarin
781 hlqitqsl11 knqekiaasf nkaighmgeg frstslalqg iqdvvsqksa iltetmasln
841 knfgaissvi qeiyqqfdai qanaqvdrli tgrlsslsvl asakqaeyir vsqqrelatq
901 kinecvksqs istryfcgngv hvltpqnap ngivfihfsy tpsdfvnvta ivgfcvkpan

961 asqyaivpan grgifiqvng syytardmy mpraitagdv vtltsqany vsvnktvitt
1021 fvdnddfdfn delskwvndt khelpdfdkf nytvpildid seidrighvi qglndslidl
1081 eklsilktyi kwpyvwlai afatiifili lgwvffmtgc cgcccgcfgi mplmskcgkk
1141 ssyyttfdnd vvtqyrpkk sv

SEQ ID NO 2: proteína S de IBV M41. Las posiciones de aminoácidos 686-691 y 578, 617, 826, 857 y 1000 se muestran en negra.

5

1 mlvtplllvt llcvlcsaal ydsssyvyyy qsafrppngw hlhggayavv nissesnag
61 sspgcvigt1 hggrvvnass iamtapssgm awsssqfcta hcnfsdttvfvthcykydgc
121 pitgmlqknf lrvsamkngq lfynltvsva kyptrksfqc vnnltsvyln gdlvytsnet
181 tdvtsagvyf kaggpitykv mrkvkalayf vngtaqdvil cdgsprglla cgyntgnfsd
241 gfyptfnssl vkqkfivyre nsvnttftlh nftfhnetga npnpsgvqni ltyqtqtaqs
301 gyyfnfnfsl ssfvykesnf mygsyhpscn frletinngl wfnslsvsia ygplqggckq
361 svfsgratcc yaysyggpsl ckgvysgeld lnfecllvy vtsksgsriq tateppvitr
421 hnynitlnt cvdyniygrt gqgfitnvtd savsynylad aglaildtsq sidifvvqge
481 ygltyykvnp cedvnqqfzv sggklvgilt srnetgsqll enqfyikith gtrrfrrsit
541 envancpyvs ygfkcikpdg siativpkql eqfvaplnv tenvlipnsf nltvtdeyiq
601 trmdkvqinc lqyvcgnsld crdlfqgygp vcdnilsvvn siggkedmel lnfyssstkpa
661 gfntpf1nsnv stgefnisl1 ltnps~~srkr~~ efiedllfts vesvglptdd ayknctagpl
721 gflkdlacar eyngllvlpp iitaemqaly tsslvasmaf ggitaagaip fatqlqarin
781 hlqitqsl11 knqekiaasf nkaighmgeg frstslalqg iqdvvnkqsa iltetmasln
841 knfgaissvi qeiyqqldai qanaqvdrli tgrlsslsvl asakqaehir vsqqrelatq
901 kinecvksqs istryfcgngv hvltpqnap ngivfihfsy tpsdfvnvta ivgfcvkpan
961 asqyaivpan grgifiqvng syytardmy mpraitagdi vtltsqany vsvnktvitt
1021 fvdnddfdfn delskwvndt khelpdfdkf nytvpildid seidrighvi qglndslidl
1081 eklsilktyi kwpyvwlai afatiifili lgwvffmtgc cgcccgcfgi mplmskcgkk
1141 ssyyttfdnd vvtqnrpkk sv

La Figura 3 muestra un alineamiento entre las proteínas S de las cepas de IBV Beaudette, M41, H120 y QX.

La Figura 4 muestra un alineamiento entre las subunidades S2 de las cepas de IBV Beaudette, M41, H120 y QX.

5 TROPISMO TISULAR

Los coronavirus muestran fuerte tropismo de especie y tisular. De forma similar, los aislados clínicos de IBV muestran tropismo definido tanto *in vivo* como en cultivo celular.

10 La cepa M41 se ha adaptado para crecimiento en células de riñón de polluelo primarias (CK) y se restringe a infección de células de pollo primarias, y por lo tanto es necesario cultivarla en huevos embrionados o células CK.

Se sabe que la cepa Beaudette, por otro lado, es capaz de infectar una serie de células en cultivo, incluyendo células Vero y células de riñón de cría de hámster (BHK).

15 Una cepa de IBV con tropismo tisular restringido es capaz de infectar un número menor de tipos celulares que un coronavirus con tropismo tisular extendido.

20 Una cepa de IBV con tropismo tisular restringido puede, por ejemplo, restringirse a infección de células primarias, mientras que una cepa de IBV con tropismo tisular extendido puede (además de ser capaz de infectar células primarias) ser capaz de infectar una o más líneas celulares.

Una cepa de IBV con tropismo tisular extendido puede, por ejemplo, tener la capacidad de infectar células Vero.

25 El linaje celular Vero se aisló en 1962 de células epiteliales de riñón extraídas de un mono verde africano (*Cercopithecus aethiops*). Las células Vero se usan para muchos fines experimentales y clínicos, incluyendo su acción como células hospedadoras para cultivar virus.

30 El linaje celular Vero es continuo porque puede replicarse a través de muchos ciclos de división y no se convierte en senescente.

El linaje celular Vero se ha autorizado para su uso en la fabricación de vacunas y se usa actualmente para la producción de vacunas de la polio y rabia.

35 Una cepa de IBV con tropismo tisular restringido puede ser inmunogénica y capaz de inducir una respuesta inmunitaria protectora o terapéutica *in vivo*. Los ejemplos de cepas con tropismo tisular restringido incluyen las cepas usadas en la actualidad para producción de vacunas. Para IBV, esto incluye cepas tales como: H52, H120, Ma5, 4/91, D41, D274, W93 y QX. La cepa con tropismo tisular restringido puede ser o derivar de un aislado "del campo" tal como BJ1, BJ2 o BJ3 (Li y Yang (2001) Avian Pathol 30: 535-541).

40 Un ejemplo de una cepa de IBV con tropismo tisular extendido es IBV Beaudette.

Puede establecerse tropismo celular experimentalmente simplemente exponiendo un tipo celular dado a infección por un virus. Después puede analizarse el efecto citopático (cpe) y el grado de formación de sincitios tras un cierto número de pases. El cambio de morfología de las células infectadas puede analizarse usando microscopía.

45 PROTEÍNA VARIANTE

50 La presente invención se refiere a una proteína de espina (proteína S) de virus de bronquitis infecciosa (IBV) quimérica que se basa en una proteína S de una cepa de IBV con tropismo tisular restringido, pero que comprende un "motivo específico de Beaudette" junto con una o más sustituciones de aminoácidos específicas de Beaudette, de modo que un virus IBV que comprende la proteína S tiene tropismo tisular extendido.

55 La expresión "basado en" indica que al menos el dominio S1 deriva o puede derivar de la cepa con tropismo tisular restringido. La mayor parte del dominio S2 también puede obtenerse o ser obtenible de la cepa con tropismo tisular restringido. Por ejemplo, los dominios transmembrana y/o citoplasmático pueden derivar o ser derivables de la cepa con tropismo tisular restringido. El dominio S2 puede corresponder a la secuencia del dominio S2 de la cepa con tropismo tisular restringido, sujeta a los siguientes cambios:

60 (1) inserción de un "motivo específico de Beaudette" en la parte de la proteína S2 correspondiente a los restos 686 a 691 de la secuencia proporcionada como SEQ ID NO 2;
(2) sustitución de aminoácidos en una o más de las siguientes posiciones, en referencia a la SEQ ID NO 2: 578, 617, 826, 857, 1000.

65 El dominio S2 puede comprender algunas mutaciones de aminoácidos adicionales, tales como sustituciones, inserciones o supresiones, siempre que no afecten de forma significativa a la capacidad de la subunidad S2 para

extender el tropismo tisular del virus resultante. Las mutaciones de aminoácidos adicionales pueden surgir, por ejemplo, como resultado del pase en una línea celular tal como células Vero. El dominio S2 puede, por ejemplo, comprender una mutación adicional en la posición del aminoácido 865 (glutamina (Q) a histidina (H)).

- 5 Considerando la secuencia de S2 completa sin posiciones de aminoácidos 686-694, 578, 617, 826, 857 y 1000, sustancialmente todo el resto de la secuencia puede corresponder a la de la secuencia de S2 de tipo silvestre de la cepa con tropismo tisular restringido.

10 La expresión "sustancialmente toda" significa que la proteína S2 tiene al menos 90, 95 o 98 % de la secuencia de tipo silvestre en su conjunto pero ignorando las posiciones de aminoácidos 686-694, 578, 617, 826, 857 y 1000.

La expresión "tipo silvestre" se usa para indicar un polipéptido que tiene una secuencia de aminoácidos primaria que es idéntica a la proteína nativa (es decir, la proteína viral).

- 15 Pueden realizarse comparaciones de identidad a la vista, o más habitualmente, con la ayuda de programas de comparación de secuencias disponibles fácilmente. Estos programas informáticos disponibles en el mercado pueden calcular el % de identidad entre dos o más secuencias. Un programa informático adecuado para llevar a cabo dicho alineamiento es el paquete GCG Wisconsin Bestfit (Universidad de Wisconsin, Estados Unidos; Devereux *et al.*, 1984, Nucleic Acids Research 12: 387). Los ejemplos de otros software que pueden realizar comparaciones de secuencias incluyen, pero sin limitación, el paquete BLAST (véase Ausubel *et al.*, 1999 misma referencia - Capítulo 18), FASTA (Atschul *et al.*, 1990, J. Mol. Biol., 403-410) y el conjunto GENWORKS de herramientas de comparación. Tanto BLAST como FASTA están disponibles para búsqueda fuera de línea y en línea (véase Ausubel *et al.*, 1999 misma referencia, páginas 7-58 a 7-60). Sin embargo, para algunas aplicaciones, se prefiere usar el programa GCG Bestfit. También está disponible una nueva herramienta, denominada BLAST 2 Sequences para comparar secuencia proteica y de nucleótidos (véase FEMS Microbiol Lett 1999 174(2): 247-50; FEMS Microbiol Lett 1999 177(1): 187-8 y tatiana@ncbi.nlm.nih.gov).

- 30 La secuencia puede tener una o más supresiones, inserciones o sustituciones de restos de aminoácidos que producen un cambio silencioso y dan como resultado una molécula funcionalmente equivalente. Pueden realizarse sustituciones de aminoácidos deliberadas basándose en la similitud de polaridad, carga, solubilidad, hidrofobicidad, hidrofilia y/o la naturaleza anfipática de los restos siempre que la actividad se conserve. Por ejemplo, los aminoácidos con carga negativa incluyen ácido aspártico y ácido glutámico; los aminoácidos con carga positiva incluyen lisina y arginina; y los aminoácidos de grupos de cabeza polar sin carga que tienen valores de hidrofilia similares incluyen leucina, isoleucina, valina, glicina, alanina, asparagina, glutamina, serina, treonina, fenilalanina y tirosina.

- 35 Pueden realizarse sustituciones conservativas, por ejemplo de acuerdo con la Tabla posterior. Los aminoácidos en el mismo bloque de la segunda columna y preferentemente en la misma línea de la tercera columna pueden sustituirse entre sí:

ALIFÁTICOS	No polares	G A P
		I L V
	Polares sin carga	C S T M
		N Q
	Polares con carga	D E
AROMÁTICOS		K R
		H F W Y

- 40 Un alineamiento entre proteínas S de diferentes cepas es sencillo porque los coronavirus comparten una estructura de dominio común y, entre cepas, deberían tener un nivel de identidad de secuencia relativamente alto. Puede usarse software de alineamiento tal como el paquete BLAST™ descrito anteriormente.

- 45 Ubicación de aminoácidos

- La proteína S de la presente invención comprende la secuencia XBBXB en la parte de la proteína S2 correspondiente a los restos 686 a 691 de la secuencia proporcionada como SEQ ID NO 2, donde B es un resto básico y X es cualquier aminoácido; y comprende al menos una de las siguientes sustituciones de aminoácidos en referencia a la numeración de posición de la SEQ ID NO: 2:

- 50 Leucina (L) a Fenilalanina (F) en la posición 578
 Asparagina (N) a Serina (S) en la posición 617
 Asparagina (N) a Serina (S) en la posición 826
 55 Leucina (L) a Fenilalanina (F) en la posición 857 e
 Isoleucina (I) a Valina (V) en la posición 1000.

La secuencia ID NO 2 es la secuencia de proteína S de la cepa M41 de IBV. Puede ser que la proteína S de otras cepas de IBV tenga numeración de aminoácidos ligeramente diferente. Por ejemplo, la secuencia de S1 de la cepa QX es dos aminoácidos más larga que las secuencias S1 de cepas tales como M1, Beaudette y H120. Esto significa que para una proteína S de acuerdo con la invención basada en QX, el motivo XBBXBX aparecería en la sección de secuencia en la posición 688-693. Las mutaciones anteriormente mencionadas estarían en las posiciones 580, 619, 828, 859 y 1002.

La expresión "en referencia a la numeración de posición de la SEQ ID NO 2" indica que la posición de aminoácido es equivalente a la mostrada para la secuencia de proteína S de M41 mostrada en la SEQ ID NO 2. Se apreciará que el número real del aminoácido del extremo N de la proteína puede variar entre proteínas S de IBV de diferentes cepas, como lo hace para QX como se ha explicado anteriormente. Sin embargo, debería estar claro a partir de un alineamiento de la proteína S de IBV con la secuencia de M41 de la SEQ ID NO 2 que es la posición de aminoácido "equivalente".

Se muestra un alineamiento de proteínas S de diversas cepas de IBV en la Figura 3.

La posición del motivo y mutaciones también puede proporcionarse en el contexto de la subunidad S2.

Se muestra un alineamiento de las subunidades S2 de diversas cepas de IBV en la Figura 4. Las posiciones de aminoácidos correspondientes para la subunidad S2 se muestran en la siguiente tabla:

	Posición de proteína S de M41	Posición de subunidad S2 de M41
Motivo XBBXBX	686-691	154-159
L→F	578	46
N→S	617	85
N→S	826	294
L→F	857	325
I→V	1000	468

Por lo tanto la proteína S de la presente invención comprende la secuencia XBBXBX en la parte de la proteína S2 correspondiente a los restos 154 a 159 de la secuencia mostrada en la Figura 4, donde B es un resto básico y X es cualquier aminoácido; y comprende al menos una de las siguientes sustituciones de aminoácidos en referencia a la numeración de posición de las secuencias mostradas en la Figura 4:

Leucina (L) a Fenilalanina (F) en la posición 46
 Asparagina (N) a Serina (S) en la posición 85
 Asparagina (N) a Serina (S) en la posición 294
 Leucina (L) a Fenilalanina (F) en la posición 325 e
 Isoleucina (I) a Valina (V) en la posición 468.

SECUENCIA DE NUCLEÓTIDOS

La presente invención también proporciona una secuencia de nucleótidos capaz de codificar la proteína S de la presente invención.

La secuencia de nucleótidos puede ser natural, sintética o recombinante. Puede ser mono o bicatenaria, puede ser de ADN o ARN o combinaciones de los mismos. Puede ser, por ejemplo, ADNc, un producto de PCR, secuencia genómica o ARNm.

La secuencia de nucleótidos puede optimizarse con respecto a codones para la producción en el hospedador/la célula hospedadora elegido.

Puede estar aislada o como parte de un plásmido, virus o célula hospedadora.

PLÁSMIDO

Un plásmido es una molécula de ADN extracromosómica separada del ADN cromosómico que es capaz de replicar independientemente del ADN cromosómico. Son habitualmente circulares y bicatenarios.

Los plásmidos, o vectores (como se conocen en ocasiones), pueden usarse para expresar una proteína en una célula hospedadora. Por ejemplo, una célula hospedadora bacteriana puede transfectarse con un plásmido capaz de codificar una proteína particular, para expresar esa proteína. El término también incluye cromosomas artificiales de levadura y cromosomas artificiales de bacterias que son capaces de acomodar partes más largas de ADN.

El plásmido de la presente invención comprende una secuencia de nucleótidos capaz de codificar el gen S. También puede comprender una o más secuencias de nucleótidos de coronavirus adicionales o secuencias de nucleótidos capaces de codificar una o más proteínas de coronavirus tales como el gen de replicasa y/o gen 3.

El plásmido también puede comprender un marcador de resistencia, tal como el gen de guanina xantina fosforribosiltransferasa (*gpt*) de *Escherichia coli*, que confiere resistencia a ácido micofenólico (MPA) en presencia de xantina e hipoxantina y se controla por el promotor temprano/tardío de virus vaccinia P7.5.

PARTÍCULA VIRAL

La presente invención también se refiere a una partícula viral con una proteína S de la presente invención. La partícula viral puede ser, por ejemplo, un virus vaccinia recombinante (rVV) o un coronavirus.

La partícula viral puede ser recombinante.

La partícula viral puede prepararse usando un sistema de genética inversa, tal como un sistema de genética inversa basado en virus vaccinia.

Se conocen en la técnica sistemas de genética inversa adecuados (Casais *et al* (2001) J. Virol 75: 12359-12369; Casais *et al* (2003) J. Virol. 77: 9084-9089; Britton *et al* (2005) J. Virological Methods 123: 203-211; Armesto *et al* (2008) Methods in Molecular Biology 454: 255-273).

CÉLULA

La partícula viral puede usarse para infectar una célula.

Ya que la partícula viral que comprende el gen S de la presente invención tiene tropismo tisular extendido, la célula puede ser derivable de o una parte de una línea celular.

La célula puede ser, por ejemplo, una célula de riñón de cría de hámster (por ejemplo BHK-21) o una célula Vero.

La célula puede usarse para producir la partícula viral.

Por lo tanto la presente invención también proporciona un método para producir una partícula viral que comprende las siguientes etapas:

- (i) infección de una célula con una partícula viral de acuerdo con el sexto aspecto de la invención;
- (ii) permitir que el virus se replique en la célula; y
- (iii) recoger el virus descendiente.

La célula puede ser de o parte de una línea celular, tal como una célula Vero. Las partículas virales pueden recogerse, por ejemplo del sobrenadante por métodos conocidos en la técnica, y opcionalmente purificarse.

La presente invención también proporciona una célula que comprende una secuencia de nucleótidos de acuerdo con la invención y/o una partícula vírica de acuerdo con la invención. La célula puede ser capaz de producir una partícula viral recombinante de acuerdo con el cuarto aspecto de la invención usando un sistema de genética inversa. Por ejemplo, la célula puede comprender un genoma de virus recombinante que comprende una secuencia de nucleótidos capaz de codificar el gen S de la presente invención.

La célula puede ser capaz de producir virus de recombinación recombinantes (por ejemplo virus vaccinia) que contiene el gen S. La célula puede ser una célula Vero.

Como alternativa la célula puede ser capaz de producir coronavirus recombinante por un sistema de genética inversa. La célula puede expresar o inducirse para expresar polimerasa T7 para rescatar la partícula viral recombinante. La célula puede ser una célula CK.

VACUNA

La partícula viral puede usarse para producir una vacuna.

La vacuna puede ser una forma atenuada viva de la partícula viral.

La presente invención también se refiere a un método para producir dicha vacuna que comprende la etapa de infectar células, por ejemplo células Vero, con una partícula viral que comprende una proteína quimérica de acuerdo con el primer aspecto de la invención.

MÉTODO DE VACUNACIÓN

La partícula viral de la presente invención puede usarse para tratar y/o prevenir la bronquitis infecciosa en un sujeto.

“Tratar” significa administrar la vacuna a un sujeto que tiene una enfermedad existente para disminuir, reducir o mejorar al menos un síntoma asociado con la enfermedad y/o para ralentizar, reducir o bloquear la progresión de la enfermedad.

“Prevenir” significa administrar la vacuna a un sujeto que aún no ha contraído la enfermedad y/o que no muestra ningún síntoma de la enfermedad para evitar o alterar la causa de la enfermedad (por ejemplo infección) o para reducir o prevenir el desarrollo de al menos un síntoma asociado con la enfermedad.

La vacuna puede administrarse a polluelos eclosionados o pollos, por ejemplo por colirio o administración intranasal. Aunque son precisos, estos métodos pueden ser caros por ejemplo para bandadas de pollos de engorde grandes. Las alternativas incluyen inoculación por pulverización de administración al agua para beber pero puede ser difícil asegurar la aplicación de vacuna uniforme usando dichos métodos.

La vacuna puede proporcionarse en una forma adecuada para su administración, tal como un colirio para uso intraocular.

La vacuna puede administrarse por la inoculación en el huevo, por ejemplo mediante inyección de huevos embrionados. La vacunación en el huevo tiene la ventaja de que proporciona una resistencia de estadio temprano a la enfermedad. También facilita la administración de una dosis uniforme por sujeto, a diferencia de la inoculación por pulverización y administración mediante agua para beber.

La vacuna puede administrarse a cualquier compartimento adecuado del huevo, incluyendo fluido alantoideo, saco vitelino, amnios, celda de aire o embrión. Puede administrarse debajo de la membrana de la cáscara (celda de aire) y membrana corioalantoidea.

Habitualmente la vacuna se inyecta a huevos embrionados durante los estadios tardíos del desarrollo embrionario, generalmente durante el último trimestre del periodo de incubación, tal como 3-4 días antes de eclosionar. En los pollos, la vacuna puede administrarse entre el día 15 y el 19 del periodo de incubación de 21 días, por ejemplo al día 17 o 18.

El proceso puede automatizarse usando un proceso de inyección robótico, tal como el descrito en el documento WO 2004/078203.

La vacuna puede administrarse junto con una o más vacunas distintas, por ejemplo, vacunas para otras enfermedades, tales como virus de enfermedad de Newcastle (NDV). La presente invención también proporciona una composición de vacuna que comprende una vacuna de acuerdo con la invención junto con uno o más vacunas adicionales. También se describe en el presente documento un kit que comprende una vacuna de acuerdo con la invención junto con una o más vacunas distintas para administración separada, secuencial o simultánea.

La vacuna de la invención pueden usarse para tratar un sujeto aviar. Por ejemplo, el sujeto puede ser un polluelo o pollo.

Típicamente, un médico o veterinario determinará la dosis real que será más adecuada para un sujeto individual o grupo de sujetos y variará con la edad, el peso y la respuesta del sujeto o los sujetos particulares.

La composición puede comprender opcionalmente un vehículo, diluyente, excipiente o adyuvante farmacéuticamente aceptable. La elección de vehículo farmacéutico, excipiente o diluyente puede seleccionarse con respecto a la vía pretendida de administración y la práctica farmacéutica convencional. Las composiciones farmacéuticas pueden comprender como (o además de) el vehículo, excipiente o diluyente, cualquier aglutinante, lubricante, agente de suspensión, agente de recubrimiento, agente de solubilización y otros agentes vehículos adecuados que pueden ayudar o aumentar el suministro o la inmunogenicidad del virus.

Ejemplos

Ejemplo 1 - Generación de IBV recombinantes que comprenden aminoácidos derivados de Beaudette

Los presentes inventores han mostrado previamente que el motivo específico de Beaudette fue capaz de conferir la capacidad de crecer en células Vero pero no en el mismo grado que la subunidad S2 de Beaudette completa. En el trabajo previo de los presentes inventores, reemplazaron la secuencia de motivo específico de Beaudette equivalente en la subunidad S2 de M41 en BeauR-M41 (S) con el motivo específico de Beaudette. El rIBV resultante, BeauR-M41-S-BeauR-Hep, fue capaz de crecer en células Vero, sin embargo, los estudios cinéticos mostraron que no creció en el mismo grado que el rIBV que expresaba una proteína S que comprendía S1 de M41 y una S2 completa de Beaudette.

En el presente estudio, los presentes inventores han investigado si otros aminoácidos específicos de Beaudette pueden estar implicados en la adquisición de la capacidad para crecer en células Vero.

Para este fin, se generó una serie de rIBV basados en BeauR-M41-S-BeauR-Hep en los que se introdujeron otros aminoácidos derivados de Beaudette. Esto se consiguió generando ADNc basados en BeauR-M41-S-BeauR-Hep que tenían los aminoácidos específicos de Beaudette, ⁵⁷⁸F, ⁶¹⁷S, ⁸²⁶S, ⁸⁵⁷F y ¹⁰⁰⁰I, identificados en la S2 de Beaudette, introducidos en la glucoproteína S de rIBV BeauR-M41-S-BeauR-Hep para reemplazar los aminoácidos de M41 correspondientes ⁵⁷⁸L, ⁶¹⁷N, ⁸²⁶N, ⁸⁵⁷L y ¹⁰⁰⁰V.

Los cambios (M41 a Beaudette) fueron:

Leucina (L) a Fenilalanina (F) en la posición de 578
Asparagina (N) a Serina (S) en la posición 617
Asparagina (N) a Serina (S) en la posición 826
Leucina (L) a Fenilalanina (F) en la posición 857 e
Isoleucina (I) a Valina (V) en la posición 1000.

Se sintetizaron dos regiones separadas de la glucoproteína S de M41 que contenían los cambios de aminoácidos deseados por Geneart y se clonaron en el vector de transferencia/recombinación pGPTNEB193. Estas se usaron para introducir las mutaciones en el ADNc de longitud completa de BeauR-M41-S-BeauR-Hep clonado en el genoma del virus vaccinia usando un método de selección dominante transitorio (TDS) para modificar el genoma del IBV. Los virus vaccinia recombinantes se exploraron para identificar aislados que contenían diferentes combinaciones de los aminoácidos de S2 específicos de Beaudette. Se llevó a cabo una TDS adicional para introducir los cinco aminoácidos específicos de Beaudette en el ADNc de longitud completa de BeauR-M41-S-BeauR-Hep. Los virus vaccinia recombinantes resultantes se exploraron mediante análisis de secuencia para identificar secuencias de ADNc de IBV que contenían todos los aminoácidos específicos de Beaudette.

Después se rescataron rIBV infecciosos con diferentes combinaciones de los aminoácidos específicos de Beaudette en la subunidad S2 de la glucoproteína S de BeauR-M41-S-BeauR-Hep. Para hacer esto, los virus vaccinia recombinantes que contenían el ADNc de BeauR-M41-S-BeauR-Hep con las secuencias de S2 modificadas se semipurificaron y se extrajo el ADN. Se transfectaron células CK primarias con el ADN de virus vaccinia recombinante para recuperar los rIBV infecciosos, que posteriormente se pasaron en serie tres veces en células CK.

Se rescataron seis rIBV diferentes con diferentes combinaciones de mutaciones de la siguiente manera:

MSBH-NS - N a S en la posición 617
MSBH-LFNS - L a F en 578 y N a S en 617
MSBH-IV - I a V en 1000
MSBH-LFIV - L a F en 857 e I a V en 1000
MSBH-NSLFIV - N a S en 826, L a F en 857 e I a V en 1000
MSBH-LFNSNSLFIV - L a F en 578, N a S en 617, N a S en 826, L a F en 857 e I a V en 1000.

La cinética de crecimiento de los seis rIBV descritos anteriormente se analizó en células CK y se descubrió que las variantes crecían con cinética similar al virus parental, rIBV BeauR-M41-S-BeauR-Hep (datos no mostrados).

Los rIBV se pasaron en serie siete veces en células Vero y se secuenciaron los genes de S.

El análisis de secuencia mostró que, después del pase en células Vero, los seis rIBV tenían cambios de aminoácidos adicionales en comparación con el virus parental P3 CKC, con un aminoácido en la posición de aminoácido 865 (glutamina (Q) a histidina (H)) común para tres virus. Esta mutación también se produce en algunos otros virus, de modo que se cree que no es directamente responsable de la potenciación del crecimiento en células Vero pero puede interactuar con las otras sustituciones que se introdujeron por ingeniería genética en la S2 de M41. Se cree que las mutaciones Q a H han surgido debido al crecimiento en células Vero.

Ejemplo 2 - Análisis de la cinética de crecimiento de los rIBV de células Vero

Las características de crecimiento de las variantes en células Vero se analizaron usando microscopía de campo claro. El crecimiento de los aislados de rIBV se comparó con rIBV BeauR-M41-S-BeauR-Hep (M41 con el motivo Beaudette pero ninguna otra mutación derivada de Beaudette) para determinar si los cinco aminoácidos de Beaudette mejoran

la cinética de crecimiento. Los resultados se muestran en la Figura 1. Los cinco aminoácidos de S2 específicos de Beaudette en las seis combinaciones aisladas en los seis rIBV mejoraron el crecimiento de BeauR-M41-S-BeauR-Hep en células Vero.

- 5 Se descubrió que el rIBV variante, MSBH-LFNSNSLFIV, que tenía los cinco aminoácidos específicos de Beaudette introducidos crecía mejor.

Estos resultados muestran que otros aminoácidos específicos de Beaudette de S2 además del motivo específico de Beaudette están implicados en la capacidad de IBV Beaudette para crecer en células Vero. La introducción de estos aminoácidos puede usarse para generar rIBV con una subunidad S2 del virus parental pero con relativamente pocos cambios de aminoácidos.

En este experimento los rIBV investigados se habían pasado 7 veces en células Vero (Figura 1).

- 15 La cinética de crecimiento también se investigó para los rIBV en células Vero sin pase previo en células Vero. Los resultados se muestran en la Figura 2.

BeauR-M41 (S), que comprende el gen de S de M41 sin ningún aminoácido específico de S2 de Beaudette, no crece en células Vero. Se descubrió que la cepa de IBV Beaudette crecía mejor en este experimento. Sin embargo, como se muestra en la Figura 1 después del pase en las células Vero algunos de los rIBV crecen mejor que Beau-R. El rIBV con el sitio de motivo específico de Beaudette solamente, BeauR-M41-S-BeauR-Hep, crece en células Vero, pero en menor grado que Beaudette, incluso después del pase en células Vero.

25 Sin embargo, los rIBV variantes con mutaciones de aminoácidos mostraron crecimiento mejorado después de siete pases en células Vero, más notablemente: MSBH-LFNS, MSBH-NSLFIV y MSBH-NS.

Resulta interesante que estas tres variantes en P7-Vero (MSBH-LFNS MSBH-NSLFIV y MSBH-NS) producen un título mucho mayor que Beau-R a las 24 horas después de la infección. El título es casi 2 log (x100 veces) mejor que Beau-R a las 24 horas después de la infección. Las secuencias variantes ofrecen por lo tanto una ventaja añadida para una producción de vacunas ya que conducirían a un rendimiento muy aumentado.

LISTA DE SECUENCIAS

35 <110> The Pirbright Institute

<120> PROTEÍNA

<130> P101995PCT

40 <150> GB 1308057.7

<151> 03-05-2013

<160> 14

45 <170> PatentIn versión 3.5

<210> 1

<211> 1162

<212> PRT

50 <213> Virus de bronquitis infecciosa (IBV)

<400> 1

ES 2 714 689 T3

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

ES 2 714 689 T3

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

ES 2 714 689 T3

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

ES 2 714 689 T3

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

ES 2 714 689 T3

Ala Pro Asn Gly Ile Val Phe Ile His Phe Ser Tyr Thr Pro Asp Ser
930 935 940

Phe Val Asn Val Thr Ala Ile Val Gly Phe Cys Val Lys Pro Ala Asn
945 950 955 960

Ala Ser Gln Tyr Ala Ile Val Pro Ala Asn Gly Arg Gly Ile Phe Ile
965 970 975

Gln Val Asn Gly Ser Tyr Tyr Ile Thr Ala Arg Asp Met Tyr Met Pro
980 985 990

Arg Ala Ile Thr Ala Gly Asp Val Val Thr Leu Thr Ser Cys Gln A
995 1000 1005

Asn Tyr Val Ser Val Asn Lys Thr Val Ile Thr Thr Phe Val Asp
1010 1015 1020

Asn Asp Asp Phe Asp Phe Asn Asp Glu Leu Ser Lys Trp Trp Asn
1025 1030 1035

Asp Thr Lys His Glu Leu Pro Asp Phe Asp Lys Phe Asn Tyr Thr
1040 1045 1050

Val Pro Ile Leu Asp Ile Asp Ser Glu Ile Asp Arg Ile Gln Gly
1055 1060 1065

Val Ile Gln Gly Leu Asn Asp Ser Leu Ile Asp Leu Glu Lys Leu
1070 1075 1080

Ser Ile Leu Lys Thr Tyr Ile Lys Trp Pro Trp Tyr Val Trp Leu
1085 1090 1095

Ala Ile Ala Phe Ala Thr Ile Ile Phe Ile Leu Ile Leu Gly Trp
1100 1105 1110

Val Phe Phe Met Thr Gly Cys Cys Gly Cys Cys Cys Gly Cys Phe
1115 1120 1125

Gly Ile Met Pro Leu Met Ser Lys Cys Gly Lys Lys Ser Ser Tyr
1130 1135 1140

Tyr Thr Thr Phe Asp Asn Asp Val Val Thr Glu Gln Tyr Arg Pro
1145 1150 1155

Lys Lys Ser Val

<211> 1162

<212> PRT

<213> Virus de bronquitis infecciosa (IBV)

5 <400> 2

Met Leu Val Thr Pro Leu Leu Leu Val Thr Leu Leu Cys Val Leu Cys
 1 5 10 15

Ser Ala Ala Leu Tyr Asp Ser Ser Ser Tyr Val Tyr Tyr Tyr Gln Ser
 20 25 30

Ala Phe Arg Pro Pro Asn Gly Trp His Leu His Gly Gly Ala Tyr Ala
 35 40 45

Val Val Asn Ile Ser Ser Glu Ser Asn Asn Ala Gly Ser Ser Pro Gly
 50 55 60

Cys Ile Val Gly Thr Ile His Gly Gly Arg Val Val Asn Ala Ser Ser
 65 70 75 80

Ile Ala Met Thr Ala Pro Ser Ser Gly Met Ala Trp Ser Ser Ser Gln
 85 90 95

Phe Cys Thr Ala His Cys Asn Phe Ser Asp Thr Thr Val Phe Val Thr
 100 105 110

His Cys Tyr Lys Tyr Asp Gly Cys Pro Ile Thr Gly Met Leu Gln Lys
 115 120 125

Asn Phe Leu Arg Val Ser Ala Met Lys Asn Gly Gln Leu Phe Tyr Asn
 130 135 140

Leu Thr Val Ser Val Ala Lys Tyr Pro Thr Phe Lys Ser Phe Gln Cys
 145 150 155 160

Val Asn Asn Leu Thr Ser Val Tyr Leu Asn Gly Asp Leu Val Tyr Thr
 165 170 175

Ser Asn Glu Thr Thr Asp Val Thr Ser Ala Gly Val Tyr Phe Lys Ala
 180 185 190

Gly Gly Pro Ile Thr Tyr Lys Val Met Arg Lys Val Lys Ala Leu Ala
 195 200 205

Tyr Phe Val Asn Gly Thr Ala Gln Asp Val Ile Leu Cys Asp Gly Ser

ES 2 714 689 T3

210		215		220
Pro 225	Arg	Gly	Leu	Leu
			Ala 230	Cys
	Gln	Tyr	Asn	Thr 235
				Gly
				Asn
				Phe
				Ser
				Asp 240
Gly	Phe	Tyr	Pro	Phe
			Ile 245	Asn
				Ser
				Ser
				Leu
				Val
				Lys
				Gln
				Lys
				Phe
				Ile 255
Val	Tyr	Arg	Glu	Asn
			Ser 260	Val
				Asn
				Thr
				Thr
				Phe
				Thr
				Leu
				His
				Asn
				Phe 270
Thr	Phe	His	Asn	Glu
				Thr
				Gly
				Ala
				Asn
				Pro
				Asn
				Pro
				Ser
				Gly
				Val
				Gln 285
Asn	Ile	Leu	Thr	Tyr
				Gln
				Thr
				Gln
				Thr
				Ala
				Gln
				Ser
				Gly
				Tyr
				Tyr
				Asn 300
Phe	Asn	Phe	Ser	Phe
				Leu
				Ser
				Ser
				Phe
				Val
				Tyr
				Lys
				Glu
				Ser
				Asn
				Phe 320
Met	Tyr	Gly	Ser	Tyr
				His
				Pro
				Ser
				Cys
				Asn
				Phe
				Arg
				Leu
				Glu
				Thr
				Ile 335
Asn	Asn	Gly	Leu	Trp
				Phe
				Asn
				Ser
				Leu
				Ser
				Val
				Ser
				Ile
				Ala
				Tyr
				Gly 350
Pro	Leu	Gln	Gly	Gly
				Cys
				Lys
				Gln
				Ser
				Val
				Phe
				Ser
				Gly
				Arg
				Ala
				Thr 365
Cys	Cys	Tyr	Ala	Tyr
				Ser
				Tyr
				Gly
				Gly
				Pro
				Ser
				Leu
				Cys
				Lys
				Gly
				Val 380
Tyr	Ser	Gly	Glu	Leu
				Asp
				Leu
				Asn
				Phe
				Glu
				Cys
				Gly
				Leu
				Leu
				Val
				Tyr 400
Val	Thr	Lys	Ser	Gly
				Gly
				Ser
				Arg
				Ile
				Gln
				Thr
				Ala
				Thr
				Glu
				Pro
				Pro 415
Val	Ile	Thr	Arg	His
				Asn
				Tyr
				Asn
				Asn
				Ile
				Thr
				Leu
				Asn
				Thr
				Cys
				Val 430
Asp	Tyr	Asn	Ile	Tyr
				Gly
				Arg
				Thr
				Gly
				Gln
				Gly
				Phe
				Ile
				Thr
				Asn
				Val 445
Thr	Asp	Ser	Ala	Val
				Ser
				Tyr
				Asn
				Tyr
				Leu
				Ala
				Asp
				Ala
				Gly
				Leu
				Ala 460

ES 2 714 689 T3

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

ES 2 714 689 T3

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

ES 2 714 689 T3

Gln Val Asn Gly Ser Tyr Tyr Ile Thr Ala Arg Asp Met Tyr Met Pro
980 985 990

Arg Ala Ile Thr Ala Gly Asp Ile Val Thr Leu Thr Ser Cys Gln Ala
995 1000 1005

Asn Tyr Val Ser Val Asn Lys Thr Val Ile Thr Thr Phe Val Asp
1010 1015 1020

Asn Asp Asp Phe Asp Phe Asn Asp Glu Leu Ser Lys Trp Trp Asn
1025 1030 1035

Asp Thr Lys His Glu Leu Pro Asp Phe Asp Lys Phe Asn Tyr Thr
1040 1045 1050

Val Pro Ile Leu Asp Ile Asp Ser Glu Ile Asp Arg Ile Gln Gly
1055 1060 1065

Val Ile Gln Gly Leu Asn Asp Ser Leu Ile Asp Leu Glu Lys Leu
1070 1075 1080

Ser Ile Leu Lys Thr Tyr Ile Lys Trp Pro Trp Tyr Val Trp Leu
1085 1090 1095

Ala Ile Ala Phe Ala Thr Ile Ile Phe Ile Leu Ile Leu Gly Trp
1100 1105 1110

Val Phe Phe Met Thr Gly Cys Cys Gly Cys Cys Cys Gly Cys Phe
1115 1120 1125

Gly Ile Met Pro Leu Met Ser Lys Cys Gly Lys Lys Ser Ser Tyr
1130 1135 1140

Tyr Thr Thr Phe Asp Asn Asp Val Val Thr Glu Gln Asn Arg Pro
1145 1150 1155

Lys Lys Ser Val
1160

<210> 3

<211> 6

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Motivo de secuencia

10

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

15

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(3)
 <223> Xaa es un resto de aminoácido básico (Arg, His, Lys)
 5
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural
 10
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa es un resto de aminoácido básico (Arg, His, Lys)
 15
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural
 20
 <400> 3

 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1 5

 25 <210> 4
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Virus de bronquitis infecciosa (IBV)
 30 <400> 4

 Ser Arg Arg Lys Arg Ser
 1 5

 35 <210> 5
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Virus de bronquitis infecciosa (IBV)
 40 <400> 5

 Ser Arg Arg Arg Arg Ser
 1 5

 45 <210> 6
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Virus de bronquitis infecciosa (IBV)
 <400> 6

 Ser Arg Arg Lys Arg Ser Leu Ile Glu
 1 5
 50
 <210> 7
 <211> 9
 <212> PRT
 55 <213> Virus de bronquitis infecciosa (IBV)
 <400> 7

Ser Arg Arg Arg Arg Ser Val Ile Glu
1 5

<210> 8

<211> 1153

5 <212> PRT

<213> Virus de bronquitis infecciosa (IBV)

<400> 8

Met Leu Val Thr Pro Leu Leu Leu Val Thr Leu Leu Cys Val Leu Cys
1 5 10 15

Ser Ala Ala Leu Tyr Asp Ser Ser Ser Tyr Val Tyr Tyr Tyr Gln Ser
20 25 30

Ala Phe Arg Pro Pro Asn Gly Trp His Leu His Gly Gly Ala Tyr Ala
35 40 45

Val Val Asn Ile Ser Ser Glu Ser Asn Asn Ala Gly Ser Ser Pro Gly
50 55 60

Cys Ile Val Gly Thr Ile His Gly Gly Arg Val Val Asn Ala Ser Ser
65 70 75 80

Ile Ala Met Thr Ala Pro Ser Ser Gly Met Ala Trp Ser Ser Ser Gln
85 90 95

Phe Cys Thr Ala His Cys Asn Phe Ser Asp Thr Thr Val Phe Val Thr
100 105 110

His Cys Tyr Lys Tyr Asp Gly Cys Pro Ile Thr Gly Met Leu Gln Lys
115 120 125

Asn Phe Leu Arg Val Ser Ala Met Lys Asn Gly Gln Leu Phe Tyr Asn
130 135 140

Leu Thr Val Ser Val Ala Lys Tyr Pro Thr Phe Lys Ser Phe Gln Cys
145 150 155 160

Val Asn Asn Leu Thr Ser Val Tyr Leu Asn Gly Asp Leu Val Tyr Thr
165 170 175

10

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

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

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

ES 2 714 689 T3

930	935	940
Phe Val Asn Val Thr Ala Ile Val Gly Phe Cys Val Lys Pro Ala Asn 945 950 955 960		
Ala Ser Gln Tyr Ala Ile Val Pro Ala Asn Gly Arg Gly Ile Phe Ile 965 970 975		
Gln Val Asn Gly Ser Tyr Tyr Ile Thr Ala Arg Asp Met Tyr Met Pro 980 985 990		
Arg Ala Ile Thr Ala Gly Asp Ile Val Thr Leu Thr Ser Cys Gln Ala 995 1000 1005		
Asn Tyr Val Ser Val Asn Lys Thr Val Ile Thr Thr Phe Val Asp 1010 1015 1020		
Asn Asp Asp Phe Asp Phe Asn Asp Glu Leu Ser Lys Trp Trp Asn 1025 1030 1035		
Asp Thr Lys His Glu Leu Pro Asp Phe Asp Lys Phe Asn Tyr Thr 1040 1045 1050		
Val Pro Ile Leu Asp Ile Asp Ser Glu Ile Asp Arg Ile Gln Gly 1055 1060 1065		
Val Ile Gln Gly Leu Asn Asp Ser Leu Ile Asp Leu Glu Lys Leu 1070 1075 1080		
Ser Ile Leu Lys Thr Tyr Ile Lys Trp Pro Trp Tyr Val Trp Leu 1085 1090 1095		
Ala Ile Ala Phe Ala Thr Ile Ile Phe Ile Leu Ile Leu Gly Trp 1100 1105 1110		
Val Phe Phe Met Thr Gly Cys Cys Gly Cys Cys Cys Gly Cys Phe 1115 1120 1125		
Gly Ile Met Pro Leu Met Ser Lys Cys Gly Lys Lys Ser Ser Tyr 1130 1135 1140		
Tyr Thr Thr Phe Asp Asn Asp Val Val Thr 1145 1150		

<210> 9

<211> 1162

<212> PRT

<213> Virus de bronquitis infecciosa (IBV)

<400> 9

ES 2 714 689 T3

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

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

ES 2 714 689 T3

Gln Phe Val Val Ser Gly Gly Lys Leu Val Gly Ile Leu Thr Ser Arg
 500 505 510
 Asn Glu Thr Gly Ser Gln Leu Leu Glu Asn Gln Phe Tyr Ile Lys Ile
 515 520 525
 Thr Asn Gly Thr Arg Arg Phe Arg Arg Ser Ile Thr Glu Ser Val Glu
 530 535 540
 Asn Cys Pro Tyr Val Ser Tyr Gly Lys Phe Cys Ile Lys Pro Asp Gly
 545 550 555 560
 Ser Ile Ala Thr Ile Val Pro Lys Gln Leu Glu Gln Phe Val Ala Pro
 565 570 575
 Leu Leu Asn Val Thr Glu Asn Val Leu Ile Pro Asn Ser Phe Asn Leu
 580 585 590
 Thr Val Thr Asp Glu Tyr Ile Gln Thr Arg Met Asp Lys Val Gln Ile
 595 600 605
 Asn Cys Leu Gln Tyr Ile Cys Gly Asn Ser Leu Glu Cys Arg Asn Leu
 610 615 620
 Phe Gln Gln Tyr Gly Pro Val Cys Asp Asn Ile Leu Ser Val Val Asn
 625 630 635 640
 Ser Val Gly Gln Lys Glu Asp Met Glu Leu Leu Asn Phe Tyr Ser Ser
 645 650 655
 Thr Lys Pro Ala Gly Phe Asn Thr Pro Val Leu Ser Asn Val Ser Thr
 660 665 670
 Gly Glu Phe Asn Ile Ser Leu Phe Leu Thr Thr Pro Ser Ser Pro Arg
 675 680 685
 Arg Arg Ser Phe Ile Glu Asp Leu Leu Phe Thr Ser Val Glu Ser Val
 690 695 700
 Gly Leu Pro Thr Asp Asp Ala Tyr Lys Asn Cys Thr Ala Gly Pro Leu
 705 710 715 720
 Gly Phe Leu Lys Asp Leu Val Cys Ala Arg Glu Tyr Asn Gly Leu Leu
 725 730 735
 Val Leu Pro Pro Ile Ile Thr Ala Glu Met Gln Thr Leu Tyr Thr Ser
 740 745 750

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

995					1000					1005				
Asn	Tyr	Val	Ser	Val	Asn	Lys	Thr	Val	Ile	Thr	Thr	Phe	Val	Asp
1010					1015					1020				
Asn	Asp	Asp	Phe	Asp	Phe	Asn	Asp	Glu	Leu	Ser	Lys	Trp	Trp	Asn
1025					1030					1035				
Asp	Thr	Lys	His	Glu	Leu	Pro	Asp	Phe	Asp	Lys	Phe	Asn	Tyr	Thr
1040					1045					1050				
Val	Pro	Ile	Leu	Asp	Ile	Asp	Ser	Glu	Ile	Asp	Arg	Ile	Gln	Gly
1055					1060					1065				
Val	Ile	Gln	Gly	Leu	Asn	Asp	Ser	Leu	Ile	Asp	Leu	Glu	Lys	Leu
1070					1075					1080				
Ser	Ile	Leu	Lys	Thr	Tyr	Ile	Lys	Trp	Pro	Trp	Tyr	Val	Trp	Leu
1085					1090					1095				
Ala	Ile	Ala	Phe	Ala	Thr	Ile	Ile	Phe	Ile	Leu	Ile	Leu	Gly	Trp
1100					1105					1110				
Val	Phe	Phe	Met	Thr	Gly	Cys	Cys	Gly	Cys	Cys	Cys	Gly	Cys	Phe
1115					1120					1125				
Gly	Ile	Met	Pro	Leu	Met	Ser	Lys	Cys	Gly	Lys	Lys	Ser	Ser	Tyr
1130					1135					1140				
Tyr	Thr	Thr	Phe	Asp	Asn	Asp	Val	Val	Thr	Glu	Gln	Tyr	Arg	Pro
1145					1150					1155				
Lys	Lys	Ser	Val											
1160														

<210> 10
 <211> 1164
 5 <212> PRT
 <213> Virus de bronquitis infecciosa (IBV)

<400> 10

Met	Leu	Val	Lys	Ser	Leu	Phe	Leu	Val	Thr	Ile	Leu	Cys	Ala	Leu	Cys
1				5					10					15	
Ser	Ala	Asn	Leu	Phe	Asp	Ser	Asp	Asn	Asn	Tyr	Val	Tyr	Tyr	Tyr	Gln
			20					25					30		
Ser	Ala	Phe	Arg	Pro	Pro	Asn	Gly	Trp	His	Leu	Gln	Gly	Gly	Ala	Tyr

ES 2 714 689 T3

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

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

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

Ser Phe Asn Lys Ala Ile Gly His Met Gln Glu Gly Phe Arg Ser Thr
805 810 815

Ser Leu Ala Leu Gln Gln Ile Gln Asp Val Val Asn Lys Gln Ser Ala
820 825 830

Ile Leu Thr Glu Thr Met Asn Ser Leu Asn Lys Asn Phe Gly Ala Ile
835 840 845

Thr Ser Val Ile Gln Asp Ile Tyr Ala Gln Leu Asp Ala Ile Gln Ala
850 855 860

Asp Ala Gln Val Asp Arg Leu Ile Thr Gly Arg Leu Ser Ser Leu Ser
865 870 875 880

Val Leu Ala Ser Ala Lys Gln Ser Glu Tyr Ile Arg Val Ser Gln Gln
885 890 895

Arg Glu Leu Ala Thr Gln Lys Ile Asn Glu Cys Val Lys Ser Gln Ser
900 905 910

Asn Arg Tyr Gly Phe Cys Gly Ser Gly Arg His Val Leu Ser Ile Pro
915 920 925

Gln Asn Ala Pro Asn Gly Ile Val Phe Ile His Phe Thr Tyr Thr Pro
930 935 940

Glu Ser Phe Val Asn Val Thr Ala Ile Val Gly Phe Cys Val Asn Pro
945 950 955 960

Ala Asn Ala Ser Gln Tyr Ala Ile Val Pro Ala Asn Gly Arg Gly Ile
965 970 975

Phe Ile Gln Val Asn Gly Thr Tyr Tyr Ile Thr Ala Arg Asp Met Tyr
980 985 990

Met Pro Arg Asp Ile Thr Ala Gly Asp Ile Val Thr Leu Thr Ser Cys
995 1000 1005

Gln Ala Asn Tyr Val Asn Val Asn Lys Thr Val Ile Thr Thr Phe
1010 1015 1020

Val Glu Asp Asp Asp Phe Asp Phe Asp Asp Glu Leu Ser Lys Trp
1025 1030 1035

Trp Asn Asp Thr Lys His Gln Leu Pro Asp Phe Asp Asp Phe Asn

ES 2 714 689 T3

1040	1045	1050	
Tyr Thr Val Pro Ile Leu Asn Ile Ser Gly Glu Ile Asp Tyr Ile	1055	1060	1065
Gln Gly Val Ile Gln Gly Leu Asn Asp Ser Leu Ile Asn Leu Glu	1070	1075	1080
Glu Leu Ser Ile Ile Lys Thr Tyr Ile Lys Trp Pro Trp Tyr Val	1085	1090	1095
Trp Leu Ala Ile Gly Phe Ala Ile Ile Ile Phe Ile Leu Ile Leu	1100	1105	1110
Gly Trp Val Phe Phe Met Thr Gly Cys Cys Gly Cys Cys Cys Gly	1115	1120	1125
Cys Phe Gly Ile Ile Pro Leu Met Ser Lys Cys Gly Lys Lys Ser	1130	1135	1140
Ser Tyr Tyr Thr Thr Phe Asp Asn Asp Val Val Thr Glu Gln Tyr	1145	1150	1155
Arg Pro Lys Lys Ser Val	1160		

<210> 11
 <211> 630
 5 <212> PRT
 <213> Virus de bronquitis infecciosa (IBV)
 <400> 11

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

ES 2 714 689 T3

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

Leu Ile Thr Gly Arg Leu Ser Ser Leu Ser Val Leu Ala Ser Ala Lys
 340 345 350
 Gln Ala Glu Tyr Ile Arg Val Ser Gln Gln Arg Glu Leu Ala Thr Gln
 355 360 365
 Lys Ile Asn Glu Cys Val Lys Ser Gln Ser Ile Arg Tyr Ser Phe Cys
 370 375 380
 Gly Asn Gly Arg His Val Leu Thr Ile Pro Gln Asn Ala Pro Asn Gly
 385 390 395 400
 Ile Val Phe Ile His Phe Ser Tyr Thr Pro Asp Ser Phe Val Asn Val
 405 410 415
 Thr Ala Ile Val Gly Phe Cys Val Lys Pro Ala Asn Ala Ser Gln Tyr
 420 425 430
 Ala Ile Val Pro Ala Asn Gly Arg Gly Ile Phe Ile Gln Val Asn Gly
 435 440 445
 Ser Tyr Tyr Ile Thr Ala Arg Asp Met Tyr Met Pro Arg Ala Ile Thr
 450 455 460
 Ala Gly Asp Val Val Thr Leu Thr Ser Cys Gln Ala Asn Tyr Val Ser
 465 470 475 480
 Val Asn Lys Thr Val Ile Thr Thr Phe Val Asp Asn Asp Asp Phe Asp
 485 490 495
 Phe Asn Asp Glu Leu Ser Lys Trp Trp Asn Asp Thr Lys His Glu Leu
 500 505 510
 Pro Asp Phe Asp Lys Phe Asn Tyr Thr Val Pro Ile Leu Asp Ile Asp
 515 520 525
 Ser Glu Ile Asp Arg Ile Gln Gly Val Ile Gln Gly Leu Asn Asp Ser
 530 535 540
 Leu Ile Asp Leu Glu Lys Leu Ser Ile Leu Lys Thr Tyr Ile Lys Trp
 545 550 555 560
 Pro Trp Tyr Val Trp Leu Ala Ile Ala Phe Ala Thr Ile Ile Phe Ile
 565 570 575
 Leu Ile Leu Gly Trp Val Phe Phe Met Thr Gly Cys Cys Gly Cys Cys
 580 585 590

Cys Gly Cys Phe Gly Ile Met Pro Leu Met Ser Lys Cys Gly Lys Lys
595 600 605

Ser Ser Tyr Tyr Thr Thr Phe Asp Asn Asp Val Val Thr Glu Gln Tyr
610 615 620

Arg Pro Lys Lys Ser Val
625 630

<210> 12

<211> 621

5 <212> PRT

<213> Virus de bronquitis infecciosa (IBV)

<400> 12

Arg Arg Phe Arg Arg Ser Ile Thr Glu Asn Val Ala Asn Cys Pro Tyr
1 5 10 15

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

Ile Val Pro Lys Gln Leu Glu Gln Phe Val Ala Pro Leu Leu Asn Val
35 40 45

Thr Glu Asn Val Leu Ile Pro Asn Ser Phe Asn Leu Thr Val Thr Asp
50 55 60

Glu Tyr Ile Gln Thr Arg Met Asp Lys Val Gln Ile Asn Cys Met Gln
65 70 75 80

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

Gly Pro Val Cys Asp Asn Ile Leu Ser Val Val Asn Ser Ile Gly Gln
100 105 110

Lys Glu Asp Met Glu Leu Leu Asn Phe Tyr Ser Ser Thr Lys Pro Ala
115 120 125

Gly Phe Asn Thr Pro Phe Leu Ser Asn Val Ser Thr Gly Glu Phe Asn
130 135 140

Ile Ser Leu Leu Leu Thr Thr Pro Ser Ser Pro Arg Arg Arg Ser Phe
145 150 155 160

Ile Glu Asp Leu Leu Phe Thr Ser Val Glu Ser Val Gly Leu Pro Thr
165 170 175

ES 2 714 689 T3

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

Ala Ile Val Pro Ala Asn Gly Arg Gly Ile Phe Ile Gln Val Asn Gly
435 440 445

Ser Tyr Tyr Ile Thr Ala Arg Asp Met Tyr Met Pro Arg Ala Ile Thr
450 455 460

Ala Gly Asp Ile Val Thr Leu Thr Ser Cys Gln Ala Asn Tyr Val Ser
465 470 475 480

Val Asn Lys Thr Val Ile Thr Thr Phe Val Asp Asn Asp Asp Phe Asp
485 490 495

Phe Asn Asp Glu Leu Ser Lys Trp Trp Asn Asp Thr Lys His Glu Leu
500 505 510

Pro Asp Phe Asp Lys Phe Asn Tyr Thr Val Pro Ile Leu Asp Ile Asp
515 520 525

Ser Glu Ile Asp Arg Ile Gln Gly Val Ile Gln Gly Leu Asn Asp Ser
530 535 540

Leu Ile Asp Leu Glu Lys Leu Ser Ile Leu Lys Thr Tyr Ile Lys Trp
545 550 555 560

Pro Trp Tyr Val Trp Leu Ala Ile Ala Phe Ala Thr Ile Ile Phe Ile
565 570 575

Leu Ile Leu Gly Trp Val Phe Phe Met Thr Gly Cys Cys Gly Cys Cys
580 585 590

Cys Gly Cys Phe Gly Ile Met Pro Leu Met Ser Lys Cys Gly Lys Lys
595 600 605

Ser Ser Tyr Tyr Thr Thr Phe Asp Asn Asp Val Val Thr
610 615 620

<210> 13

<211> 630

5 <212> PRT

<213> Virus de bronquitis infecciosa (IBV)

<400> 13

Arg Arg Phe Arg Arg Ser Ile Thr Glu Ser Val Glu Asn Cys Pro Tyr
1 5 10 15

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

10

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

ES 2 714 689 T3

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

Ser Glu Ile Asp Arg Ile Gln Gly Val Ile Gln Gly Leu Asn Asp Ser
530 535 540

Leu Ile Asp Leu Glu Lys Leu Ser Ile Leu Lys Thr Tyr Ile Lys Trp
545 550 555 560

Pro Trp Tyr Val Trp Leu Ala Ile Ala Phe Ala Thr Ile Ile Phe Ile
565 570 575

Leu Ile Leu Gly Trp Val Phe Phe Met Thr Gly Cys Cys Gly Cys Cys
580 585 590

Cys Gly Cys Phe Gly Ile Met Pro Leu Met Ser Lys Cys Gly Lys Lys
595 600 605

Ser Ser Tyr Tyr Thr Thr Phe Asp Asn Asp Val Val Thr Glu Gln Tyr
610 615 620

Arg Pro Lys Lys Ser Val
625 630

<210> 14

<211> 630

<212> PRT

<213> Virus de bronquitis infecciosa (IBV)

<400> 14

His Arg Arg Arg Arg Ser Ile Gly Gln Asn Val Thr Ser Cys Pro Tyr
1 5 10 15

Val Ser Tyr Gly Arg Phe Cys Ile Glu Pro Asp Gly Ser Leu Lys Met
20 25 30

Ile Val Pro Glu Glu Leu Lys Gln Phe Val Ala Pro Leu Leu Asn Ile
35 40 45

Thr Glu Ser Val Leu Ile Pro Asn Ser Phe Asn Leu Thr Val Thr Asp
50 55 60

Glu Tyr Ile Gln Thr Arg Met Asp Lys Val Gln Ile Asn Cys Leu Gln
65 70 75 80

Tyr Val Cys Gly Asn Ser Leu Glu Cys Arg Lys Leu Phe Gln Gln Tyr
85 90 95

Gly Pro Val Cys Asp Asn Ile Leu Ser Val Val Asn Ser Val Ser Gln
100 105 110

5

10

ES 2 714 689 T3

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

ES 2 714 689 T3

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

REIVINDICACIONES

1. Una proteína de espina (proteína S) de virus de bronquitis infecciosa (IBV) en donde la secuencia del dominio S2 de la proteína S tiene al menos 98 % de identidad de secuencia con el dominio S2 de la proteína S de una cepa de IBV con tropismo tisular restringido en su conjunto pero ignorando las posiciones de aminoácidos 686-694, 578, 617, 826, 857 y 1000 en referencia a la numeración de posición de la SEQ ID NO 2, pero que comprende la secuencia XBBXBX en la parte de la proteína S2 en los restos 686 a 691 en referencia a la numeración de posición de la secuencia proporcionada como SEQ ID NO 2, donde B es un resto básico y X es cualquier aminoácido; y que comprende al menos una de las siguientes sustituciones de aminoácidos en referencia a la numeración de posición de la SEQ ID NO: 2:
 - Leucina (L) a Fenilalanina (F) en la posición 578
 - Asparagina (N) a Serina (S) en la posición 617
 - Asparagina (N) a Serina (S) en la posición 826
 - Leucina (L) a Fenilalanina (F) en la posición 857 e
 - Isoleucina (I) a Valina (V) en la posición 1000
 de modo que un virus IBV que comprende la proteína S tiene tropismo tisular extendido y en donde la numeración de posición de aminoácido se identifica por alineamiento de la proteína S de IBV con la secuencia de la SEQ ID NO 2.
2. Una proteína S de IBV de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende:
 - (a) la secuencia SRRKRS o SRRRRS en la parte de la proteína S2 correspondiente a los restos 686 a 691 de la secuencia proporcionada como SEQ ID NO 2; o
 - (b) la secuencia SRRKRSLIE o SRRRRSVIE en la parte de la proteína S2 correspondiente a los restos 686 a 694 de la secuencia proporcionada como SEQ ID NO 2.
3. Una proteína S de IBV de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, que comprende:
 - (a) la sustitución de aminoácido Asparagina (N) a Serina (S) en la posición 617 en referencia a la numeración de posición de la SEQ ID NO: 2; o
 - (b) Leucina (L) a Fenilalanina (F) en la posición 578 y Asparagina (N) a Serina (S) en la posición 617 en referencia a la numeración de posición de la SEQ ID NO: 2.
4. Una proteína S de IBV de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, que comprende las siguientes sustituciones de aminoácidos en referencia a la numeración de posición de la SEQ ID NO: 2:
 - Asparagina (N) a Serina (S) en la posición 826;
 - Leucina (L) a Fenilalanina (F) en la posición 857; e
 - Isoleucina (I) a Valina (V) en la posición 1000.
5. Una secuencia de nucleótidos que codifica una proteína S de IBV de acuerdo con cualquier reivindicación precedente.
6. Un plásmido que comprende una secuencia de nucleótidos de acuerdo con la reivindicación 5.
7. Una partícula viral que comprende una proteína S de IBV de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, y/o una secuencia de nucleótidos de acuerdo con la reivindicación 5.
8. Una célula que comprende una secuencia de nucleótidos de acuerdo con la reivindicación 5 y/o una partícula viral de acuerdo con la reivindicación 7.
9. Una célula de acuerdo con la reivindicación 8 que es una célula Vero.
10. Una vacuna que comprende una partícula viral de acuerdo con la reivindicación 7.
11. Una vacuna de acuerdo con la reivindicación 10 para uso en el tratamiento y/o la prevención de bronquitis infecciosa en un sujeto.
12. Un método para producir una vacuna de acuerdo con la reivindicación 10, que comprende la etapa de infectar células Vero con una partícula viral de acuerdo con la reivindicación 7.

Figura 1

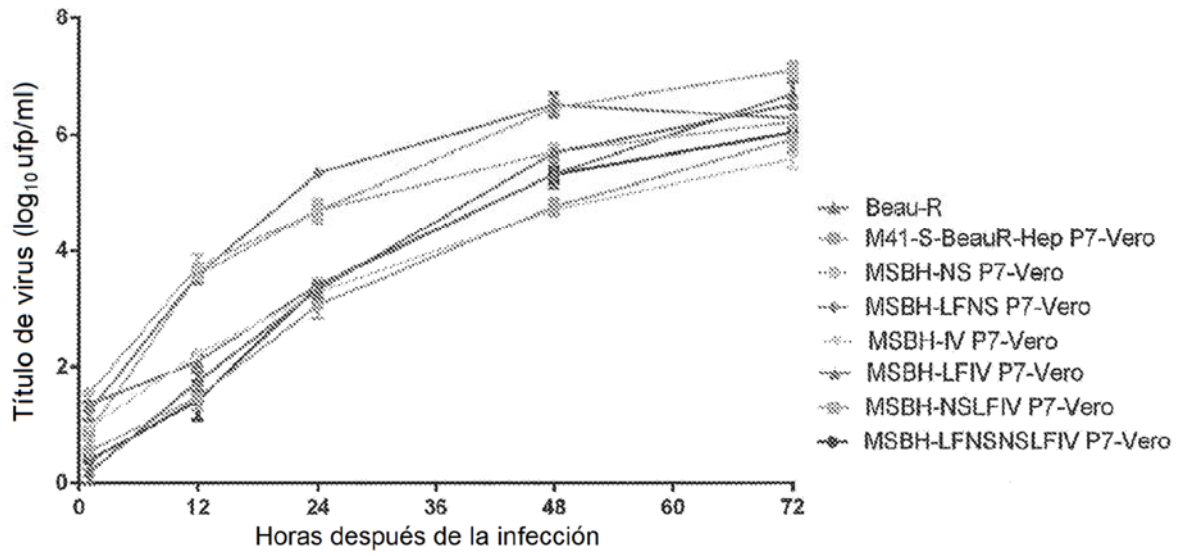


Figura 2

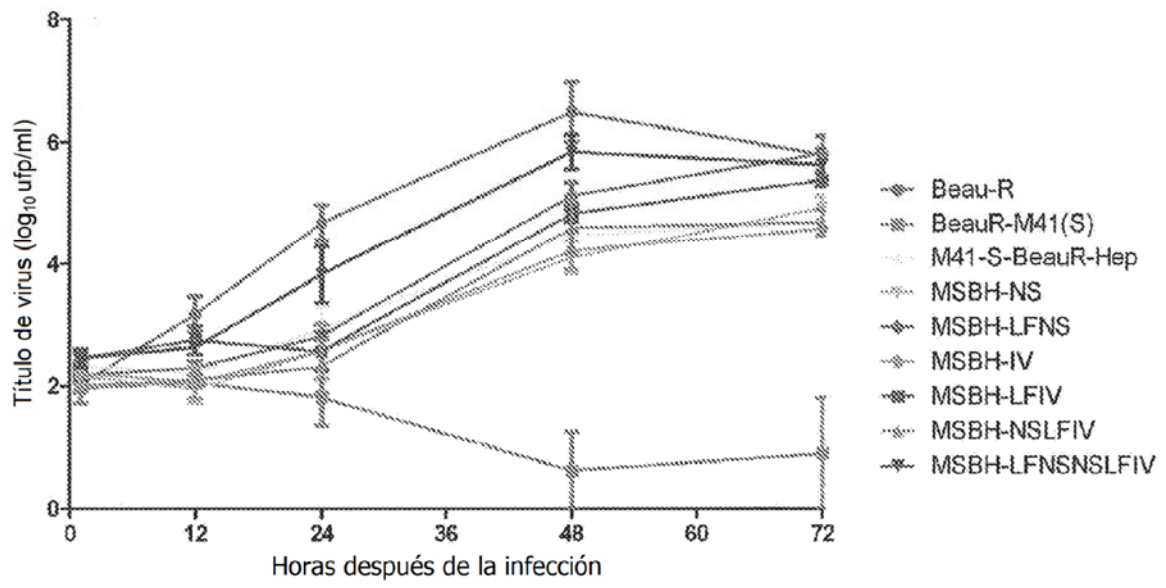


Figura 3

			*	20	*	40	*	60	*	80
Beau-CK	:	MLVTPLLLVTLLCALCSAVLYDS-SSYVYYYQSAFRPPSGWHLQGGAYAVVNISSEFNAGSSSGCTVGIHGGRRVNAS								
M41-CK	:	MLVTPLLLVTLLCVLCSAALYDS-SSYVYYYQSAFRPPNGWHLHGGAYAVVNISSESNNAGSSPGCIVGTI HGGRRVNAS								
H120-Liverpool	:	MLVTPLLLVTLLCALCSAALYDS-SSYVYYYQSAFRPPDGWHLHGGAYAVVNISSESNNAGSSSGCTVGIHGGRRVNAS								
QX-Liverpool	:	MLVKSFLVLTILCALCSANLFDSDNNYVYYYQSAFRPPKNCWHLQCCAYAVVNSTNYTNNACSAHQCTVCVIKDVYNQSV								

			*	100	*	120	*	140	*	160
Beau-CK	:	SIAMTAPSSGMAWSSSQFCTAHCNFSDTTFVFTHCYKHGG-CPLTGMLQONLIRVSAMKNGQLFYNLTVSVAKYPTFRSF								
M41-CK	:	SIAMTAPSSGMAWSSSQFCTAHCNFSDTTFVFTHCYKYDG-CPITGMLQKNFLRVSAMKNGQLFYNLTVSVAKYPTFKSF								
H120-Liverpool	:	SIAMTAPSSGMAWSSSQFCTAYCNFSDTTFVFTHCYKHVG-CPITGMLQQHSIRVSAMKNGQLFYNLTVSVAKYPTFKSF								
QX-Liverpool	:	SIAMTAPLQGMWWSKQFCSAHCNFSITVFTVTHCYSSGSSCPITGMIPRDHIRISAMKNGSLFYNLTVSVSKYPNFKSF								

			*	180	*	200	*	220	*	240
Beau-CK	:	QCVNNLTSVYLNGLDVYTSNETIDVTSAGVYFKAGGPITYKVMREVKA_LAYFVNGTAQDVILCDGSPRGLLACQYNTGNF								
M41-CK	:	QCVNNLTSVYLNGLDVYTSNETIDVTSAGVYFKAGGPITYKVMREVKA_LAYFVNGTAQDVILCDGSPRGLLACQYNTGNF								
H120-Liverpool	:	QCVNNLTSVYLNGLDVYTSNETIDVTSAGVYFKAGGPITYKVMREVKA_LAYFVNGTAQDVILCDGSPRGLLACQYNTGNF								
QX-Liverpool	:	QCVNNFTSVYLNGLDVFTSNKTTDVTAGVYFKAGGPVNYSIMKEFKV_LAYFVNGTAQDVVLCNDSPKGLLACQYNTGNF								

			*	260	*	280	*	300	*	320
Beau-CK	:	SDGFYPFTNSSLVKQKFIVYRENSVNTTCTLHNFIFHNETGANPNPSGVQNIQTYQTCTAQSGYYNFNFSFLSSFVYKES								
M41-CK	:	SDGFYPFINSSLVKQKFIVYRENSVNTTFTLHNFIFHNETGANPNPSGVQNIQTYQTCTAQSGYYNFNFSFLSSFVYKES								
H120-Liverpool	:	SDGFYPFTNSSLVKQKFIVYRENSVNTTFTLHNFIFHNETGANPNPSGVQNIQTYQTCTAQSGYYNFNFSFLSSFVYKES								
QX-Liverpool	:	SDGFYPFTNSSLVREKFIYRENSVNTTFTLHNFIFHNETGANPNPSGVQNIQTYQTCTAQSGYYNFNFSFLSQFVYKAS								

			*	340	*	360	*	380	*	400
Beau-CK	:	NFMYGSYHPSCFRLETINNLWFNLSLSVSIAYGPLQGGCKQSVFKGRATCCYAYSYGGSLLCKGVYSGELDNHFECEGLL								
M41-CK	:	NFMYGSYHPSCFRLETINNLWFNLSLSVSIAYGPLQGGCKQSVFKGRATCCYAYSYGGSLLCKGVYSGELDNHFECEGLL								
H120-Liverpool	:	NFMYGSYHPSCFRLETINNLWFNLSLSVSIAYGPLQGGCKQSVFKGRATCCYAYSYGGSLLCKGVYSGELDNHFECEGLL								
QX-Liverpool	:	DFMYGSYHPSCFRLETINNLWFNLSLSVLTGYPLQGGCKQSVFKGRATCCYAYSYGKGMACKGVYSGELDNHFECEGLL								

			*	420	*	440	*	460	*	480
Beau-CK	:	VYVTKSGGSRIQTATEPPVITQNNYNNITLNTCVDYNIYGRTGQGFITNVTDASVSYNYLADAGLAILDTSIDIFVVQ								
M41-CK	:	VYVTKSGGSRIQTATEPPVITRHNYYNNITLNTCVDYNIYGRTGQGFITNVTDASVSYNYLADAGLAILDTSIDIFVVQ								
H120-Liverpool	:	VYVTKSGGSRIQTATEPPVITQNNYNNITLNTCVDYNIYGRTGQGFITNVTDASVSYNYLADAGLAILDTSIDIFVVQ								
QX-Liverpool	:	VYVTKSDGSRIQTRTEPLVLTQYNNYNNITLDCVAYNIYGRVGGQGFITNVTDAAANFSYLADGGLAILDTSIDIFVVQ								

			*	500	*	520	*	540	*	560
Beau-CK	:	GEYGLNYYKVNPCEDVNQQFVVS GGKLVGILTSRNETGSQLLENQFYIKITNGTRFRFRSITENVANCYPVSYGKFCIKP								
M41-CK	:	GEYGLTYYKVYPCEDVNQQFVVS GGKLVGILTSRNETGSQLLENQFYIKITNGTRFRFRSITENVANCYPVSYGKFCIKP								
H120-Liverpool	:	SEYGLNYYKVNPCEDVNQQFVVS GGKLVGILTSRNETGSQLLENQFYIKITNGTRFRFRSITESVENCYPVSYGKFCIKP								
QX-Liverpool	:	GIYGLNYYKVNPCEDVNQQFVVS GGNIVGILTSRNETGSEQVENQFYVKLTNSSHRRRRSIGQNVTSCTPVS YGRFCIEP								

			*	580	*	600	*	620	*	640
Beau-CK	:	DGSIATIVPKQLEQFVAPLNVNTENVLIPNSFNLTVD EYIQTRMDKVQINCLQYVCGNSLDCRKLFPQQYGPVCDNLSV								
M41-CK	:	DGSIATIVPKQLEQFVAPLNVNTENVLIPNSFNLTVD EYIQTRMDKVQINCMQYVCGNSLDCRDLFPQQYGPVCDNLSV								
H120-Liverpool	:	DGSIATIVPKQLEQFVAPLNVNTENVLIPNSFNLTVD EYIQTRMDKVQINCLQYVCGNSLECRNLFQYGPVCDNLSV								
QX-Liverpool	:	DGSLKMI VPEELKQFVAPLNLNITESVLIPNSFNLTVD EYIQTRMDKVQINCLQYVCGNSLECRKLFPQQYGPVCDNLSV								

			*	660	*	680	*	700	*	720
Beau-CK	:	VNSVGQKEDMELLNFSSTKPAFNTPLVLSNVSTGEFNISLLLTNPSSRRKRSLIEDLLFTSVESVGLPTDDAYKNCTAG								
M41-CK	:	VNSIGQKEDMELLNFSSTKPAFNTPLVLSNVSTGEFNISLLLTNPSSPRRRSFIEDLLFTSVESVGLPTDDAYKNCTAG								
H120-Liverpool	:	VNSVGQKEDMELLNFSSTKPAFNTPLVLSNVSTGEFNISLFLTNPSSPRRRSFIEDLLFTSVESVGLPTDDAYKNCTAG								
QX-Liverpool	:	VNSVSQKEDMELLSFYSSTKPKGYDTPVLSNVSTGEFNISLLLKPPSSPSGRSFIEDLLFTSVETVGLPTDAEYKCTAG								

			*	740	*	760	*	780	*	800
Beau-CK	:	PLGFFKDLACAREYNGLLVLPPIITAEQMQLYTSLSVASMAGGITAAGAI PFATQLCARINHLGITQSLLLKNQEKIAA								
M41-CK	:	PLGFLKDLACAREYNGLLVLPPIITAEQMQLYTSLSVASMAGGITAAGAI PFATQLCARINHLGITQSLLLKNQEKIAA								
H120-Liverpool	:	PLGFLKDLVACAREYNGLLVLPPIITAEQMQLYTSLSVASMAGGITAAGAI PFATQLCARINHLGITQSLLLKNQEKIAA								
QX-Liverpool	:	PLGLTKDLICAREYNGLLVLPPIITADMQLTMYTASLVGAMAGGITSAAGAI PFATQLCARINHLGITQSLLMKNQEKIAA								

* 820 * 840 * 860 * 880

Figura 3 continuación

Beau-CK : SFNKAIGHMQEGFRSTSLALQQIQDVVSKQSAILTETMASLNKNFGAIISSVIQEIYQQQFDAIQANAQVDRITGRLSLSLS
M41-CK : SFNKAIGHMQEGFRSTSLALQQIQDVVSKQSAILTETMASLNKNFGAIISSMIQEIYQQQLDAIQANAQVDRITGRLSLSLS
H120-Liverpool : SFNKAIGHMQEGFRSTSLALQQIQDVVSKQSAILTETMASLNKNFGAIISSVIQEIYQQQLDAIQANAQVDRITGRLSLSLS
QX-Liverpool : SFNKAIGHMQEGFRSTSLALQQIQDVVSKQSAILTETMNSLNKNFGAITSVIQDIYAQLDAIQADAQVDRITGRLSLSLS

* 900 * 920 * 940 * 960

Beau-CK : VLASAKQAEYIRVSQQRELATQKINECVKSQSIRYSFCGNGRHHVLTIPQNA PNGIVFIHFSYTPDSFVNVTIAIVGFCVVKP
M41-CK : VLASAKQAEHIRVSQQRELATQKINECVKSQSIRYSFCGNGRHHVLTIPQNA PNGIVFIHFSYTPDSFVNVTIAIVGFCVVKP
H120-Liverpool : VLASAKQAEYIRVSQQRELATQKINECVKSQSIRYSFCGNGRHHVLTIPQNA PNGIVFIHFSYTPDSFVNVTIAIVGFCVVKP
QX-Liverpool : VLASAKQSEYIRVSQQRELATQKINECVKSQSNRYGFCGSGRHHVLSIPQNA PNGIVFIHFTYTPESFVNVTIAIVGFCVNP

* 980 * 1000 * 1020 * 1040

Beau-CK : ANASQYAIVPANGRGIFIQVNGSYYITARDMYMPRAITAGDVVTLTSCQANYVSVNKTIVITTFVDNDDDFDNDEL SKWNN
M41-CK : ANASQYAIVPANGRGIFIQVNGSYYITARDMYMPRAITAGDIVTLTSCQANYVSVNKTIVITTFVDNDDDFDNDEL SKWNN
H120-Liverpool : ANASQYAIVPANGRGIFIQVNGSYYITARDMYMPRAITAGDIVTLTSCQVNYVSVNKTIVITTFVDNDDDFDNDEL SKWNN
QX-Liverpool : ANASQYAIVPANGRGIFIQVNGTYITARDMYMPRDITAGDIVTLTSCQANYVSVNKTIVITTFVEDDDDFDNDEL SKWNN

* 1060 * 1080 * 1100 * 1120

Beau-CK : DTKHELDPDFDKFNVTVPILDDIDSEIDRIQGVIOGLNDSLIDLEKLSILKTYIKWPWYVWLAIATFATIIIFILILGWVFFMT
M41-CK : DTKHELDPDFDKFNVTVPILDDIDSEIDRIQGVIOGLNDSLIDLEKLSILKTYIKWPWYVWLAIATFATIIIFILILGWVFFMT
H120-Liverpool : DTKHELDPDFDKFNVTVPILDDIDSEIDRIQGVIOGLNDSLIDLEKLSILKTYIKWPWYVWLAIATFATIIIFILILGWVFFMT
QX-Liverpool : DTKHQLPDFDDFNVTVPILNLSGEIDYIQGVIOGLNDSLINLEELSLIKTYIKWPWYVWLATGFATIIIFILILGWVFFMT

* 1140 * 1160

Beau-CK : GCCGCCCGCFGIMPLMSKCGKKSSYYTTFDNDVVTEQYRPKKS
M41-CK : GCCGCCCGCFGIMPLMSKCGKKSSYYTTFDNDVVTEQYRPKKS
H120-Liverpool : GCCGCCCGCFGIMPLMSKCGKKSSYYTTFDNDVVTEQYRPKKS
QX-Liverpool : GCCGCCCGCFGIPLMSKCGKKSSYYTTFDNDVVTEQYRPKKS

Figura 4

			*	20	*	40	↓	*	60	*	80
Beau-CK	:	RRFRRSITENVANCPYVSYGKFCIKPDGSIATIVPKQLEQFVAPLNFVTENVLIPNSFNLTVTDEYIQTRMDKVQINCLQ									
M41-CK	:	RRFRRSITENVANCPYVSYGKFCIKPDGSIATIVPKQLEQFVAPLNFVTENVLIPNSFNLTVTDEYIQTRMDKVQINCMQ									
H120-Liverpool	:	RRFRRSITESVENCPYVSYGKFCIKPDGSIATIVPKQLEQFVAPLNFVTENVLIPNSFNLTVTDEYIQTRMDKVQINCLQ									
QX-Liverpool	:	HRRRRSIGQNVTSCTPYVSYGRFCIEPDGSLKMIPEELKQFVAPLNFVTENVLIPNSFNLTVTDEYIQTRMDKVQINCLQ									

		↓	*	100	*	120	*	140	*	160
Beau-CK	:	YVCGSSLDCKRLFQQYGPVCDNILSVNSVSGQKEDMELLNFYSSTKPAGFNTPVLSNVSTGEFNISSLLTNPSSRRKRSL								
M41-CK	:	YVCGNSLDCRDLFQQYGPVCDNILSVNSIGQKEDMELLNFYSSTKPAGFNTPVLSNVSTGEFNISSLLTNPSSPRRRSF								
H120-Liverpool	:	YICCNLECRNLFQQYGPVCDNILSVNSVSGQKEDMELLNFYSSTKPAGFNTPVLSNVSTGEFNISSLLTNPSSPRRRSF								
QX-Liverpool	:	YVCGNSLECRKLFQQYGPVCDNILSVNSVSGQKEDMELLNFYSSTKPAGFNTPVLSNVSTGEFNISSLLTNPSSPRRRSF								

			*	180	*	200	*	220	*	240
Beau-CK	:	IEDLLFTSVESVGLPTDDAYKNCTAGPLGFLKDLACAREYNGLLVLPPIITAEMQALYTSSLVASMAGGITAAGAIIPFA								
M41-CK	:	IEDLLFTSVESVGLPTDDAYKNCTAGPLGFLKDLACAREYNGLLVLPPIITAEMQALYTSSLVASMAGGITAAGAIIPFA								
H120-Liverpool	:	IEDLLFTSVESVGLPTDDAYKNCTAGPLGFLKDLACAREYNGLLVLPPIITAEMQALYTSSLVASMAGGITAAGAIIPFA								
QX-Liverpool	:	IEDLLFTSVETVGLPTDAEYKKCTAGPLGFLKDLACAREYNGLLVLPPIITAEMQALYTSSLVASMAGGITAAGAIIPFA								

			*	260	*	280	*	↓	300	*	320
Beau-CK	:	TQLQARINHLGITQSLLLKNQEKIAASFENKAIGHMQEGFRSTSLALQQIQDVVSKQSAILTETMASLNKNFGAISSVIQE									
M41-CK	:	TQLQARINHLGITQSLLLKNQEKIAASFENKAIGHMQEGFRSTSLALQQIQDVVSKQSAILTETMASLNKNFGAISSMIQE									
H120-Liverpool	:	TQLQARINHLGITQSLLLKNQEKIAASFENKAIGHMQEGFRSTSLALQQIQDVVSKQSAILTETMASLNKNFGAISSVIQE									
QX-Liverpool	:	TQLQARINHLGITQSLLLKNQEKIAASFENKAIGHMQEGFRSTSLALQQIQDVVSKQSAILTETMASLNKNFGAITSVIQD									

		↓	*	340	*	360	*	380	*	400
Beau-CK	:	IYQQFDAICANAQVDRDLITGRLLSSSVLASAKQAEYIRVSQQRELATQKINECVKSQSIRYSFCGNGRHLVTIPQNPANG								
M41-CK	:	IYQQFDAICANAQVDRDLITGRLLSSSVLASAKQAEYIRVSQQRELATQKINECVKSQSIRYSFCGNGRHLVTIPQNPANG								
H120-Liverpool	:	IYQQFDAICANAQVDRDLITGRLLSSSVLASAKQAEYIRVSQQRELATQKINECVKSQSIRYSFCGNGRHLVTIPQNPANG								
QX-Liverpool	:	IYAQLDAICADAQVDRDLITGRLLSSSVLASAKQAEYIRVSQQRELATQKINECVKSQSNRYGFCGNGRHLVTIPQNPANG								

			*	420	*	440	*	460	↓	*	480
Beau-CK	:	IVFIHFSYTPDSFVNVTAVGFCVKPANASQYAIVPANGRGIFIQVNGSYYITARDMYMPRAITAGDIVTLTSCQANYVS									
M41-CK	:	IVFIHFSYTPDSFVNVTAVGFCVKPANASQYAIVPANGRGIFIQVNGSYYITARDMYMPRAITAGDIVTLTSCQANYVS									
H120-Liverpool	:	IVFIHFSYTPDSFVNVTAVGFCVKPANASQYAIVPANGRGIFIQVNGSYYITARDMYMPRAITAGDIVTLTSCQANYVS									
QX-Liverpool	:	IVFIHFTYTPESFVNVTAVGFCVNPANASQYAIVPANGRGIFIQVNGTYYITARDMYMPRAITAGDIVTLTSCQANYVN									

			*	500	*	520	*	540	*	560
Beau-CK	:	VNKTVITTFVNDNDDFDFNDELSKWWNDTKHELDPDFDKFNYIVPILDDIDSEIDRIQGVIGQLNDSLIDLEKLSILKTYIKW								
M41-CK	:	VNKTVITTFVNDNDDFDFNDELSKWWNDTKHELDPDFDKFNYIVPILDDIDSEIDRIQGVIGQLNDSLIDLEKLSILKTYIKW								
H120-Liverpool	:	VNKTVITTFVNDNDDFDFNDELSKWWNDTKHELDPDFDKFNYIVPILDDIDSEIDRIQGVIGQLNDSLIDLEKLSILKTYIKW								
QX-Liverpool	:	VNKTVITTFVEDDDDFDFNDELSKWWNDTKHQLPDFDKFNYIVPILNISGEIDYIQGVIGQLNDSLINLEELSIIKTYIKW								

			*	580	*	600	*	620	*
Beau-CK	:	PWYVWLAIATATIIIFILILGWVFFMTGCCGCCGCGFIMPLMSKCGKKSSYYTTFDNDVVTEQYRPKKS							
M41-CK	:	PWYVWLAIATATIIIFILILGWVFFMTGCCGCCGCGFIMPLMSKCGKKSSYYTTFDNDVVTEQYRPKKS							
H120-Liverpool	:	PWYVWLAIATATIIIFILILGWVFFMTGCCGCCGCGFIMPLMSKCGKKSSYYTTFDNDVVTEQYRPKKS							
QX-Liverpool	:	PWYVWLAIATATIIIFILILGWVFFMTGCCGCCGCGFIMPLMSKCGKKSSYYTTFDNDVVTEQYRPKKS							