

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 715 638**

51 Int. Cl.:

C07K 14/00 (2006.01)
A61K 38/00 (2006.01)
A61K 38/16 (2006.01)
C07K 14/195 (2006.01)
C07K 14/315 (2006.01)
C07K 14/47 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.02.2013** **PCT/SE2013/050139**

87 Fecha y número de publicación internacional: **29.08.2013** **WO13126006**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.02.2013** **E 13752233 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.01.2019** **EP 2817329**

54 Título: **Polipéptidos que se unen al complemento humano C5**

30 Prioridad:

20.02.2012 SE 1250145

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
05.06.2019

73 Titular/es:

SWEDISH ORPHAN BIOVITRUM AB (PUBL)
(100.0%)
112 76 Stockholm, SE

72 Inventor/es:

BERGHARD, CHARLOTTA;
BERGLUND, MAGNUS;
STRÖMBERG, PATRIK;
LINDBORG, MALIN;
GUNNERIUSSON, ELIN y
FELDWISCH, JOACHIM

74 Agente/Representante:

CAMPELLO ESTEBARANZ, Reyes

ES 2 715 638 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

Polipéptidos que se unen al complemento humano C5

5 Campo técnico

La presente descripción se refiere a polipéptidos que se unen al componente del complemento humano 5 (C5) y al uso de dichos polipéptidos en terapia.

10 Antecedentes

La proteína del complemento C5 es un componente principal del sistema del complemento; una parte clave del sistema inmunitario innato. El sistema del complemento es un sistema de supervivencia inmunitario intrincado con numerosas tareas en diversos procesos estrechamente controlados. Una de sus funciones es como defensa del huésped de la primera línea contra una infección a través de otros organismos mediante la discriminación de los tejidos huésped sanos de los restos celulares y células apoptóticas y necróticas. Además, está involucrado en la depuración de los complejos inmunitarios, la regulación de la respuesta inmunitaria adaptativa, la promoción de la regeneración tisular, la angiogénesis, la movilización de las células madre, y el desarrollo del sistema nervioso central (Woodruff *et al.* Mol Immunol 2011, 48 (14):1631-1642); Ricklin *et al.* Nat Immunol 2010, 11(9):785-795). Cualquier desencadenante, por ejemplo, activación errónea o sin restricciones o regulación insuficiente, que altere el fino equilibrio de la activación y la regulación del complemento pueden llevar a afecciones patológicas, incluyendo el auto-ataque de las células huésped, lo que conduce a un extenso daño tisular.

El sistema del complemento consiste en aproximadamente 30 proteínas. Existen tres trayectorias para iniciar la inmunidad del complemento; la trayectoria clásica que emplea C1q para reconocer complejos inmunitarios en la superficie de las células, la ruta de lectina que se inicia cuando la lectina de unión a manosa (MLB) reconoce ciertos azúcares y la ruta alternativa que se inicia espontáneamente por la hidrólisis del factor del complemento 3 (C3), un proceso suprimido por ciertas moléculas de superficie de la célula que no están presentes en los patógenos invasores. La ruta alternativa también actúa como un bucle de amplificación para el sistema del complemento. Las tres rutas convergen en el nivel de C3. La escisión de C3 en C3a y C3b conduce a la formación de una convertasa que, a su vez, escinde el factor del complemento 5 (C5) en C5a y C5b. C5a es un atrayente muy potente de diversas células inmunitarias, mientras C5b se oligomeriza con C6-9 para formar un poro conocido como el complejo de ataque a membrana (MAC) o a veces el complejo terminal del complemento (TCC). La activación del sistema del complemento conduce a varios mecanismos con el propósito de neutralizar el patógeno; la formación del MAC en la superficie de una célula tal como una bacteria invasora que conduce a la lisis, la disposición de los productos de escisión de C3 C4, C3b y C4b ayuda a la opsonización que conduce a la fagocitosis del patógeno por medio de macrófagos y anafilatoxinas tal como C3a y C5a atrae monocitos y neutrófilos al sitio de la activación, regula positivamente los marcadores de superficie lo que conduce a una susceptibilidad inmunológica aumentada y a la liberación de citocinas.

C5 es una glucoproteína de 190 kDa compuesta por 2 cadenas polipeptídicas ligadas a disulfuro, alfa y beta, con una masa molecular de 115 y 75 kDa, respectivamente (Tack *et al.* Biochem 1979, 18:1490-1497). Haviland *et al.* (J Immun 1991, 146: 362-368) construyeron la secuencia de ADNc completa del complemento humano pro-C5, que se pronostica que codifica una pro-molécula del aminoácido 1.676 que contiene un péptido líder del aminoácido 18 y un conector del aminoácido 4 que separa las cadenas alfa y beta. El bloqueo de la escisión de C5 en C5a C5b evita la formación de MAC y la formación de C5a pro-inflamatorio, pero deja el sistema efector del complemento aguas arriba intacto permitiendo la opsonización mediada por C3/C4.

El papel clave del sistema del complemento en la defensa contra patógenos en general hace de éste un objetivo interesante para intervención farmacéutica. Esto se enfatiza por el hecho de que muchas mutaciones o regulaciones alteradas del complemento están involucradas en diversas enfermedades y afecciones. Estas incluyen la susceptibilidad aumentada a enfermedades autoinmunes tales como lupus eritematoso sistémico (SLE), donde la deposición de los complejos inmunitarios activa la ruta clásica (Manderson *et al.* Annu Rev Immunol 2004, 22:431-456). Además, las mutaciones de las proteínas del complemento C1-C5 a menudo dan como resultado SLE o síntomas de tipo SLE. Otras enfermedades autoinmunes con una fuerte participación del sistema del complemento son artritis reumatoide (AR), donde los complejos inmunitarios pueden activar el complemento en la articulación de la AR, síndrome de Sjögren, dermatomiositis y otras enfermedades estimuladas por el autoanticuerpo, tales como síndrome de Guillain-Barré (GBS), síndrome de Fisher (Kaida *et al.* J. Neuroimmun 2010, 223:5-12) diferentes tipos de vasculitis, esclerosis sistémica, membrana basal anti-glomerular (anti-GBM) y el síndrome anti-fosfolípido (APS)

(Chen *et al.* J Autoimmun 2010, 34:J276-J286).

- El sistema del complemento además está involucrado en los trastornos neurodegenerativos tales como la enfermedad de Alzheimer (EA), donde las placas A β activan directamente el sistema del complemento que conduce al reclutamiento mediado por C5a de la microglía. Esto además se confirma cuando un antagonista de C5aR demostró ser neuroprotector en un modelo de ratón de EA (Fonseca *et al.* J Immunol 2009, 183:1375-1383). Los auto-anticuerpos contra el receptor de acetilcolina y la posterior activación del complemento son la causa más común de miastenia gravis, una enfermedad que afecta a las uniones neuromusculares (Toyka y Gold, Schweizer Archive Neurol Psych 2007, 158:309-321). La formación del MAC está involucrada en la patofisiología de la esclerosis múltiple (EM) (Oh *et al.* Immunol Res 2008, 40:224-234). Además, en la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Huntington y las enfermedades por priones, tal como enfermedad de Creutzfeld-Jacob, la activación del complemento es una parte de la patología (Bonifati y Kishore, Mol Immunol 2007, 44:999-1010). En la cicatrización de heridas, las respuestas inflamatorias son un componente clave para restaurar la homeostasis tisular y el sistema del complemento está involucrado en el temprano reconocimiento del tejido dañado. Sin embargo, en modelos de heridas crónicas y quemaduras severas, por ejemplo, la inhibición del complemento, por ejemplo, por el inhibidor de C1 dio como resultado una cicatrización mejorada y un daño tisular reducido sugiriendo ese complemento. Además, diversas deficiencias del complemento, tales como se ilustra por el ratón con inactivación genética de C4, se han encontrado como protectoras contra daños tisulares a largo plazo que son resultado de heridas (revisado en Cazender *et al.* Clinical and Developmental Immunology 2012, publicación en línea). Por último, se ha demostrado que el crecimiento tumoral y la proliferación se facilitan por la activación del complemento, en particular por C5a, y que el bloqueo del receptor de C5a ralentiza este proceso. Además, los ratones que carecen de C3 muestran un crecimiento tumoral significativamente más lento que sus crías naturales (Markiewski *et al.* Nat Immunol 2008, 9:1225-1235).
- La regulación disfuncional del complemento es la causa de varias afecciones de raras a ultra-raras, tales como hemoglobinuria nocturna paroxística (PNH) y síndrome urémico hemolítico atípico (aHUS), donde la hemólisis es un rasgo clave en la patología. En PNH, un clon de las células madres hematopoyéticas con el gen PIG-A mutado que codifica la subunidad A de fosfatidilinositol N-acetilglucosaminiltransferasa se apodera de un grupo de células sanguíneas. Esta mutación conduce a la pérdida de proteínas ancladas por GPI tales como los reguladores del complemento CD55 y CD59. Los glóbulos rojos que carecen de CD55 y CD59 en la superficie se exponen a la lisis mediada por el complemento por MAC. Clínicamente, la PNH se manifiesta por la hemólisis que conduce a anemia, trombosis y aplasia medular. HUS atípica está provocada por mutaciones en las proteínas reguladoras de principalmente la ruta alternativa, tal como por mutaciones en el factor H.
- El ojo es fuertemente indicado como un sitio para la patología inducida por el complemento. La causa más común de pérdida visual es la degeneración macular relacionada con la edad (AMD) donde, en su forma más grave (AMD exudativa o húmeda), las membranas neurovasculares coroideas patológicas se desarrollan bajo la retina. En Estados Unidos, aproximadamente el 10% de la población con edades de 65-74 muestran signos de degeneración macular y como máximo el 5% tienen deterioro visual como resultado de la AMD. Estos números aumentan drásticamente con la edad, pero también existen factores genéticos. Entre estos genes los más fuertes asociados con la AMD son el factor del complemento H, factor B y C3 y el inhibidor de C1 (Bradley *et al.* Eye 2011, 25:683-693). Además, varios estudios y ensayos clínicos que utilizan varias moléculas de bloqueo del complemento han demostrado ser beneficiosas, sugiriendo que una molécula de bloqueo C5 podría ayudar a este grupo de pacientes. Sin embargo, los tratamientos actuales de AMD avanzada se dirigen hacia la inhibición de la vascularización inducida por el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) mediante inyecciones intra-vítreas de, por ejemplo, Ranibizumab (fragmento de anticuerpo monoclonal) y Bevacizumab (anticuerpo monoclonal). En modelos de animal de uveítis, la inflamación del ojo debido a las respuestas inmunitarias a antígenos oculares, los anticuerpos de bloqueo frente al factor B de la ruta alternativa (Manickam *et al.* J Biol Chem 2011, 286:8472-8480), así como contra C5 (Copland *et al.* Clin Exp Immunol 2009, 159:303-314), mejoran el estado de la enfermedad.
- En el trasplante de órganos sólidos, existen dos rutas mecánicas principales que conducen al rechazo o función retrasada/alterada del injerto: 1) las barreras inmunológicas entre el donante y el receptor con respecto al grupo sanguíneo (ABO) y las clases MCH, así como el grado de presensibilización del receptor frente al donante, es decir, la aparición de anticuerpos específicos del donante (DSA) que llevan a un rechazo agudo mediado por el anticuerpo (AMR); y 2) la condición del órgano trasplantado, así como el periodo de tiempo en que se ha mantenido sin una perfusión de sangre constante, es decir, el grado de daño isquémico o lesión por reperusión/isquemia (IRI) del injerto. En ambas, AMR e IRI, el sistema del complemento está atacando al órgano reconocido como foráneo y, por lo tanto, una entidad que debe rechazarse. En AMR, los anticuerpos anti-donante preexistentes rápidamente forman complejos inmunitarios en la superficie del órgano foráneo, lo que conduce al reconocimiento por medio de C1q y la

- posterior activación del sistema del complemento vía la ruta clásica. Este proceso, conocido como rechazo hiper-agudo, sucede en minutos y, por consiguiente, el moderno trasplante de órganos incompatibles incluye la eliminación de DSA antes del trasplante por medio de plasmaféresis o intercambio plasmático e IgG intravenosa combinada con diferentes inmunosupresores. Los nuevos tratamientos también incluyen agotamiento de linfocitos B a través del uso del anticuerpo anti-CD20 Rituximab (Genberg *et al.* Transplant 2008, 85:1745-1754). Estos protocolos han eliminado vastamente la aparición del rechazo hiper-agudo, pero aún, en pacientes altamente sensibilizados, la incidencia de AMR aguda (semanas-meses) es tan alta como del 40% (Burns *et al.* Am J Transplant 2008, 6:2684-2694; Stegall *et al.* Am J Transplant 2011, publicación en línea anterior). Con respecto a IRI, la mayor parte de los puntos de evidencia en la ruta terminal con la posterior formación de MAC y la lisis como la causa principal del daño celular. Por lo tanto, un polipéptido de bloqueo de C5 sería protector contra el rechazo independientemente de que la causa sea AMR, IRI o, como sucede a menudo, una combinación tanto de AMR como de IRI. Como se esperaba, los órganos altamente perfundidos, tales como el hígado (Qin *et al.* Cell Mol Immunol 2006, 3:333-340), el corazón y los riñones son particularmente susceptibles al daño mediado por el complemento.
- 15 La colocación central de la proteína C5; la conexión de las partes próxima y terminal de la cascada del complemento, las hace un objetivo atractivo para intervención farmacéutica. Debido a que C5 es común en todas las rutas de la activación del complemento, el bloqueo de C5 detendrá el avance de la cascada independientemente del estímulo y evita de este modo las propiedades perjudiciales de la activación del complemento terminal mientras deja las funciones inmunoprotectoras e inmunorreguladoras de la cascada del complemento proximal intactas.
- 20 Se conocen anticuerpos dirigidos al complemento humano C5 a partir de los documentos, por ejemplo, WO 95/29697; WO 02/30985; y WO 2004/007553. Eculizumab (Soliris™) es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra la proteína C5 y previene la escisión de C5 en C5a y C5b. Eculizumab ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de PNH, una enfermedad rara y a veces mortal de la sangre caracterizada por anemia hemolítica intravascular, trombofilia y aplasia medular, y está aprobado para esta indicación. Eculizumab también fue recientemente aprobado por la FDA para el tratamiento del síndrome hemolítico atípico (aHUS), una enfermedad rara pero potencialmente mortal provocada por la pérdida del control de la ruta del complemento alternativa que conduce a la sobre-activación manifestada como microangiopatía trombótica (TMA) que conduce a un riesgo de daño constante en los órganos vitales, tales como el riñón, el corazón y el cerebro. En aHUS, el trasplante del órgano dañado solo ayuda temporalmente al paciente ya que el hígado continúa produciendo la forma mutada de la proteína de control (casi siempre el factor del complemento H u otras proteínas de la ruta alternativa). Una enfermedad relacionada con una patofisiología aguda transitoria es HUS causado por infección de *E. coli* positivo para la toxina Shiga (STEC-HUS) (STEC-HUS) y existen datos prometedores que sugieren la eficacia también para esta afección (Lapeyraque *et al.* N Engl J Med 2011, 364:2561-2563). Finalmente, el anticuerpo de bloqueo de C5 Eculizumab ha demostrado ser eficaz en la prevención de AMR en receptores de riñones altamente incompatibles (Stegall, M. D. *et al.* Am J Transplant 2011, 11:2405-2413).
- Aparte de los anticuerpos de longitud completa, se describen en la bibliografía los fragmentos variables monocatenarios (scFV), minicuerpos y aptámeros que activan C5. Estos inhibidores de C5 pueden unirse a través de diferentes sitios (epítomos) en la molécula C5 y pueden tener diferentes modos de acción. Por ejemplo, mientras Eculizumab interactúa con C5 a cierta distancia del sitio de escisión de convertasa, el minicuerpo Mubodina® interactúa con el sitio de escisión de C5. Se ha formulado la hipótesis de que inhibidor del complemento *Ornithodoros moubata* de la proteína inhibidora de C5 (OmCI, Nunn, M. A. *et al.* J Immunol 2005, 174:2084-2091) de la garrapata blanda *Ornithodoros moubata* se une al extremo distal del superdominio CUB-C5d-MG8, que está cerca del sitio de escisión de la convertasa (Fredslund *et al.* Nat Immunol 2008, 9 (7):753-760). En contraste con las tres proteínas mencionadas anteriormente que inhiben la escisión de C5, el anticuerpo monoclonal TNX-558 se une a un epítipo C5a presente tanto en C5 intacto como en C5a liberado sin inhibir la escisión de C5. (Fung *et al.* Clin Exp Immunol 2003, 133 (2):160-169).
- 50 Los anticuerpos con sus puentes disulfuro grandes de estructura multidominio, intra-cadena 12 e inter-cadena 4 y los patrones de glucosilación de complejo, tienen varias desventajas intrínsecas relacionadas con su estructura molecular. Por ejemplo, el tamaño del Eculizumab es de aproximadamente 148 kDa. La concentración de C5 en sangre humana es de aproximadamente 400 nM y con el fin de bloquear la actividad de C5 completamente, la concentración del inhibidor deber ser al menos igual o mayor que ésta. Por consiguiente, el régimen de tratamiento a largo plazo estándar de PNH usando Soliris™ son infusiones intravenosas de 900 mg de proteína cada dos semanas, un tratamiento que principalmente tiene lugar en la clínica que conduce a una gran inconveniencia para el paciente y coste para la sociedad. También se ha notificado que Soliris™ causa dolor de pecho, fiebre, escalofríos, picazón, urticaria, enrojecimiento de la cara, sarpullido, mareos, problemas para respirar, o hinchazón de la cara, lengua y garganta, a pesar de que las razones de estos efectos secundarios no son claras. Además, no está activo

en ningún modelo de animal ensayado, incluyendo primates, imposibilitando los estudios de animales con el fármaco activo. Como se menciona anteriormente, los tratamientos actuales de AMD también dependen del anticuerpo y, por lo tanto, los tratamientos basados en inyecciones u otras rutas de administración con moléculas de menor peso molecular, son altamente requeridos.

5 Además, la producción del anticuerpo es más difícil y más costoso que la producción de pequeñas proteínas (Kenanova *et al.* Expert Opin Drug Deliv 2006, 3 (1):53-70). Otros inconvenientes generalmente relacionados con los anticuerpos se enumeran por Reilly *et al.* (Clin Pharmacokinet 1995, 28:126-142), tal como la reactividad cruzada y la unión no específica a tejidos normales, un metabolismo aumentado de los anticuerpos inyectados y la formación
10 de anticuerpos anti-humanos (HAMA) que causan la reducción o pérdida del efecto terapéutico.

Por lo tanto, la provisión continua de agentes con actividad de bloqueo de C5 comparable sigue siendo un tema de interés sustancial dentro del campo. En particular, existe la necesidad continua de moléculas que eviten la cascada del complemento terminal, así como la formación de la molécula pro-inflamatoria C5a. También es de gran interés
15 una provisión de usos de dichas moléculas en el tratamiento de la enfermedad.

Descripción

Es un objeto de la invención proporcionar nuevos agentes de unión a C5. Es además otro objeto de la invención
20 proporcionar nuevos agentes de unión a C5 para su uso en aplicaciones terapéuticas.

En un aspecto, se proporciona un polipéptido de unión a C5, que comprende un motivo de unión a C5, *BM*, cuyo motivo consiste en la secuencia de aminoácidos seleccionada de

25 i)

EX₂X₃X₄A X₆X₇EID X₁₁LPNL X₁₆X₁₇X₁₈QW X₂₁AFIX₂₅ X₂₆LX₂₈D,

en la que, independientemente entre sí,

30

X₂ se selecciona de H, Q, S, T y V;
X₃ se selecciona de I, L, M y V;
X₄ se selecciona de A, D, E, H, K, L, N, Q, R, S, T e Y;
X₆ se selecciona de N y W;
35 X₇ se selecciona de A, D, E, H, N, Q, R, S y T;
X₁₁ se selecciona de A, E, G, H, K, L, Q, R, S, T e Y;
X₁₆ se selecciona de N y T;
X₁₇ se selecciona de I, L y V;
X₁₈ se selecciona de A, D, E, H, K, N, Q, R, S y T;
40 X₂₁ se selecciona de I, L y V;
X₂₅ se selecciona de D, E, G, H, N, S y T;
X₂₆ se selecciona de K y S;
X₂₈ se selecciona de A, D, E, H, N, Q, S, T e Y;

y

45

ii) una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 86% de identidad con la secuencia definida en i), en la que el polipéptido se une a C5;

en la que dicho motivo de unión a C5 forma parte de un dominio del conjunto de proteínas de tres hélices, y en la
50 que dicho polipéptido de unión a C5 muestra actividad de unión a C5 humano y a C5 de modelos animales, tales como ratón o rata.

La clase definida anteriormente de polipéptidos relacionados con la secuencia que tienen una afinidad de unión para C5 se deriva de una secuencia de polipéptido parental común. Más específicamente, la definición de la clase se
55 basa en el análisis de un gran número de variantes de polipéptido aleatorias del polipéptido parental que se seleccionaron para su interacción con C5 en experimentos de selección. El motivo de unión a C5 identificado, o "*BM*", corresponde a la región de unión a diana del andamiaje parental, cuya región constituye dos hélices alfa dentro de un dominio del conjunto de proteínas tri-helicoidales. En el andamiaje parental, los residuos de aminoácidos variados de las dos hélices *BM* hélices *BM* constituyen una superficie de unión para la interacción con

la parte Fc constante de los anticuerpos. Por la variación aleatoria de los residuos de superficie de unión y la posterior selección de las variantes, la capacidad de interacción de Fc de la superficie de unión se ha reemplazado por una capacidad para la interacción con C5.

- 5 Como se considera en los siguientes Ejemplos, la selección de variantes de polipéptido de unión a C5 puede conseguirse, por ejemplo, por presentación en fagos para la selección de variantes sin tratamiento de un andamiaje proteico opcionalmente seguido de duración por afinidad y presentación en células para la selección de las variantes de unión a C5 maduras por afinidad. Sin embargo, se entiende que cualquier sistema de selección, ya sea basado en fagos, basado en bacterias, basado en células u otro, puede utilizarse para la selección de los polipéptidos de
10 unión a C5.

Los términos "unión a C5" y "afinidad de unión a C5" como se utilizan en esta memoria descriptiva se refieren a una propiedad de un polipéptido que puede someterse a ensayo, por ejemplo, mediante el uso de tecnología de resonancia de plasmón superficial, tal como en un instrumento Biacore (GE Healthcare). La afinidad de unión a C5,
15 por ejemplo, puede someterse a ensayo en un experimento en el que C5 se inmoviliza en un chip sensor de un instrumento Biacore, y la muestra que contiene el polipéptido a someter a ensayo se pasa sobre el chip. Como alternativa, el polipéptido a someter a ensayo se inmoviliza en un chip sensor del instrumento, y una muestra que contiene C5, o un fragmento del mismo, se pasa sobre el chip. El experto en la técnica después puede interpretar los resultados obtenidos por medio de dichos experimentos para establecer al menos una medida cualitativa de la unión del polipéptido a C5. Si se desea una medida cuantitativa, por ejemplo, para determinar la constante de disociación en equilibrio aparente K_D para la interacción, también se pueden utilizar métodos de resonancia de plasmón superficial. Los valores de unión pueden definirse, por ejemplo, en un instrumento Biacore 2000 (GE Healthcare). C5 se inmoviliza en un chip sensor de la medición, y las muestras del polipéptido cuya afinidad se va a determinar se preparan por medio de dilución seriada y se inyectan sobre el chip. Los valores de K_D pueden calcularse entonces a
20 partir de los resultados utilizando, por ejemplo, el modelo de unión de Langmuir 1:1 del software BIAevaluation provisto por el fabricante del instrumento. El C5 o fragmento del mismo utilizado en la determinación de K_D , por ejemplo, pueden comprender la secuencia de aminoácidos representada por SEQ ID NO:760.

En una forma de realización, el polipéptido de unión a C5 de acuerdo con la presente invención, el polipéptido de
30 unión a C5 se une a C5 de tal forma que el valor de K_D de la interacción sea a lo sumo 1×10^{-6} M, tal como, a lo sumo 1×10^{-7} M, 1×10^{-8} M, o 1×10^{-9} M.

Un polipéptido de unión a C5 de acuerdo con la presente invención puede utilizarse como una alternativa para anticuerpos convencionales o sustancias de bajo peso molecular en diversas aplicaciones veterinarias y de
35 diagnóstico. En particular, el polipéptido de unión a C5 puede ser útil en cualquier método que requiera afinidad por C5 de un reactivo. Por consiguiente, el polipéptido de unión a C5 puede utilizarse como un reactivo de detección, un reactivo de captura, un reactivo de separación, un agente de diagnóstico o un agente terapéutico en dichos métodos.

40 Como un experto en la técnica comprenderá, la función de cualquier polipéptido, tal como la capacidad de unión a C5 de los polipéptidos como se definen en el presente documento, depende de la estructura terciaria del polipéptido. Por lo tanto, es posible hacer cambios menores en la secuencia de aminoácido de un polipéptido sin afectar en gran medida la estructura terciaria y función del mismo. Por lo tanto, en una forma de realización, el polipéptido comprende variantes modificadas del BM de i), que son de tal forma que la secuencia resultante es a menos un 89%
45 idéntica a una secuencia que pertenece a la clase definida por i), tal como al menos un 93% idéntica, tal como al menos un 96% idéntica a una secuencia que pertenece a la clase definida por i). Por ejemplo, es posible que un residuo de aminoácido que pertenece a un cierto agrupamiento funcional de residuos de aminoácidos (por ejemplo, hidrófobo, hidrófilo, polar, etc.) podría intercambiarse por otro residuo de aminoácido del mismo grupo funcional.

50 En otra forma de realización del polipéptido de unión a C5 como se define anteriormente, la secuencia de aminoácidos se selecciona de i) como se define anteriormente, y iii) una secuencia de aminoácidos que en las 13 posiciones variables como se representa por X_n , en la que n es 2-4, 6-7, 11, 16-18, 21, 25-26 y 28, tiene al menos un 84 % de identidad con la secuencia definida en i), y que en las posiciones 1, 5, 8-10, 12-15, 19-20, 22-24, 27 y 29 tiene al menos un 87% de identidad con la secuencia definida en i).
55

En una forma de realización del polipéptido de acuerdo con la presente invención, X_2 se selecciona de H, T y V. En otra forma de realización, X_2 se selecciona de T y V. En aún otra forma de realización, X_2 es V.

En una forma de realización del polipéptido de acuerdo con la presente invención, X_3 se selecciona de I, L y V. En

otra forma de realización, X₃ se selecciona de I y L. En aún otra forma de realización, X₃ es I. En una forma de realización alternativa, X₃ es L.

En una forma de realización del polipéptido de acuerdo con la presente invención, X₄ se selecciona de A, D, E, K, L, Q y R. En otra forma de realización, X₄ se selecciona de A, D, E, K y R. En aún otra forma de realización relacionada, X₄ se selecciona de D y E.

En una forma de realización del polipéptido de acuerdo con la presente invención, X₆ es W.

10 En una forma de realización del polipéptido de acuerdo con la presente invención, X₇ se selecciona de A, D, N y T. En otra forma de realización, X₇ se selecciona de D y N. En aún otra forma de realización relacionada, X₇ es D. En una forma de realización alternativa, X₇ es N.

En una forma de realización del polipéptido de acuerdo con la presente invención, X₁₁ se selecciona de A, H, K, Q, R y S. En otra forma de realización, X₁₁ se selecciona de A, H, K y R. En aún otra forma de realización relacionada, X₁₁ se selecciona de A, K y R. En aún otra forma de realización relacionada, X₁₁ se selecciona de K y R.

En una forma de realización del polipéptido de acuerdo con la presente invención, X₁₆ es T.

20 En una forma de realización del polipéptido de acuerdo con la presente invención, X₁₇ se selecciona de I y L. En otra forma de realización, X₁₇ es I. En una forma de realización alternativa, X₁₇ es L.

En una forma de realización del polipéptido de acuerdo con la presente invención, X₁₈ se selecciona de A, D, E, N, Q, S y T. En otra forma de realización, X₁₈ se selecciona de A, D, E, Q y S. En aún otra forma de realización relacionada, X₁₈ se selecciona de D, E y Q. En aún otra forma de realización relacionada, X₁₈ se selecciona de D y E. En aún otra forma de realización relacionada, X₁₈ es D. En una forma de realización alternativa, X₁₈ es E.

En una forma de realización del polipéptido de acuerdo con la presente invención, X₂₁ se selecciona de I y L. En otra forma de realización, X₂₁ es I. En una forma de realización alternativa, X₂₁ es L.

30 En una forma de realización del polipéptido de acuerdo con la presente invención, X₂₅ se selecciona de E, H, N y T. En otra forma de realización, X₂₅ se selecciona de E y N. En aún otra forma de realización relacionada, X₂₅ es N.

En una forma de realización del polipéptido de acuerdo con la presente invención, X₂₆ es K.

35 En una forma de realización del polipéptido de acuerdo con la presente invención, X₂₈ se selecciona de A, D, E, H, N, Q y S. En otra forma de realización del polipéptido divulgado anteriormente, X₂₈ se selecciona de A, D, E y S. En aún otra forma de realización relacionada, X₂₈ se selecciona de A, D y E. En aún otra forma de realización relacionada, X₂₈ se selecciona de D y E. En aún otra forma de realización relacionada, X₂₈ es D.

40 En una forma de realización del polipéptido de acuerdo con la presente invención, X₃X₄ se selecciona de LE y LD.

En una forma de realización del polipéptido de acuerdo con la presente invención, X₁₇X₁₈ se selecciona de IE y LD.

45 En las formas de realización anteriores del primer aspecto, se identifican los ejemplos de polipéptidos de unión a C5 que están dentro de la clase de polipéptidos. Se contempla que las formas de realización individuales anteriores pueden combinarse en todas las formas concebibles y aún estar dentro del alcance de la presente invención. Dichas combinaciones de formas de realización individuales definen una secuencia de aminoácidos restringida, en una o más de las posiciones X₂-X₂₈, de acuerdo como se comparó con la definición de aminoácido en i).

50 Las formas de realización anteriores de un polipéptido de unión a C5, por ejemplo, pueden combinarse de tal forma que el aminoácido i) cumple al menos cuatro de las siguientes ocho condiciones I-VIII:

- 55 I. X₂ es V;
II. X₃ se selecciona de I y L;
III. X₆ es W;
IV. X₇ se selecciona de D y N;
V. X₁₇ se selecciona de I y L;
VI. X₂₁ es L;

VII. X_{25} es N;
VIII. X_{28} es D.

En algunos ejemplos de un polipéptido de unión a C5 de acuerdo con el primer aspecto, la secuencia de aminoácidos i) cumple al menos cinco de las ocho condiciones I-VIII. Más específicamente, la secuencia de aminoácidos i) puede cumplir al menos seis de las ocho condiciones I-VIII, tal como al menos siete de las ocho condiciones I-VIII, tal como las ocho condiciones I-VIII.

Como se describe en los siguientes Ejemplos, la selección de las variantes de unión a C5 ha conducido a la identificación de secuencias de motivo motivos de unión (*BM*) a C5 individuales. Estas secuencias constituyen formas de realización individuales de polipéptidos de unión a C5 de acuerdo con este aspecto. Las secuencias de motivos de unión a C5 individuales se presentan en la Figura 1 y como SEQ ID NO:1-248. En algunas formas de realización de este aspecto, la secuencia *BM* i) se selecciona de una cualquiera de la SEQ ID NO:1-12, SEQ ID NO:20, SEQ ID NO:23-24, SEQ ID NO:26-28, SEQ ID NO:32-35, SEQ ID NO:38-39, SEQ ID NO:41, SEQ ID NO:46, SEQ ID NO:49, SEQ ID NO:56-57, SEQ ID NO:59, SEQ ID NO:66, SEQ ID NO:78-79, SEQ ID NO:87, SEQ ID NO:92, SEQ ID NO:106, SEQ ID NO:110, SEQ ID NO:119, SEQ ID NO:125, SEQ ID NO:141, SEQ ID NO:151, SEQ ID NO:161, SEQ ID NO:166, SEQ ID NO:187, SEQ ID NO:197, SEQ ID NO:203, SEQ ID NO:205, SEQ ID NO:215 y la SEQ ID NO:243. Más específicamente, la secuencia *BM* i) se selecciona de una cualquiera de la SEQ ID NO:1-12, tal como de SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:2, SEQ ID NO:3, SEQ ID NO:4 y la SEQ ID NO:5. En particular, la secuencia *BM* i) puede seleccionarse de SEQ ID NO:1 y la SEQ ID NO:4.

Como se menciona anteriormente, el motivo de unión (*BM*) a C5 forma parte de un dominio de conjuntos de proteínas de tres hélices. Por ejemplo, el *BM* puede constituir esencialmente dos hélices alfa con un bucle de interconexión, dentro de dicho dominio del conjunto de proteínas de tres hélices.

El dominio del conjunto de proteínas de tres hélices se selecciona, en otra forma de realización, de dominios de proteínas del receptor bacteriano. Los ejemplos no limitantes de dichos dominios son los cinco diferentes dominios de tres hélices de la Proteína A de *Staphylococcus aureus*, tal como el dominio B, y derivados del mismo. En algunas formas de realización, el dominio del conjunto de proteínas de tres hélices es una variante de proteína Z, que se obtiene a partir de dicho dominio B de la proteína A de estafilococos.

En formas de realización de la invención, el polipéptido de unión a C5 puede comprender una secuencia de aminoácidos seleccionada de:

i)

K-[*BM*]-DPSQS $X_a X_b L L X_c$ EAKKL NDX_dQ;

en la que

[*BM*] es un motivo de unión a C5 como se define anteriormente;

X_a se selecciona de A y S;

X_b se selecciona de N y E;

X_c se selecciona de A, S y C;

X_d se selecciona de A y S;

y

ii) una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 79% de identidad con una cualquiera de las secuencias definidas anteriormente. Dicha secuencia de aminoácidos puede tener al menos un 81 %, tal como al menos un 83 %, tal como al menos un 85 %, tal como al menos un 87 %, tal como al menos un 89 %, tal como al menos un 91 %, tal como al menos un 93 %, tal como al menos un 95 %, tal como al menos un 97 % de identidad con una cualquiera de las secuencias definidas anteriormente.

En una forma de realización del polipéptido de unión a C5 como se define anteriormente, X_a es A. En una forma de realización alternativa del polipéptido de unión a C5 como se define anteriormente, X_a es S.

En una forma de realización del polipéptido de unión a C5 como se define anteriormente, X_b es N. En una forma de realización alternativa, X_b es E.

En una forma de realización del polipéptido de unión a C5 como se define anteriormente, X_c es A. En una forma de realización alternativa, X_c es S. En aún otra forma de realización alternativa, X_c es C.

En una forma de realización del polipéptido de unión a C5 como se define anteriormente, X_d es A. En una forma de realización alternativa, X_d es S.

- 5 En una forma de realización del polipéptido de unión a C5 como se define anteriormente, X_a es A; X_b es N; X_c es A y X_d es A.

En una forma de realización adicional del polipéptido de unión a C5 como se define anteriormente, X_a es A; X_b es N; X_c es C y X_d es A.

10

En una forma de realización adicional del polipéptido de unión a C5 como se define anteriormente, X_a es S; X_b es E; X_c es S y X_d es S.

En una forma de realización adicional del polipéptido de unión a C5 como se define anteriormente, X_a es S; X_b es E;

15 X_c es C y X_d es S.

En aún una forma de realización adicional, la secuencia de aminoácidos del polipéptido de unión a C5 como se define anteriormente se selecciona de la SEQ ID NO:249-496, en particular de la SEQ ID NO:249-260, SEQ ID NO:268, SEQ ID NO:271-272, SEQ ID NO:274-276, SEQ ID NO:280-283, SEQ ID NO:286-287, SEQ ID NO:289, SEQ ID NO:294, SEQ ID NO:297, SEQ ID NO:304-305, SEQ ID NO:307, SEQ ID NO:314, SEQ ID NO:326-327, SEQ ID NO:335, SEQ ID NO:340, SEQ ID NO:354, SEQ ID NO:358, SEQ ID NO:367, SEQ ID NO:373, SEQ ID NO:389, SEQ ID NO:399, SEQ ID NO:409, SEQ ID NO:414, SEQ ID NO:435, SEQ ID NO:445, SEQ ID NO:451, SEQ ID NO:453, SEQ ID NO:463 y la SEQ ID NO:491, tal como de la SEQ ID NO:249-260. En una forma de realización adicional, la secuencia de aminoácidos se selecciona de la SEQ ID NO:249, SEQ ID NO:250, SEQ ID NO:251, SEQ ID NO:252 y la SEQ ID NO:253, tal como de la SEQ ID NO:249 y la SEQ ID NO:252.

20

25

Por lo tanto, en una forma de realización adicional, se proporciona un polipéptido de unión a C5 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de:

30

i)

YAK-[BM]-DPSQS SELLX_c EAKKL NDSQA P;

en la que [BM] es un motivo de unión a C5 como se define anteriormente y

35

X_c se selecciona de S y C; y

ii) una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 81 % de identidad de secuencia con una cualquiera de las secuencias definidas en i) anteriormente.

Como alternativa, se proporciona un polipéptido de unión a C5 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de:

40

i)

FNK-[BM]-DPSQS ANLLX_c EAKKL NDAQA P;

en la que [BM] es un motivo de unión a C5 como se define anteriormente y

45

X_c se selecciona de A y C; y

ii) una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 81 % de identidad de secuencia con una cualquiera de las secuencias definidas en i) anteriormente.

50

Como se analiza anteriormente, los polipéptidos que comprenden cambios menores en comparación con la secuencia de aminoácidos anterior sin afectar en gran medida a la estructura terciaria y la función de la misma también están dentro del alcance de la presente solicitud. Por lo tanto, en algunas formas de realización, los polipéptidos de unión a C5 como se definen anteriormente pueden tener, por ejemplo, una secuencia que es al menos un 83 %, al menos un 84 %, al menos un 86 %, al menos un 88 %, al menos un 90 %, al menos un 92 %, al menos un 94 %, al menos un 96 % o al menos un 98 % idéntica a la secuencia definida en i).

55

En algunas formas de realización y como se divulga en los Ejemplos a continuación, el motivo de unión a C5 puede formar parte de un polipéptido de 58 o 60 aminoácidos. Tal polipéptido puede comprender, por ejemplo, una

secuencia seleccionada de una cualquiera de la SEQ ID NO:497-757, en particular una secuencia seleccionada de una cualquiera de la SEQ ID NO:497-508, SEQ ID NO:516, SEQ ID NO:519-520, SEQ ID NO:522-524, SEQ ID NO:528-531, SEQ ID NO:534-535, SEQ ID NO:537, SEQ ID NO:542, SEQ ID NO:545, SEQ ID NO:552-553, SEQ ID NO:555, SEQ ID NO:562, SEQ ID NO:574-575, SEQ ID NO:583, SEQ ID NO:588, SEQ ID NO:602, SEQ ID NO:606, SEQ ID NO:615, SEQ ID NO:621, SEQ ID NO:637, SEQ ID NO:647, SEQ ID NO:657, SEQ ID NO:662, SEQ ID NO:683, SEQ ID NO:693, SEQ ID NO:699, SEQ ID NO:701, SEQ ID NO:711, SEQ ID NO:739 y la SEQ ID NO:745-757, tal como una secuencia seleccionada de la SEQ ID NO:497-508 y la SEQ ID NO:745-757. En otra forma de realización, la secuencia de aminoácidos se selecciona de la SEQ ID NO:497, SEQ ID NO:498, SEQ ID NO:499, SEQ ID NO:500, SEQ ID NO:501, SEQ ID NO:746, SEQ ID NO:747, SEQ ID NO:748, SEQ ID NO:750 y la SEQ ID NO:753, tal como de una cualquiera de la SEQ ID NO:497, SEQ ID NO:500, SEQ ID NO:748 y la SEQ ID NO:753.

La unión de una molécula a C5 no necesariamente inhibe la escisión de C5. La inhibición depende del sitio de unión, y ya que no es enteramente claro qué efectos tiene la interacción con regiones específicas de C5, algunas moléculas de unión a C5 pueden interactuar con C5 sin inhibir su escisión en C5a y C5b. En una forma de realización de la presente invención, el polipéptido de unión a C5, cuando se administra, por ejemplo, a un sujeto mamífero, inhibe la escisión de C5. El polipéptido de unión a C5 de acuerdo con la invención puede inhibir más específicamente la escisión de C5 humano cuando se administra a un sujeto humano.

La estructura de C5 difiere en alguna forma entre las especies, y por lo tanto, se encontró que un aglutinante de C5 que se une a C5 de una especie puede estar inactivo en otras especies. El anticuerpo humanizado Eculizumab, por ejemplo, se une a un dominio de C5 comúnmente denominado MG7. Esta región es altamente variable entre las especies y, por lo tanto, la unión de Eculizumab está restringida a C5 humano. El polipéptido de unión a C5 de la presente invención, sin embargo, no está restringido a C5 humano, pero presenta actividad en modelos de animales también, como se demuestra en los Ejemplos adjuntos.

El experto en la técnica entenderá que se pueden hacer diversas modificaciones y/o adiciones a un polipéptido de unión a C5 de acuerdo con cualquier aspecto divulgado en el presente documento con el fin de adaptar el polipéptido a una aplicación específica sin apartarse del alcance de la presente invención. Por ejemplo, un polipéptido de unión a C5 de acuerdo con cualquier aspecto puede comprender aminoácidos N-terminal y/o C-terminal adicionales. Tal polipéptido deberá ser comprendido como un polipéptido con residuos de aminoácido adicionales en la primera y/o la última posición en la cadena del polipéptido, es decir en el extremo N y/o C-terminal. Por lo tanto, un polipéptido de unión a C5 puede comprender cualquier número adecuado de residuos de aminoácido adicionales, por ejemplo, al menos un residuo de aminoácido adicional. Cada residuo de aminoácido adicional puede individual o colectivamente añadirse con el fin de, por ejemplo, mejorar la producción, purificación, estabilización *in vivo* o *in vitro*, acoplamiento, o detección del polipéptido. Dichos residuos de aminoácido adicionales pueden comprender uno o más residuos de aminoácido añadidos con el propósito del acoplamiento químico. Un ejemplo de esto es la adición de un residuo de cisteína. Dichos residuos de aminoácido adicionales también pueden proporcionar una "etiqueta" para la purificación o detección del polipéptido, tal como una etiqueta His₆ o una etiqueta "myc" (c-myc) o una etiqueta "FLAG" para la interacción con anticuerpos específicos para la etiqueta o cromatografía de afinidad de metal inmovilizado (IMAC) en el caso de la etiqueta His₆.

Los aminoácidos adicionales como se analiza anteriormente pueden estar acoplados al polipéptido de unión a C5 por medio de conjugación química (utilizando métodos de química orgánica conocidos) o por cualquier otro medio, tal como la expresión del polipéptido de unión a C5 como una proteína de fusión.

Los aminoácidos adicionales como se analiza anteriormente, por ejemplo, pueden comprender uno o más dominios de polipéptido. Un dominio de polipéptido adicional puede proporcionar al polipéptido de unión a C5 otra función, tal como, por ejemplo, otra función de unión, o una función enzimática, o una función tóxica (por ejemplo, una inmunotoxina), o una función de señalización fluorescente, o combinaciones de las mismas.

Un dominio de polipéptido adicional además puede proporcionar al polipéptido de unión a C5 la misma función de unión. Por lo tanto, en una forma de realización más, se proporciona un polipéptido de unión a C5 que comprende al menos dos unidades monoméricas del polipéptido de unión a C5, cuya secuencia de aminoácidos puede ser igual o diferente. Las formas multiméricas de los polipéptidos pueden comprender un número adecuado de dominios, teniendo cada uno un motivo de unión a C5, y formando cada uno "monómero" dentro del multímero. Todos estos dominios pueden tener la misma secuencia de aminoácidos, pero como alternativa, pueden tener diferentes secuencias de aminoácidos. En particular, el polipéptido de unión a C5 de la invención puede formar homo- o heterodímeros.

El dominio o dominios polipeptídicos adicionales como se describe anteriormente pueden unirse al polipéptido de unión a C5 por acoplamiento covalente utilizando métodos de química orgánica conocidos. Como alternativa, el polipéptido de unión a C5 que comprende el dominio o dominios polipeptídicos adicionales puede expresarse como uno o más polipéptidos de fusión, por ejemplo, en un sistema para la expresión recombinante de polipéptidos, o unirse de cualquier otra forma, ya sea directamente o vía un conector, por ejemplo, un conector de aminoácidos.

En algunas formas de realización, el dominio o dominios polipeptídicos adicionales pueden comprender un resto de extensión de semivida que aumenta la semivida del polipéptido de unión a C5 *in vivo*. Como se entiende por el experto en la técnica, semivida aumentada, o extendida significa una depuración más lenta de una molécula particular de la sangre. Existen varias estrategias conocidas para prolongar la semivida de un polipéptido particular *in vivo*, tal como el acoplamiento del dominio Fe de un anticuerpo (conjugación de Fc) o acoplamiento a albúmina. Otro ejemplo es el acoplamiento a una fracción de extensión de la semivida, por ejemplo, un péptido o proteína, que se asociará a albúmina sérica *in vivo*. En particular, la fracción de extensión de la semivida puede ser una fracción de unión a albúmina. Una fracción de unión a albúmina puede consistir, por ejemplo, en un polipéptido de origen natural, o un fragmento de unión a albúmina del mismo, o un polipéptido modificado. Un polipéptido modificado puede derivarse de un polipéptido de partida de origen natural sometiendo a técnicas de modificación de proteína, tales como mutaciones y alteraciones en un enfoque de sitio dirigido o aleatorio, con la visión de crear propiedades nuevas o mejoradas, tales como afinidad de unión para una molécula tal como albúmina. Tal polipéptido de unión a albúmina modificado puede ser, por ejemplo, una variante del andamiaje proteico, cuya variante se ha seleccionado por su afinidad de unión específica para albúmina. En una forma de realización específica, el andamiaje proteico puede seleccionarse de dominios de Proteína G de estreptococo o derivados de los mismos, tales como, por ejemplo, el dominio GA1, el dominio GA2 y el dominio GA3 de la Proteína G de la cepa G148 del Estreptococo, en particular el dominio GA3.

Por consiguiente, en una forma de realización del polipéptido de unión a C5, los aminoácidos adicionales mejoran la estabilización *in vivo* o *in vitro* y comprenden un dominio de unión a albúmina (ABD) de la proteína G de estreptococo, o un derivado del mismo. Un ejemplo de un dominio de unión a albúmina que puede estar comprendido como un dominio polipeptídico adicional en el polipéptido de unión a C5 de la invención se expone en la SEQ ID NO:759. Otros ejemplos de dominios de unión a albúmina adecuados se describen en los documentos WO 2009/016043 y WO 2012/004384. Tal polipéptido extendido con ABD se une a albúmina sérica *in vivo*, y se beneficia de su semivida más larga, que aumenta la semivida neta del propio polipéptido (véase, por ejemplo, WO 91/01743). El perfil farmacocinético de un polipéptido de unión a C5 que comprende un resto de unión a albúmina como se define anteriormente, se asemeja de esta forma a la de la albúmina sérica cuando se administra, por ejemplo, a un sujeto mamífero. El ABD y derivados del mismo se unen fuertemente a albúmina sérica humana (HSA), así como a albúmina sérica de otras especies tales como de ratón y rata.

El ABD de la proteína G de estreptococo tiene 46 aminoácidos de longitud, y por lo tanto, cuando un polipéptido de unión a C5 de acuerdo con la invención comprende un resto ABD o un derivado del mismo, el tamaño global del polipéptido de unión a C5 es relativamente pequeño. Cuando se administra, por ejemplo, a un sujeto mamífero, tal como un sujeto humano, la parte de unión a albúmina del polipéptido de unión a C5 se asociará no covalentemente con la albúmina sérica y el polipéptido, por lo tanto, puede beneficiarse de la depuración renal reducida y la recirculación aumentada en células epiteliales. Sin embargo, la penetración tisular aún puede ser rápida debido a las propiedades de extravasación de la albúmina sérica. Además, un polipéptido de unión a C5 que comprende una fracción de extensión de la semivida puede no solamente mostrar una semivida extendida *in vivo*, sino también una respuesta inmunológica reducida *in vivo*, como se compara con un polipéptido que carece de una fracción de extensión de la semivida (véase, por ejemplo, el documento WO 2005/097202).

El polipéptido de unión a C5 de la invención puede formar opcionalmente parte de un compuesto de unión a C5, que comprende al menos un polipéptido de unión a C5 de acuerdo con cualquier reivindicación anterior; al menos un dominio de unión a albúmina de la proteína G estreptocócica, o un derivado del mismo, y al menos un resto de unión para unir dicho al menos un dominio o derivado del mismo, al extremo C o N de dicho al menos un polipéptido de unión a C5. Tal compuesto de unión a C5 tiene una alta afinidad por C5, así como para albúmina sérica *in vivo*, cuando se administra, por ejemplo, a un sujeto mamífero, y la unión a albúmina sérica no interfiere con la interacción con C5, como se demuestra en los siguientes Ejemplos.

En una forma de realización, el compuesto de unión a C5 tiene la estructura seleccionada de

[CBP1]-[L1]-[ALBD];
[CBP1]-[CBP2]-[L1]-[ALBD];

[CBP1]-[L1]-[ALBD]-[L2]-[CBP2];
 [ALBD]-[L1]-[CBP1];
 [ALBD]-[L1]-[CBP1]-[CBP2];
 [CBP1]-[L1]-[CBP2]-[L2]-[ALBD]; y
 [ALBD]-[L1]-[CBP1]-[L2]-[CBP2]

en la que, independientemente entre sí,

[CBP1] y [CBP2] son polipéptidos de unión a C5 que pueden ser iguales o diferentes;
 [L1] y [L2] son restos de unión que pueden ser iguales o diferentes; y
 [ALBD] es un dominio de unión a albúmina de la proteína G de estreptococo, o un derivado del mismo.

Los compuestos de unión a C5 preferidos tienen una estructura seleccionada de

[CBP1]-[CBP2]-[L1]-[ALBD];
 [CBP1]-[L1]-[ALBD]-[L2]-[CBP2]; y lo más preferiblemente,
 [CBP1]-[L1]-[ALBD].

Los ejemplos de restos de unión que pueden usarse en dichos compuestos de unión a C5 se seleccionan de G, GS; [G₂S]_n; [G₃S]_n; [G₄S]_n; GS[G₄S]_n, en los que n es 0-7 (preferiblemente, n es 0-2); [S₂G]_m; [S₃G]_m; [S₄G]_m; en los que m es 0-7, y VDGS. Los conectores preferidos son GS y GS[G₄S]₂.

Los ejemplos de dominios de unión a albúmina, o derivados de los mismos que pueden estar comprendidos en un compuesto de unión a C5 son como se describe anteriormente. En particular, un ejemplo de un dominio de unión a albúmina de determina en la SEQ ID NO:759.

Los compuestos particularmente preferidos de unión a C5 tienen la estructura [CBP1]-[L1]-[ALBD], en la que [CBP1] es un polipéptido seleccionado de la SEQ ID NO:748 y la SEQ ID NO:753, [L1] es GS, y [ALBD] es un polipéptido mostrado como la SEQ ID NO:759.

El polipéptido o los polipéptidos de unión a C5 comprendidos en un polipéptido de unión a C5 son, en una forma de realización, independientemente seleccionados de polipéptidos de unión a C5 58-mer o 60-mer como se describe previamente. En particular, el compuesto de unión a C5 pueden comprender uno o más polipéptidos de unión a C5 seleccionados independientemente de una cualquiera de la SEQ ID NO:497-508, SEQ ID NO:516, SEQ ID NO:519-520, SEQ ID NO:522-524, SEQ ID NO:528-531, SEQ ID NO:534-535, SEQ ID NO:537, SEQ ID NO:542, SEQ ID NO:545, SEQ ID NO:552-553, SEQ ID NO:555, SEQ ID NO:562, SEQ ID NO:574-575, SEQ ID NO:583, SEQ ID NO:588, SEQ ID NO:602, SEQ ID NO:606, SEQ ID NO:615, SEQ ID NO:621, SEQ ID NO:637, SEQ ID NO:647, SEQ ID NO:657, SEQ ID NO:662, SEQ ID NO:683, SEQ ID NO:693, SEQ ID NO:699, SEQ ID NO:701, SEQ ID NO:711, SEQ ID NO:739 y la SEQ ID NO:746-757, tal como una secuencia seleccionada de la SEQ ID NO:497-508 y la SEQ ID NO:746-757. En otra forma de realización, la secuencia de aminoácidos se selecciona de la SEQ ID NO:497, SEQ ID NO:498, SEQ ID NO:499, SEQ ID NO:500, SEQ ID NO:501, SEQ ID NO:746, SEQ ID NO:747, SEQ ID NO:748, SEQ ID NO:750 y la SEQ ID NO:753, tal como de una cualquiera de la SEQ ID NO:497, SEQ ID NO:500, SEQ ID NO:748 y la SEQ ID NO:753.

Un polinucleótido que codifica un polipéptido de unión a C5 o un compuesto como se describe anteriormente, comprendido en un vector de expresión puede permitir la producción de un polipéptido de unión a C5 o un compuesto de unión a C5, por ejemplo, mediante expresión en una célula huésped.

Debe entenderse que el polipéptido de unión a C5 de acuerdo con la presente invención puede ser útil como agente terapéutico o de diagnóstico por derecho propio o como un medio para dirigirse a otros agentes terapéuticos o de diagnóstico, por ejemplo, efectos directos o indirectos sobre la proteína del complemento C5. Un efecto terapéutico directo puede lograrse, por ejemplo, inhibiendo la escisión de C5. Un polipéptido de unión a C5 de acuerdo con la invención o un compuesto de unión a C5 como se describe anteriormente, puede combinarse con un agente terapéutico. Ejemplos no limitantes de agentes terapéuticos que pueden demostrar ser útiles en una combinación de este tipo son agentes inmunoestimulantes y radionúclidos.

Por lo tanto, el polipéptido de unión a C5 como tal, o como está comprendido en un compuesto de unión a C5 o una combinación como se describe anteriormente, se proporciona en una forma de realización para su uso en terapia, por ejemplo, para el tratamiento de una afección relacionada con C5, tal como una condición relacionada con C5 en

un mamífero, tal como un sujeto humano. En una forma de realización, dicha afección relacionada con C5 se selecciona de enfermedad inflamatoria, tal como la artritis inducida por antígenos, sepsis, inflamación sinovial, vasculitis y asma; enfermedad autoinmune, tal como lupus eritematoso sistémico (SLE), enfermedad de las aglutininas frías, artritis reumatoide, esclerosis múltiple (EM), síndrome de Sjögren, dermatomiositis, miastenia gravis y otras enfermedades estimuladas por autoanticuerpos tal como síndrome de Guillain-Barré (GBS), síndrome de Fisher, esclerosis sistémica, membrana basal antiglomerular (anti-GBM) y síndrome antifosfolípido (APS); enfermedad infecciosa, tal como síndrome hemolítico-urémico (HUS), infecciones víricas, infecciones bacterianas e infecciones fúngicas; enfermedad cardiovascular, tal como infarto de miocardio (agudo) (sometimiento a revascularización por fibrinólisis o intervención coronaria percutánea (PCI)); trastornos neurodegenerativos tal como enfermedad de Alzheimer (EA), enfermedad de Huntington, enfermedad de Creutzfeld-Jacob y enfermedad de Parkinson; cánceres; heridas; lesión de injerto, tal como lesión por reperusión-isquemia (IRI) y rechazo mediado por anticuerpos agudo (AMR); enfermedad ocular, tal como degeneración macular relacionada con la edad (AMD), uveítis, enfermedades y trastornos oculares diabéticos, y retinopatía del prematuro; enfermedad renal, tal como glomerulonefritis membranosa, nefritis membranosa, nefropatía por inmunoglobulina A, nefritis lúpica, síndrome de Goodpasture y glomerulonefritis post-estreptocócica; enfermedades pulmonares, tal como síndrome de dificultad respiratoria del adulto, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y fibrosis quística; enfermedades hematológicas; tal como anemia hemolítica, hemoglobinuria paroxística fría, síndrome urémico hemolítico atípico (aHUS) y hemoglobinuria paroxística nocturna (PNH); enfermedades alérgicas, tal como choque anafiláctico, alergia y asma; y enfermedades dermatológicas, tal como pénfigo, pénfigo ampolloso, reacciones fototóxicas y psoriasis. En una forma de realización más particular, el polipéptido de unión a C5, compuesto o combinación de acuerdo con la invención, se usa para el tratamiento de la hemoglobinuria nocturna paroxística (PNH).

Como se menciona al analizar el trasplante de órganos en la sección de antecedentes anterior, las diferencias entre el donante y el receptor (por ejemplo, ABO y las clases MCH), así como la condición del órgano trasplantado pueden conducir a un retraso en el funcionamiento o incluso al rechazo del órgano trasplantado. Por lo tanto, el tratamiento puede ser necesario para eliminar los anticuerpos anti-donante a pesar de una prueba cruzada positiva entre el donante y el receptor o para eliminar los anticuerpos ABO cuando se produce un trasplante contra la barrera ABO. Dicho tratamiento incluye típicamente la inmunoadsorción, por ejemplo, mediante el uso de técnicas de cromatografía de afinidad, tanto antes como después del trasplante o plasmaféresis. Sin embargo, dichos procedimientos corren el riesgo de eliminar casi todos los anticuerpos presentes en la circulación, incluyendo, por lo tanto, anticuerpos terapéuticos. Sin embargo, los polipéptidos o compuestos de unión a C5 de la invención no se ven afectados por ningún procedimiento de eliminación de anticuerpos y, por lo tanto, pueden aprovecharse en estos tratamientos.

En algunas afecciones relacionadas con C5 donde una patología aguda más local en tejidos fácilmente accesibles, tal como el pulmón y el torrente sanguíneo, domina en lugar de las patologías sistémicas, un fármaco con una semivida muy corta podría ser ventajoso sobre uno con una eliminación lenta. Por lo tanto, en dichas afecciones relacionadas con C5, un polipéptido de unión a C5 sin un resto de extensión de la semivida puede ser beneficioso. Como se explica anteriormente, un polipéptido de unión a C5 de acuerdo con la invención, debido a su tamaño relativamente pequeño, presentará un perfil farmacocinético relativamente rápido cuando se administre a un mamífero, tal como un ser humano. El polipéptido de unión a C5 de acuerdo con la invención puede ser potencialmente activo en el tratamiento de afecciones relacionadas con C5, tal como asma (Zhang *et al.* (Zhang *et al.* Expert Rev Clin Immunol 2010, 6:269-277), sepsis (Ward *et al.* The Sci World J 2010, 10:2395-2402), y el síndrome de hipersensibilidad que incluye la pseudoalergia relacionada con la activación de C (CARPA, una reacción a ciertos liposomas terapéuticos y fármacos basados en excipientes lipídicos que en casos raros pueden conducir a insuficiencia cardiopulmonar potencialmente mortal (Szebeni *et al.* Adv Drug Delivery Rev 2011, 63:1020-1030). Además, un polipéptido de unión a C5 de acuerdo con la invención se puede usar para la inhibición del complemento cuando un receptor de transfusión de sangre ha recibido sangre de un tipo incompatible (una situación que tiene lugar en aproximadamente 1:14000 unidades de transfusión en EE.UU., que está asociado con alta mortalidad, Goodnough *et al.* Lancet 2003, 361:161-169).

Un método de tratamiento de una afección relacionada con C5 puede comprender la administración de un polipéptido de unión a C5, o una combinación como se describe anteriormente a un sujeto mamífero que lo necesite. En consecuencia, en el método de tratamiento, el sujeto se trata con un polipéptido de unión a C5, un compuesto de unión a C5 o una combinación de acuerdo con la invención. Más específicamente, la unión del polipéptido de unión a C5 o la combinación, a un C5 expresado en una superficie celular en el sujeto, inhibe la escisión de C5. La afección relacionada con C5 puede seleccionarse de una enfermedad inflamatoria; enfermedad autoinmune; enfermedad infecciosa; enfermedad cardiovascular; trastornos neurodegenerativos; cánceres; heridas; lesión de injerto; enfermedad ocular; enfermedad renal; enfermedades pulmonares; enfermedades hematológicas;

enfermedades alérgicas y enfermedades dermatológicas. En particular, la afección relacionada con C5 puede ser como se define anteriormente en relación con el uso terapéutico de un polipéptido, compuesto o combinación de unión a C5 de acuerdo con la invención. La afección relacionada con C5 puede ser, por ejemplo, la hemoglobinuria paroxística nocturna (PNH). En un método de tratamiento, dicho polipéptido de unión a C5 se administra por vía intravenosa, subcutánea, por inhalación, nasal, oral, intravítrea o tópica.

La invención se ilustrará ahora adicionalmente mediante los siguientes ejemplos no limitantes.

Breve descripción de las Figuras

10

La Figura 1 es una lista de las secuencias de aminoácidos de los ejemplos de motivos de unión a C5 comprendidos en los polipéptidos de unión a C5 de la invención (SEQ ID NO: 1-248), ejemplos de polipéptidos de unión a C5 49-mer de acuerdo con la invención (SEQ ID NO: 249-496), ejemplos de polipéptidos de unión a C5 58-mer de acuerdo con la invención (SEQ ID NO: 497-744) y ejemplos de polipéptidos de unión a C5 60-mer de acuerdo con la invención (SEQ ID NO: 745-757), así como las secuencias de la proteína Z (SEQ ID NO: 758), un dominio de unión a albúmina (ABD094, SEQ ID NO: 759), la entrada Swiss-Prot P01031 del C5 humano (residuos de aminoácidos 1-1676, SEQ ID NO: 760; cuya cadena α corresponde a los residuos de aminoácidos 678-1676 y la cadena β corresponde a los residuos de aminoácidos 19-673), la secuencia de la proteína de garrapata marcada con His₆ OmCI utilizada en el presente documento (SEQ ID NO: 761) y C5 de cynomolgus (SEQ ID NO: 762) derivado de una secuencia genómica (publicada en línea en www.ebi.ac.uk/ena; Ebeling *et al.* (2001) Genome Res. 21(10):1746-1756) usando C5 humano como plantilla. La secuencia contiene dos aminoácidos desconocidos "X" en las posiciones 63 y 1346.

15

20

La Figura 2 muestra el resultado de un análisis de unión típico realizado en un instrumento Biacore como se describe en el Ejemplo 2. Los sensogramas se obtuvieron mediante inyección de C5 humano (hC5; curva sólida de color negro), C5 de cynomolgus (cC5; curva de línea discontinua de color negro), C5 de rata (rC5; curva de guiones largos de color negro), dominio MG7 humano (hMG7; curva de puntos de color gris), e inmunoglobulina G humana (hIgG; curva sólida de color gris), respectivamente, sobre una variante Z dimérica inmovilizada (Z05477, SEQ ID NO:509).

25

30

La Figura 3 es un gráfico de columnas que muestra la respuesta en ELISA contra hC5 y rC5, respectivamente, para variantes Z maduras seleccionadas. Las columnas negras corresponden a la absorbancia a 450 nm obtenida usando 0,05 μ g/ml de hC5 (columna izquierda en cada grupo) y a la absorbancia a 450 nm obtenida usando 4 μ g/ml de rC5 para cada variante Z (columna derecha en cada grupo), como se describe en el Ejemplo 4. Las respuestas para la variante Z Z05363 (SEQ ID NO: 510) se representan como un control positivo.

35

La Figura 4 muestra esquemáticamente diferentes construcciones que abarcan una o varias variantes Z de unión a C5 seleccionadas de la SEQ ID NO: 745-757, opcionalmente vinculadas a ABD094 (SEQ ID NO: 759).

40

La Figura 5 muestra los análisis de SDS-PAGE de variantes Z de unión a C5 purificadas (condición reducida) visualizadas por Instant Blue, como se describe en el Ejemplo 6. A) representa un ejemplo de Z-Z-ABD dimérico (carril 1 donde Z es igual a la SEQ ID NO:745 y ABD es igual a la SEQ ID NO:759) en comparación con diferentes proteínas de fusión Z-ABD (donde Z es igual a la SEQ ID NO:745 (carril 2), SEQ ID NO:748-757 (carril 4-13) fusionadas a ABD094 (SEQ ID NO:759) mediante un conector GS); B) representa una variante Z de unión a C5 (SEQ ID NO:753) en diferentes construcciones, y C) representa dos variantes Z de unión a C5 diferentes (SEQ ID NO:748, carriles 2-3 y 6 y la SEQ ID NO:753, carriles 4-5 y 7), en forma monomérica (carriles 6-7) y en fusión con ABD094 (SEQ ID NO:759) a través de un conector GS(G₄S)₂ (carriles 2-5).

45

Las Figuras 6A y B son diagramas que muestran datos ejemplares de la caracterización de respuesta a la dosis de la potencia de diferentes variantes Z de unión a C5 para inhibir la activación del complemento como se ve en un ensayo hemolítico, descrito en el Ejemplo 6. El suero deficiente en C5 se diluyó 63 veces y se complementó con hC5 0,1 nM. A) muestra el efecto de diferentes proteínas de fusión Z-ABD (las variantes Z correspondientes a SEQ ID NO: 745, SEQ ID NO: 748-753 y SEQ ID NO: 756 fusionadas a ABD094 (SEQ ID NO: 759) por un conector GS) a hC5, mientras que B) muestra el efecto de diferentes construcciones de unión a C5 que comprenden la misma variante Z de unión a C5 (Z06175a, SEQ ID NO: 753) como monómero o dímero, en fusión con ABD094 (SEQ ID NO: 759), o según se proporcione una etiqueta His₆ (seis residuos de histidina), en comparación con la proteína de garrapata de unión a C5 OmCI (SEQ ID NO: 761).

55

Las Figuras 7A y B son diagramas que muestran datos ejemplares de la unión en equilibrio en base a la técnica ECL de desplazamiento descrita en el Ejemplo 6. La Figura 7A muestra la unión a C5 de diferentes

variantes Z (SEQ ID NO: 745, SEQ ID NO: 748-757) en fusión con ABD094 (SEQ ID NO: 759) en comparación con la unión C5 de la proteína de garrapata OmCI (SEQ ID NO: 761). La Fig. 7B muestra la unión de diferentes construcciones de unión a C5 que comprenden la misma variante Z de unión a C5 (SEQ ID NO: 753) como monómero o dímero, en fusión con ABD094 (SEQ ID NO: 759), o como se proporciona con una etiqueta His6.

Las Figuras 8A y 8B muestran interacciones entre las variantes de Z-ABD y la albúmina sérica humana (HSA) estudiadas como se describe en el Ejemplo 7. A) Cromatografía de exclusión por tamaño (SEC) donde Z-ABD (Z06175a (SEQ ID NO: 753) fusionada a ABD094 (SEQ ID NO: 759) por un conector GS) se ha preincubado con cantidades equimolares de HSA (1). Como comparación, los cromatogramas para HSA en solitario (2) y Z-ABD en solitario (3) también se muestran en el gráfico. B) Sensores de Biacore de Z-ABD y Z-ABD-Z (Z06175a (SEQ ID NO: 753) fusionados a ABD094 (SEQ ID NO: 759) por los conectores especificados en la Figura 4, en la construcción 2 y la construcción 5, respectivamente) inyectados sobre una superficie recubierta con HSA. Cada una de las dos construcciones se inyectó a una concentración de 25, 100 y 400 nM.

La Figura 9 es un diagrama que muestra los perfiles farmacocinéticos para los compuestos de unión a C5 Z-ABD y Z-ABD-Z (Z06175a, SEQ ID NO: 753) fusionados a ABD094 (SEQ ID NO: 759) por los conectores especificados en la Figura 4, en la construcción 2 y la construcción 5, respectivamente) en ratas Sprague Dawley macho en el tiempo después de la administración intravenosa (i.v., 0,25 µmol/kg) y subcutánea (s.c., 0,5 µmol/kg), como se describe en el Ejemplo 8. Cada punto de datos representa un promedio de tres animales individuales en un punto de tiempo específico que varía de cinco minutos a dos semanas después de la dosificación de los animales que recibieron la dosis i.v. y de 15 minutos a dos semanas para los animales que recibieron la dosis s.c.

La Figura 10 muestra la hemólisis *ex vivo* en eritrocitos de oveja después de la exposición a suero diluido 1:5 de muestras de animales tomadas de ratas Sprague Dawley después de la administración intravenosa (i.v.; 0,25 µmol/kg) de Z-ABD (Z06175a (SEQ ID NO: 753) fusionada a ABD094 (SEQ ID NO: 759) por un conector GS), como se describe en el Ejemplo 8. Cada punto representa un animal individual en un punto de tiempo específico que varía de cinco minutos a dos semanas después de la dosificación.

La Figura 11 muestra la hemólisis *ex vivo* en eritrocitos de oveja después de la exposición a suero diluido 1:5 de muestras de animales tomadas de ratas Sprague Dawley después de la administración subcutánea (s.c.; 0,5 µmol/kg) de Z-ABD (Z06175a (SEQ ID NO: 753) fusionada a ABD094 (SEQ ID NO: 759) por un conector GS), como se describe en el Ejemplo 8. Cada punto representa un animal individual en un punto de tiempo específico que varía de 15 minutos a dos semanas.

La Figura 12 muestra la hemólisis frente a la concentración sérica de Z-ABD (Z06175a (SEQ ID NO: 753) fusionada a ABD094 (SEQ ID NO: 759) por un conector GS) después de la administración i.v. y s.c. a ratas Sprague Dawley macho, como se describe en el Ejemplo 8.

La Figura 13 muestra la hemólisis en eritrocitos de oveja frente a la concentración sérica de Z-ABD-Z (Z06175a (SEQ ID NO: 753) fusionada a ABD094 (SEQ ID NO: 759) por los conectores especificados en la Figura 4, construcción 5) después de la administración i.v. y s.c. a ratas Sprague Dawley macho, como se describe en el Ejemplo 8.

La Figura 14 muestra la exposición al suero de Z-ABD (Z06175a (SEQ ID NO: 753) fusionada a ABD094 (SEQ ID NO: 759) mediante un conector GS) después de la administración i.v. (415 nmol/kg) y s.c. (1250 nmol/kg) en monos macho Cynomolgus, como se describe en el Ejemplo 9. Cada punto de datos representa la media de tres animales individuales.

La Figura 15 es un diagrama que muestra el efecto (concentración de C5a en el lavado) de la molécula proinflamatoria zymosan (40 mg/kg i.p.) en solitario y en combinación con una molécula de fusión Z-ABD que se une a C5 (Z06175a (SEQ ID NO: 753) fusionada a ABD094 (SEQ ID NO: 759) mediante un conector GS) o OmCI (SEQ ID NO: 761) analizado como se describe en el Ejemplo 10. Z-ABD se administró a 20 nmol/kg (LD), 100 nmol/kg (MD) y 500 nmol/kg (HD) s.c. 18 h antes de la inducción con zymosan. Se administró i.p. OmCI (30 nmol/kg) 1 h antes del tratamiento con zymosan y se tomaron muestras 1 h después de la inducción con zymosan.

Las Figuras 16A y 16B muestran el perfil farmacocinético de Z-ABD (Z06175a (SEQ ID NO: 753) fusionada a ABD094 (SEQ ID NO: 759) por un conector GS) después de la administración intratraqueal de 500 nmol/kg en ratones C57bl hembra, como se describe en el Ejemplo 11. A) Concentración sérica en cada animal (n = 3 para cada punto de tiempo, 27 animales en total) y B) hemólisis en eritrocitos de oveja expuestos a estas muestras de suero diluidas 1:5.

Ejemplos

Los siguientes materiales se utilizaron a lo largo de este trabajo, excepto cuando se indique lo contrario.

Cepa de *Escherichia coli* RR1ΔM15 (Rüther, Nucleic Acids Res 10:5765-5772, 1982).

Cepa de *Escherichia coli* XL1-Blue (Agilent Technologies, cat. n.º 200268).

Proteína C5 del complemento humano (hC5). La pro-proteína de 1676 aminoácidos completa tiene el número de acceso de GenBank: NP_001726 (SEQ ID NO:760), en la que los aminoácidos 19-673 son la cadena beta y los aminoácidos 678-1676 son la cadena alfa. El C5 humano utilizado en el presente documento se adquirió en Quidel (cat. n.º A403)

Proteína C5 del complemento de *Cynomolgus* (cC5; SEQ ID NO: 762). La secuencia de cC5 se obtuvo a partir de la secuencia genómica de *Cynomolgus* (*Macaca fascicularis*) (www.ebi.ac.uk/ena; Ebeling *et al.* (2001) Genome Res. 21(10):1746-1756). La región codificante del C5 humano se recuperó de www.ensembl.org, y el gen C5 se localizó en el cromosoma 15. La región que contiene el gen tiene aproximadamente 110 000 bases de longitud y está contenida en los cóntigos CAEC01154150 a CAEC01154178. Los cóntigos se unieron manualmente a un solo archivo y se utilizaron como contexto genómico para el software sim4 para alinear la región codificante de C5 humano con el material genómico de *Cynomolgus* sin procesar. El C5 de *Cynomolgus* utilizado en el presente documento se purificó internamente a partir del suero usando un procedimiento de tres etapas; precipitación con PEG6000, intercambio iónico y cromatografía de afinidad para OmCI.

Proteína C5 del complemento de rata (rC5; Número de acceso de GenBank: El C5 de rata XP_001079130) utilizado en el presente documento se purificó internamente a partir del suero usando un procedimiento de tres etapas; precipitación con PEG6000, intercambio iónico y cromatografía de afinidad para OmCI.

Dominio MG7 humano (hMG7) de la proteína del complemento C5, correspondiente a los residuos de aminoácidos 822-931 de C5 humano (SEQ ID NO: 760; Fredslund *et al.* (2008) Nature Immunology 9: 753-760) producido internamente en células Freestyle HEK293.

Proteína de unión a hMG7.

OmCI (AF2999, Nunn, M. A. *et al.* anteriormente) de garrapata blanda *Ornithodoros moubata* con una etiqueta His₆ en el extremo C (SEQ ID NO:761) se produjo internamente en la cepa de *E. coli* Origami(DE3) y se purificó en una columna HisTrap1.

Ejemplo 1: Selección y cribado de los polipéptidos de unión a la proteína del complemento C5

Materiales y métodos

Biotinilación de la proteína diana hC5: hC5 se biotiniló de acuerdo con las recomendaciones del fabricante a temperatura ambiente (TA) durante 40 min usando No-Weigh EZ-Link Sulfo-NHS-LC-Biotin (Pierce, cat. n.º 21327) en un exceso molar de diez veces (10x). El intercambio de tampón posterior a PBS (fosfato 10 mM, NaCl 137 mM, KCl 2,68 mM, pH 7,4) se realizó utilizando columnas de centrifugación desaladoras de proteínas (Pierce, n.º de cat. 89849) de acuerdo con las instrucciones del fabricante.

Selección de presentación en fago de polipéptidos de unión a C5: Se usaron bibliotecas de variantes aleatorias de la proteína Z mostrada en el bacteriófago, construida en fagémido pAffi1/pAY00065/ pAY02947/pAY02592 esencialmente como se describe en Grönwall *et al.* J Biotechnol 2007, 128:162-183), para seleccionar polipéptidos de unión a C5. Se utilizaron tres vectores de biblioteca diferentes. Dos de estos utilizan un dominio de unión a la albúmina (ABD, GA3 de la proteína G de la cepa G148 de *Streptococcus*) como compañero de fusión a las variantes Z que generan las bibliotecas Zlib003Naive.I y Zlib006Naive.II. La tercera biblioteca, Zlib004Naive.I utiliza la molécula de unión a la ADN polimerasa *Taq* Z03639 (denominada Z_{TaqS1-1} en Gunneriusson *et al.* Protein Eng 1999, 12:873-878) como compañero de fusión. Las bibliotecas tenían los siguientes tamaños reales: 3 x 10⁹ (Zlib003Naive.I); 1,5 x 10¹⁰ (Zlib006Naive.II); y 1,4 x 10¹⁰ (Zlib004Naive.I), refiriéndose el número a la cantidad de variantes.

Las soluciones madre de fagos se prepararon en matraces de agitación (Zlib003Naive.I) como se describe en Grönwall *et al.* anteriormente o en un fermentador de 20 l (Zlib006Naive.II y Zlib004Naive.I). Las células de una solución madre de glicerol que contenía la biblioteca de fagémidos Zlib004Naive.I se inocularon en 20 l de TSB-YE (extracto de levadura trípica con soja; 30 g/l de TSB, 5 g/l de extracto de levadura) complementado con el 2% de glucosa y 100 µg/ml de ampicilina. Las células de una solución madre de glicerol que contenía la biblioteca de fagémicos Zlib006Naive.II se inocularon en 20 l de un medio libre de prolina definido [hidrogenofosfato dipotásico 7 g/l, citrato trisódico dihidrato 1 g/l, uracilo 0,02 g/l, YNB (Disco™ base nitrógenada de levadura sin aminoácidos, Becton Dickinson) 6,7 g/l, glucosa monohidrato 5,5 g/l, L-alanina 0,3 g/l, monoclóridato de L-arginina 0,24 g/l, L-asparagina monohidrato 0,11 g/l, L-cisteína 0,1 g/l, ácido L-glutámico 0,3 g/l, L-glutamina 0,1 g/l, glicina 0,2 g/l, L-histidina 0,05 g/l, L-isoleucina 0,1 g/l, L-leucina 0,1 g/l, monoclóridato de L-lisina 0,25 g/l, L-metionina 0,1 g/l, L-

fenilalanina 0,2 g/l, L-serina 0,3 g/l, L-treonina 0,2 g/l, L-triptófano 0,1 g/l, L-tirosina 0,05 g/l, L-valina 0,1 g/l] complementado con 100 µg/ml de ampicilina. Los cultivos se dejaron crecer a 37 °C en un fermentador (Belach Bioteknik, BR20). Cuando las células alcanzaron una densidad óptica (DO) de 0,7-0,8, se infectaron aproximadamente 2,6 l del cultivo utilizando un exceso molar 10x de fago auxiliar M13K07 (New England Biolabs #N0315S). Las células se incubaron durante 30 minutos, después de lo cual el fermentador se llenó hasta 20 l con TSB-YE complementado con IPTG 100 µM (isopropil-β-D-1-tiogalactopiranosido, para la inducción de la expresión), 25 µg/ml de kanamicina y 12,5 µg/ml de carbenicilina y se dejaron crecer a 30°C durante 22 h. Las células en el cultivo se sedimentaron por centrifugación a 15.900 g y las partículas de fago que permanecían en el medio se precipitaron posteriormente dos veces en PEG/NaCl (polietilenglicol/cloruro de sodio), se filtraron y se disolvieron en PBS y glicerol como se describe en Grönwall *et al.* anteriormente. Las soluciones madre de fago se almacenaron a -80°C antes de su uso.

Las selecciones se realizaron en cuatro ciclos contra hC5 biotinilado. La preparación de la solución madre de fago, el procedimiento de selección y la amplificación de fago entre ciclos de selección se realizaron esencialmente como se describe en el documento WO 2009/077175. Se usó PBS complementado con albúmina sérica bovina al 3% (BSA) y Tween20 al 0,1% como tampón de selección y los complejos del fago diana se capturaron directamente con Estreptavidina Dynabeads® M-280 (Dyna, cat. n.º 112.06). Se usaron 1 mg de perlas por 10 µg de proteína C5 del complemento. Se utilizó la cepa RR1ΔM15 de *E. coli* para la amplificación de fagos. En el ciclo 1 de las selecciones, se utilizó hC5 100 nM y se realizaron dos lavados con PBST al 0,1% (PBS complementado con el 0,1% de Tween-20). En los tres ciclos posteriores se aplicó una mayor rigurosidad, utilizando una concentración objetivo reducida y un mayor número de lavados. En el ciclo 2, 3 y 4; se usaron hC5 50 o 33 nM, hC5 25 o 11 nM y hC5 12,5 o 3,7 nM. En los ciclos 2, 3 y 4; se realizaron 4, 6 y 8 lavados, utilizando PBST al 0,1% en todos los ciclos o PBST al 0,2%, 0,3% y 0,4% en los ciclos 2, 3 y 4. Cribado de ELISA de variantes Z: Para probar si las moléculas de variantes Z seleccionadas podrían interactuar con la proteína C5 del complemento humano, se realizaron ensayos ELISA. Las variantes Z se produjeron inoculando colonias individuales de las selecciones en 1 ml de medio TSB-YE complementado con 100 µg/ml de ampicilina e IPTG 0,1 mM en placas de pocillos profundos (Nunc, cat. n.º 278752). Las placas se incubaron durante 18-24 h a 37°C. Las células se sedimentaron por centrifugación, se resuspendieron en 300 µl de PBST al 0,05% y se congelaron a -80°C para liberar la fracción periplásmica de las células. Las muestras congeladas se descongelaron en un baño de agua y las células se sedimentaron por centrifugación. El sobrenadante periplásmico contenía las variantes Z como fusiones a un dominio de unión a la albúmina (GA3 de la proteína G de la cepa G148 de *Streptococcus*), expresado como AQHDEALE-[Z#####]-VDYV-[ABD]-YVPG (Grönwall *et al.*, anteriormente), o a la molécula de unión a la ADN polimerasa *Taq* Z03639, expresada como AQHDEALE-[Z#####]-VDYV-[Z03639]-YVPG. Z##### se refiere a variantes Z de 58 residuos de aminoácidos individuales.

Se recubrieron placas ELISA de 96 pocillos de media área (Costar, cat. n.º 3690) con 50 µl/pocillo de tampón de recubrimiento (carbonato de sodio 50 mM, pH 9,6) que contenían 4 µg/ml de un anticuerpo específico para variantes Z (Affibody, cat. n.º 20.1000.01.0005) y se incubaron durante una noche a 4°C. La solución de anticuerpo se eliminó por vertido y los pocillos se bloquearon con 100 µl de PBSC (PBS complementado con caseína al 0,5% (Sigma, cat. n.º C8654) durante 1-2 horas a TA. La solución de bloqueo se descartó y se añadieron 50 µl de solución periplásmica a los pocillos y se incubó durante 1 h a TA con agitación lenta. Los sobrenadantes se eliminaron por vertido y los pocillos se lavaron 4 veces con PBST al 0,05%. Después, se añadieron 50 µl de proteína de complemento biotinilada hC5, a una concentración de 5 µg/ml en PBSC, a cada pocillo. Las placas se incubaron durante 1,5 horas a TA seguido de lavados como se describe anteriormente. Se diluyó estreptavidina-HRP (peroxidasa de rábano picante; Dako, cat. n.º P0397) 1:10.000 en PBSC, se añadió a los pocillos que después se incubaron durante 45 minutos. Después del lavado como se describe anteriormente, se añadieron 50 µl de sustrato ImmunoPure TMB (Thermo Scientific, cat. n.º 34021) a los pocillos y las placas se trataron de acuerdo con las recomendaciones del fabricante. La absorbancia de los pocillos se midió a 450 nm utilizando un lector de placas multipocillo, Victor³ (Perkin Elmer).

Como control positivo, una fracción periplásmica que también contenía la molécula de unión a PSMA Z03938 expresada como AQHDEALE-[Z03938]-VDYV-[Z03639]-YVPG se sometió a ensayo frente a 5 µg/ml de proteína PSMA biotinilada. Como control negativo; la misma preparación periplásmica se ensayó contra la proteína del complemento hC5. La secuenciación se realizó para los clones con valores de absorbancia positivos contra hC5.

Secuenciación: Los fragmentos de PCR se amplificaron a partir de colonias individuales utilizando un programa de PCR estándar y los cebadores AFFI-21 (5'-tgctccgctcgatgtgtgtg) y AFFI-22 (5'-cggaaccagagccaccaccgg). La secuenciación de fragmentos amplificados se realizó utilizando el oligonucleótido biotinilado AFFI-72 (5'-biotina-cggaaccagagccaccaccgg) y un kit de secuenciación de ciclos BigDye® Terminator v3.1 (Applied Biosystems),

utilizado de acuerdo con el protocolo del fabricante. Las reacciones de secuenciación se purificaron mediante la unión a perlas recubiertas con estreptavidina magnéticas (Detach Streptavidin Beads, Nordiag, cat. n.º 2012-01) utilizando un Magnatrix 8000 (Magnetic Biosolution) y se analizaron en analizador genético ABI PRISM® 3100 (PE Applied Biosystems).

5

ELISA de bloqueo: Los clones que se encontraron positivos para hC5 en el cribado ELISA se sometieron a un ensayo de bloqueo ELISA para dilucidar si su unión a diana se vio afectada por la presencia de las proteínas de unión a hC5 OmCI y/o proteína de unión a hMG7. El ELISA de bloqueo se realizó utilizando variantes Z expresadas en fracciones periplásmicas como se describe en la sección para el cribado ELISA anterior, pero configurando cultivos de 5 ml en tubos de fondo redondo de 12 ml y utilizando 2 ml de PBST al 0,05% para la disolución del sedimento. El ensayo de bloqueo ELISA se realizó como el ensayo de cribado ELISA, con una modificación de protocolo introducida en la etapa diana; OmCI o la proteína de unión a hMG7 se mezclaron con la proteína diana antes de la adición a la placa de ensayo. Se mezclaron 5 µg/ml de hC5 biotinilado con 5 veces o 20 veces el exceso molar de OmCI o la proteína de unión a hMG7, respectivamente, después se incubaron durante 1 h a TA para permitir la formación del complejo antes de la adición a la placa. Para cada clon, se obtuvieron una referencia (1), un control negativo (2) y una respuesta/señal de fondo (3), respectivamente, de la siguiente manera: en la etapa diana, solo se añadió hC5 a las variantes Z (como en el cribado ELISA) (1); se añadió la proteína irrelevante PSMA (producida internamente) a la proteína del complemento hC5, en lugar de OmCI o la proteína de unión a hMG7 (2); solo se añadió tampón a las variantes Z (3).

20

Resultados

Selección de presentación de fago de los polipéptidos de unión a la proteína del complemento C5: Se obtuvieron clones individuales después de dos-cuatro ciclos de selecciones de presentación en fago contra hC5 biotinilado.

25

Cribado ELISA de variantes Z: Los clones obtenidos después de cuatro ciclos de selección se produjeron en placas de 96 pocillos y se cribaron para determinar la actividad de unión a la proteína del complemento C5 en ELISA. En total, se cribaron casi 400 clones. Las mediciones de absorbancia mostraron muchos clones positivos para hC5. El resultado de una selección de clones se muestra en la Tabla 1; la variante Z05363 (SEQ ID NO: 510) se etiqueta con ABD, mientras que las otras variantes Z enumeradas se etiquetan con la molécula de unión Taq Z03639 como se describe en la sección de métodos. La molécula específica de PSMA Z03938 utilizada como control negativo dio una señal positiva para PSMA, mientras que no se obtuvo ninguna señal contra hC5.

30

ELISA de bloqueo: Los clones positivos para hC5 se sometieron a un ensayo de bloqueo utilizando las proteínas de unión a hC5 OmCI y la proteína de unión a hMG7. Para cinco clones, la señal de unión a la proteína del complemento C5 se extinguió completamente por la presencia de OmCI, alcanzando el mismo nivel que el fondo (Tabla 1). Uno de estos clones, concretamente, la variante Z05363 (SEQ ID NO: 510), también se sometió a ensayo para determinar su capacidad para unirse a hC5 en presencia de la proteína de unión a hMG7. La proteína de unión a hMG7 no inhibió la unión de Z05363 a hC5.

40

Tabla 1. Respuesta en ELISA a la diana, con o sin molécula de bloqueo para varias variantes Z.

Variante Z	SEQ ID NO:#	hC5 (DO 450 nm)	Bloqueo OmCI
Z05363	SEQ ID NO:510	3,143	completo
Z05477	SEQ ID NO:509	2,872	completo
Z05483	SEQ ID NO:511	0,531	completo
Z05538	SEQ ID NO:512	0,099	completo
Z05692	SEQ ID NO:513	0,944	completo

Secuenciación: La secuenciación se realizó para los clones con valores de absorbancia positivos frente a la proteína del complemento C5 en el cribado ELISA. A cada variante se le asignó un número de identificación único #####, y las variantes individuales se denominan Z#####. Las secuencias de aminoácidos de las variantes Z de 58 residuos de aminoácidos de largo se enumeran en la Figura 1 y en la lista de secuencias como SEQ ID NO: 509-513. Los motivos de unión a la proteína del complemento C5 deducidos de estas variantes Z se enumeran en la Figura 1 y en la lista de secuencias como SEQ ID NO: 13-17. Las secuencias de aminoácidos de los polipéptidos de 49 residuos de aminoácidos de largo que se predice que constituyen el conjunto completo de tres hélices dentro de cada una de estas variantes Z se enumeran en la Figura 1 y en la lista de secuencias como SEQ ID NO: 261-265.

50

Ejemplo 2: Producción y caracterización de variantes Z

Materiales y métodos

Subclonación de variantes Z, expresión y purificación de proteínas:

- 5 Se amplificaron cinco variantes Z de unión a la proteína del complemento C5 (Z05363 (SEQ ID NO:510); Z05477 (SEQ ID NO:509); Z05483 (SEQ ID NO:511); Z05538 (SEQ ID NO:512) y Z05692 (SEQ ID NO:513)) a partir de los vectores de biblioteca pAffi1/pAY00065/pAY02947. Se aplicó una estrategia de subclonación para la construcción de moléculas de Affibody diméricas con etiquetas His₆ N-terminales utilizando técnicas estándar de biología molecular y
10 como se describe en detalle en el documento WO 2009/077175.

Los fragmentos génicos Z se subclonaron en el vector de expresión pAY01448 dando como resultado la secuencia codificada MGSSHHHHHLQ-[Z#####][Z#####]-VD.

- 15 Las variantes Z subclonadas se transformaron en BL21(DE3) de *E. coli* y se expresaron en el sistema multifementador Greta (Belach Biotechnik). En resumen, los cultivos se dejaron crecer a 37°C en 800 ml de medio TSB-YE que contenía 50 µg/ml de kanamicina. A una DO₆₀₀ de ~1, los cultivos se indujeron mediante la adición automática de IPTG a una concentración final de 0,05 mM. Los cultivos se enfriaron a aproximadamente 10°C después de 5 h de inducción, y se recogieron por centrifugación (20 min, 15.900 g). Los sobrenadantes se
20 descartaron y los sedimentos celulares se recogieron y se almacenaron a -20°C hasta su uso posterior. Los niveles de expresión y el grado de solubilidad se estimaron mediante análisis SDS-PAGE en geles NuPAGE™ al 4-12% (Invitrogen) utilizando la tinción con azul de Coomassie.

- Para las variantes Z expresadas principalmente como proteína soluble, los sedimentos celulares se resuspendieron en un tampón de unión (fosfato de sodio 20 mM, NaCl 0,5 M, imidazol 20 mM, pH 7,4) con una adición de 1000 U de Benzonase® (Merck, cat. no. 1.01654.001) y se alteraron por ultrasonidos. Para cada una de las variantes Z, la
25 suspensión sometida a sonicación se aclaró por centrifugación (40 min, 25.000 g, 4°C) y el sobrenadante se cargó en una columna de His GraviTrap™ de 1 ml (GE Healthcare). La columna se lavó con tampón de lavado (fosfato de sodio 20 mM, NaCl 0,5 M, imidazol 60 mM, pH 7,4), antes de eluir las variantes Z con 3 ml de tampón de elución (fosfato de sodio 20 mM, NaCl 0,5 M, imidazol 0,5 M, pH 7,4). Las variantes Z que se expresaron principalmente
30 como proteína insoluble se purificaron igualmente, pero se incluyó urea 8 M en el tampón de unión y lavado. Si fuera necesario, las variantes Z se purificaron adicionalmente mediante cromatografía de fase inversa (RPC) en columnas Resource™ de 1 ml (GE Healthcare) usando agua que incluía TFA al 0,1% (ácido trifluoroacético) como fase móvil y elución con un gradiente apropiado (típicamente 0-50% sobre 20 volúmenes de columna) de acetonitrilo, incluido
35 TFA al 0,1%.

El tampón se cambió a PBS utilizando columnas PD-10 (GE Healthcare).

- Caracterización de la proteína: la concentración de las variantes Z purificadas se determinó mediante mediciones de absorbancia a 280 nm utilizando coeficientes teóricos de extinción. La pureza se estimó mediante análisis de SDS-PAGE en geles NuPAGE™ al 4-12% (Invitrogen) usando tinción con azul de Coomassie. Para verificar la identidad y
40 determinar los pesos moleculares de las variantes Z purificadas, se realizaron análisis por LC/MS en un sistema Agilent 1100 LC/MSD (Agilent Technologies).

- 45 Análisis de CD: Las variantes Z purificadas se diluyeron a 0,5 mg/ml en PBS. Para cada variante Z diluida, se registró un espectro de CD entre 250-195 nm a una temperatura de 20°C. Además, se realizó una medición de temperatura variable (VTM) para determinar la temperatura de fusión (T_m). En la VTM, la absorbancia se midió a 221 nm mientras que la temperatura se elevó de 20 a 90°C, con una pendiente de temperatura de 5°C/min. La capacidad de la variante Z para replegarse se evaluó mediante la recopilación de un espectro de CD adicional a
50 250-195 nm después de enfriamiento a 20°C. Las mediciones de CD se realizaron en un espectropolarímetro Jasco J-810 (Jasco Scandinavia AB) utilizando una celda con una longitud de trayectoria óptica de 1 mm.

- Análisis de unión de Biacore: Se analizaron las interacciones de las cinco variantes Z de unión a hC5 diméricas marcadas con His₆ subclonadas con hC5, cC5, rC5, hMG7 y hlgG (Sigma, cat. n.º G4386) en un instrumento Biacore
55 (GE Healthcare). Las variantes Z se inmovilizaron en diferentes células de flujo en la capa de dextrano carboxilado de varias superficies del chip CM5 (GE Healthcare). La inmovilización se realizó mediante la química de acoplamiento de aminas de acuerdo con el protocolo del fabricante. Se activó y se desactivó una superficie de celda de flujo en cada chip para su uso como blanco durante las inyecciones de analito. Los analitos, diluidos en tampón de ejecución HBS-EP (GE Healthcare) hasta una concentración final de 100 nM, se inyectaron a un caudal de 10

µl/min durante 1 min. Después de 2 min de disociación, las superficies se regeneraron con una inyección de HCl 10 mM. Los resultados se analizaron en el software BiaEvaluation (GE Healthcare). Las curvas de la superficie en blanco se restaron de las curvas de las superficies del ligando.

5 Resultados

Subclonación de variantes Z: Se eligieron cinco clones únicos seleccionados (Z05477 (SEQ ID NO:509), Z05363 (SEQ ID NO:510), Z05483 (SEQ ID NO:511), Z05538 (SEQ ID NO:512) y Z05692 (SEQ ID NO:513)) para la subclonación como dímero en el vector de expresión pAY01448 y posteriormente se verificaron por secuenciación.

Producción de proteínas: Las variantes Z diméricas marcadas con histidina produjeron niveles de expresión aceptables del producto génico soluble. La pureza de los lotes producidos se estimó en más del 90% de acuerdo con lo evaluado por el análisis SDS-PAGE. El análisis LC/MS verificó el peso molecular correcto para todas las moléculas de la variante Z.

Análisis de CD: Las temperaturas de fusión (T_m) de las diferentes variantes Z se calcularon determinando el punto medio de la transición en el gráfico de la señal de CD frente a la temperatura. Los resultados para una serie de variantes Z plegables de manera reversible se resumen en la Tabla 2 a continuación.

Tabla 2. Temperaturas de fusión para una serie de variantes Z.

Variante Z	SEQ ID NO: N.º de variante Z monomérica	T _m (°C)
His ₆ -(Z05477) ₂	SEQ ID NO:509	45
His ₆ -(Z05363) ₂	SEQ ID NO:510	35
His ₆ -(Z05483) ₂	SEQ ID NO:511	44
His ₆ -(Z05538) ₂	SEQ ID NO:512	54
His ₆ -(Z05692) ₂	SEQ ID NO:513	52

Análisis de unión de Biacore: La unión de las cinco variantes Z diméricas subclonadas a diferentes especies de C5 y MG7, un subdominio de hC5, así como la unión de fondo a IgG se sometió a ensayo en un instrumento Biacore inyectando las diferentes proteínas sobre las superficies que contenían las variantes Z. Los niveles de inmovilización de ligando para las diferentes variantes Z en las superficies fueron: Z05363: 2080 RU, Z05477: 2180 RU, Z05483: 2010 RU, Z05538: 2570 RU y Z05692: 3270 RU. Las diferentes variantes de Z se sometieron a ensayo para determinar la unión a diferentes conjuntos de proteínas inyectadas a concentraciones de 100 nM, véase la Tabla 3. El resultado de las variantes Z sometidas a ensayo se muestra en la tabla como un resultado de +/- para cada proteína. Como ejemplo del análisis de unión de Biacore, la Figura 2 muestra los sensogramas obtenidos a partir del Z05477 dimérico inmovilizado analizado contra hC5, cC5, rC5, hMG7 y hIgG.

Tabla 3. Respuesta de Biacore de diferentes variantes Z contra C5 de varias especies y proteínas de fondo seleccionadas relevantes.

Variante Z	SEQ ID NO: N.º de variante Z monomérica	hC5	cC5	rC5	hMG7	hIgG
His ₆ -(Z05477) ₂	SEQ ID NO:509	+	+	+	-	-
His ₆ -(Z05363) ₂	SEQ ID NO:510	+	+	+	-	-
His ₆ -(Z05483) ₂	SEQ ID NO:511	+	+	+	-	-
His ₆ -(Z05538) ₂	SEQ ID NO:512	+	+	+	-	-
His ₆ -(Z05692) ₂	SEQ ID NO:513	+	+	-	-	-

35 Ejemplo 3: Diseño y construcción de una biblioteca madura de variantes Z de unión a la proteína del complemento C5

En este Ejemplo, se construyó una biblioteca madurada. La biblioteca se usó para selecciones de polipéptidos de unión a hC5. Generalmente, se espera que las selecciones de bibliotecas maduras produzcan aglutinantes con afinidad aumentada (Orlova *et al.* Cancer Res 2006, 66(8):4339-48). En este estudio, los conectores bicatenarios aleatorios se generaron por la tecnología Slonomics® que permite la incorporación de conjuntos aleatorios de componentes básicos de trinucleótidos utilizando ligaduras y restricciones del ADN bicatenario construido posteriormente.

45 Materiales y métodos

Diseño de biblioteca: La biblioteca se basó en una selección de secuencias de las variantes Z de unión a hC5 descritas en los Ejemplos 1 y 2. En la nueva biblioteca, 13 posiciones variables en el andamiaje de la molécula Z estaban sesgadas hacia ciertos residuos de aminoácidos, de acuerdo con una estrategia basada en las secuencias de variante Z definidas en la SEQ ID NO:509-513 (Z05477, Z05363, Z05483, Z05538, Z05692). Una biblioteca SlonoMax® de ADN bicatenario, que contenía la hélice 1 y 2 parcialmente asignada al azar de 147 pb de la secuencia de aminoácidos 5'-AA ATA AAT CTC GAG GTA GAT GCC AAA TAC GCC AAA GAA/GAG NNN NNN NNN GCA/GCC NNN NNN GAG/GAA ATC/ATT NNN NNN TTA/CTG CCT AAC TTA ACC/ACT NNN NNN CAA/CAG TGG NNN GCC/GCG TTC ATC/ATT NNN AAA/AAG TTA/CTG NNN GAT/GAC GAC CCA AGC CAG AGC TCA TTA TTT A-3' (los codones aleatorios se ilustran como NNN) flanqueados por los sitios de restricción *Xho*I y *Sac*I, se pidió a Sloning BioTechnology GmbH (Puchheim, Alemania). Las distribuciones teóricas de los residuos de aminoácidos en la nueva biblioteca que finalmente incluyen 12 posiciones de Z variables se dan en la Tabla 4.

Tabla 4: Diseño de biblioteca.

Posición de aminoácidos en la molécula de variante Z	Asignación al azar (abreviaturas de aminoácidos)	N.º de aminoácidos	Proporción
9	H,Q,S,T,V	5	1/5
10	I,L,V,W	4	1/4
11	A,D,E,H,K,L,N,R,S,T,Y	12	1/12
13	N,Q,W,Y	4	1/4
14	A,D,E,H,I,K,L,N,Q,R,S,T,V,W,Y	15	1/14
17	D,E	2	1/2
18	A,D,E,G,H,I,K,L,Q,R,S,T,V,Y	14	1/14
24	I,L,V	3	1/3
25	A,D,E,H,K,N,Q,R,S,T,Y	11	1/11
28	I,L,V	3	1/3
32	A,D,E,F,G,H,K,L,N,Q,R,S,T,V	14	1/14
35	A,D,E,H,K,N,Q,R,S,T,W,Y	12	1/12

Construcción de biblioteca: La biblioteca se amplificó usando *AmpliTag* Gold polimerasa (Applied Biosystems, cat. n.º 4311816) durante 12 ciclos de PCR y los productos combinados se purificaron con un kit de purificación de PCR QIAquick (QIAGEN, cat. n.º 28106) de acuerdo con las recomendaciones del proveedor. El conjunto purificado de fragmentos de biblioteca aleatorizados se digirió con las enzimas de restricción *Xho*I y *Sac*I (New England Biolabs, cat. n.º R01460L, y cat. n.º R0156L) y se purificó una vez más con el kit de purificación por PCR. Posteriormente, el producto se purificó utilizando electroforesis en gel preparativa en un gel de agarosa al 1%.

El vector fagémido pAY02592 (esencialmente como pAffi1 descrito en Grönwall *et al.* anteriormente) se restringió con las mismas enzimas, se purificó utilizando extracción con fenol/cloroformo y precipitación con etanol. Los fragmentos restringidos y el vector restringido se ligaron en una relación molar de 5:1 con ADN ligasa T4 (New England Biolabs, cat. n.º M0202S), durante 2 horas a TA, seguido de una incubación durante una noche a 4°C. El ADN ligado se recuperó mediante extracción con fenol/cloroformo y precipitación con etanol, seguido de disolución en Tris-HCl 10 mM, pH 8,5.

Las reacciones de ligadura (aproximadamente 250 ng de ADN/transformación) se sometieron a electroporación en células RR1ΔM15 de *E. coli* electrocompetentes (100 µl). Inmediatamente después de la electroporación, se añadió aproximadamente 1 ml de medio SOC (medio TSB-YE, glucosa al 1%, MgCl₂ 50 µM, MgSO₄ 50 µM, NaCl 50 µM y KCl 12,5 µM). Las células transformadas se incubaron a 37°C durante 50 min. Se tomaron muestras para la valoración y para la determinación del número de transformantes. Posteriormente, las células se agruparon y se cultivaron durante una noche a 37°C en 7 l de medio TSB-YE, complementado con glucosa al 2% y 100 µg/ml de ampicilina. Las células se sedimentaron durante 15 minutos a 4.000 g, se resuspendieron en una solución de PBS/glicerol (aproximadamente el 40% de glicerol). Las células se dividieron en alícuotas y se almacenaron a -80°C. Los clones de la biblioteca de variantes Z se secuenciaron para verificar el contenido y evaluar el resultado de la biblioteca construida en relación con el diseño de la biblioteca. La secuenciación se realizó como se describe en el Ejemplo 1 y se verificó la distribución de aminoácidos.

Preparación de la solución madre de fago: Las células de la solución madre de glicerol que contenía la biblioteca de fagémidos C5 se inocularon en 20 l de un medio libre de prolina definido (descrito en el Ejemplo 1) complementado con 100 µg/ml de ampicilina, y se dejaron crecer a 37°C en un fermentador (Belach Biotechnik, BR20). Todas las etapas se realizaron como se describe en el Ejemplo 1 para la biblioteca Zlib006Naive.II. Después

del cultivo, las células se sedimentaron por centrifugación a 15.900 g y las partículas de fago que quedaron en el medio se precipitaron posteriormente dos veces en PEG/NaCl, se filtraron y se disolvieron en PBS y glicerol como se describe en el Ejemplo 1. Las soluciones madre de fago se almacenaron a -80°C hasta su uso en la selección.

5 Resultados

Construcción de biblioteca: La nueva biblioteca se diseñó basándose en un conjunto de variantes Z de unión a C5 bloqueadas por OmCI con propiedades de unión verificadas (Ejemplo 1 y 2). El tamaño teórico de la biblioteca diseñada fue de $6,7 \times 10^9$ variantes Z. El tamaño real de la biblioteca, determinado por la valoración después de la transformación en las células RR1ΔM15 de *E. coli*, fue de $1,4 \times 10^9$ transformantes.

La calidad de la biblioteca se sometió a ensayo mediante la secuenciación de 64 transformantes y comparando sus secuencias reales con el diseño teórico. Se mostró que el contenido de la biblioteca real en comparación con la biblioteca diseñada era satisfactorio. La posición bloqueada en la secuencia de aminoácidos diseñada (W en la posición 27) se reflejó en la secuencia real en que solo el aminoácido esperado se encontraba en esa posición. Por lo tanto, se construyó con éxito una biblioteca madura de polipéptidos de unión a hC5.

Ejemplo 4: Selección, cribado y caracterización de variantes Z a partir de una biblioteca madura

20 Materiales y métodos

Selección de presentación de fago de los polipéptidos de unión a la proteína del complemento C5: La proteína diana hC5 se biotiniló como se describe en el Ejemplo 1. Las selecciones de presentación de fagos se realizaron contra hC5 esencialmente como se describe en el Ejemplo 1 utilizando la nueva biblioteca de moléculas de variante Z descritas en el Ejemplo 3. Se usó XL1-Blue de *E. coli* para la amplificación de fagos. La selección se realizó inicialmente en dos pistas paralelas. En una pista, el tiempo de selección fue de 2 h, mientras que en la otra pista, se utilizaron tiempos de selección más cortos: 20 min en el primer ciclo y 10 min para los ciclos 2-4 posteriores. Estas dos pistas (1 y 2) se dividieron en el segundo ciclo, dando como resultado un total de seis pistas (1a-c y 2a-c, que diferían en la concentración objetivo y las condiciones de lavado). La selección se realizó en un total de cuatro ciclos. En el ciclo 1 de las selecciones, se utilizó la proteína del complemento C5 25 nM y se realizaron cinco lavados con PBST al 0,1%. En los tres ciclos posteriores se aplicó una mayor rigurosidad, utilizando una concentración objetivo reducida y un mayor número de lavados. En los ciclos 2, 3 y 4; se utilizaron 10, 5 o 2,5 nM de la proteína del complemento C5, 4, 1 o 0,25 nM de la proteína del complemento C5 y 1,6, 0,2 o 0,05 nM de la proteína del complemento C5. En los ciclos 2, 3 y 4; se realizaron 10, 15 y 20 lavados utilizando PBST al 0,1%. Además, el segundo último lavado se prolongó a 3 h con un exceso de 50x de hC5 no biotinilado en la solución de lavado para dos de las pistas (1c y 2c).

Secuenciación de posibles aglutinantes: Los clones individuales de las diferentes pistas de selección se seleccionaron para la secuenciación. Todos los clones realizados en el cribado ELISA se secuenciaron. La amplificación de fragmentos génicos y el análisis de secuencia de fragmentos génicos se realizaron como se describe en el Ejemplo 1.

Cribado ELISA de variantes Z: Se recogieron aleatoriamente colonias individuales que contenían variantes Z de los clones seleccionados de la biblioteca madurada de la proteína del complemento C5 y se dejaron crecer en cultivos de 1 ml como se describe en el Ejemplo 1. Se liberaron proteínas periplásmicas mediante 8 ciclos repetidos de congelación-descongelación. Los cribados ELISA se realizaron esencialmente como se describe en el Ejemplo 1 con las siguientes excepciones. Las placas ELISA de 96 pocillos de área media se recubrieron con 2 µg/ml de un anticuerpo de cabra específico de ABD (producido internamente) diluido en tampón de recubrimiento. Se utilizó hC5 biotinilado a una concentración de 0,15 µg/ml y se realizó una incubación durante 1,5-2 h. La HRP conjugada con estreptavidina se obtuvo en Thermo Scientific (cat. n.º N100). La variante Z Z05363 (SEQ ID NO: 510) que se originó en las selecciones primarias (Ejemplo 1) se usó como control positivo, así como un control negativo que omite hC5.

Las variantes Z maduras seleccionadas se sometieron a una segunda criba contra hC5 a una concentración inferior y se compararon con rC5. El ensayo se realizó esencialmente como se describe anteriormente. Se utilizaron hC5 y rC5 a una concentración de 0,05 µg/ml y 4 µg/ml, respectivamente. La variante Z Z05363 (SEQ ID NO: 510) también se utilizó como control positivo en este experimento. Como control negativo, se sometió a ensayo una unión de la variante Z a PDGF-Rβ (Z01977; descrita en el documento WO 2009/077175) contra hC5 o rC5 biotinilados.

En el análisis de secuencia profunda de variantes Z seleccionadas y la correlación de aminoácidos en las 13

posiciones aleatorias con temperaturas de fusión medidas y valores de CI_{50} para C5 humano y C5 de ratón en el ensayo de hemólisis (descrito en el Ejemplo 6), se sugirió una variante Z favorable no identificada entre los 558 clones secuenciados. Basándose en la variante Z Z05998 (SEQ ID NO: 499), un solo aminoácido, Ile en la posición 10, se substituyó con Leu utilizando tecnología convencional para la mutagénesis de sitio dirigido. La nueva variante se denomina Z08044 (SEQ ID NO: 498). El motivo de unión a la proteína del complemento C5 deducido de esta variante Z se enumera en la Figura 1 y en la lista de secuencias como SEQ ID NO: 2. Las secuencias de aminoácidos del polipéptido de 49 residuos de aminoácidos de largo que se predice que constituyen el conjunto completo de tres hélices dentro de esta variante Z se enumeran en la Figura 1 y en la lista de secuencias como SEQ ID NO: 250.

10

Resultados

Selección de presentación de fago de los polipéptidos de unión a la proteína del complemento C5: La selección se realizó en un total de seis pistas paralelas que contenían cuatro ciclos cada una. Las diferentes pistas de selección difirieron en la concentración objetivo y las condiciones de lavado de la siguiente manera: 1a) 2 h de tiempo de selección, alta concentración, lavado estándar, 1b) 2 h de tiempo de selección, baja concentración, lavado estándar, 1c) 2 h de tiempo de selección, concentración media, lavado largo, 2a) 10 min de tiempo de selección, alta concentración, lavado estándar, 2b) 10 min de tiempo de selección, baja concentración, lavado estándar, y 2c) 10 min de tiempo de selección, concentración media, lavado largo. Para cada ciclo de selección, la concentración objetivo se redujo y las condiciones de lavado fueron más rigurosas. Todas las pistas dieron en cada ronda cantidades suficientes de partículas de fago en el eluato. La mayoría de las partículas de fago se encontraron en las pistas 1a y 2a, que representaban la concentración objetivo más alta y las condiciones de lavado más suaves. Secuenciación: Se secuenciaron clones seleccionados al azar (558). A cada variante Z se le asignó un número de identificación, Z#####, como se describe en el Ejemplo 1. En total, se identificaron 242 nuevas moléculas de variante Z únicas. Las secuencias de aminoácidos de las variantes Z de 58 residuos de aminoácidos de largo se enumeran en la Figura 1 y en la lista de secuencias como la SEQ ID NO: 497, SEQ ID NO: 499-508 y SEQ ID NO: 514-744. Los motivos de unión a la proteína del complemento C5 deducidos de estas variantes Z se enumeran en la Figura 1 y en la lista de secuencias como SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 3-12 y SEQ ID NO: 18-248. Las secuencias de aminoácidos de los polipéptidos de 49 residuos de aminoácidos de largo que se predice que constituyen el conjunto completo de tres hélices dentro de cada una de estas variantes Z se enumeran en la Figura 1 y en la lista de secuencias como SEQ ID NO: 249, SEQ ID NO: 251-260 y SEQ ID NO: 266-496. Entre los clones secuenciados, 63 secuencias se produjeron dos o más veces.

Cribado ELISA de variantes Z: Los clones obtenidos después de cuatro ciclos de selección se produjeron en placas de 96 pocillos y se cribaron para determinar la actividad de unión a hC5 usando ELISA. Todos los clones seleccionados al azar se analizaron. Se encontró que 229 de las 242 variantes Z únicas dieron una respuesta más alta (0,3-3,1 UA) contra hC5 a una concentración de 0,15 µg/ml en comparación con el clon de control positivo Z05363 (SEQ ID NO: 510; una señal de absorbancia promedio de 0,3 AU), obtenida de las selecciones primarias (Ejemplo 1). Los clones de todas las pistas de selección mostraron señales positivas. Los controles negativos tenían una absorbancia de aproximadamente 0,1 UA.

Se seleccionaron las variantes Z en función de su rendimiento en el cribado ELISA frente a hC5 y la frecuencia de aparición. Se ensayaron 43 variantes Z únicas contra una concentración inferior de hC5 (0,05 µg/ml), así como rC5 (4 µg/ml). Se obtuvo un resultado positivo contra rC5 para 40 de las variantes Z sometidas a ensayo, definidas como 2 veces la señal para el control negativo (0,4 AU). Los resultados para todas las variantes Z sometidas a ensayo contra la concentración más baja de hC5, así como contra rC5 se muestran en la Figura 3.

Ejemplo 5: Subclonación, producción y caracterización de un subconjunto de variantes Z de unión a la proteína del complemento C5

50

Materiales y métodos

Subclonación de moléculas de variante Z en vectores de expresión: En función del análisis de secuencia y el rendimiento en el ELISA contra la proteína del complemento C5 humano y de rata, se seleccionaron 45 clones para la subclonación en el vector de expresión pAY01448. Los fragmentos de la variante Z monomérica se amplificaron a partir del vector fagémido pAY02592 y la subclonación en pAY01448 se realizó como se describe en el Ejemplo 2, dando como resultado un vector que codifica la secuencia proteica MGSSHHHHHLQ-[Z#####]-VD.

Expresión y purificación de proteínas: Las 45 variantes Z en el formato His₆-(Z#####) se expresaron en un sistema

multifermentador automatizado como se describe en el Ejemplo 2 o de manera similar en una configuración a pequeña escala de 100 ml de cultivos en matraces de agitación inducidos manualmente con IPTG a una concentración final de 0,4 mM. La purificación se realizó utilizando 1 ml de columnas HisGraviTrap™ esencialmente como se describe en el Ejemplo 2 o en una escala más pequeña utilizando 0,1 ml de His SpinTrap (GE Healthcare, cat. n.º 28-4013-53). El tampón se cambió a PBS utilizando columnas PD-10 o PD SpinTrap G-25 (GE Healthcare, cat. n.º 28-9180-04) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. La concentración de variantes Z purificadas se determinó mediante mediciones de absorbancia a 280 nm y la pureza y la identidad se evaluaron mediante SDS-PAGE y LC/MS como se describe en el Ejemplo 2. Las muestras se dividieron en alícuotas y se almacenaron a -80°C hasta su uso posterior.

Análisis de CD: El análisis de CD para la determinación de las temperaturas de fusión y la reversibilidad del plegado se realizó como se describe en el Ejemplo 2.

Resultados

Expresión y purificación de proteínas: Podían expresarse las 45 variantes Z subclonadas y la solubilidad *in vitro* para todas las variantes purificadas era buena. LC/MS estimó que la pureza superaba el 90% para todas las variantes. Los pesos moleculares correctos se verificaron por LC-MS.

Análisis de CD: Las mediciones del espectro de CD realizadas a 20°C confirmaron la estructura α -helicoidal de las variantes Z a esta temperatura. Una superposición de los espectros obtenidos después de las mediciones de temperatura variable (calentamiento a 90°C seguido de enfriamiento a 20°C) en los espectros obtenidos antes de la medición de temperatura variable mostró que todas las variantes Z se repliegan completamente, o casi completamente, a sus estructuras α -helicoidales después del calentamiento a 90°C (resultados no mostrados). Las temperaturas de fusión para un conjunto de variantes Z se determinaron a partir de las mediciones de temperatura variable y se muestran en la Tabla 5.

Tabla 5. Temperaturas de fusión de variantes Z maduras con una etiqueta de histidina fusionada directamente al extremo amino de la SEQ ID NO: 497 y la SEQ ID NO: 499-508.

Variante Z	SEQ ID NO: N.º de variante Z	Tm (°C)
His ₆ -Z06175	SEQ ID NO:497	44
His ₆ -Z05998	SEQ ID NO:499	45
His ₆ -Z06009	SEQ ID NO:500	45
His ₆ -Z06079	SEQ ID NO:501	46
His ₆ -Z06126	SEQ ID NO:502	44
His ₆ -Z06140	SEQ ID NO:503	42
His ₆ -Z06189	SEQ ID NO:504	47
His ₆ -Z06214	SEQ ID NO:505	44
His ₆ -Z06215	SEQ ID NO:506	41
His ₆ -Z06226	SEQ ID NO:507	44
His ₆ -Z06018	SEQ ID NO:508	46

Ejemplo 6: Caracterización *in vitro* de variantes Z de unión a C5

Materiales y métodos

Cloración y producción de proteínas: ADN que codifica un subconjunto de variantes Z de unión a C5 (SEQ ID NO: 745-757) donde el codón de *E. coli* se optimizó y se sintetizó por GeneArt, GmbH. Los genes sintéticos que representan las variantes Z de unión a C5 se subclonaron y se expresaron en *E. coli*. Los vectores de expresión que codifican construcciones de monómeros o dímeros de variantes Z opcionalmente unidos a un dominio de unión a albúmina (ABD094, SEQ ID NO: 759) se ilustran esquemáticamente en la Figura 4.

Las variantes Z expresadas intracelularmente se purificaron usando métodos de cromatografía convencionales. La homogeneización y la clarificación se realizaron por sonicación seguida de centrifugación y filtración. La cromatografía de intercambio aniónico se utilizó como etapa de captura. Se obtuvo una purificación adicional mediante cromatografía de interacción hidrofoba. Las purificaciones se realizaron en condiciones ácidas (pH 5,5). El pulido y el intercambio de tampón se realizaron por cromatografía de exclusión por tamaño. Antes de la concentración hasta el contenido final de proteína, el nivel de endotoxina se redujo mediante cromatografía de

afinidad con polimixina B. Las proteínas producidas se analizaron por MALDI-TOF MS y en SDS-PAGE.

Además, la proteína OmCI expresada de forma recombinante (SEQ ID NO: 761) se usó como una molécula de referencia en los estudios *in vitro*.

5

Inhibición de la hemólisis: Para los estudios de la función de la ruta del complemento clásica y la inhibición de la misma por los polipéptidos de unión a C5, se prepararon eritrocitos de oveja a partir de sangre entera de oveja en solución de Alsever (Swedish National Veterinary Institute) y, posteriormente, se trataron con un antisuero de eritrocitos anti-ovino de conejo (Sigma) para convertirse en eritrocitos de oveja sensibilizados con anticuerpos (EA).

10 Todo el proceso se realizó en condiciones asépticas. Todos los demás reactivos fueron de fuentes comerciales.

El ensayo *in vitro* se realizó en una placa de microtitulación en forma de U de 96 pocillos mediante adiciones consecutivas de una proteína de ensayo, un suero de complemento y una suspensión de EA. Las concentraciones finales de todos los reactivos, en un volumen de reacción total de 50 μ l por pocillo y a pH 7,3-7,4, fueron: CaCl_2 0,15 mM; MgCl_2 0,5 mM; NaN_3 3 mM; NaCl 138 mM; gelatina al 0,1%; barbitol sódico 1,8 mM; ácido barbitúrico 3,1 mM; 5 millones de EA; suero de la proteína del complemento C5 a una dilución adecuada, y la variante Z de unión a C5 a las concentraciones deseadas. Se utilizaron diferentes especies de sueros de complemento en el ensayo para definir potencias de especies cruzadas de las variantes Z. Para el suero de ratón, un suero humano empobrecido en C5 (C5D de Quidel cat. n.º A501) se tuvo que complementar en una cantidad igual.

20

Las variantes Z se preincubaron con el suero del complemento descrito anteriormente durante 20 minutos en hielo antes de comenzar la reacción mediante la adición de una suspensión de EA. La reacción hemolítica se dejó avanzar a 37°C durante la agitación durante 45 minutos y luego se terminó opcionalmente mediante la adición de 100 μ l de una solución salina enfriada con hielo que contenía Tween 20 al 0,02%. Las células se centrifugaron hasta el fondo y la porción superior, correspondiente a 100 μ l de sobrenadante, se transfirió a una microplaca transparente con pocillos de área media y fondo plano. Los resultados de la reacción se analizaron como densidad óptica utilizando un lector de placas de microtitulación a una longitud de onda de 415 nm.

25

En todas las ocasiones de ensayo, se incluyeron controles, vehículo y OmCI (SEQ ID NO: 761) en cada placa para definir los valores de las reacciones no inhibidas y completamente inhibidas, respectivamente. Estos valores se utilizaron para calcular el % de inhibición de la hemólisis del complemento en cualquier concentración de muestra dada. Las potencias inhibitorias (valores de CI_{50}) de las variantes Z sometidas a ensayo se definieron aplicando el mismo ensayo en presencia de una concentración controlada de C5 humano añadido al suero empobrecido en C5. Para los inhibidores altamente potentes (bajo nanomolar a sub-nanomolar), una concentración final de C5 de la mezcla de reacción se controló a 0,1 nM, que se estableció opcionalmente utilizando sueros empobrecidos o deficientes en C5.

30

Cinética *in vitro* y afinidad de variantes Z de unión a C5 con respecto a hC5 inmovilizado: La afinidad de unión de varias variantes Z de unión a C5 (SEQ ID NO: 748-757) con respecto a hC5 se analizaron utilizando un instrumento Biacore T200 (GE Healthcare). El C5 humano (A403, Quidel Corporation) se acopló a un chip sensor CM5 (900 RU) usando química de acoplamiento de amina de acuerdo con el protocolo del fabricante. El acoplamiento se realizó inyectando hC5 a una concentración de 7,5 μ g/ml en tampón de acetato de sodio 10 mM pH 5 (GE Healthcare). La célula de referencia se trató con los mismos reactivos, pero sin inyectar C5 humano.

40

Todos los experimentos se realizaron en HEPES 10 mM pH 7,4, NaCl 150 mM, EDTA 3 mM, tensioactivo P20 al 0,005% (tampón HBS-EP, GE Healthcare). Para los análisis cinéticos, el caudal fue de 30 μ l/min y los datos se recopilaron a 25°C. Los datos de la celda de referencia se restaron para compensar los cambios en el índice de refracción en masa. En la mayoría de los casos, también se incluyó una inyección de HBS-EP como control, de modo que los sensogramas quedaron en blanco por duplicado. Las superficies se regeneraron en tampón HBS-EP.

50

La unión de variantes Z a hC5 inmovilizado se estudió con el método de cinética de ciclo único, en el que se inyectan cinco concentraciones de muestra una tras otra en el mismo ciclo sin regeneración entre inyecciones. Las constantes cinéticas se calcularon a partir de los sensogramas utilizando el modelo de analito Langmuir 1:1 o bivalente del software Biacore T200 Evaluation versión 1.0.

55

Cinética *in vitro* y afinidad de las moléculas Z-ABD de unión a C5 con hC5 inmovilizado: La unión de las moléculas Z-ABD (SEQ ID NO: 748-757 fusionadas a ABD094 (SEQ ID NO: 759) por un conector GS), a hC5 inmovilizado se evaluó utilizando un instrumento Biacore T200 (GE Healthcare).

Las construcciones Z-ABD donde Z06175a (SEQ ID NO: 753) como un monómero o dímero se han fusionado a ABD094 (SEQ ID NO: 759) ya sea en el extremo N o en el extremo C a través de diferentes conectores como se especifica en la Figura 4 (construcciones 2, 7, 5 y 4) también se preincubaron con albúmina humana recombinante (Cell Prime rAlbumin AF-G, 9301, Novozymes), se diluyeron y luego se inyectaron sobre C5 humano inmovilizado de acuerdo con el método de cinética de un solo ciclo como se describe anteriormente. Como comparación, las mismas construcciones se inyectaron en ausencia de HSA. Dos construcciones, Z06175a-GS (Figura 4, construcción 1) y Z06175a-GSGGGSGGGGS-ABD094 (Figura 4, construcción 3) se sometieron a ensayo únicamente en ausencia de HSA.

10 Unión de estado estable de variantes Z de unión a C5 a placas ECL revestidas con C5: La afinidad de una serie de construcciones de unión a C5 que comprenden variantes Z (SEQ ID NO: 745, SEQ ID NO: 748-757 fusionadas opcionalmente a ABD094 (SEQ ID NO: 759) en construcciones como se especifica en la Figura 4) con respecto a C5 humano se midió por desplazamiento de una variante Z-ABD de unión a C5 marcada con rutenio (SEQ ID NO: 748 fusionada a SEQ ID NO: 759 por un conector GS).

15 La variante Z-ABD (SEQ ID NO: 748 fusionada a SEQ ID NO: 759 por un conector GS) a usar como trazador se marcó a una relación molar de 1:12 a 1:20 (proteína: SULFO-TAG NHS-Ester, Meso Scale Discovery, cat. n.º R91AN-1). La reacción de marcaje se realizó en hielo durante dos horas. El SULFO-TAG sin unir se eliminó utilizando una columna de desalinización de centrifugación Zeba™ (Thermo Scientific, cat. n.º 89889) y la concentración final de proteína se midió utilizando un reactivo de Bradford (Bradford, M.M., Anal. Biochem. 72: 248-254, 1976). La afinidad (constante de disociación, K_D) de la variante Z-ABD marcada con SULFO-TAG se determinó mediante análisis de unión de saturación de concentraciones crecientes de la variante Z-ABD marcada con respecto a pocillos de electroquimioluminiscencia recubiertos con C5 (ECL, Meso Scale Discovery). La variante Z-ABD marcada se analizó adicionalmente mediante LC/MS para determinar la distribución de las moléculas SULFO-TAG en la variante Z-ABD.

El desplazamiento se realizó mediante el recubrimiento de placas ECL, multimatriz de 96 pocillos de alta unión, no recubiertas (Meso Scale Discovery, cat. n.º L15XB) con 50 fmol/pocillo de hC5 durante una noche a 4°C. Posteriormente, los sitios no específicos se bloquearon con PBS con el 1% de caseína durante dos horas a TA. Diferentes variantes Z fusionadas opcionalmente con ABD094 (SEQ ID NO: 759) (véase la Figura 4) se incubaron a diferentes concentraciones junto con aproximadamente 100 pM de la variante Z-ABD de unión a C5 marcada con SULFO-TAG en PBS con el 1% de caseína. La incubación duró tres horas a TA mientras se agitaba la placa a 300 rpm. Finalmente, la incubación se terminó por lavado 3 veces con 150 µl de PBS-Tween20 enfriado con hielo. Inmediatamente después del lavado final, se añadieron 150 µl de tampón de lectura 2x (tampón de lectura T 4x, Meso Scale Discovery cat. n.º R92TC-3 diluido 1:1 en H₂O ultrapuro) a cada pocillo y la señal se detectó utilizando un lector de placas (SECTOR Imager 2400, Meso Scale Discovery). La proteína de unión a C5 de origen natural OmCI (Nunn *et al.* anteriormente, SEQ ID NO: 761) se incluyó en el ensayo de desplazamiento como control positivo. La afinidad de unión de las construcciones de unión a C5 competentes y controles por C5 se determinó mediante un análisis de regresión no lineal utilizando Excel plugin XLfit5 y GraphPad Prism 4.

40 Selectividad de unión de Z-ABD a C5 sobre C3, C4 e IgG: La unión de una variante Z-ABD (SEQ ID NO: 748 fusionada a SEQ ID NO: 759 por un conector GS) a las proteínas del complemento estrechamente relacionadas C3 y C4 del ser humano, así como la unión a la IgG humana (ya que el origen del dominio Z, la proteína A estafilocócica, es una proteína de unión a la IgG) se abordó mediante resonancia de plasmón superficial (SPR) utilizando un instrumento Biacore 2000 (GE Healthcare). La construcción Z-ABD se inmovilizó en un chip CM5 (GE-Healthcare) utilizando un acoplamiento de amina (70 RU). 40 nM y 400 nM de cada C3 humano (A401, Quidel), C4 (A402, Quidel) e IgG (12511, Sigma) diluida en tampón HBS-P (GE Healthcare) se inyectaron sobre la superficie. Cada inyección fue seguida de un ciclo de regeneración con NaOH 20 mM inyectado durante 30 s. El C5 humano a las mismas concentraciones se ejecutó en paralelo como control positivo.

50 Resultados

Clonación y producción de proteínas: Las variantes de proteínas producidas como se describe esquemáticamente en la Figura 4, donde "Z" se puede representar mediante la SEQ ID NO: 745 y la SEQ ID NO: 748-757, se analizaron por MALDI-TOF MS y en SDS-PAGE. (Figura 5)

Inhibición de hemólisis: Se ensayaron un subconjunto de variantes Z de unión a C5 para determinar la actividad de unión a C5 *in vitro* y la inhibición de la hemólisis en eritrocitos de oveja. Se calculó la concentración de la variante Z que dio como resultado un 50% de inhibición de la hemólisis (CI_{50}) o un 50% de inhibición de la unión de trazador al

C5 humano. Las curvas representativas de concentración-respuesta para las variantes Z mostradas como SEQ ID NO: 745 y SEQ ID NO: 748-757 que inhiben la hemólisis como se describe en la sección de métodos se muestran en las Figuras 6A y 6B. El resultado para diferentes variantes Z fusionadas a ABD094 (SEQ ID NO: 759) a través de un conector GS corto se muestra en la Figura 6A.

La variante Z parental Z05477a (SEQ ID NO: 745) fusionada a ABD094 (SEQ ID NO: 759) separada por un conector GS corto presentó un valor de CI_{50} de aproximadamente 100 nM, mientras que las variantes Z-ABD de unión a C5 de segunda generación sometidas a ensayo típicamente inhibían la hemólisis con valores de CI_{50} de aproximadamente o por debajo de 1 nM. Esto sugiere un aumento de más de 100 veces en la potencia de las variantes Z de unión a C5 identificadas en la selección de maduración y el cribado posterior.

En la Figura 6B, la unión a C5 se muestra para diversas combinaciones de una variante Z representativa (Z06175a; SEQ ID NO: 753) en solitario, como un dímero y en fusión con ABD094 (SEQ ID NO: 759) en el extremo N o el extremo C a través de diferentes conectores como se especifica en la figura. Las combinaciones de unión a C5 presentaron valores de CI_{50} que variaban de 86 pM a 12 nM con suero humano según se midió usando el ensayo descrito anteriormente. El valor correspondiente para la proteína de garrapata OmCI fue típicamente de 300 a 500 pM.

Cinética *in vitro*: Los estudios cinéticos de las características de unión para una serie de variantes Z (SEQ ID NO: 748-757) fusionadas opcionalmente con ABD094 (SEQ ID NO: 759), a hC5 inmovilizado, así como a C5 en presencia de albúmina humana, se realizaron utilizando el instrumento Biacore T200.

Los datos para diez variantes Z diferentes fusionadas a ABD094 a través de un conector GS se presentan en la Tabla 6.

Tabla 6. Características de unión a C5 humano para diferentes fusiones Z-ABD

Construcción	SEQ ID NO: N.º de variante Z	k_a (1/Ms)	k_d (1/s)	K_D (M)
Z-GS-ABD094	SEQ ID NO:748	$6,93 \times 10^5$	$9,04 \times 10^{-4}$	$1,31 \times 10^{-9}$
	SEQ ID NO:749	$6,75 \times 10^5$	$1,23 \times 10^{-3}$	$1,83 \times 10^{-9}$
	SEQ ID NO:750	$7,65 \times 10^5$	$1,34 \times 10^{-3}$	$1,75 \times 10^{-9}$
	SEQ ID NO:751	$6,90 \times 10^5$	$1,29 \times 10^{-3}$	$1,87 \times 10^{-9}$
	SEQ ID NO:752	$7,02 \times 10^5$	$1,81 \times 10^{-3}$	$2,58 \times 10^{-9}$
	SEQ ID NO:753	$7,90 \times 10^5$	$1,01 \times 10^{-3}$	$1,18 \times 10^{-9}$
	SEQ ID NO:754	$5,00 \times 10^5$	$1,14 \times 10^{-3}$	$2,28 \times 10^{-9}$
	SEQ ID NO:755	$6,84 \times 10^5$	$2,08 \times 10^{-3}$	$3,05 \times 10^{-9}$
	SEQ ID NO:756	$3,17 \times 10^5$	$6,37 \times 10^{-3}$	$2,01 \times 10^{-9}$
	SEQ ID NO:757	$4,63 \times 10^5$	$1,08 \times 10^{-3}$	$2,34 \times 10^{-9}$

La unión de la misma variante Z (SEQ ID NO: 753) pero en diferentes construcciones; es decir, con/sin ABD y diferentes conectores, también se analizaron utilizando Biacore T200. Además, el efecto de la albúmina en algunas fusiones Z-ABD también se evaluó realizando el mismo análisis en ausencia y en presencia de albúmina humana. Estos datos se presentan a continuación en la Tabla 7.

Tabla 7. Características de unión a C5 humano para una variante de fusión Z-ABD Z06175a (SEQ ID NO: 753, abreviada Z) comprendida en diferentes construcciones.

Construcción	Albúmina humana	k_a (1/Ms)	k_d (1/s)	K_D (M)
Z-GS-ABD094	-	$7,37 \times 10^5$	$1,06 \times 10^{-3}$	$1,43 \times 10^{-9}$
Z-GS-ABD094	+	$6,74 \times 10^5$	$9,62 \times 10^{-4}$	$1,43 \times 10^{-9}$
Z-Z-GS-ABD094	-	$5,93 \times 10^5$	$3,74 \times 10^{-4}$	$6,30 \times 10^{-10}$
Z-Z-GS-ABD094	+	$6,02 \times 10^5$	$4,67 \times 10^{-4}$	$7,76 \times 10^{-10}$
Z-GS-ABD094-GSGGGSGGGGS-Z	-	$8,69 \times 10^5$	$5,75 \times 10^{-4}$	$6,62 \times 10^{-10}$
Z-GS-ABD094-GSGGGSGGGGS-Z	+	$6,55 \times 10^5$	$3,83 \times 10^{-4}$	$5,86 \times 10^{-10}$
Z-Z-GSGGGSGGGGS-ABD094	-	$4,59 \times 10^5$	$6,32 \times 10^{-4}$	$1,38 \times 10^{-9}$
Z-Z-GSGGGSGGGGS-ABD094	+	$8,32 \times 10^5$	$9,39 \times 10^{-4}$	$1,13 \times 10^{-9}$
Z-GS	-	$2,42 \times 10^6$	$1,40 \times 10^{-3}$	$5,79 \times 10^{-10}$
Z-GSGGGSGGGGS-ABD094	-	$3,64 \times 10^5$	$1,37 \times 10^{-3}$	$3,75 \times 10^{-9}$

Se pudieron observar efectos sorprendentemente pequeños cuando se comparan las afinidades de las construcciones para hC5 (SEQ ID NO: 760) en presencia y ausencia de albúmina. Esto sugiere que la unión simultánea de albúmina al resto ABD de las construcciones no interfiere con la interacción de C5.

- 5 Unión de estado estable de variantes Z de unión a C5 a placas ECL revestidas con C5: Unión en estado estable de construcciones de unión a C5 compuestas por diferentes variantes Z (SEQ ID NO: 745 y 748-757), opcionalmente fusionadas a ABD094 (SEQ ID NO: 759) en las construcciones como se especifica en la Figura 4, a hC5 se evaluó en un ensayo de competición. Al competir por la unión a C5 recubierto en placas ECL con variantes Z de unión a C5 marcadas con SULFO-TAG (SEQ ID NO: 748) fusionadas a ABD (SEQ ID NO: 759), se evaluó la unión en estado estable de las construcciones de C5. Como comparación, también se incluyó la proteína de garrapata OmCl (SEQ ID NO: 761). La variante Z-ABD marcada que contenía la SEQ ID NO: 748 tenía una afinidad (K_d) de 0,9 nM para hC5. Además, se encontró que esta variante Z-ABD marcada se unió a un anticuerpo específico para la región constante de las variantes Z de una manera dependiente de la concentración con una K_d de 0,34 nM.
- 15 Se encontró que las variantes Z de unión a C5 (SEQ ID NO: 748-757) fusionadas en el extremo carboxi a ABD094 (SEQ ID NO: 759) por un conector GS desplazaban la variante Z-ABD etiquetada con SULFO-TAG 200 pM con valores de CI_{50} que variaban de aproximadamente 300 pM a 1 nM (Figura 7A), mientras que la construcción correspondiente que contenía la variante Z parental Z05477a (SEQ ID NO: 745) presentó un valor de CI_{50} de aproximadamente 30 nM. En contraste, se descubrió que la proteína de unión a C5 de origen natural OmCl se unía a hC5 con una CI_{50} de 1,5 nM (Figura 7A). Por lo tanto, todas las variantes Z de segunda generación sometidas a ensayo (SEQ ID NO: 748-757) mostraron una afinidad de unión más alta para C5 humano que la variante Z parental Z05477a (SEQ ID NO: 745). Además, las afinidades fueron mayores que las de la unión de OmCl a C5 humano utilizando el mismo método.
- 25 Se probaron varias construcciones diferentes que contenían el mismo dominio de unión a C5 que un monómero, dímero, con o sin ABD, así como también unos pocos conectores diferentes entre los diferentes dominios (Figura 7B). Se encontró que las variantes monoméricas de Z06175a (SEQ ID NO: 753, fusionadas opcionalmente con una etiqueta His₆ o un ABD C-terminal) y las variantes diméricas con un conector ABD C-terminal desplazaban la variante Z-ABD marcada con SULFO-TAG 200 pM con valores de CI_{50} que varían de aproximadamente 500 pM a 1,7 nM, mientras que la variante dimérica sin un ABD y la variante monomérica con un ABD N-terminal desplazaron Z-ABD etiquetado con SULFO-TAG 200 pM con valores de CI_{50} de 4 nM y 17 nM, respectivamente.

Selectividad: La selectividad se abordó mediante el análisis de SPR y la superficie con la variante Z-ABD inmovilizada (SEQ ID NO: 748 fusionada a la SEQ ID NO: 759 por un conector GS) no mostró una señal de SPR significativa cuando se sometió a 40 y 400 nM de los parálogos de C5 C3 y C4 humano, así como la IgG humana. Como comparación, el C5 humano 400 nM provocó una respuesta SPR de aproximadamente 450 RU que mostraba que la variante Z-ABD sometida a ensayo es selectiva para C5 sobre C3, C4 e IgG.

Ejemplo 7: Estudios de interacción de variantes Z-ABD con HSA, BSA y albúmina sérica de rata y ratón.

Materiales y métodos

Se usaron dos métodos diferentes, cromatografía de exclusión por tamaño y Biacore, para estudiar la interacción entre el dominio de unión a albúmina ABD094 fusionado a variantes Z de unión a C5. La cromatografía de exclusión por tamaño (SEC) se empleó para estudiar la interacción entre Z06175a-GS-ABD094 (SEQ ID NO: 753 fusionada con SEQ ID NO: 759 por un conector GS) y HSA. Brevemente, las cantidades equimolares de Z06175a-GS-ABD094 y HSA recombinante (Novozymes) se preincubaron en PBS a temperatura ambiente durante 60 minutos y luego se ejecutaron en una columna Superdex200 (GE Healthcare) utilizando el sistema SMART (GE Healthcare). Z06175a-GS-ABD094 y HSA también se ejecutaron por separado como controles.

La unión a albúmina inmovilizada se estudió utilizando un instrumento Biacore 2000 (GE Healthcare). La albúmina humana recombinante (Recombunin®, Novozymes) se acopló a un chip sensor CM5 (385 RU) utilizando la química de acoplamiento de amina de acuerdo con lo descrito por el fabricante. El acoplamiento se realizó inyectando albúmina humana en un tampón de acetato de sodio 10 mM, a pH 4,5 (GE Healthcare). La célula de referencia se trató con los mismos reactivos, pero sin inyectar albúmina humana. La inyección de HBS-EP también se incluyó como control, de modo que los sensogramas quedaron en blanco por duplicado. Los experimentos se realizaron en tampón HBS-EP, se usó glicina-HCl 10 mM pH 2 (GE Healthcare) para la regeneración, el caudal era de 30 μ l/min y los datos se recopilaron a 25°C. Se sometieron a ensayo dos construcciones diferentes, Z-ABD (Z06175a-GS-ABD094) y Z-ABD-Z (Z06175a-GS-ABD094-GSGGGSGGGGS-Z06175a) a tres concentraciones diferentes; 25

nM, 100 nM y 400 nM. La versión 4.1.1 de BIAevaluation se utilizó para evaluar los datos de sensograma. De manera similar, también se investigó la unión de Z-ABD (Z06175a-GS-ABD094) a superficies inmovilizadas con albúmina sérica de rata (A4538, Sigma), ratón (A3559, Sigma) y vaca (BSA, Sigma).

5 Resultados

En una columna SEC, las moléculas más grandes se eluyen más rápido que las pequeñas. Como se ve en la Figura 8A, el HSA coinyectado + Z06175a-GS-ABD094 se eluye más rápido que cuando se inyecta HSA en solitario, lo que sugiere que las dos moléculas se comportan como un complejo estable en estas condiciones. El Z06175a-GS-ABD094 más pequeño se eluye más lentamente que el complejo o HSA en solitario, lo que demuestra que estas proteínas en solitario son más pequeñas que el complejo.

Los datos de Biacore 2000 para las variantes analizadas de Z-ABD y Z-ABD-Z muestran que Z-ABD tiene una tasa de asociación más rápida que cuando ABD está flanqueado por dominios Z en cada lado (Figura 8B). El análisis de la afinidad de unión de los dominios Z fusionados a ABD apunta a una afinidad por debajo de 1 nM para Z-ABD, mientras que la variante Z-ABD-Z se une a HSA inmovilizada con una K_D por encima de 1 nM.

Z06175a-GS-ABD094 se unió a la albúmina sérica de rata con una afinidad muy alta ($K_D < 100$ pM), mientras que la interacción con la albúmina sérica de ratón inmovilizada fue más débil (K_D de aproximadamente 4 nM) que tanto con la albúmina sérica humana como de rata. La interacción con la albúmina sérica bovina no fue medible.

Estos datos coinciden bien con los datos publicados sobre una variante anterior de ABD (Jonsson *et al.* Protein Engineering, Design & Selection 2008, 21: 515-527) y muestran que la variante Z-ABD sometida a ensayo está fuertemente unida a la albúmina sérica en humanos en concentraciones clínicamente relevantes, así como en ratones y ratas, lo que permite comparaciones de datos farmacocinéticos entre animales y seres humanos.

Ejemplo 8: Estudios farmacocinéticos de la variante Z de unión a C5 en ratas

Materiales y métodos

Fase de vida en roedores: La farmacocinética de dos construcciones de unión a C5 Z-ABD (Z06175a-GS-ABD094; SEQ ID NO: 753 fusionada a SEQ ID NO: 759 por un conector GS, Figura 4, construcción 2) y Z-ABD-Z (Z06175a-GS-ABD094-GSGGGGSGGGGS-Z06175a; (SEQ ID NO: 753 fusionada con la SEQ ID NO: 759 por un conector GS, seguido de un conector GS(G4S)₂ y un segundo motivo de SEQ ID NO: 753, Figura 4, construcción 5) se estudió en ratas Sprague Dawley (SD) macho (250-300 g de peso corporal). A cada rata se le administró una dosis única, i.v. (250 nmol/kg) o s.c. (500 nmol/kg), de Z-ABD o A-ABD-Z ($n = 3$ por grupo de dosis). Se extrajeron muestras de sangre (200 μ l) a los 5, 20 y 45 minutos, así como a 1,5, 4, 7, 24, 48, 72, 120, 168, 240 y 336 h después de la administración para el grupo i.v. y a los 15 y 30 min, 1, 2, 4, 7, 24, 48, 72, 120, 168, 240 y 336 h después de la administración para el grupo s.c. La sangre se recogió en tubos y se puso en la nevera durante 20 minutos para permitir la coagulación. El suero se recogió posteriormente después de la centrifugación a 4000 rpm durante 10 minutos. Las muestras de suero se mantuvieron a -70°C en espera del análisis.

Determinación de las concentraciones de las variantes Z de unión a C5 en muestras de suero de animales utilizando LC/LC/MS/MS: Las concentraciones séricas de las construcciones Z-ABD y Z-ABD-Z de unión a C5, como se describe anteriormente, se determinaron por espectrometría de masas (LC/LC/MS/MS).

Las muestras de suero o plasma (25 μ l) se diluyeron con 150 μ l de una pepsina agarosa (7 mg/ml, Sigma, cat. n.º P0609) suspendida en tampón de formiato amónico 1 M, pH 3,0 en un tubo Eppendorf de 500 μ l. Los tubos se taparon y se agitaron en un termomezclador compacto Eppendorf a 37°C durante 20 min. Después de la agitación, se añadieron 25 μ l de una solución de patrón interno I(¹³C₆,¹⁵N)NKLDDDPSSSEL (aminoácidos 31-44 de la SEQ ID NO: 746-757) (Thermo Fisher Scientific GmbH), diluida a 0,5 μ M en ácido trifluoroacético al 0,1% (TFA). Después de la adición del patrón interno, las muestras se mezclaron y se filtraron a través de filtros de centrifugación de celulosa de 0,45 μ m (Grace).

Las muestras estándar para la calibración se prepararon pesando 20 μ l de solución madre de proteína con una concentración de proteína conocida (5-10 mg/ml), seguido de una dilución con plasma en blanco de la especie a analizar. El primer patrón estándar de plasma (3 μ M) se diluyó adicionalmente hasta 0,1 μ M.

Se inyectaron 40 μ l de las muestras en un sistema de columna acoplada seguido de espectrometría de masas en

tándem con monitorización de reacción múltiple (MRM). La primera columna era una columna Ascentis RP-Amida empaquetada con partículas de 5 μm (2,1 x 150 mm, Supelco). Se usó una columna de enriquecimiento, una columna Newgard de Brownlee (3,2 x 15 mm) empaquetada con partículas C18 de 7 μm , para atrapar la fracción peptídica de analito de la primera columna. El efluente de la primera columna se diluyó con 1 ml/min de agua bombeada por la bomba Shimadzu en un agitador de vórtice (Lee Scientific). La última columna era una columna de fase inversa de modo mixto y de intercambio catiónico (2,1 x 100 mm) empaquetada con partículas de 5 μm Primesep 100 (SIELC Inc).

Las fases móviles para la primera columna (RP-Amida) proporcionadas en un primer cromatógrafo de líquidos (Acquity UPLC) fueron A: 2% de acetonitrilo, 0,1% de ácido acético, 0,1% de TFA y 97,8% de agua y B: acetonitrilo con el 0,1% de ácido acético y el 0,02% de TFA. El flujo fue de 0,5 ml/min y se usó un gradiente lineal para la elución. La muestra se eluyó en condiciones isocráticas con el 100% de A durante 1 minuto, seguido del 80% de A a los 7,9 minutos. A los 8,1 min, la columna se lavó con el 100% de B durante un minuto, seguido de un reacondicionamiento con el 100% de A. El efluente de la columna se conectó a una válvula de seis puertos Valco controlada desde el software del espectrómetro de masas.

La columna trampa (3,2 x 15 mm) se conectó a la válvula de seis puertos en el modo de lavado a contracorriente. Las fases móviles para la segunda columna, proporcionadas en un segundo cromatógrafo de líquidos (Agilent 1100), fueron A: 80% de acetonitrilo, 19,9% de agua y 0,1% de ácido fórmico y B: 80% de acetonitrilo, 19% de agua, 0,5% de ácido y 0,5% de TFA bombeados por un cromatógrafo de líquidos Agilent 1100 a 0,5 ml/min y eluidas con el siguiente gradiente: 100% A durante los primeros 5 minutos, seguido de B que aumenta gradualmente del 0 al 40%, de 5 a 10 minutos, seguido de un aumento al 100% de B durante los siguientes 6 segundos (10 a 10,1 minutos). B se mantuvo al 100% hasta 11,5 minutos seguido de un descenso al 0% (100% de A) durante los siguientes 6 segundos (11,5 a 11,6 minutos) y se mantuvo al 0% de B durante todo el ciclo hasta que se detuvo a los 13 minutos.

El efluente de la última columna se conectó a un espectrómetro de masas de cuadrupolo triple (Sciex API 4000) equipado con una fuente de iones de electronebulización operada en modo de ión positivo. Las transiciones de MRM fueron 780,9>814,4 para el analito y 784,5>821,4 para el patrón interno. El potencial de desintegración se optimizó a 55 V y la energía de colisión a 35 V. La energía de colisión eficaz fue de 70 eV, ya que el ión precursor estaba doblemente cargado, lo que daba un ión de fragmento cargado individualmente. Las relaciones de área de pico entre el analito y el patrón interno se utilizaron para la cuantificación. Las curvas de calibración lineal se obtuvieron con una recuperación del 85% y un límite de cuantificación de aproximadamente 40 nM.

Hemólisis *ex vivo*: Se realizó un ensayo hemolítico *ex vivo* para la activación del complemento con el fin de ensamblar óptimamente las condiciones *in vivo* para las muestras de suero de los estudios *in vivo* descritos anteriormente. Las muestras de suero se diluyeron 5 veces en un volumen de reacción total de 25 μl /pocillo que comprendía 5 millones de eritrocitos de oveja sensibilizados con anticuerpos (EA). En general, una porción de 20 μl de suspensión de EA que contenía todos los demás componentes (véase el Ejemplo 6) se mezcló (agitación durante 10 minutos) con 5 μl de muestra de suero para iniciar la activación hemolítica a 37°C. Para muestras de suero de ratón, tal como en el ejemplo 11, sin embargo, se tuvo que incluir 1 μl de C5D en la suspensión de 20 μl de EA. El ensayo *ex vivo* se realizó esencialmente como se describe para el ensayo *in vitro* del Ejemplo 6. Cálculos: La evaluación de los parámetros farmacocinéticos se basó en los datos de concentración de suero individual, la media ($\pm$ desv. est.) se informa para cada grupo de dosis. Los niveles por debajo del límite inferior de cuantificación (LLOQ) que aparecen en los puntos de muestreo terminales se omitieron del análisis farmacocinético. La concentración sérica máxima, la $C_{\text{máx}}$ y el tiempo hasta la concentración sérica máxima observada, $t_{\text{máx}}$, se obtuvieron directamente de los datos de concentración sérica. Los parámetros farmacocinéticos; área bajo la curva (AUC, $AUC_{0-\infty}$ y $AUC_{0-\text{último}}$ calculada por el método trapezoidal lineal), biodisponibilidad subcutánea (F, calculada como $(AUC_{\text{sc}}/AUC_{\text{iv}}) \cdot (Dosis_{\text{iv}}/Dosis_{\text{sc}})$), semivida sérica terminal ($T_{1/2,Z}$, calculada como $\ln 2/\lambda_z$ donde la estimación de la pendiente terminal, λ_z , se basó en al menos 4 observaciones $C = f(t)$), tiempo medio de residencia (MRT, calculado como $AUMC/AUC$), depuración sérica (CL, calculada como $Dosis/AUC_{0-\infty}$), volumen de distribución en estado estable (V_{ss} , calculado como $CL \cdot MRT$) y volumen de distribución en la fase terminal (V_z , calculado como CL/λ_z), se calcularon utilizando el software WinNonlin versión 5.2.1 (Pharsight Corp., EE. UU.), análisis no compartimental.

55 Resultados

Los datos farmacocinéticos para Z-ABD y Z-ABD-Z tras la administración i.v. (250 nmol/kg) y s.c. (500 nmol/kg) se resumen en la Tabla 8. Z-ABD fue cuantificable en suero hasta 10-14 días después de la dosis en el grupo i.v. y 14 días en el grupo s.c., mientras que Z-ABD-Z fue cuantificable en suero hasta 10 días después de la dosis en ambos

grupos de dosis (Figura 9). 14 días fue el punto de tiempo de muestreo final.

Correlacionando la concentración sérica del polipéptido de unión a C5 y la cantidad de hemólisis en eritrocitos de oveja, se encontró que Z-ABD obtuvo una inhibición completa de la hemólisis en las condiciones descritas (por ejemplo, dilución de suero 1:5) a concentraciones séricas superiores a 1 μM (Figura 12), mientras que Z-ABD-Z alcanzó una inhibición total a concentraciones séricas de aproximadamente 0,5 μM (Figura 13). Sorprendentemente, como se ve en la Figura 9 y en la Tabla 8, Z-ABD tiene una menor depuración en suero, una semivida terminal más larga y una mayor biodisponibilidad que Z-ABD-Z. En términos de tiempo, esto condujo a una inhibición total de la hemólisis durante aproximadamente tres días después de la administración de 250 nmol/kg de Z-ABD (Figura 10) i.v. o 500 nmol/kg s.c (Figura 11) a ratas S.D.

Tabla 8. Farmacocinética media ($\pm$ desv. est.) de Z-ABD y Z-ABD-Z tras la administración i.v. y s.c. en ratas Sprague Dawley macho.

		Z-ABD		Z-ABD-Z	
Ruta de administración		i.v.	s.c.	i.v.	s.c.
Dosis	nmol/kg	250	500	250	500
$C_{\text{máx}}$	μM		2,8 (0,2)		0,90 (0,10)
$T_{\text{máx}}$	h		18 (9,8)		17 (12)
$AUC_{0-\infty}$	$\mu\text{M}\cdot\text{h}$	233 (34)	252 (11)	79 (7,5)	64 (1,2)
$AUC_{0-\text{último}}$	$\mu\text{M}\cdot\text{h}$	226 (37)	247 (11)	79 (6,9)	63 (1,0)
F	%		55 (3,1)		41 (2,6)
$T_{1/2\text{z}}$	h	58 (4,6)	57 (4,2)	36 (0,6)	46 (1,2)
MRT	h	69 (2,6)	80 (4,6)	27 (1,5)	63 (2,6)
CL	ml/h*kg	1,1 (0,2)		3,2 (0,2)	
V_{ss}	ml/kg	73 (12)		83 (10)	
V_z	ml/kg	90 (18)		159 (12)	

15 Ejemplo 9: Estudios farmacocinéticos de variantes Z de unión a C5 en monos

Materiales y métodos

El estudio en fase de vida se realizó en Charles River, Nevada (www.criver.com), la formulación del fármaco administrado y el análisis de las muestras de suero se realizaron internamente. La farmacocinética de una variante Z-ABD (Z06175a (SEQ ID NO: 753) fusionada a ABD094 (SEQ ID NO: 759) por un conector GS) se investigó en el mono *Cynomolgus* macho ($n = 3$) después de una administración i.v. (intravenosa) y s.c. (subcutánea). La evaluación de los parámetros farmacocinéticos se realizó de acuerdo con el Ejemplo 8, sin embargo, después de una administración i.v., se determinó la semivida en suero inicial ($T_{1/2\alpha}$) correspondiente a la pendiente inicial de la curva log-lineal de concentración sérica-tiempo, la semivida en suero intermedia ($T_{1/2\beta}$) correspondiente a la pendiente de la curva log-lineal de concentración en suero-tiempo asociada con la fase secundaria (intermedia) y la semivida en suero terminal ($T_{1/2\gamma}$) correspondiente a la pendiente terminal de la curva log-lineal de concentración en suero-tiempo. $T_{1/2}$ se calculó como $\ln 2/\lambda$, donde la estimación de la pendiente, λ , se basó en al menos 4 observaciones $C = f(t)$. Los datos farmacocinéticos presentados para la administración sc se compensan por los niveles de Z-ABD previos a la dosis, mientras que el gráfico que muestra la concentración en suero frente al tiempo después de la administración sc muestra las concentraciones en suero reales determinadas. Los monos tenían 2-4 años de edad con un peso corporal de 2,3-3 kg. Cada mono recibió una sola dosis i.v. (540 nmol/kg) seguida de una sola dosis s.c. (1635 nmol/kg) tres semanas después de la administración i.v. Las muestras de sangre se extrajeron a los 10 y 30 minutos y 1, 2, 4, 8, 24, 48, 72, 120, 168, 240, 336 y 504 horas después de la dosis tras ambas administraciones. Las muestras de sangre se dejaron coagular durante 20-40 minutos a temperatura ambiente y después se centrifugaron a 1500 a 2200 RCF a 2-8°C durante 10-15 minutos antes de recoger y congelar el suero. Las muestras de suero se almacenaron a una temperatura inferior a -20°C hasta el análisis.

Las concentraciones séricas de Z-ABD se analizaron por LC/LC/MS/MS como se describe en el Ejemplo 8. Las concentraciones séricas determinadas por LC/LC/MS/MS también se confirmaron mediante una técnica de inmunoensayo de enzimas cuantitativas de tipo sándwich. Un anticuerpo policlonal específico para el compartimento Z de Z-ABD se aplicó sobre una microplaca. El anticuerpo policlonal no unido se eliminó por lavado y se añadió caseína como agente de bloqueo para reducir la unión inespecífica a la superficie plástica. Las muestras y los patrones se diluyeron en PBS que contenía caseína al 0,5% y entre el 1-5% de suero normal de mono. Después de lavar la caseína no unida, se añadieron por pipeteo los patrones y las muestras a los pocillos, lo que permitió que

cualquier Z-ABD presente en la muestra, que se presumía se asociara principalmente con la albúmina sérica, se uniera al anticuerpo inmovilizado. Después de eliminar por lavado cualquier Z-ABD sin unir, se añadió un anticuerpo policlonal marcado con HRP específico para la albúmina para detectar el complejo inmovilizado de Z-ABD-albúmina mediante métodos colorimétricos. El anticuerpo policlonal no unido se eliminó por lavado y se añadió una solución de sustrato a los pocillos y el color se desarrolló en proporción a la cantidad de Z-ABD unida. La evaluación y el cálculo de los parámetros farmacocinéticos se realizaron como se describe en el Ejemplo 8.

La hemólisis *ex vivo* en suero de monos cynomolgus dosificada con la variante Z-ABD descrita anteriormente se controló utilizando el método descrito en los Ejemplos 6 y 8 con la modificación de que el suero de mono se diluyó solo dos veces en comparación con cinco veces para el suero de roedor.

Resultados

Se presentan los datos sobre la farmacocinética media ($\pm$ desv. est.) de cada grupo de dosis. Las concentraciones séricas de Z-ABD fueron cuantificables en todos los puntos de tiempo tanto después de la administración i.v. como s.c. por LC/LC/MS/MS (Figura 14). Los datos de ELISA y los datos de LC/LC/MS/MS se correlacionaron linealmente con un coeficiente de 0,986, pero los datos de LC/LC/MS/MS se utilizaron para los cálculos. Tras la administración i.v. de Z-ABD, la semivida sérica inicial fue de 9,1 (0,8) horas, la semivida sérica intermedia fue de 84 (4) horas y la semivida sérica terminal fue de 198 (51) horas. El tiempo medio de residencia fue de 246 (62) horas. El volumen de distribución, V_{ss} y V_z se calculó a 110 (23) ml/kg y 127 (27) ml/kg respectivamente, y la depuración se estimó a 0,45 (0,02) ml/h*kg.

Tras la administración s.c., y corregidas por los niveles séricos pre-dosis restantes de la administración i.v., las concentraciones séricas máximas ($C_{m\acute{a}x}$ media 21 (3) μ M) se alcanzaron a las 8-24 h después de la dosis. La semivida sérica terminal fue de 206 (40) horas y el tiempo de residencia medio fue de 250 (68) horas. La biodisponibilidad subcutánea se estimó en más del 70%.

El efecto farmacodinámico de la variante Z-ABD inyectada (Z06175a (SEQ ID NO: 753) fusionada a ABD094 (SEQ ID NO: 759) por un conector GS) se controló mediante hemólisis. El efecto hemolítico en el mono cynomolgus se suprimió completamente ($\leq 20\%$ de la dosis previa) durante al menos siete días después de la administración de 5 mg/kg de Z-ABD i.v. y 15 mg/kg Z-ABD s.c.

Ejemplo 10: Estudios *in vivo* utilizando peritonitis inducida por Zymosan

35 *Materiales y métodos*

Administración a ratones: Ratones hembra C57BL/6 recibieron diferentes concentraciones de una molécula de fusión Z-ABD (Z06175a-GS-ABD094, SEQ ID NO: 753 fusionada a SEQ ID NO: 759 por un conector GS) o el control positivo OmCI por vía intraperitoneal (i.p.) 1 hora antes de la inducción con zymosan, o por vía subcutánea (s.c.) 18 horas antes de la inducción con zymosan.

Se administraron i.p. 0,8 mg/ratón de zymosan. 1 hora después, se extrajeron muestras de sangre orbital (en viales de suero con activador de coagulación) bajo anestesia con isoflurano. Los animales fueron sacrificados por dislocación cervical. Se realizó una incisión en la piel y se visualizó la pared muscular abdominal. La solución de PBS (incluido EDTA 2 mM) se inyectó suavemente en la cavidad abdominal. Se masajeó el abdomen y se extrajo una muestra de líquido (1-2 ml). Las muestras se transfirieron a tubos de ensayo y se almacenaron en hielo húmedo antes de la centrifugación a 600 g durante 10 min. Se analizaron las concentraciones de proteína total y C5a en el sobrenadante.

Las muestras de sangre se mantuvieron en un refrigerador durante al menos 30 minutos y, posteriormente, se realizó una centrifugación a 2000 g. Las muestras de suero se almacenaron en el congelador (-70°C) para un análisis posterior de la actividad hemolítica y los niveles de Z06175a-GS-ABD094.

Análisis de la actividad de hemólisis en muestras de suero de animales: El análisis de la actividad de hemólisis se realizó de acuerdo con el ensayo de hemólisis descrito en los Ejemplos 6 y 7.

Análisis de la concentración de C5a en lavado de ratones dosificados con zymosan y moléculas de fusión Z-ABD de unión a C5: Para la detección de C5a en muestras de lavado peritoneal de ratón, se recubrieron placas de microtitulación (MaxiSorp, Nunc) durante una noche a 4°C con 100 μ l/pocillo de anticuerpo anti-C5a (cat. n.º

- MAB21501, R&D Systems) a una concentración de 1 µg/ml en un tampón de carbonato de sodio-bicarbonato de sodio 0,05 M, pH 9,6 (cat. n.º C-3041, Sigma). Las placas se lavaron tres veces con PBS que contenía Tween 20 al 0,05% (PBST, cat. n.º 09-9410-100, Medicago) y se bloquearon con 200 µl/pocillo de BSA al 1% (cat. n.º A7030, Sigma) en PBST durante 1-1,5 h a TA durante la agitación a 450 rpm. La placa se lavó de nuevo tres veces con PBST y después se incubó con 100 µl/pocillo de patrón C5a de ratón recombinante (cat. n.º 2150-C5, R&D Systems) a diversas concentraciones en PBST con BSA al 0,1% o muestras durante 2 h a TA durante la agitación a 450 rpm. Las muestras de alta concentración también se diluyeron en PBST con BSA al 0,1%. La placa se lavó una vez más tres veces con PBST y luego se incubó con 100 µl/pocillo de anticuerpo antiC5a biotinilado (cat. n.º BAF2150, R&D Systems) a una concentración de 0,1 µg/ml durante 1,5 h a TA mientras se agitaba la placa a 450 rpm. Después de lavar 3 veces con PBST, la placa se incubó con 100 µl/pocillo de estreptavidina-HRP (cat. n.º DY998, R&D Systems) a una dilución de 200 veces en tampón de bloqueo durante 20 minutos a TA durante agitación a 450 rpm. Después de tres lavados finales, la placa se desarrolló con 100 µl/pocillo de sustrato TMB (cat. n.º T0440, Sigma) y se leyó después de 20-30 minutos a 650 nm utilizando un lector de placas Spectramax Plus (Molecular Devices).
- 15 Se construyó una curva estándar representando la absorbancia a 650 nm para cada patrón frente a su concentración (intervalo 0-4000 pg/ml).

Determinación de la concentración de variante Z en muestras de suero de animales usando ECL: Las concentraciones séricas de Z06175a-GS-ABD094 de unión a C5 administrada (SEQ ID NO: 753 fusionada a la SEQ ID NO: 759 por un conector GS) y Z06175a-GS-ABD094-GSGGGGSGGGGS-Z06175a (SEQ ID NO: 753 fusionada a SEQ ID NO: 759 por un conector GS, seguido de un conector GS(G₄S)₂ y un segundo motivo de SEQ ID NO: 753, véase la Figura 4 para la descripción de la construcción) se determinaron por ECL. Se recubrieron placas multimatriz de 96 pocillos de alta unión, no recubiertas (Meso Scale Discovery cat. n.º L15XB) con una Ig de molécula anti-Affibody de cabra (Affibody AB, cat. n.º 20.1000.01.0005).

En similitud con el Ejemplo 6, una variante Z-ABD (Z06009a, SEQ ID NO: 748 fusionada a ABD094, SEQ ID NO: 759) Placas multimatriz se recubrieron con la IgG de molécula anti-Affibody de cabra (Affibody AB) durante una noche a 4°C, y posteriormente los sitios no específicos se bloquearon con PBS con caseína al 1% durante dos horas a temperatura ambiente.

Mientras tanto, las muestras de suero se descongelaron a partir de -70°C y se diluyeron en PBS con caseína en suero de la misma cepa animal. Los patrones y controles se diluyeron en el tampón correspondiente. Las muestras y los patrones se incubaron durante tres horas a TA mientras se agitaba la placa a 300 rpm. La incubación se terminó por lavado 3 veces de 150 µl de PBS-Tween20 enfriado con hielo. Inmediatamente después del lavado final, se añadieron 150 µl de tampón de lectura 2x (tampón de lectura T 4x, Meso Scale Discovery cat. n.º R92TC-3 diluido 1:1 en H₂O ultrapuro) a cada pocillo y la señal se detectó utilizando un lector de placas (SECTOR Imager 2400, Meso Scale Discovery).

En un experimento alternativo, las placas se recubrieron con C5 humano (SEQ ID NO: 760, 1 pmol/pocillo). Antes de la adición a la placa recubierta, las muestras de suero y los patrones, diluidos en suero o en suero y PBS con caseína (todas las muestras y patrones se correspondieron con la misma concentración de suero), se calentaron a 60°C durante 30 minutos para desnaturalizar C5 endógeno. Este experimento alternativo proporcionó un método para la detección exclusiva de proteínas de unión a C5, mientras que la estrategia dependiente de anticuerpos descrita anteriormente se puede aplicar a todas las proteínas que se unen a ese anticuerpo en particular.

Resultados

Análisis de concentraciones séricas de Z-ABD y actividad de hemólisis en muestras de suero de animales: Las concentraciones séricas, así como la capacidad de afectar a la hemólisis en eritrocitos de oveja de la molécula de fusión Z-ABD (Z06175a-GS-ABD094, SEQ ID NO: 753 fusionada a SEQ ID NO: 759 por un conector GS) se evaluó después de la administración de una dosis baja (20 nmol/kg), media (100 nmol/kg) y alta (500 nmol/kg). Las concentraciones séricas fueron relativamente lineales con la dosis, y la inhibición de la hemólisis confirmó que las moléculas en el suero eran activas y que la inhibición de la hemólisis también dependía de la concentración.

Análisis de la concentración de C5a en lavado de ratones dosificados con zymosan y moléculas de fusión Z-ABD de unión a C5: La molécula proinflamatoria zymosan se administró i.p. y en la Figura 15, se muestra el efecto sobre el producto de escisión de C5 altamente inflamatorio C5a en lavado en función de la dosis de zymosan en solitario y la dosis de zymosan después de una dosis de una variante Z de unión a C5 a 20, 100 y 500 nmol/kg administrada s.c. 18 h antes del tratamiento con zymosan u OmCl administrado i.p. 1 h antes del tratamiento con zymosan. La

administración de Zymosan en solitario conduce a una elevación potente de C5a en el lavado. Este efecto se bloquea de una manera dependiente de la dosis por la molécula de fusión Z-ABD de unión a C5 presentada.

Ejemplo 11: Estudios farmacocinéticos de la proteína de unión a C5 en ratones después de la administración intratraqueal

Materiales y métodos

Se estudió el perfil farmacocinético de la construcción de unión a C5 Z06175a-GS-ABD094 (SEQ ID NO: 753 fusionada a la SEQ ID NO: 759 por un conector GS) después de la administración intratraqueal a ratones C57bl hembra. La temperatura, la humedad relativa y la iluminación se ajustaron para mantener $22 \pm 1^\circ\text{C}$, $55 \pm 5\%$ y un ciclo de 12 h de luz - 12 h de oscuridad, y se proporcionó dieta y agua a voluntad. Los animales se anestesiaron con isoflurano y se dosificaron directamente en los pulmones utilizando un micropulverizador con 500 nmol/kg de Z06175a-GS-ABD094. Se extrajo la mayor cantidad de sangre posible, bajo anestesia con isoflurano, de la vena cava a los 5 min, 30 min, 1 h, 3 h, 7 h, 16 h, 24 h, 48 h y 72 h (tres animales/punto temporal) para la preparación de muestras de suero. Las muestras de suero se prepararon recogiendo sangre en los tubos y colocando los tubos en el frigorífico durante 20 minutos. Posteriormente, los tubos se centrifugaron a 4000 rpm durante 10 minutos. Se preparó un mínimo de 100 μl de suero de cada muestra de sangre. Las muestras de suero se mantuvieron a -70°C antes del análisis. Las concentraciones séricas de Z06175a-GS-ABD094 en cada muestra se determinaron por ECL como se describe en el Ejemplo 10 y la capacidad de las muestras de suero para afectar a la hemólisis en eritrocitos de oveja se determinó como se describe en los Ejemplos 6 y 8.

Resultados

La concentración sérica en cada muestra y la capacidad correspondiente para afectar a la hemólisis en eritrocitos de oveja se describen en la Figura 16A y la Figura 16B, respectivamente. En 30 minutos, se alcanza una meseta con concentraciones séricas que varían entre 300 y 1000 nM, donde la hemólisis se bloquea casi por completo. En muestras de suero en los puntos de tiempo posteriores a las 7 h después de la administración, la hemólisis vuelve a producirse gradualmente. En el punto de tiempo final, tres días después de la dosificación, la hemólisis fue aproximadamente el 70% del control (Figura 16B). Estos datos demuestran claramente la absorción de Z06175a-GS-ABD094 en la circulación sistémica después de la administración intratraqueal y que la molécula inhibe funcionalmente la hemólisis.

Ejemplo 12: Estudios farmacocinéticos de la variante Z de unión a C5 en ojo de conejo después de la administración tópica e intravítrea

Materiales y métodos

Fase de vida en conejos: La farmacocinética de una variante Z (Z06175a, SEQ ID NO: 753 seguida de GS (Figura 4, construcción 1)) se estudió en ojo de conejo después de la administración intravítrea.

El estudio en fase de vida y la disección de ojos de animales dosificados (conejos pigmentados, 2 - 2,5 kg) se realizó en Iris Pharma, La Gaude, Francia (www.iris-pharma.com). Los animales se alojaron individualmente a $20 \pm 2^\circ\text{C}$ a al $55 \pm 10\%$ de humedad relativa con acceso a alimento y agua a voluntad.

Los animales se dividieron en tres grupos: 1) administración intravítrea (50 μl en cada ojo, $n = 3$, seis ojos en total) seguida de disección y toma de muestras de suero después de un día, 2) administración intravítrea (50 μl en cada ojo, $n = 3$) seguida de disección y toma de muestras de suero después de cuatro días y 3) animales no tratados ($n = 5$).

Se diseccionaron cuatro compartimentos oculares distintos (humor acuoso, vítreo, neuro-retina y RPE-coroides) y se congelaron inmediatamente a -80°C . La formulación del fármaco administrado (20,2 mg/ml en tampón fosfato 10 mM, NaCl 145 mM, pH 7,4) y el análisis del fármaco en diversos compartimentos oculares se realizaron de forma interna.

Análisis de la variante Z en los compartimentos oculares disecados: Los compartimentos oculares disecados se enviaron en hielo seco y se almacenaron a -80°C hasta el análisis. Las muestras de retina y coroides se descongelaron en PBS 10 veces (volumen/peso) que contenía albúmina sérica humano al 1% en tubos Lysing Matrix D (MP Biomedical) que contenían perlas de cerámica y se agitaron a velocidad 4 durante 2×20 s en un

homogeneizador Savant Bio 101. El homogeneizado se eliminó de las perlas utilizando una pipeta y se transfirió a un tubo Eppendorf de 1,5 ml y se centrifugó a 900 rpm durante diez minutos. Las muestras de humor acuoso y vítreo se trataron de la misma forma que la retina y las coroides, con la excepción de que no fue necesaria la homogeneización. Las muestras de vítreo de los grupos uno y dos se diluyeron 10 veces más en el mismo tampón que anteriormente. Se prepararon cinco patrones en PBS con HSA (35,8 μ M, 3,58 μ M, 358 nM, 35,8 nM y 17,9 nM). Posteriormente, los patrones y las muestras se sometieron a digestión con pepsina y el análisis de la concentración de la variante Z en extractos tisulares se determinó utilizando el método LC/LC/MS/MS descrito en el Ejemplo 8.

Resultados

Las concentraciones de la variante Z después de la administración intravítrea fueron altas en todos los compartimentos después de un día (6 - 200 μ M) y, sorprendentemente, se mantuvieron altas 4 días después de la administración (1,5 - 78 μ M). En particular, la concentración de la molécula Z en el vítreo varió de 118 a 201 μ M (promedio de 161 μ M, n = 6 ojos) un día después de la inyección y se mantuvo en 26 a 78 μ M (promedio de 46 μ M, n = 6) cuatro días después de la inyección, apuntando a un $T_{1/2}$ de varios días. Parece que existe una relación inversa entre el tamaño y la eliminación de los fármacos después de la inyección intravítrea en el ojo de conejo, según se describe en los siguientes ejemplos; Moxifloxacin (PM <0,35 kDa, $T_{1/2}$ = 1,72 h, Mohan *et al.* Trans Am Ophthalmol Soc 2005, 103:76-83), ESBA105 (PM = 26 kDa, $T_{1/2}$ = 25 h, Ottiger *et al.* Investigative Ophthalmology & Visual Science 2009, 50: 779-786) y Ranibizumab (PM = 48 kDa, $T_{1/2}$ = 2,88 días, Bakri *et al.* American Academy of Ophthalmology 2007, 114:2179-2182). La variante Z sometida a ensayo aquí tenía un peso molecular de 7,0 kDa, lo que sugería que la eliminación de la molécula Z fue más lenta de lo que se esperaba para tal molécula pequeña en el vítreo.

LISTA DE SECUENCIAS

<110> Swedish Orphan Biovitrum AB

<120> Polipéptidos

<130> P41200767PCT00

<160> 762

<170> PatentIn versión 3.5

<210> 1

<211> 29

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 1

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

Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

20 25

<210> 2

<211> 29

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 2

ES 2 715 638 T3

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

Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp
 20 25

5
 <210> 3
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

10
 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 3
 Glu Val Ile Glu Ala Trp Asn Glu Ile Asp Arg Leu Pro Asn Leu Thr
 1 5 10 15

Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp
 20 25

15
 <210> 4
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

20
 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 4
 Glu Val Leu Glu Ala Trp Asp Glu Ile Asp Arg Leu Pro Asn Leu Thr
 1 5 10 15

25
 Leu Asp Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp
 20 25

30
 <210> 5
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

<220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada

35
 <400> 5
 Glu Val Leu Asp Ala Trp Asp Glu Ile Asp Ala Leu Pro Asn Leu Thr
 1 5 10 15

Leu Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp
 20 25

40
 <210> 6
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 6

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

5 Leu Asp Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp
20 25

<210> 7

<211> 29

<212> PRT

10 <213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

15 <400> 7

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

Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp
20 25

<210> 8

<211> 29

20 <212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

25 <223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 8

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

Leu Asp Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp
20 25

<210> 9

30 <211> 29

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

35 <223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 9

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

Ile Asp Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp
20 25

40 <210> 10

<211> 29

<212> PRT
 <213> secuencia artificial

 <220>
 5 <223> Secuencia bacteriana modificada

 <400> 10
 Glu Val Leu Glu Ala Trp Asp Glu Ile Asp His Leu Pro Asn Leu Thr
 1 5 10 15

 Leu Asp Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp
 10 20 25

 <210> 11
 <211> 29
 <212> PRT
 15 <213> secuencia artificial

 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada

 20 <400> 11
 Glu Val Leu Glu Ala Trp Asp Glu Ile Asp Ala Leu Pro Asn Leu Thr
 1 5 10 15

 Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp
 20 25

 <210> 12
 <211> 29
 25 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada

 30 <400> 12
 Glu Val Leu Asp Ala Trp Asp Glu Ile Asp Lys Leu Pro Asn Leu Thr
 1 5 10 15

 Leu Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp
 20 25

 <210> 13
 <211> 29
 35 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

 <220>
 40 <223> Secuencia bacteriana modificada

 <400> 13

ES 2 715 638 T3

Glu Thr Ile Thr Ala Trp Asp Glu Ile Asp Lys Leu Pro Asn Leu Thr
1 5 10 15

Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Gly Lys Leu Glu Asp
20 25

<210> 14
<211> 29
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 14
Glu Ser Met Lys Ala Trp Asp Glu Ile Asp Arg Leu Pro Asn Leu Asn
1 5 10 15

Ile Asn Gln Trp Val Ala Phe Ile Asp Ser Leu Tyr Asp
20 25

<210> 15
<211> 29
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 15
Glu Ser Ile Glu Ala Trp Thr Glu Ile Asp His Leu Pro Asn Leu Thr
1 5 10 15

Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Thr Asp
20 25

<210> 16
<211> 29
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 16
Glu Val Leu Asp Ala Trp His Glu Ile Asp Thr Leu Pro Asn Leu Thr
1 5 10 15

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

<210> 17
<211> 29
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 17

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

Ile Lys Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu His Asp

5

20 25

<210> 18

<211> 29

10

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

15

<400> 18

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

Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp
20 25

<210> 19

<211> 29

20

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

25

<400> 19

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

Leu Gln Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp
20 25

<210> 20

<211> 29

30

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

35

<400> 20

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

Leu Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp
20 25

40

<210> 21

<211> 29

<212> PRT
 <213> secuencia artificial

5 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 21
 Glu Val Leu Asp Ala Trp Asn Glu Ile Asp Ala Leu Pro Asn Leu Thr
 1 5 10 15

Ile Asp Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Ser Asp
 20 25

10 <210> 22
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

15 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 22
 Glu Val Ile Glu Ala Trp Asp Glu Ile Asp Gly Leu Pro Asn Leu Thr
 1 5 10 15

Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp
 20 25

20 <210> 23
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

25 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 23
 Glu Val Leu Glu Ala Trp Asp Glu Ile Asp His Leu Pro Asn Leu Thr
 1 5 10 15

30 Leu Gln Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp
 20 25

<210> 24
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

35 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada

40 <400> 24
 Glu Val Ile Glu Ala Trp Asn Glu Ile Asp Ala Leu Pro Asn Leu Thr
 1 5 10 15

Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

	20		25
	<210> 25		
	<211> 29		
5	<212> PRT		
	<213> secuencia artificial		
	<220>		
	<223> Secuencia bacteriana modificada		
10	<400> 25		
	Glu Val Ile Ala Ala Trp Asn Glu Ile Asp Arg Leu Pro Asn Leu Thr		
	1 5 10 15		
	Leu Thr Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp		
	20 25		
	<210> 26		
	<211> 29		
15	<212> PRT		
	<213> secuencia artificial		
	<220>		
	<223> Secuencia bacteriana modificada		
	<400> 26		
	Glu Val Ile Glu Ala Trp Asp Glu Ile Asp Ala Leu Pro Asn Leu Thr		
	1 5 10 15		
	Leu Gln Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp		
	20 25		
	<210> 27		
	<211> 29		
25	<212> PRT		
	<213> secuencia artificial		
	<220>		
	<223> Secuencia bacteriana modificada		
	<400> 27		
	Glu Val Ile Ala Ala Trp Asp Glu Ile Asp Lys Leu Pro Asn Leu Thr		
	1 5 10 15		
	Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp		
	20 25		
	<210> 28		
	<211> 29		
35	<212> PRT		
	<213> secuencia artificial		
	<220>		
	<223> Secuencia bacteriana modificada		
	<400> 28		

ES 2 715 638 T3

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

Leu Gln Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp
 20 25

5 <210> 29
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

10 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 29
 Glu Thr Ile Ala Ala Trp Asp Glu Ile Asp Lys Leu Pro Asn Leu Thr
 1 5 10 15

Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp
 20 25

15 <210> 30
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

20 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 30
 Glu Thr Ile Glu Ala Trp Asn Glu Ile Asp Arg Leu Pro Asn Leu Thr
 1 5 10 15

Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp
 20 25

25 <210> 31
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

30 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 31
 Glu Val Leu Glu Ala Trp Arg Glu Ile Asp Ala Leu Pro Asn Leu Thr
 1 5 10 15

35 Ile Gln Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp
 20 25

40 <210> 32
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 32

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

Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp
5 20 25

<210> 33

<211> 29

<212> PRT

10 <213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

15 <400> 33

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

Leu Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp
20 25

<210> 34

<211> 29

20 <212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

25 <223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 34

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

Leu Asn Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp
20 25

<210> 35

<211> 29

30 <212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

35 <223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 35

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

Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp
20 25

40 <210> 36

<211> 29

<212> PRT
 <213> secuencia artificial

5 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 36
 Glu Val Ile Asp Ala Trp Asn Glu Ile Asp Lys Leu Pro Asn Leu Thr
 1 5 10 15

Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp
 20 25

10 <210> 37
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

15 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 37
 Glu Thr Leu Glu Ala Trp Asp Glu Ile Asp Gln Leu Pro Asn Leu Thr
 1 5 10 15

Leu Gln Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp
 20 25

20 <210> 38
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

25 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 38
 Glu Val Ile Glu Ala Trp Asn Glu Ile Asp Ala Leu Pro Asn Leu Thr
 1 5 10 15

30 Leu Asp Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp
 20 25

35 <210> 39
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

40 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 39

ES 2 715 638 T3

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

Leu Gln Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp
20 25

<210> 40
<211> 29
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 40
Glu Val Ile Asp Ala Trp Asn Glu Ile Asp Gln Leu Pro Asn Leu Thr
1 5 10 15

Leu Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp
20 25

<210> 41
<211> 29
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 41
Glu Thr Ile Ala Ala Trp Asp Glu Ile Asp His Leu Pro Asn Leu Thr
1 5 10 15

Leu Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp
20 25

<210> 42
<211> 29
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 42
Glu Val Leu Gln Ala Trp Asp Glu Ile Asp His Leu Pro Asn Leu Thr
1 5 10 15

Ile Gln Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Ser Asp
20 25

<210> 43
<211> 29
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 43

Glu Thr Leu His Ala Trp Ala Glu Ile Asp Arg Leu Pro Asn Leu Thr
1 5 10 15

Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp
20 25

5

<210> 44

<211> 29

<212> PRT

<213> secuencia artificial

10

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 44

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

Leu Ala Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp
20 25

15

<210> 45

<211> 29

<212> PRT

<213> secuencia artificial

20

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 45

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

25

Ile Ala Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

20 25

30

<210> 46

<211> 29

<212> PRT

<213> secuencia artificial

35

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 46

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

Leu Gln Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp
20 25

40

<210> 47

<211> 29

<212> PRT
 <213> secuencia artificial

5 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 47
 Glu Thr Ile Glu Ala Trp Asn Glu Ile Asp Lys Leu Pro Asn Leu Thr
 1 5 10 15

Leu Thr Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp
 20 25

10 <210> 48
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

15 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 48
 Glu Val Leu Glu Ala Trp Asn Glu Ile Asp Leu Leu Pro Asn Leu Thr
 1 5 10 15

Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp
 20 25

20 <210> 49
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

25 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 49
 Glu Val Ile Glu Ala Trp Asp Glu Ile Asp His Leu Pro Asn Leu Thr
 1 5 10 15

Ile Asp Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp
 20 25

30 <210> 50
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

35 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada

40 <400> 50
 Glu Val Ile Ser Ala Trp Asn Glu Ile Asp Ala Leu Pro Asn Leu Thr
 1 5 10 15

Leu Gln Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp
 20 25

5 <210> 51
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada

 10 <400> 51
 Glu Val Ile Ala Ala Trp Asn Glu Ile Asp Lys Leu Pro Asn Leu Thr
 1 5 10 15

 Leu Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp
 20 25

 15 <210> 52
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada

 20 <400> 52
 Glu Thr Ile Glu Ala Trp Asn Glu Ile Asp Ser Leu Pro Asn Leu Thr
 1 5 10 15

 Leu Asp Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp
 20 25

 25 <210> 53
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

 30 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada

 <400> 53
 Glu Val Leu Asp Ala Trp Asn Glu Ile Asp Gln Leu Pro Asn Leu Thr
 1 5 10 15

 Leu Gln Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp
 20 25

 35 <210> 54
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada

 45 <400> 54

ES 2 715 638 T3

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

Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp
20 25

5
<210> 55
<211> 29
<212> PRT
<213> secuencia artificial

10
<220>
<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 55
Glu Val Leu Glu Ala Trp Asp Glu Ile Asp His Leu Pro Asn Leu Thr
1 5 10 15

Ile Thr Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp
20 25

15
<210> 56
<211> 29
<212> PRT
<213> secuencia artificial

20
<220>
<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 56
Glu Thr Ile Asp Ala Trp Asn Glu Ile Asp His Leu Pro Asn Leu Thr
1 5 10 15

Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp
20 25

25
<210> 57
<211> 29
<212> PRT
<213> secuencia artificial

30
<220>
<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 57
Glu Val Ile Glu Ala Trp Asn Glu Ile Asp His Leu Pro Asn Leu Thr
1 5 10 15

Ile Gln Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp
20 25

35
<210> 58
<211> 29
<212> PRT
<213> secuencia artificial

40
<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 58

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

Ile Ser Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp
20 25

5

<210> 59

<211> 29

<212> PRT

<213> secuencia artificial

10

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 59

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

15

Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

20

25

20

<210> 60

<211> 29

<212> PRT

<213> secuencia artificial

25

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 60

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

Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Gln Asp
20 25

30

<210> 61

<211> 29

<212> PRT

<213> secuencia artificial

35

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 61

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

Leu Asp Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp
20 25

40

<210> 62

<211> 29

<212> PRT
 <213> secuencia artificial

5 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 62
 Glu Val Ile Asp Ala Trp Asn Glu Ile Asp His Leu Pro Asn Leu Thr
 1 5 10 15

Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Ala Asp
 20 25

10 <210> 63
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

15 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 63
 Glu Thr Ile Asp Ala Trp Asp Glu Ile Asp Lys Leu Pro Asn Leu Thr
 1 5 10 15

Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp
 20 25

20 <210> 64
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

25 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 64
 Glu Val Ile Ala Ala Trp Asp Glu Ile Asp Leu Leu Pro Asn Leu Thr
 1 5 10 15

30 Leu Gln Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Ala Asp
 20 25

<210> 65
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

35 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada

40 <400> 65
 Glu Val Ile His Ala Trp Asp Glu Ile Asp Lys Leu Pro Asn Leu Thr
 1 5 10 15

Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp
 20 25

5 <210> 66
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

<220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada

10 <400> 66
 Glu Val Ile Ala Ala Trp Asn Glu Ile Asp His Leu Pro Asn Leu Thr
 1 5 10 15

Leu Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

20 25

15 <210> 67
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

20 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 67
 Glu Thr Leu Asp Ala Trp Asn Glu Ile Asp Lys Leu Pro Asn Leu Thr
 1 5 10 15

Leu Ser Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

25 20 25

25 <210> 68
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

30 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 68
 Glu Val Leu Glu Ala Trp Asn Glu Ile Asp Ala Leu Pro Asn Leu Thr
 1 5 10 15

Leu Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

35 20 25

<210> 69
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

40 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada

45 <400> 69

ES 2 715 638 T3

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

Ile Ser Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp
20 25

5
<210> 70
<211> 29
<212> PRT
<213> secuencia artificial

10
<220>
<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 70
Glu Val Leu Gln Ala Trp Asp Glu Ile Asp Ser Leu Pro Asn Leu Thr
1 5 10 15

Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp
20 25

15
<210> 71
<211> 29
<212> PRT
<213> secuencia artificial

20
<220>
<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 71
Glu Thr Leu Glu Ala Trp Asp Glu Ile Asp His Leu Pro Asn Leu Thr
1 5 10 15

Ile Ala Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp
20 25

25
<210> 72
<211> 29
<212> PRT
<213> secuencia artificial

30
<220>
<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 72
Glu Thr Ile Asp Ala Trp Asn Glu Ile Asp Arg Leu Pro Asn Leu Thr
1 5 10 15

Ile Ser Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp
20 25

35
<210> 73
<211> 29
<212> PRT
<213> secuencia artificial

40
<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 73

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

Ile Gln Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

5

20 25

<210> 74

<211> 29

10

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

15

<400> 74

Glu Gln Ile Arg Ala Trp Asp Glu Ile Asp Lys Leu Pro Asn Leu Thr
1 5 10 15

Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Ala Asp
20 25

<210> 75

<211> 29

20

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

25

<400> 75

Glu Thr Leu Tyr Ala Trp Asn Glu Ile Asp Lys Leu Pro Asn Leu Thr
1 5 10 15

Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Glu Lys Leu Gln Asp
20 25

<210> 76

<211> 29

30

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

35

<400> 76

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

Ile Asp Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp
20 25

40

<210> 77

<211> 29

<212> PRT
 <213> secuencia artificial

5 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 77
 Glu Val Leu Glu Ala Trp Asn Glu Ile Asp His Leu Pro Asn Leu Thr
 1 5 10 15

Ile Gln Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp
 20 25

10 <210> 78
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

15 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 78
 Glu Thr Ile Glu Ala Trp Asp Glu Ile Asp Ala Leu Pro Asn Leu Thr
 1 5 10 15

Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp
 20 25

20 <210> 79
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

25 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 79
 Glu Val Ile Glu Ala Trp Asn Glu Ile Asp His Leu Pro Asn Leu Thr
 1 5 10 15

30 Leu Gln Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp
 20 25

<210> 80
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

35 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada

40 <400> 80
 Glu Val Ile Glu Ala Trp Asn Glu Ile Asp Lys Leu Pro Asn Leu Thr
 1 5 10 15

Ile Gln Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

	20		25
	<210> 81		
	<211> 29		
5	<212> PRT		
	<213> secuencia artificial		
	<220>		
	<223> Secuencia bacteriana modificada		
10	<400> 81		
	Glu Thr Leu Asp Ala Trp Ala Glu Ile Asp His Leu Pro Asn Leu Thr		
	1 5 10 15		
	Leu Asp Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp		
	20 25		
	<210> 82		
	<211> 29		
15	<212> PRT		
	<213> secuencia artificial		
	<220>		
	<223> Secuencia bacteriana modificada		
	<400> 82		
	Glu His Ile Asp Ala Trp Asn Glu Ile Asp Ala Leu Pro Asn Leu Thr		
	1 5 10 15		
	Leu Ser Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp		
	20 25		
	<210> 83		
	<211> 29		
25	<212> PRT		
	<213> secuencia artificial		
	<220>		
	<223> Secuencia bacteriana modificada		
	<400> 83		
	Glu Val Leu Asp Ala Trp Asn Glu Ile Asp Lys Leu Pro Asn Leu Thr		
	1 5 10 15		
	Ile Ala Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp		
	20 25		
	<210> 84		
	<211> 29		
35	<212> PRT		
	<213> secuencia artificial		
	<220>		
	<223> Secuencia bacteriana modificada		
	<400> 84		

ES 2 715 638 T3

Glu Val Ile Glu Ala Trp Thr Glu Ile Asp Tyr Leu Pro Asn Leu Thr
 1 5 10 15

Leu Gln Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp
 20 25

5 <210> 85
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

10 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 85
 Glu Thr Ile Glu Ala Trp Asn Glu Ile Asp His Leu Pro Asn Leu Thr
 1 5 10 15

Ile Ala Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp
 20 25

15 <210> 86
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

20 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 86
 Glu Val Ile Gln Ala Trp Asn Glu Ile Asp Lys Leu Pro Asn Leu Thr
 1 5 10 15

Leu Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp
 20 25

25 <210> 87
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

30 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 87
 Glu Val Ile Glu Ala Trp Asp Glu Ile Asp His Leu Pro Asn Leu Thr
 1 5 10 15

35 Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp
 20 25

40 <210> 88
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 88

Glu Thr Ile Asp Ala Trp Asn Glu Ile Asp Leu Leu Pro Asn Leu Thr
1 5 10 15

Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp
5 20 25

<210> 89

<211> 29

<212> PRT

10 <213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

15 <400> 89

Glu His Ile Asp Ala Trp Asn Glu Ile Asp Lys Leu Pro Asn Leu Thr
1 5 10 15

Leu Asp Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp
20 25

<210> 90

<211> 29

20 <212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

25 <223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 90

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

Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asn Asp
20 25

<210> 91

<211> 29

30 <212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

35 <223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 91

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

Leu Ala Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp
20 25

40 <210> 92

<211> 29

<212> PRT
 <213> secuencia artificial

5 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 92
 Glu Val Leu Gln Ala Trp Asp Glu Ile Asp Arg Leu Pro Asn Leu Thr
 1 5 10 15

Leu Asp Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp
 20 25

10 <210> 93
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

15 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 93
 Glu Val Ile Asp Ala Trp Asp Glu Ile Asp His Leu Pro Asn Leu Thr
 1 5 10 15

Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Ser Asp
 20 25

20 <210> 94
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

25 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 94
 Glu Val Val Glu Ala Trp Asn Glu Ile Asp Gln Leu Pro Asn Leu Thr
 1 5 10 15

30 Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp
 20 25

35 <210> 95
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

40 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 95

ES 2 715 638 T3

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

Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp
20 25

<210> 96
<211> 29
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 96
Glu Val Ile Gln Ala Trp Asp Glu Ile Asp Lys Leu Pro Asn Leu Thr
1 5 10 15

Ile Asp Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Ala Asp
20 25

<210> 97
<211> 29
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 97
Glu Val Val Ala Ala Trp Asp Glu Ile Asp Ala Leu Pro Asn Leu Thr
1 5 10 15

Leu Thr Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp
20 25

<210> 98
<211> 29
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 98
Glu Val Ile Gln Ala Trp Asn Glu Ile Asp Gly Leu Pro Asn Leu Thr
1 5 10 15

Leu Ser Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp
20 25

<210> 99
<211> 29
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 99

Glu Thr Ile Glu Ala Trp Asp Glu Ile Asp Ala Leu Pro Asn Leu Thr
1 5 10 15

Ile Thr Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp
20 25

5

<210> 100

<211> 29

<212> PRT

<213> secuencia artificial

10

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 100

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

Ile Gln Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Ala Asp
20 25

15

<210> 101

<211> 29

<212> PRT

<213> secuencia artificial

20

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 101

Glu Thr Ile Glu Ala Trp Asn Glu Ile Asp Ala Leu Pro Asn Leu Thr
1 5 10 15

25

Leu Asp Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Glu Asp

20

25

30

<210> 102

<211> 29

<212> PRT

<213> secuencia artificial

35

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 102

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

Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Ala Asp
20 25

40

<210> 103

<211> 29

<212> PRT
 <213> secuencia artificial

5 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 103
 Glu Val Ile Asp Ala Trp Asp Glu Ile Asp His Leu Pro Asn Leu Thr
 1 5 10 15

Ile Asp Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Ser Asp
 20 25

10 <210> 104
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

15 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 104
 Glu Val Ile Asp Ala Asn Asp Glu Ile Asp Ala Leu Pro Asn Leu Thr
 1 5 10 15

Ile Ala Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu His Asp
 20 25

20 <210> 105
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

25 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 105
 Glu Thr Ile Glu Ala Trp Asp Glu Ile Asp Lys Leu Pro Asn Leu Thr
 1 5 10 15

Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp
 20 25

30 <210> 106
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

35 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada

40 <400> 106
 Glu Val Leu Leu Ala Trp Asp Glu Ile Asp His Leu Pro Asn Leu Thr
 1 5 10 15

Leu Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp
 20 25

5 <210> 107
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada

 10 <400> 107
 Glu His Ile Asp Ala Trp Asn Glu Ile Asp Gly Leu Pro Asn Leu Thr
 1 5 10 15

 Leu Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp
 20 25

 15 <210> 108
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada

 20 <400> 108
 Glu Val Ile Glu Ala Trp Ser Glu Ile Asp Ala Leu Pro Asn Leu Thr
 1 5 10 15

 Ile Asp Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Ala Asp
 20 25

 25 <210> 109
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

 30 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada

 <400> 109
 Glu Gln Leu Asn Ala Trp Ala Glu Ile Asp Ala Leu Pro Asn Leu Thr
 1 5 10 15

 Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp
 35 20 25

 <210> 110
 <211> 29
 <212> PRT
 40 <213> secuencia artificial

 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada

 45 <400> 110

ES 2 715 638 T3

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

Ile Ala Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp
20 25

<210> 111
<211> 29
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 111
Glu Thr Ile Asp Ala Trp Asn Glu Ile Asp Gln Leu Pro Asn Leu Thr
1 5 10 15

Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp
20 25

<210> 112
<211> 29
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 112
Glu Val Ile Glu Ala Trp Asp Glu Ile Asp Lys Leu Pro Asn Leu Thr
1 5 10 15

Leu Ala Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp
20 25

<210> 113
<211> 29
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 113
Glu Val Leu Tyr Ala Trp Ala Glu Ile Asp His Leu Pro Asn Leu Thr
1 5 10 15

Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp
20 25

<210> 114
<211> 29
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 114

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

Ile Gln Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp
20 25

5

<210> 115

<211> 29

<212> PRT

<213> secuencia artificial

10

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 115

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

15

Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

20

25

<210> 116

<211> 29

<212> PRT

<213> secuencia artificial

20

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

25

<400> 116

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

Leu His Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp
20 25

30

<210> 117

<211> 29

<212> PRT

<213> secuencia artificial

35

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 117

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

Leu Gln Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp
20 25

40

<210> 118

<211> 29

<212> PRT
 <213> secuencia artificial

5 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 118
 Glu Val Ile Asp Ala Asn Asp Glu Ile Asp Ala Leu Pro Asn Leu Thr
 1 5 10 15

Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu His Asp
 20 25

10 <210> 119
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

15 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 119
 Glu Val Ile Ala Ala Trp Asp Glu Ile Asp Ala Leu Pro Asn Leu Thr
 1 5 10 15

Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp
 20 25

20 <210> 120
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

25 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 120
 Glu Val Ile Glu Ala Trp Thr Glu Ile Asp Gln Leu Pro Asn Leu Thr
 1 5 10 15

30 Leu Asp Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp
 20 25

<210> 121
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

35 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada

40 <400> 121
 Glu Val Ile Asn Ala Trp Asn Glu Ile Asp Ala Leu Pro Asn Leu Thr
 1 5 10 15

Leu Gln Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp
 20 25

5 <210> 122
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

<220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada

10 <400> 122
 Glu His Ile Glu Ala Trp Asp Glu Ile Asp His Leu Pro Asn Leu Thr
 1 5 10 15

Ile Asp Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Ala Asp
 20 25

15 <210> 123
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

20 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 123
 Glu His Leu Glu Ala Trp Arg Glu Ile Asp Ala Leu Pro Asn Leu Thr
 1 5 10 15

Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp
 20 25

25 <210> 124
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

30 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 124
 Glu Val Leu Asp Ala Trp Asn Glu Ile Asp Lys Leu Pro Asn Leu Thr
 1 5 10 15

35 Leu Gln Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp
 20 25

<210> 125
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

40 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada

45 <400> 125

ES 2 715 638 T3

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

Ile Gln Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp
 20 25

5 <210> 126
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

10 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 126
 Glu Val Ile Gln Ala Trp Asn Glu Ile Asp Ala Leu Pro Asn Leu Thr
 1 5 10 15

Leu Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp
 20 25

15 <210> 127
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

20 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 127
 Glu Val Ile Asp Ala Trp Asn Glu Ile Asp His Leu Pro Asn Leu Thr
 1 5 10 15

Ile Ala Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp
 20 25

25 <210> 128
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

30 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 128
 Glu Gln Leu Asp Ala Trp Asp Glu Ile Asp His Leu Pro Asn Leu Thr
 1 5 10 15

Ile Asp Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Ser Asp
 20 25

35 <210> 129
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

40 <220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 129

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

Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

5

20 25

<210> 130

<211> 29

10

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

15

<400> 130

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

Ile Asp Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp
20 25

<210> 131

<211> 29

20

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

25

<400> 131

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

Ile Asp Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Ala Asp
20 25

<210> 132

<211> 29

30

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

35

<400> 132

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

Leu Asp Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp
20 25

40

<210> 133

<211> 29

<212> PRT
 <213> secuencia artificial

5 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 133
 Glu Thr Leu Leu Ala Trp Asp Glu Ile Asp Ala Leu Pro Asn Leu Thr
 1 5 10 15

Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp
 20 25

10 <210> 134
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

15 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 134
 Glu Val Ile Asp Ala Trp Asn Glu Ile Asp Thr Leu Pro Asn Leu Thr
 1 5 10 15

Leu Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp
 20 25

20 <210> 135
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

25 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 135
 Glu Val Leu His Ala Trp Asn Glu Ile Asp His Leu Pro Asn Leu Thr
 1 5 10 15

Leu Asn Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Gln Asp
 20 25

30 <210> 136
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

35 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada

40 <400> 136
 Glu Val Ile Gln Ala Trp Asn Glu Ile Asp Ala Leu Pro Asn Leu Thr
 1 5 10 15

Ile Ala Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

ES 2 715 638 T3

	20		25
5	<210> 137 <211> 29 <212> PRT <213> secuencia artificial		
10	<220> <223> Secuencia bacteriana modificada		
	<400> 137 Glu Thr Val Asp Ala Trp Asn Glu Ile Asp Ala Leu Pro Asn Leu Thr 1 5 10 15		
	Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp 20 25		
15	<210> 138 <211> 29 <212> PRT <213> secuencia artificial		
20	<220> <223> Secuencia bacteriana modificada		
	<400> 138 Glu Val Ile Gln Ala Trp Asp Glu Ile Asp His Leu Pro Asn Leu Thr 1 5 10 15		
	Ile Asp Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp 20 25		
25	<210> 139 <211> 29 <212> PRT <213> secuencia artificial		
30	<220> <223> Secuencia bacteriana modificada		
	<400> 139 Glu Val Leu Asp Ala Trp Asn Glu Ile Asp Gln Leu Pro Asn Leu Thr 1 5 10 15		
	Ile Gln Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp 20 25		
35	<210> 140 <211> 29 <212> PRT <213> secuencia artificial		
40	<220> <223> Secuencia bacteriana modificada		
	<400> 140		

ES 2 715 638 T3

Glu Thr Ile Glu Ala Trp Asn Glu Ile Asp Ala Leu Pro Asn Leu Thr
1 5 10 15

Leu Asp Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp
20 25

<210> 141
<211> 29
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 141
Glu Val Ile Glu Ala Trp Asp Glu Ile Asp Ala Leu Pro Asn Leu Thr
1 5 10 15

Ile Asp Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp
20 25

<210> 142
<211> 29
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 142
Glu Val Ile Glu Ala Trp Asn Glu Ile Asp Gln Leu Pro Asn Leu Thr
1 5 10 15

Ile Gln Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp
20 25

<210> 143
<211> 29
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 143
Glu Val Ile Glu Ala Trp Thr Glu Ile Asp His Leu Pro Asn Leu Thr
1 5 10 15

Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

20 25

<210> 144
<211> 29
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 144

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

5 Leu Gln Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Glu Asp
20 25

<210> 145

<211> 29

<212> PRT

10 <213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

15 <400> 145

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

Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu His Asp
20 25

<210> 146

<211> 29

20 <212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

25 <223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 146

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

Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp
20 25

<210> 147

<211> 29

30 <212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

35 <223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 147

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

Leu Asp Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Ser Asp
20 25

40 <210> 148

<211> 29

<212> PRT
 <213> secuencia artificial

5 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 148
 Glu Thr Leu Arg Ala Trp Asp Glu Ile Asp Lys Leu Pro Asn Leu Thr
 1 5 10 15

Ile Gln Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Ala Asp
 20 25

10 <210> 149
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

15 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 149
 Glu Val Ile Asp Ala Trp Asn Glu Ile Asp His Leu Pro Asn Leu Thr
 1 5 10 15

Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Glu Asp
 20 25

20 <210> 150
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

25 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 150
 Glu Val Ile Asp Ala Trp Asn Glu Ile Asp His Leu Pro Asn Leu Thr
 1 5 10 15

30 Leu Gln Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Ala Asp
 20 25

35 <210> 151
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

40 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 151

ES 2 715 638 T3

Glu Thr Ile Asp Ala Trp Asn Glu Ile Asp Ala Leu Pro Asn Leu Thr
1 5 10 15

Leu Asp Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp
20 25

<210> 152
<211> 29
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 152
Glu Val Ile Glu Ala Trp Asn Glu Ile Asp Gln Leu Pro Asn Leu Thr
1 5 10 15

Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp
20 25

<210> 153
<211> 29
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 153
Glu Val Ile Arg Ala Trp Asp Glu Ile Asp Gln Leu Pro Asn Leu Thr
1 5 10 15

Leu Ser Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp
20 25

<210> 154
<211> 29
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 154
Glu Val Ile Glu Ala Trp Asn Glu Ile Asp Arg Leu Pro Asn Leu Thr
1 5 10 15

Ile His Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp
20 25

<210> 155
<211> 29
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 155

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

Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp
20 25

5

<210> 156

<211> 29

<212> PRT

<213> secuencia artificial

10

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 156

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

Leu Ser Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp
20 25

15

<210> 157

<211> 29

<212> PRT

<213> secuencia artificial

20

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 157

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

25

Val Asp Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp
20 25

30

<210> 158

<211> 29

<212> PRT

<213> secuencia artificial

35

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 158

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

Leu Thr Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp
20 25

40

<210> 159

<211> 29

<212> PRT
 <213> secuencia artificial

5 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 159
 Glu Val Ile Glu Ala Trp Asn Glu Ile Asp Gln Leu Pro Asn Leu Thr
 1 5 10 15

Leu Asp Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp
 20 25

10 <210> 160
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

15 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 160
 Glu Thr Leu Gln Ala Trp Asp Glu Ile Asp His Leu Pro Asn Leu Thr
 1 5 10 15

Leu Asn Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp
 20 25

20 <210> 161
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

25 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 161
 Glu Val Ile Asp Ala Trp Asn Glu Ile Asp His Leu Pro Asn Leu Thr
 1 5 10 15

Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp
 20 25

30 <210> 162
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

35 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada

40 <400> 162
 Glu Val Ile Glu Ala Trp Asn Glu Ile Asp Leu Leu Pro Asn Leu Thr
 1 5 10 15

Leu Ser Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp
 20 25

5 <210> 163
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada

 10 <400> 163
 Glu Val Ile Asp Ala Trp Asp Glu Ile Asp Arg Leu Pro Asn Leu Thr
 1 5 10 15

 Leu Lys Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp
 20 25

 15 <210> 164
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada

 20 <400> 164
 Glu Thr Leu His Ala Trp Asp Glu Ile Asp Lys Leu Pro Asn Leu Thr
 1 5 10 15

 Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp
 20 25

 25 <210> 165
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

 30 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada

 <400> 165
 Glu Val Ile Lys Ala Trp Asp Glu Ile Asp His Leu Pro Asn Leu Thr
 1 5 10 15

 Leu Asn Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp
 35 20 25

 <210> 166
 <211> 29
 <212> PRT
 40 <213> secuencia artificial

 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada

 45 <400> 166

ES 2 715 638 T3

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

Leu Ala Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp
20 25

<210> 167
<211> 29
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 167
Glu Val Ile Gln Ala Trp Asn Glu Ile Asp His Leu Pro Asn Leu Thr
1 5 10 15

Ile Asp Gln Trp Leu Ala Phe Ile Thr Lys Leu Glu Asp
20 25

<210> 168
<211> 29
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 168
Glu Val Ile Glu Ala Trp Asn Glu Ile Asp Arg Leu Pro Asn Leu Thr
1 5 10 15

Ile Lys Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp
20 25

<210> 169
<211> 29
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 169
Glu Val Ile Glu Ala Trp Asn Glu Ile Asp Ser Leu Pro Asn Leu Thr
1 5 10 15

Leu Gln Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp
20 25

<210> 170
<211> 29
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 170

Glu Thr Ile Asp Ala Trp Asn Glu Ile Asp Lys Leu Pro Asn Leu Thr
1 5 10 15

Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp
20 25

5

<210> 171

<211> 29

<212> PRT

<213> secuencia artificial

10

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 171

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

15

Ile Ala Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp
20 25

20

<210> 172

<211> 29

<212> PRT

<213> secuencia artificial

25

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 172

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

Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp
20 25

30

<210> 173

<211> 29

<212> PRT

<213> secuencia artificial

35

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 173

Glu Thr Leu Lys Ala Trp Asp Glu Ile Asp Arg Leu Pro Asn Leu Thr
1 5 10 15

Leu Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp
20 25

40

<210> 174

<211> 29

<212> PRT
 <213> secuencia artificial

5 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 174
 Glu Thr Ile Ala Ala Trp Asn Glu Ile Asp Ala Leu Pro Asn Leu Thr
 1 5 10 15

Leu Gln Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp
 20 25

10 <210> 175
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

15 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 175
 Glu Val Leu Gln Ala Trp Asn Glu Ile Asp His Leu Pro Asn Leu Thr
 1 5 10 15

Ile Gln Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp
 20 25

20 <210> 176
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

25 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 176
 Glu Val Ile Glu Ala Trp Ser Glu Ile Asp His Leu Pro Asn Leu Thr
 1 5 10 15

Leu Gln Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp
 20 25

30 <210> 177
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

35 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada

40 <400> 177
 Glu Val Ile Asp Ala Trp Asn Glu Ile Asp Gly Leu Pro Asn Leu Thr
 1 5 10 15

Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp
 20 25

5 <210> 178
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

<220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada

10 <400> 178
 Glu Val Ile His Ala Trp Asn Glu Ile Asp His Leu Pro Asn Leu Thr
 1 5 10 15

Leu Asn Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Glu Asp

20 25

15 <210> 179
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

20 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 179
 Glu Val Leu Asp Ala Trp Asn Glu Ile Asp Ser Leu Pro Asn Leu Thr
 1 5 10 15

Leu Asp Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

20 25

25 <210> 180
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

30 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 180
 Glu Gln Ile Glu Ala Trp Asn Glu Ile Asp Arg Leu Pro Asn Leu Thr
 1 5 10 15

Leu Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

20 25

35 <210> 181
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

40 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada

45 <400> 181

ES 2 715 638 T3

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

Leu Gln Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp
20 25

5
<210> 182
<211> 29
<212> PRT
<213> secuencia artificial

10
<220>
<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 182
Glu Val Ile Glu Ala Trp Asn Glu Ile Asp Lys Leu Pro Asn Leu Thr
1 5 10 15

Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp
20 25

15
<210> 183
<211> 29
<212> PRT
<213> secuencia artificial

20
<220>
<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 183
Glu Val Ile Glu Ala Asn Asp Glu Ile Asp Arg Leu Pro Asn Leu Thr
1 5 10 15

Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu His Asp
20 25

25
<210> 184
<211> 29
<212> PRT
<213> secuencia artificial

30
<220>
<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 184
Glu Thr Leu Gln Ala Trp Asp Glu Ile Asp Lys Leu Pro Asn Leu Thr
1 5 10 15

Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp
20 25

35
<210> 185
<211> 29
<212> PRT
<213> secuencia artificial

40
<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 185

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

Ile Asp Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Ala Asp

5

20 25

<210> 186

<211> 29

10

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

15

<400> 186

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

Leu Gln Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Ala Asp
20 25

<210> 187

<211> 29

20

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

25

<400> 187

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

Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp
20 25

<210> 188

<211> 29

30

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

35

<400> 188

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

Leu Ala Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp
20 25

40

<210> 189

<211> 29

<212> PRT
 <213> secuencia artificial

5 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 189
 Glu Val Leu Gln Ala Trp Asp Glu Ile Asp Lys Leu Pro Asn Leu Thr
 1 5 10 15

Ile Gln Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp
 20 25

10 <210> 190
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

15 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 190
 Glu Val Ile Ala Ala Trp Asn Glu Ile Asp Gly Leu Pro Asn Leu Thr
 1 5 10 15

Leu Gln Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp
 20 25

20 <210> 191
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

25 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 191
 Glu Thr Leu Asn Ala Trp Asn Glu Ile Asp Ala Leu Pro Asn Leu Thr
 1 5 10 15

Leu Gln Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp
 20 25

30 <210> 192
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

35 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada

40 <400> 192
 Glu Val Leu Ser Ala Trp Asn Glu Ile Asp Gln Leu Pro Asn Leu Thr
 1 5 10 15

Leu Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

	20		25
	<210> 193		
	<211> 29		
5	<212> PRT		
	<213> secuencia artificial		
	<220>		
	<223> Secuencia bacteriana modificada		
10	<400> 193		
	Glu Thr Leu Glu Ala Trp Asp Glu Ile Asp His Leu Pro Asn Leu Thr		
	1 5 10 15		
	Leu His Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp		
	20 25		
	<210> 194		
15	<211> 29		
	<212> PRT		
	<213> secuencia artificial		
	<220>		
20	<223> Secuencia bacteriana modificada		
	<400> 194		
	Glu Gln Ile Glu Ala Trp Asn Glu Ile Asp His Leu Pro Asn Leu Thr		
	1 5 10 15		
	Leu Gln Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Ala Asp		
	20 25		
	<210> 195		
25	<211> 29		
	<212> PRT		
	<213> secuencia artificial		
	<220>		
30	<223> Secuencia bacteriana modificada		
	<400> 195		
	Glu Val Val Glu Ala Trp Asp Glu Ile Asp Lys Leu Pro Asn Leu Thr		
	1 5 10 15		
	Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp		
	20 25		
35	<210> 196		
	<211> 29		
	<212> PRT		
	<213> secuencia artificial		
40	<220>		
	<223> Secuencia bacteriana modificada		
	<400> 196		

ES 2 715 638 T3

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

Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp
 20 25

5 <210> 197
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

10 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 197
 Glu Val Ile Asp Ala Trp Asn Glu Ile Asp Gln Leu Pro Asn Leu Thr
 1 5 10 15

Leu Gln Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp
 20 25

15 <210> 198
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

20 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 198
 Glu Thr Ile Asp Ala Trp Asp Glu Ile Asp Lys Leu Pro Asn Leu Thr
 1 5 10 15

Leu Ser Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp
 20 25

25 <210> 199
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

30 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 199
 Glu Thr Ile Asp Ala Trp Asn Glu Ile Asp Gln Leu Pro Asn Leu Thr
 1 5 10 15

35 Leu Gln Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp
 20 25

40 <210> 200
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 200

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

5 Leu Asn Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp
20 25

<210> 201

<211> 29

<212> PRT

10 <213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

15 <400> 201

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

Leu Gln Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp
20 25

<210> 202

<211> 29

20 <212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

25 <223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 202

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

Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp
20 25

<210> 203

<211> 29

<212> PRT

30 <213> secuencia artificial

<220>

35 <223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 203

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

Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp
20 25

40 <210> 204

<211> 29

<212> PRT
 <213> secuencia artificial

5 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 204
 Glu Val Ile Asp Ala Trp Asp Glu Ile Asp Ala Leu Pro Asn Leu Thr
 1 5 10 15

Ile Asp Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Ala Asp
 20 25

10 <210> 205
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

15 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 205
 Glu Val Ile Asp Ala Trp Asn Glu Ile Asp Arg Leu Pro Asn Leu Thr
 1 5 10 15

Ile Gln Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp
 20 25

20 <210> 206
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

25 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 206
 Glu Val Ile Thr Ala Trp Asn Glu Ile Asp His Leu Pro Asn Leu Thr
 1 5 10 15

30 Leu Ser Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp
 20 25

35 <210> 207
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

40 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 207

ES 2 715 638 T3

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

Ile His Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp
20 25

<210> 208
<211> 29
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 208
Glu Gln Leu Lys Ala Trp Asp Glu Ile Asp Lys Leu Pro Asn Leu Thr
1 5 10 15

Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Glu Lys Leu Gln Asp
20 25

<210> 209
<211> 29
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 209
Glu His Ile Asp Ala Trp Thr Glu Ile Asp His Leu Pro Asn Leu Thr
1 5 10 15

Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp
20 25

<210> 210
<211> 29
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 210
Glu Gln Leu Arg Ala Trp Asp Glu Ile Asp Lys Leu Pro Asn Leu Thr
1 5 10 15

Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Gln Asp
20 25

<210> 211
<211> 29
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 211

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

Ile Ala Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp
20 25

5

<210> 212

<211> 29

<212> PRT

<213> secuencia artificial

10

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 212

Glu Val Ile Gln Ala Trp Asn Glu Ile Asp Lys Leu Pro Asn Leu Thr
1 5 10 15

Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp
20 25

15

<210> 213

<211> 29

<212> PRT

<213> secuencia artificial

20

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 213

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

Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Ala Asp

20 25

30

<210> 214

<211> 29

<212> PRT

<213> secuencia artificial

35

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 214

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

Ile Asp Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Ser Asp
20 25

40

<210> 215

<211> 29

<212> PRT
 <213> secuencia artificial

5 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 215
 Glu Val Ile Glu Ala Trp Asn Glu Ile Asp His Leu Pro Asn Leu Thr
 1 5 10 15

Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp
 20 25

10 <210> 216
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

15 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 216
 Glu Val Leu Gln Ala Trp Asp Glu Ile Asp Lys Leu Pro Asn Leu Thr
 1 5 10 15

Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Ser Asp
 20 25

20 <210> 217
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

25 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 217
 Glu Val Ile Lys Ala Trp Asn Glu Ile Asp Ser Leu Pro Asn Leu Thr
 1 5 10 15

Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp
 20 25

30 <210> 218
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

35 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada

40 <400> 218
 Glu Val Leu Glu Ala Trp His Glu Ile Asp Leu Leu Pro Asn Leu Thr
 1 5 10 15

Ile Gln Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp
 20 25

5 <210> 219
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada

 10 <400> 219
 Glu Val Leu Glu Ala Trp Thr Glu Ile Asp Arg Leu Pro Asn Leu Thr
 1 5 10 15

 Leu Asp Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp
 20 25

 15 <210> 220
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada

 20 <400> 220
 Glu Gln Leu Tyr Ala Trp Asn Glu Ile Asp His Leu Pro Asn Leu Thr
 1 5 10 15

 Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Glu Lys Leu Gln Asp
 20 25

 25 <210> 221
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

 30 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada

 <400> 221
 Glu Val Leu Asn Ala Trp Asp Glu Ile Asp Lys Leu Pro Asn Leu Thr
 1 5 10 15

 Ile Lys Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp
 35 20 25

 <210> 222
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

 40 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada

 45 <400> 222

ES 2 715 638 T3

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

Val Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp
20 25

<210> 223
<211> 29
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 223
Glu Val Val Gln Ala Trp Asp Glu Ile Asp Gln Leu Pro Asn Leu Thr
1 5 10 15

Leu Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp
20 25

<210> 224
<211> 29
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 224
Glu Val Ile Arg Ala Trp Asp Glu Ile Asp Gln Leu Pro Asn Leu Thr
1 5 10 15

Leu Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp
20 25

<210> 225
<211> 29
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 225
Glu Thr Ile Asp Ala Trp Asn Glu Ile Asp His Leu Pro Asn Leu Thr
1 5 10 15

Leu Asp Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp
20 25

<210> 226
<211> 29
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 226

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

Leu Asp Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Glu Asp
20 25

5

<210> 227

<211> 29

<212> PRT

<213> secuencia artificial

10

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 227

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

15

Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Ser Asp

20

25

<210> 228

<211> 29

<212> PRT

<213> secuencia artificial

20

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

25

<400> 228

Glu Thr Leu Glu Ala Trp Arg Glu Ile Asp Ser Leu Pro Asn Leu Thr
1 5 10 15

Leu Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp
20 25

30

<210> 229

<211> 29

<212> PRT

<213> secuencia artificial

35

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 229

Glu Val Ile Lys Ala Trp Asn Glu Ile Asp His Leu Pro Asn Leu Thr
1 5 10 15

Leu Asp Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp
20 25

40

<210> 230

<211> 29

<212> PRT
 <213> secuencia artificial

5 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 230
 Glu Val Leu Glu Ala Trp Thr Glu Ile Asp Lys Leu Pro Asn Leu Thr
 1 5 10 15

Ile Asp Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp
 20 25

10 <210> 231
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

15 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 231
 Glu Thr Leu Glu Ala Trp Asp Glu Ile Asp Lys Leu Pro Asn Leu Thr
 1 5 10 15

Ile Asp Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp
 20 25

20 <210> 232
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

25 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 232
 Glu Val Ile Glu Ala Trp Asn Glu Ile Asp Lys Leu Pro Asn Leu Thr
 1 5 10 15

Ile Asp Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp
 20 25

30 <210> 233
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

35 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada

40 <400> 233
 Glu Thr Ile Asp Ala Trp Asn Glu Ile Asp Lys Leu Pro Asn Leu Thr
 1 5 10 15

Leu Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp
 20 25

5 <210> 234
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

<220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada

10 <400> 234
 Glu Thr Leu Asp Ala Trp Asp Glu Ile Asp Ala Leu Pro Asn Leu Thr
 1 5 10 15

Ile Asp Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Glu Asp
 20 25

15 <210> 235
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

20 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 235
 Glu Val Leu Ser Ala Trp Asn Glu Ile Asp His Leu Pro Asn Leu Thr
 1 5 10 15

Ile Gln Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp
 20 25

25 <210> 236
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

30 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 236
 Glu Val Ile Gln Ala Asn Asp Glu Ile Asp Lys Leu Pro Asn Leu Thr
 1 5 10 15

Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile His Lys Leu His Asp
 20 25

35 <210> 237
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

40 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada

45 <400> 237

ES 2 715 638 T3

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

Ile Gln Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Ala Asp
20 25

<210> 238
<211> 29
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 238
Glu Val Ile Gln Ala Trp Asn Glu Ile Asp Gln Leu Pro Asn Leu Thr
1 5 10 15

Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp
20 25

<210> 239
<211> 29
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 239
Glu Val Ile Glu Ala Trp Asn Glu Ile Asp Tyr Leu Pro Asn Leu Thr
1 5 10 15

Ile Ala Gln Trp Ile Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp
20 25

<210> 240
<211> 29
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 240
Glu Thr Ile Gln Ala Trp Asp Glu Ile Asp Arg Leu Pro Asn Leu Thr
1 5 10 15

Leu Gln Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp
20 25

<210> 241
<211> 29
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 241

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

Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp

5

20 25

<210> 242

<211> 29

10

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

15

<400> 242

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

Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp
20 25

<210> 243

<211> 29

20

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

25

<400> 243

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

Leu Asn Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp
20 25

<210> 244

<211> 29

30

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

35

<400> 244

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

Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp
20 25

40

<210> 245

<211> 29

<212> PRT
 <213> secuencia artificial

5 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 245
 Glu Val Leu His Ala Trp Asn Glu Ile Asp His Leu Pro Asn Leu Thr
 1 5 10 15

Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Glu Lys Leu Glu Asp
 20 25

10 <210> 246
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

15 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 246
 Glu Val Ile Glu Ala Trp Gln Glu Ile Asp Lys Leu Pro Asn Leu Thr
 1 5 10 15

Ile Asp Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp
 20 25

20 <210> 247
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

25 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 247
 Glu Val Val Asp Ala Trp Asn Glu Ile Asp Gln Leu Pro Asn Leu Thr
 1 5 10 15

Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp
 20 25

30 <210> 248
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

35 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada

40 <400> 248
 Glu Gln Ile Glu Ala Trp Asn Glu Ile Asp Ala Leu Pro Asn Leu Thr
 1 5 10 15

Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Ala Asp

ES 2 715 638 T3

20 25

5
<210> 249
<211> 49
<212> PRT
<213> secuencia artificial

10
<220>
<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 249
Lys Glu Val Leu Glu Ala Trp Asp Glu Ile Asp Arg Leu Pro Asn Leu
1 5 10 15

Thr Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

15
<210> 250
<211> 49
<212> PRT
<213> secuencia artificial

20
<220>
<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 250
Lys Glu Val Leu Glu Ala Trp Asn Glu Ile Asp Arg Leu Pro Asn Leu
1 5 10 15

Thr Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

25
<210> 251
<211> 49
<212> PRT
<213> secuencia artificial

30
<220>
<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 251

ES 2 715 638 T3

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

Thr Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

<210> 252

<211> 49

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 252

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

Thr Leu Asp Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

<210> 253

<211> 49

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 253

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

Thr Leu Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

<210> 254

<211> 49

<212> PRT
<213> secuencia artificial

5 <220>
<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 254
Lys Glu Val Ile Asp Ala Trp Asp Glu Ile Asp Arg Leu Pro Asn Leu
1 5 10 15

Thr Leu Asp Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

10 <210> 255
<211> 49
<212> PRT
<213> secuencia artificial

15 <220>
<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 255
Lys Glu Thr Leu Glu Ala Trp Asp Glu Ile Asp Arg Leu Pro Asn Leu
1 5 10 15

Thr Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

20 <210> 256
<211> 49
<212> PRT
<213> secuencia artificial

25 <220>
<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 256

ES 2 715 638 T3

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

Thr Leu Asp Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

<210> 257

<211> 49

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 257

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

Thr Ile Asp Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

<210> 258

<211> 49

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 258

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

Thr Leu Asp Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

<210> 259

<211> 49
<212> PRT
<213> secuencia artificial

5 <220>
<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 259
Lys Glu Val Leu Glu Ala Trp Asp Glu Ile Asp Ala Leu Pro Asn Leu
1 5 10 15

Thr Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

10 <210> 260
<211> 49
<212> PRT
<213> secuencia artificial

15 <220>
<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 260
Lys Glu Val Leu Asp Ala Trp Asp Glu Ile Asp Lys Leu Pro Asn Leu
1 5 10 15

Thr Leu Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

20 <210> 261
<211> 49
<212> PRT
25 <213> secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia bacteriana modificada

30 <400> 261

ES 2 715 638 T3

Lys Glu Thr Ile Thr Ala Trp Asp Glu Ile Asp Lys Leu Pro Asn Leu
1 5 10 15

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

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ala Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ala
35 40 45

Gln

<210> 262

<211> 49

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 262

Lys Glu Ser Met Lys Ala Trp Asp Glu Ile Asp Arg Leu Pro Asn Leu
1 5 10 15

Asn Ile Asn Gln Trp Val Ala Phe Ile Asp Ser Leu Tyr Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ala Asn Leu Leu Ala Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ala
35 40 45

Gln

<210> 263

<211> 49

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 263

Lys Glu Ser Ile Glu Ala Trp Thr Glu Ile Asp His Leu Pro Asn Leu
1 5 10 15

Thr Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Thr Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ala Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ala
35 40 45

Gln

<210> 264

<211> 49
<212> PRT
<213> secuencia artificial

5 <220>
<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 264
Lys Glu Val Leu Asp Ala Trp His Glu Ile Asp Thr Leu Pro Asn Leu
1 5 10 15

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

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ala Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ala
35 40 45

Gln

10 <210> 265
<211> 49
<212> PRT
<213> secuencia artificial

15 <220>
<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 265
Lys Glu His Ile Gln Ala Asn Glu Glu Ile Asp Arg Leu Pro Asn Leu
1 5 10 15

Thr Ile Lys Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu His Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ala Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ala
35 40 45

Gln

25 <210> 266
<211> 49
<212> PRT
<213> secuencia artificial

30 <220>
<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 266

ES 2 715 638 T3

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

Thr Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

<210> 267

<211> 49

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 267

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

Thr Leu Gln Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

<210> 268

<211> 49

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 268

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

Thr Leu Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

<210> 269

<211> 49

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

5

<400> 269

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

Thr Ile Asp Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Ser Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

10

<210> 270

<211> 49

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

15

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 270

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

Thr Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

20

Gln

<210> 271

<211> 49

<212> PRT

25

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

30

<400> 271

ES 2 715 638 T3

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

Thr Leu Gln Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

<210> 272

<211> 49

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 272

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

Thr Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

<210> 273

<211> 49

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 273

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

Thr Leu Thr Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

<210> 274

<211> 49

<212> PRT

<213> secuencia artificial
 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada
 5
 <400> 274
 Lys Glu Val Ile Glu Ala Trp Asp Glu Ile Asp Ala Leu Pro Asn Leu
 1 5 10 15
 Thr Leu Gln Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp Asp Pro
 20 25 30
 Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
 35 40 45
 Gln
 10
 <210> 275
 <211> 49
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial
 <220>
 15
 <223> Secuencia bacteriana modificada
 <400> 275
 Lys Glu Val Ile Ala Ala Trp Asp Glu Ile Asp Lys Leu Pro Asn Leu
 1 5 10 15
 Thr Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp Asp Pro
 20 25 30
 Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
 35 40 45
 20
 Gln
 <210> 276
 <211> 49
 <212> PRT
 25
 <213> secuencia artificial
 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada
 30
 <400> 276

ES 2 715 638 T3

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

Thr Leu Gln Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

<210> 277

<211> 49

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 277

Lys Glu Thr Ile Ala Ala Trp Asp Glu Ile Asp Lys Leu Pro Asn Leu
1 5 10 15

Thr Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

<210> 278

<211> 49

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 278

Lys Glu Thr Ile Glu Ala Trp Asn Glu Ile Asp Arg Leu Pro Asn Leu
1 5 10 15

Thr Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

<210> 279

<211> 49

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

5

<400> 279

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

Thr Ile Gln Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

10

<210> 280

<211> 49

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

15

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 280

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

Thr Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

20

<210> 281

<211> 49

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

25

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 281

ES 2 715 638 T3

Lys Glu Val Leu Arg Ala Trp Asp Glu Ile Asp His Leu Pro Asn Leu
1 5 10 15

Thr Leu Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

<210> 282

<211> 49

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 282

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

Thr Leu Asn Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

<210> 283

<211> 49

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 283

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

Thr Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

<210> 284

<211> 49
<212> PRT
<213> secuencia artificial

5 <220>
<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 284
Lys Glu Val Ile Asp Ala Trp Asn Glu Ile Asp Lys Leu Pro Asn Leu
1 5 10 15

Thr Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

10 <210> 285
<211> 49
<212> PRT
<213> secuencia artificial

15 <220>
<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 285
Lys Glu Thr Leu Glu Ala Trp Asp Glu Ile Asp Gln Leu Pro Asn Leu
1 5 10 15

Thr Leu Gln Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

20 <210> 286
<211> 49
<212> PRT
25 <213> secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia bacteriana modificada

30 <400> 286

ES 2 715 638 T3

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

Thr Leu Asp Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

<210> 287

<211> 49

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 287

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

Thr Leu Gln Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

<210> 288

<211> 49

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 288

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

Thr Leu Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

<210> 289

<211> 49

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

5

<400> 289

Lys Glu Thr Ile Ala Ala Trp Asp Glu Ile Asp His Leu Pro Asn Leu
1 5 10 15

Thr Leu Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

10

<210> 290

<211> 49

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

15

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 290

Lys Glu Val Leu Gln Ala Trp Asp Glu Ile Asp His Leu Pro Asn Leu
1 5 10 15

Thr Ile Gln Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Ser Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

20

<210> 291

<211> 49

<212> PRT

<213> secuencia artificial

25

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 291

ES 2 715 638 T3

Lys Glu Thr Leu His Ala Trp Ala Glu Ile Asp Arg Leu Pro Asn Leu
1 5 10 15

Thr Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

<210> 292

<211> 49

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 292

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

Thr Leu Ala Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

<210> 293

<211> 49

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 293

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

Thr Ile Ala Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

<210> 294

<211> 49

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

5

<400> 294

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

Thr Leu Gln Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

10

<210> 295

<211> 49

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

15

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 295

Lys Glu Thr Ile Glu Ala Trp Asn Glu Ile Asp Lys Leu Pro Asn Leu
1 5 10 15

Thr Leu Thr Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

20

<210> 296

<211> 49

<212> PRT

<213> secuencia artificial

25

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 296

ES 2 715 638 T3

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

Thr Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

<210> 297

<211> 49

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 297

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

Thr Ile Asp Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

<210> 298

<211> 49

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 298

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

Thr Leu Gln Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

<210> 299

<211> 49

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

5

<400> 299

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

Thr Leu Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

10

<210> 300

<211> 49

<212> PRT

<213> secuencia artificial

15

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 300

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

Thr Leu Asp Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

20

<210> 301

<211> 49

<212> PRT

25

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

30

<400> 301

ES 2 715 638 T3

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

Thr Leu Gln Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

<210> 302

<211> 49

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 302

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

Thr Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

<210> 303

<211> 49

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 303

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

Thr Ile Thr Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

<210> 304

<211> 49

<212> PRT

<213> secuencia artificial
 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada
 5
 <400> 304
 Lys Glu Thr Ile Asp Ala Trp Asn Glu Ile Asp His Leu Pro Asn Leu
 1 5 10 15
 Thr Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp Asp Pro
 20 25 30
 Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
 35 40 45
 10
 Gln
 <210> 305
 <211> 49
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial
 15
 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada
 <400> 305
 Lys Glu Val Ile Glu Ala Trp Asn Glu Ile Asp His Leu Pro Asn Leu
 1 5 10 15
 Thr Ile Gln Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp Asp Pro
 20 25 30
 Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
 35 40 45
 20
 Gln
 <210> 306
 <211> 49
 <212> PRT
 25
 <213> secuencia artificial
 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada
 30
 <400> 306

ES 2 715 638 T3

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

Thr Ile Ser Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

<210> 307

<211> 49

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 307

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

Thr Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

<210> 308

<211> 49

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 308

Lys Glu His Ile Glu Ala Trp Asn Glu Ile Asp Ala Leu Pro Asn Leu
1 5 10 15

Thr Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Gln Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

<210> 309

<211> 49

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

5

<400> 309

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

Thr Leu Asp Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

10

<210> 310

<211> 49

<212> PRT

<213> secuencia artificial

15

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 310

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

Thr Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Ala Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

20

<210> 311

<211> 49

<212> PRT

25

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

30

<400> 311

ES 2 715 638 T3

Lys Glu Thr Ile Asp Ala Trp Asp Glu Ile Asp Lys Leu Pro Asn Leu
1 5 10 15

Thr Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

<210> 312

<211> 49

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 312

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

Thr Leu Gln Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Ala Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

<210> 313

<211> 49

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 313

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

Thr Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

<210> 314
 <211> 49
 <212> PRT
 <213> artificial sequence

<220>
 <223> Modified bacterial sequence

<400> 314

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

Thr Leu Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp Asp Pro
 20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
 35 40 45

Gln

5 <210> 315
 <211> 49
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

10 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 315
 Lys Glu Thr Leu Asp Ala Trp Asn Glu Ile Asp Lys Leu Pro Asn Leu
 1 5 10 15

Thr Leu Ser Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp Asp Pro
 20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
 35 40 45

Gln

15 <210> 316
 <211> 49
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

20 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 316

ES 2 715 638 T3

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

Thr Leu Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

5 <210> 317
<211> 49
<212> PRT
<213> secuencia artificial

10 <220>
<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 317
Lys Glu Val Ile Gln Ala Trp Asp Glu Ile Asp His Leu Pro Asn Leu
1 5 10 15

Thr Ile Ser Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

15 <210> 318
<211> 49
<212> PRT
<213> secuencia artificial

20 <220>
<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 318
Lys Glu Val Leu Gln Ala Trp Asp Glu Ile Asp Ser Leu Pro Asn Leu
1 5 10 15

Thr Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

25 Gln

<210> 319
<211> 49

<212> PRT
<213> secuencia artificial

5 <220>
<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 319
Lys Glu Thr Leu Glu Ala Trp Asp Glu Ile Asp His Leu Pro Asn Leu
1 5 10 15

Thr Ile Ala Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

10 <210> 320
<211> 49
<212> PRT
<213> secuencia artificial

15 <220>
<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 320
Lys Glu Thr Ile Asp Ala Trp Asn Glu Ile Asp Arg Leu Pro Asn Leu
1 5 10 15

Thr Ile Ser Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

20 <210> 321
<211> 49
<212> PRT
<213> secuencia artificial

25 <220>
<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 321
Lys Glu Val Leu Asp Ala Trp His Glu Ile Asp His Leu Pro Asn Leu
1 5 10 15

30 Thr Ile Gln Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp Asp Pro

ES 2 715 638 T3

		20		25		30	
		Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser					
		35		40		45	
		Gln					
5		<210> 322					
		<211> 49					
		<212> PRT					
		<213> secuencia artificial					
10		<220>					
		<223> Secuencia bacteriana modificada					
		<400> 322					
		Lys Glu Gln Ile Arg Ala Trp Asp Glu Ile Asp Lys Leu Pro Asn Leu					
		1	5		10		15
		Thr Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Ala Asp Asp Pro					
		20		25		30	
		Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser					
		35		40		45	
		Gln					
15		<210> 323					
		<211> 49					
		<212> PRT					
		<213> secuencia artificial					
20		<220>					
		<223> Secuencia bacteriana modificada					
		<400> 323					
		Lys Glu Thr Leu Tyr Ala Trp Asn Glu Ile Asp Lys Leu Pro Asn Leu					
		1	5		10		15
		Thr Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Glu Lys Leu Gln Asp Asp Pro					
		20		25		30	
		Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser					
		35		40		45	
		Gln					
25		<210> 324					
		<211> 49					
		<212> PRT					
		<213> secuencia artificial					
30		<220>					
		<223> Secuencia bacteriana modificada					

ES 2 715 638 T3

<400> 324

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

Thr Ile Asp Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

5

<210> 325

<211> 49

<212> PRT

<213> secuencia artificial

10

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 325

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

Thr Ile Gln Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

15

<210> 326

<211> 49

<212> PRT

<213> secuencia artificial

20

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 326

25

Lys Glu Thr Ile Glu Ala Trp Asp Glu Ile Asp Ala Leu Pro Asn Leu
1 5 10 15

Thr Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

5 <210> 327
 <211> 49
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada

 10 <400> 327
 Lys Glu Val Ile Glu Ala Trp Asn Glu Ile Asp His Leu Pro Asn Leu
 1 5 10 15

 Thr Leu Gln Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp Asp Pro
 20 25 30

 Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
 35 40 45

 Gln

 15 <210> 328
 <211> 49
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada

 20 <400> 328
 Lys Glu Val Ile Glu Ala Trp Asn Glu Ile Asp Lys Leu Pro Asn Leu
 1 5 10 15

 Thr Ile Gln Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp Asp Pro
 20 25 30

 Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
 35 40 45

 Gln

 25 <210> 329
 <211> 49
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

 30 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada

 <400> 329

ES 2 715 638 T3

Lys Glu Thr Leu Asp Ala Trp Ala Glu Ile Asp His Leu Pro Asn Leu
1 5 10 15

Thr Leu Asp Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

<210> 330

<211> 49

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 330

Lys Glu His Ile Asp Ala Trp Asn Glu Ile Asp Ala Leu Pro Asn Leu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

<210> 331

<211> 49

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 331

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

Thr Ile Ala Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

<210> 332

<211> 49

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

5

<400> 332

Lys Glu Val Ile Glu Ala Trp Thr Glu Ile Asp Tyr Leu Pro Asn Leu
1 5 10 15

Thr Leu Gln Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

10

<210> 333

<211> 49

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

15

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 333

Lys Glu Thr Ile Glu Ala Trp Asn Glu Ile Asp His Leu Pro Asn Leu
1 5 10 15

Thr Ile Ala Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

20

Gln

<210> 334

<211> 49

<212> PRT

25

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

30

<400> 334

ES 2 715 638 T3

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

Thr Leu Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

<210> 335

<211> 49

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 335

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

Thr Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

<210> 336

<211> 49

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 336

Lys Glu Thr Ile Asp Ala Trp Asn Glu Ile Asp Leu Leu Pro Asn Leu
1 5 10 15

Thr Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

<210> 337

<211> 49

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia bacteriana modificada

5

<400> 337
 Lys Glu His Ile Asp Ala Trp Asn Glu Ile Asp Lys Leu Pro Asn Leu
 1 5 10 15

Thr Leu Asp Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp Asp Pro
 20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
 35 40 45

Gln

10

<210> 338
 <211> 49
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

<220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada

15

<400> 338
 Lys Glu Val Val Ala Ala Trp Asn Glu Ile Asp Ala Leu Pro Asn Leu
 1 5 10 15

Thr Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asn Asp Asp Pro
 20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
 35 40 45

20

Gln

<210> 339
 <211> 49
 <212> PRT

25

<213> secuencia artificial

<220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada

30

<400> 339

ES 2 715 638 T3

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

Thr Leu Ala Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

<210> 340

<211> 49

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 340

Lys Glu Val Leu Gln Ala Trp Asp Glu Ile Asp Arg Leu Pro Asn Leu
1 5 10 15

Thr Leu Asp Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

<210> 341

<211> 49

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 341

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

Thr Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Ser Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

<210> 342

<211> 49

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

5

<400> 342

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

Thr Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

10

<210> 343

<211> 49

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

15

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 343

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

Thr Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

20

<210> 344

<211> 49

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

25

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 344

ES 2 715 638 T3

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

Thr Ile Asp Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Ala Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

<210> 345

<211> 49

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 345

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

Thr Leu Thr Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

<210> 346

<211> 49

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 346

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

Thr Leu Ser Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

<210> 347

<211> 49
<212> PRT
<213> secuencia artificial

5 <220>
<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 347
Lys Glu Thr Ile Glu Ala Trp Asp Glu Ile Asp Ala Leu Pro Asn Leu
1 5 10 15

Thr Ile Thr Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

10 <210> 348
<211> 49
<212> PRT
<213> secuencia artificial

15 <220>
<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 348
Lys Glu Val Ile Asp Ala Trp Asn Glu Ile Asp His Leu Pro Asn Leu
1 5 10 15

Thr Ile Gln Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Ala Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

20 <210> 349
<211> 49
<212> PRT
25 <213> secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia bacteriana modificada

30 <400> 349

ES 2 715 638 T3

Lys Glu Thr Ile Glu Ala Trp Asn Glu Ile Asp Ala Leu Pro Asn Leu
1 5 10 15

Thr Leu Asp Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Glu Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

<210> 350

<211> 49

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 350

Lys Glu His Ile His Ala Trp Asn Glu Ile Asp Glu Leu Pro Asn Leu
1 5 10 15

Thr Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Ala Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

<210> 351

<211> 49

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 351

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

Thr Ile Asp Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Ser Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

<210> 352

<211> 49

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

5

<400> 352

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

Thr Ile Ala Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu His Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

10

<210> 353

<211> 49

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

15

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 353

Lys Glu Thr Ile Glu Ala Trp Asp Glu Ile Asp Lys Leu Pro Asn Leu
1 5 10 15

Thr Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

20

<210> 354

<211> 49

<212> PRT

<213> secuencia artificial

25

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 354

ES 2 715 638 T3

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

Thr Leu Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

<210> 355

<211> 49

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 355

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

Thr Leu Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

<210> 356

<211> 49

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 356

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

Thr Ile Asp Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Ala Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

<210> 357

<211> 49

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

5

<400> 357

Lys Glu Gln Leu Asn Ala Trp Ala Glu Ile Asp Ala Leu Pro Asn Leu
1 5 10 15

Thr Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

10

<210> 358

<211> 49

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

15

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 358

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

Thr Ile Ala Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

20

<210> 359

<211> 49

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

25

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 359

ES 2 715 638 T3

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

Thr Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

<210> 360

<211> 49

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 360

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

Thr Leu Ala Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

<210> 361

<211> 49

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 361

Lys Glu Val Leu Tyr Ala Trp Ala Glu Ile Asp His Leu Pro Asn Leu
1 5 10 15

Thr Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

<210> 362

<211> 49

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

5

<400> 362

Lys Glu Gln Ile Asp Ala Trp Asn Glu Ile Asp Arg Leu Pro Asn Leu
1 5 10 15

Thr Ile Gln Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

10

<210> 363

<211> 49

<212> PRT

<213> secuencia artificial

15

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 363

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

Thr Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

20

<210> 364

<211> 49

<212> PRT

25

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

30

<400> 364

ES 2 715 638 T3

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

Thr Leu His Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

<210> 365

<211> 49

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 365

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

Thr Leu Gln Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

<210> 366

<211> 49

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 366

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

Thr Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu His Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

<210> 367

<211> 49

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

5

<400> 367

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

Thr Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

10

<210> 368

<211> 49

<212> PRT

<213> secuencia artificial

15

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 368

Lys Glu Val Ile Glu Ala Trp Thr Glu Ile Asp Gln Leu Pro Asn Leu
1 5 10 15

Thr Leu Asp Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

20

<210> 369

<211> 49

<212> PRT

<213> secuencia artificial

25

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

30

<400> 369

ES 2 715 638 T3

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

Thr Leu Gln Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

<210> 370

<211> 49

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 370

Lys Glu His Ile Glu Ala Trp Asp Glu Ile Asp His Leu Pro Asn Leu
1 5 10 15

Thr Ile Asp Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Ala Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

<210> 371

<211> 49

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 371

Lys Glu His Leu Glu Ala Trp Arg Glu Ile Asp Ala Leu Pro Asn Leu
1 5 10 15

Thr Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

<210> 372

<211> 49

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

5

<400> 372

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

Thr Leu Gln Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

10

<210> 373

<211> 49

<212> PRT

<213> secuencia artificial

15

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 373

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

Thr Ile Gln Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

20

<210> 374

<211> 49

<212> PRT

<213> secuencia artificial

25

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

30

<400> 374

ES 2 715 638 T3

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

Thr Leu Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

<210> 375

<211> 49

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 375

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

Thr Ile Ala Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

<210> 376

<211> 49

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 376

Lys Glu Gln Leu Asp Ala Trp Asp Glu Ile Asp His Leu Pro Asn Leu
1 5 10 15

Thr Ile Asp Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Ser Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

<210> 377

<211> 49

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

5

<400> 377

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

Thr Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

10

<210> 378

<211> 49

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

15

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 378

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

Thr Ile Asp Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

20

<210> 379

<211> 49

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

25

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 379

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

Thr Ile Asp Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Ala Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser

30

ES 2 715 638 T3

	35	40	45
	Gln		
5	<210> 380 <211> 49 <212> PRT <213> secuencia artificial		
10	<220> <223> Secuencia bacteriana modificada		
	<400> 380 Lys Glu Val Ile Ala Ala Trp Asn Glu Ile Asp Gln Leu Pro Asn Leu 1 5 10 15		
	Thr Leu Asp Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp Asp Pro 20 25 30		
	Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser 35 40 45		
	Gln		
15	<210> 381 <211> 49 <212> PRT <213> secuencia artificial		
20	<220> <223> Secuencia bacteriana modificada		
	<400> 381 Lys Glu Thr Leu Leu Ala Trp Asp Glu Ile Asp Ala Leu Pro Asn Leu 1 5 10 15		
	Thr Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp Asp Pro 20 25 30		
	Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser 35 40 45		
	Gln		
25	<210> 382 <211> 49 <212> PRT <213> secuencia artificial		
30	<220> <223> Secuencia bacteriana modificada		
	<400> 382		

ES 2 715 638 T3

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

Thr Leu Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

<210> 383

<211> 49

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 383

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

Thr Leu Asn Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Gln Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

<210> 384

<211> 49

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 384

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

Thr Ile Ala Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

<210> 385

<211> 49
<212> PRT
<213> secuencia artificial

5 <220>
<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 385
Lys Glu Thr Val Asp Ala Trp Asn Glu Ile Asp Ala Leu Pro Asn Leu
1 5 10 15

Thr Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

10 <210> 386
<211> 49
<212> PRT
<213> secuencia artificial

15 <220>
<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 386
Lys Glu Val Ile Gln Ala Trp Asp Glu Ile Asp His Leu Pro Asn Leu
1 5 10 15

Thr Ile Asp Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

20 <210> 387
<211> 49
<212> PRT
25 <213> secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia bacteriana modificada

30 <400> 387

ES 2 715 638 T3

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

Thr Ile Gln Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

<210> 388

<211> 49

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 388

Lys Glu Thr Ile Glu Ala Trp Asn Glu Ile Asp Ala Leu Pro Asn Leu
1 5 10 15

Thr Leu Asp Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

<210> 389

<211> 49

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 389

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

Thr Ile Asp Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

<210> 390

<211> 49
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

5 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 390
 Lys Glu Val Ile Glu Ala Trp Asn Glu Ile Asp Gln Leu Pro Asn Leu
 1 5 10 15

Thr Ile Gln Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp Asp Pro
 20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
 35 40 45

Gln

10 <210> 391
 <211> 49
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

15 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 391
 Lys Glu Val Ile Glu Ala Trp Thr Glu Ile Asp His Leu Pro Asn Leu
 1 5 10 15

Thr Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp Asp Pro
 20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
 35 40 45

Gln

25 <210> 392
 <211> 49
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

30 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 392

ES 2 715 638 T3

Lys Glu Val Ile Gln Ala Trp Asn Glu Ile Asp His Leu Pro Asn Leu
1 5 10 15

Thr Leu Gln Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Glu Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

<210> 393

<211> 49

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 393

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

Thr Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu His Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

<210> 394

<211> 49

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 394

Lys Glu Val Leu His Ala Trp Ser Glu Ile Asp Lys Leu Pro Asn Leu
1 5 10 15

Thr Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

<210> 395

<211> 49

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

5

<400> 395

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

Thr Leu Asp Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Ser Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

10

<210> 396

<211> 49

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

15

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 396

Lys Glu Thr Leu Arg Ala Trp Asp Glu Ile Asp Lys Leu Pro Asn Leu
1 5 10 15

Thr Ile Gln Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Ala Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

20

Gln

<210> 397

<211> 49

<212> PRT

25

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

30

<400> 397

ES 2 715 638 T3

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

Thr Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Glu Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

<210> 398

<211> 49

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 398

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

Thr Leu Gln Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Ala Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

<210> 399

<211> 49

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 399

Lys Glu Thr Ile Asp Ala Trp Asn Glu Ile Asp Ala Leu Pro Asn Leu
1 5 10 15

Thr Leu Asp Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

<210> 400

<211> 49

<212> PRT

<213> secuencia artificial
 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada
 5
 <400> 400
 Lys Glu Val Ile Glu Ala Trp Asn Glu Ile Asp Gln Leu Pro Asn Leu
 1 5 10 15
 Thr Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp Asp Pro
 20 25 30
 Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
 35 40 45
 Gln
 10
 <210> 401
 <211> 49
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial
 <220>
 15
 <223> Secuencia bacteriana modificada
 <400> 401
 Lys Glu Val Ile Arg Ala Trp Asp Glu Ile Asp Gln Leu Pro Asn Leu
 1 5 10 15
 Thr Leu Ser Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp Asp Pro
 20 25 30
 Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
 35 40 45
 20
 Gln
 <210> 402
 <211> 49
 <212> PRT
 25
 <213> secuencia artificial
 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada
 30
 <400> 402

ES 2 715 638 T3

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

Thr Ile His Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

<210> 403

<211> 49

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 403

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

Thr Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

<210> 404

<211> 49

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 404

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

Thr Leu Ser Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

<210> 405

<211> 49

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

5

<400> 405

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

Thr Val Asp Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

10

<210> 406

<211> 49

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

15

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 406

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

Thr Leu Thr Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

20

<210> 407

<211> 49

<212> PRT

<213> secuencia artificial

25

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 407

ES 2 715 638 T3

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

Thr Leu Asp Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

<210> 408

<211> 49

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 408

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

Thr Leu Asn Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

<210> 409

<211> 49

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 409

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

Thr Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

<210> 410

<211> 49
<212> PRT
<213> secuencia artificial

5 <220>
<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 410
Lys Glu Val Ile Glu Ala Trp Asn Glu Ile Asp Leu Leu Pro Asn Leu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

10 <210> 411
<211> 49
<212> PRT
<213> secuencia artificial

15 <220>
<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 411
Lys Glu Val Ile Asp Ala Trp Asp Glu Ile Asp Arg Leu Pro Asn Leu
1 5 10 15

Thr Leu Lys Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

20 <210> 412
<211> 49
<212> PRT
25 <213> secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia bacteriana modificada

30 <400> 412

ES 2 715 638 T3

Lys Glu Thr Leu His Ala Trp Asp Glu Ile Asp Lys Leu Pro Asn Leu
1 5 10 15

Thr Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

<210> 413

<211> 49

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 413

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

Thr Leu Asn Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

<210> 414

<211> 49

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 414

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

Thr Leu Ala Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

<210> 415

<211> 49

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

5

<400> 415

Lys Glu Val Ile Gln Ala Trp Asn Glu Ile Asp His Leu Pro Asn Leu
1 5 10 15

Thr Ile Asp Gln Trp Leu Ala Phe Ile Thr Lys Leu Glu Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

10

<210> 416

<211> 49

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

15

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 416

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

Thr Ile Lys Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

20

<210> 417

<211> 49

<212> PRT

<213> secuencia artificial

25

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 417

ES 2 715 638 T3

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

Thr Leu Gln Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

<210> 418

<211> 49

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 418

Lys Glu Thr Ile Asp Ala Trp Asn Glu Ile Asp Lys Leu Pro Asn Leu
1 5 10 15

Thr Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

<210> 419

<211> 49

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 419

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

Thr Ile Ala Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

<210> 420

<211> 49

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

5

<400> 420

Lys Glu Thr Ile Asp Ala Trp Asn Glu Ile Asp Arg Leu Pro Asn Leu
1 5 10 15

Thr Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

10

<210> 421

<211> 49

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

15

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 421

Lys Glu Thr Leu Lys Ala Trp Asp Glu Ile Asp Arg Leu Pro Asn Leu
1 5 10 15

Thr Leu Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

20

<210> 422

<211> 49

<212> PRT

<213> secuencia artificial

25

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 422

ES 2 715 638 T3

Lys Glu Thr Ile Ala Ala Trp Asn Glu Ile Asp Ala Leu Pro Asn Leu
1 5 10 15

Thr Leu Gln Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

<210> 423

<211> 49

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 423

Lys Glu Val Leu Gln Ala Trp Asn Glu Ile Asp His Leu Pro Asn Leu
1 5 10 15

Thr Ile Gln Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

<210> 424

<211> 49

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 424

Lys Glu Val Ile Glu Ala Trp Ser Glu Ile Asp His Leu Pro Asn Leu
1 5 10 15

Thr Leu Gln Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

<210> 425

<211> 49

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

5

<400> 425

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

Thr Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

10

<210> 426

<211> 49

<212> PRT

<213> secuencia artificial

15

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 426

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

Thr Leu Asn Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Glu Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

20

<210> 427

<211> 49

<212> PRT

<213> secuencia artificial

25

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

30

<400> 427

ES 2 715 638 T3

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

Thr Leu Asp Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

<210> 428

<211> 49

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 428

Lys Glu Gln Ile Glu Ala Trp Asn Glu Ile Asp Arg Leu Pro Asn Leu
1 5 10 15

Thr Leu Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

<210> 429

<211> 49

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 429

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

Thr Leu Gln Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

<210> 430

<211> 49

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

5

<400> 430

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

Thr Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

10

<210> 431

<211> 49

<212> PRT

<213> secuencia artificial

15

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 431

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

Thr Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu His Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

20

<210> 432

<211> 49

<212> PRT

25

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

30

<400> 432

ES 2 715 638 T3

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

Thr Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

<210> 433

<211> 49

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 433

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

Thr Ile Asp Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Ala Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

<210> 434

<211> 49

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 434

Lys Glu Thr Ile Asp Ala Trp Asn Glu Ile Asp His Leu Pro Asn Leu
1 5 10 15

Thr Leu Gln Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Ala Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

<210> 435

<211> 49

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

5

<400> 435

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

Thr Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

10

<210> 436

<211> 49

<212> PRT

<213> secuencia artificial

15

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 436

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

Thr Leu Ala Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

20

<210> 437

<211> 49

<212> PRT

<213> secuencia artificial

25

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

30

<400> 437

ES 2 715 638 T3

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

Thr Ile Gln Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

<210> 438

<211> 49

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 438

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

Thr Leu Gln Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

<210> 439

<211> 49

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 439

Lys Glu Thr Leu Asn Ala Trp Asn Glu Ile Asp Ala Leu Pro Asn Leu
1 5 10 15

Thr Leu Gln Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

<210> 440

<211> 49

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

5

<400> 440

Lys Glu Val Leu Ser Ala Trp Asn Glu Ile Asp Gln Leu Pro Asn Leu
1 5 10 15

Thr Leu Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

10

<210> 441

<211> 49

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

15

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 441

Lys Glu Thr Leu Glu Ala Trp Asp Glu Ile Asp His Leu Pro Asn Leu
1 5 10 15

Thr Leu His Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

20

<210> 442

<211> 49

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

25

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 442

Lys Glu Gln Ile Glu Ala Trp Asn Glu Ile Asp His Leu Pro Asn Leu
1 5 10 15

Thr Leu Gln Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Ala Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser

30

ES 2 715 638 T3

	35	40	45
	Gln		
5	<210> 443 <211> 49 <212> PRT <213> secuencia artificial		
10	<220> <223> Secuencia bacteriana modificada		
	<400> 443 Lys Glu Val Val Glu Ala Trp Asp Glu Ile Asp Lys Leu Pro Asn Leu 1 5 10 15		
	Thr Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp Asp Pro 20 25 30		
	Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser 35 40 45		
	Gln		
15	<210> 444 <211> 49 <212> PRT <213> secuencia artificial		
20	<220> <223> Secuencia bacteriana modificada		
	<400> 444 Lys Glu Val Leu Glu Ala Trp Asn Glu Ile Asp Glu Leu Pro Asn Leu 1 5 10 15		
	Thr Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp Asp Pro 20 25 30		
	Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser 35 40 45		
	Gln		
25	<210> 445 <211> 49 <212> PRT <213> secuencia artificial		
30	<220> <223> Secuencia bacteriana modificada		
	<400> 445		

ES 2 715 638 T3

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

Thr Leu Gln Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

<210> 446

<211> 49

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 446

Lys Glu Thr Ile Asp Ala Trp Asp Glu Ile Asp Lys Leu Pro Asn Leu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

<210> 447

<211> 49

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 447

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

Thr Leu Gln Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

<210> 448

<211> 49
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

5 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 448
 Lys Glu Val Ile Gln Ala Trp Asp Glu Ile Asp Ala Leu Pro Asn Leu
 1 5 10 15

Thr Leu Asn Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp Asp Pro
 20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
 35 40 45

Gln

10 <210> 449
 <211> 49
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

15 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 449
 Lys Glu Val Leu Asp Ala Trp Ala Glu Ile Asp Gln Leu Pro Asn Leu
 1 5 10 15

Thr Leu Gln Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp Asp Pro
 20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
 35 40 45

Gln

20 <210> 450
 <211> 49
 <212> PRT
 25 <213> secuencia artificial

<220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada

30 <400> 450

ES 2 715 638 T3

Lys Glu His Ile Ala Ala Trp Asp Glu Ile Asp Ala Leu Pro Asn Leu
1 5 10 15

Thr Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

<210> 451

<211> 49

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 451

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

Thr Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

<210> 452

<211> 49

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 452

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

Thr Ile Asp Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Ala Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

<210> 453

<211> 49
<212> PRT
<213> secuencia artificial

5 <220>
<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 453
Lys Glu Val Ile Asp Ala Trp Asn Glu Ile Asp Arg Leu Pro Asn Leu
1 5 10 15

Thr Ile Gln Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

10 <210> 454
<211> 49
<212> PRT
<213> secuencia artificial

15 <220>
<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 454
Lys Glu Val Ile Thr Ala Trp Asn Glu Ile Asp His Leu Pro Asn Leu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

25 <210> 455
<211> 49
<212> PRT
<213> secuencia artificial

30 <220>
<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 455

ES 2 715 638 T3

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

Thr Ile His Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

<210> 456

<211> 49

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 456

Lys Glu Gln Leu Lys Ala Trp Asp Glu Ile Asp Lys Leu Pro Asn Leu
1 5 10 15

Thr Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Glu Lys Leu Gln Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

<210> 457

<211> 49

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 457

Lys Glu His Ile Asp Ala Trp Thr Glu Ile Asp His Leu Pro Asn Leu
1 5 10 15

Thr Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

<210> 458

<211> 49

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

5

<400> 458

Lys Glu Gln Leu Arg Ala Trp Asp Glu Ile Asp Lys Leu Pro Asn Leu
1 5 10 15

Thr Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Gln Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

10

<210> 459

<211> 49

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

15

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 459

Lys Glu Val Leu Glu Ala Trp Arg Glu Ile Asp Ser Leu Pro Asn Leu
1 5 10 15

Thr Ile Ala Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

20

Gln

<210> 460

<211> 49

<212> PRT

25

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

30

<400> 460

ES 2 715 638 T3

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

Thr Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

<210> 461

<211> 49

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 461

Lys Glu His Val Glu Ala Trp Asn Glu Ile Asp Gln Leu Pro Asn Leu
1 5 10 15

Thr Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Ala Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

<210> 462

<211> 49

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 462

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

Thr Ile Asp Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Ser Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

<210> 463

<211> 49

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

5

<400> 463

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

Thr Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

10

<210> 464

<211> 49

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

15

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 464

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

Thr Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Ser Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

20

Gln

<210> 465

<211> 49

<212> PRT

25

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

30

<400> 465

ES 2 715 638 T3

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

Thr Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

<210> 466

<211> 49

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 466

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

Thr Ile Gln Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

<210> 467

<211> 49

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 467

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

Thr Leu Asp Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

<210> 468

<211> 49

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

5

<400> 468

Lys Glu Gln Leu Tyr Ala Trp Asn Glu Ile Asp His Leu Pro Asn Leu
1 5 10 15

Thr Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Glu Lys Leu Gln Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

10

<210> 469

<211> 49

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

15

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 469

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

Thr Ile Lys Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

20

<210> 470

<211> 49

<212> PRT

<213> secuencia artificial

25

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 470

ES 2 715 638 T3

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

Thr Val Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

<210> 471

<211> 49

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 471

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

Thr Leu Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

<210> 472

<211> 49

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 472

Lys Glu Val Ile Arg Ala Trp Asp Glu Ile Asp Gln Leu Pro Asn Leu
1 5 10 15

Thr Leu Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

<210> 473

<211> 49
<212> PRT
<213> secuencia artificial

5 <220>
<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 473
Lys Glu Thr Ile Asp Ala Trp Asn Glu Ile Asp His Leu Pro Asn Leu
1 5 10 15

Thr Leu Asp Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

10 <210> 474
<211> 49
<212> PRT
<213> secuencia artificial

15 <220>
<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 474
Lys Glu Val Val Ala Ala Trp Thr Glu Ile Asp Leu Leu Pro Asn Leu
1 5 10 15

Thr Leu Asp Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Glu Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

20 <210> 475
<211> 49
<212> PRT
25 <213> secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia bacteriana modificada

30 <400> 475

ES 2 715 638 T3

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

Thr Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Ser Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

<210> 476

<211> 49

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 476

Lys Glu Thr Leu Glu Ala Trp Arg Glu Ile Asp Ser Leu Pro Asn Leu
1 5 10 15

Thr Leu Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

<210> 477

<211> 49

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 477

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

Thr Leu Asp Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

<210> 478

<211> 49

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

5

<400> 478

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

Thr Ile Asp Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

10

<210> 479

<211> 49

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

15

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 479

Lys Glu Thr Leu Glu Ala Trp Asp Glu Ile Asp Lys Leu Pro Asn Leu
1 5 10 15

Thr Ile Asp Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

20

<210> 480

<211> 49

<212> PRT

<213> secuencia artificial

25

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 480

ES 2 715 638 T3

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

Thr Ile Asp Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

<210> 481

<211> 49

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 481

Lys Glu Thr Ile Asp Ala Trp Asn Glu Ile Asp Lys Leu Pro Asn Leu
1 5 10 15

Thr Leu Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

<210> 482

<211> 49

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 482

Lys Glu Thr Leu Asp Ala Trp Asp Glu Ile Asp Ala Leu Pro Asn Leu
1 5 10 15

Thr Ile Asp Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Glu Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

<210> 483

<211> 49

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

5

<400> 483

Lys Glu Val Leu Ser Ala Trp Asn Glu Ile Asp His Leu Pro Asn Leu
1 5 10 15

Thr Ile Gln Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

10

<210> 484

<211> 49

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

15

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 484

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

Thr Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile His Lys Leu His Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

20

<210> 485

<211> 49

<212> PRT

<213> secuencia artificial

25

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 485

ES 2 715 638 T3

Lys Glu His Leu Asp Ala Trp Asp Glu Ile Asp His Leu Pro Asn Leu
1 5 10 15

Thr Ile Gln Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Ala Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

<210> 486

<211> 49

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 486

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

Thr Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

<210> 487

<211> 49

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 487

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

Thr Ile Ala Gln Trp Ile Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

<210> 488

<211> 49

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

5

<400> 488

Lys Glu Thr Ile Gln Ala Trp Asp Glu Ile Asp Arg Leu Pro Asn Leu
1 5 10 15

Thr Leu Gln Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

10

<210> 489

<211> 49

<212> PRT

<213> secuencia artificial

15

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 489

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

Thr Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

20

<210> 490

<211> 49

<212> PRT

25

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

30

<400> 490

ES 2 715 638 T3

Lys Glu Thr Leu Asp Ala Trp Ala Glu Ile Asp His Leu Pro Asn Leu
1 5 10 15

Thr Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

<210> 491

<211> 49

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 491

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

Thr Leu Asn Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

<210> 492

<211> 49

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 492

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

Thr Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

<210> 493

<211> 49

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

5

<400> 493

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

Thr Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Glu Lys Leu Glu Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

10

<210> 494

<211> 49

<212> PRT

<213> secuencia artificial

15

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 494

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

Thr Ile Asp Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

20

<210> 495

<211> 49

<212> PRT

<213> secuencia artificial

25

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

30

<400> 495

ES 2 715 638 T3

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

Thr Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Asp Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

<210> 496

<211> 49

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 496

Lys Glu Gln Ile Glu Ala Trp Asn Glu Ile Asp Ala Leu Pro Asn Leu
1 5 10 15

Thr Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn Lys Leu Ala Asp Asp Pro
20 25 30

Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala Lys Lys Leu Asn Asp Ser
35 40 45

Gln

<210> 497

<211> 58

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 497

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Val Leu Glu Ala Trp Asp Glu Ile
1 5 10 15

Asp Arg Leu Pro Asn Leu Thr Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 498

<211> 58

<212> PRT
 <213> secuencia artificial

 <220>
 5 <223> Secuencia bacteriana modificada

 <400> 498
 Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Val Leu Glu Ala Trp Asn Glu Ile
 1 5 10 15
 Asp Arg Leu Pro Asn Leu Thr Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
 20 25 30

 Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
 35 40 45

 Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
 50 55
 10

 <210> 499
 <211> 58
 <212> PRT
 15 <213> secuencia artificial

 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada

 20 <400> 499
 Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Val Ile Glu Ala Trp Asn Glu Ile
 1 5 10 15
 Asp Arg Leu Pro Asn Leu Thr Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
 20 25 30

 Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
 35 40 45

 Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
 50 55

 <210> 500
 <211> 58
 25 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada

 30 <400> 500

ES 2 715 638 T3

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Val Leu Glu Ala Trp Asp Glu Ile
1 5 10 15

Asp Arg Leu Pro Asn Leu Thr Leu Asp Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys

50 55

5 <210> 501
<211> 58
<212> PRT
<213> secuencia artificial

10 <220>
<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 501
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Val Leu Asp Ala Trp Asp Glu Ile
1 5 10 15

Asp Ala Leu Pro Asn Leu Thr Leu Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

15 <210> 502
<211> 58
<212> PRT
<213> secuencia artificial

20 <220>
<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 502

ES 2 715 638 T3

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Val Ile Asp Ala Trp Asp Glu Ile
1 5 10 15

Asp Arg Leu Pro Asn Leu Thr Leu Asp Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 503

<211> 58

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 503

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Thr Leu Glu Ala Trp Asp Glu Ile
1 5 10 15

Asp Arg Leu Pro Asn Leu Thr Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 504

<211> 58

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 504

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Val Ile Asp Ala Trp Asn Glu Ile
1 5 10 15

Asp Ala Leu Pro Asn Leu Thr Leu Asp Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

5 <210> 505
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada

 <400> 505
 Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Val Leu Asp Ala Trp Asp Glu Ile
 1 5 10 15

 Asp Lys Leu Pro Asn Leu Thr Ile Asp Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
 20 25 30

 10 Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
 35 40 45

 Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
 50 55

 15 <210> 506
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

 20 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada

 <400> 506
 Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Val Leu Glu Ala Trp Asp Glu Ile
 1 5 10 15

 Asp His Leu Pro Asn Leu Thr Leu Asp Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
 20 25 30

 Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
 35 40 45

 Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
 50 55

 25 <210> 507
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

 30 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada

 <400> 507

ES 2 715 638 T3

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Val Leu Glu Ala Trp Asp Glu Ile
1 5 10 15

Asp Ala Leu Pro Asn Leu Thr Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 508

<211> 58

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 508

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Val Leu Asp Ala Trp Asp Glu Ile
1 5 10 15

Asp Lys Leu Pro Asn Leu Thr Leu Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 509

<211> 58

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 509

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Thr Ile Thr Ala Trp Asp Glu Ile
1 5 10 15

Asp Lys Leu Pro Asn Leu Thr Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Gly
20 25 30

Lys Leu Glu Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ala Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ala Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 510
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada
 <400> 510
 Val Asp Asn Lys Phe Asn Lys Glu Ser Met Lys Ala Trp Asp Glu Ile
 1 5 10 15
 10 Asp Arg Leu Pro Asn Leu Asn Ile Asn Gln Trp Val Ala Phe Ile Asp
 20 25 30
 Ser Leu Tyr Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ala Asn Leu Leu Ala Glu Ala
 35 40 45
 Lys Lys Leu Asn Asp Ala Gln Ala Pro Lys
 50 55
 15 <210> 511
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial
 20 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada
 <400> 511
 Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Ser Ile Glu Ala Trp Thr Glu Ile
 1 5 10 15
 Asp His Leu Pro Asn Leu Thr Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
 20 25 30
 Lys Leu Thr Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ala Glu Ala
 35 40 45
 Lys Lys Leu Asn Asp Ala Gln Ala Pro Lys
 50 55
 25 <210> 512
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial
 30 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada
 <400> 512

ES 2 715 638 T3

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Val Leu Asp Ala Trp His Glu Ile
1 5 10 15

Asp Thr Leu Pro Asn Leu Thr Val Arg Gln Trp Leu Ala Phe Ile Ser
20 25 30

Lys Leu Glu Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ala Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ala Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 513

<211> 58

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 513

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu His Ile Gln Ala Asn Glu Glu Ile
1 5 10 15

Asp Arg Leu Pro Asn Leu Thr Ile Lys Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
20 25 30

Lys Leu His Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ala Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ala Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 514

<211> 58

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 514

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Val Leu His Ala Trp Ala Glu Ile
1 5 10 15

Asp Ala Leu Pro Asn Leu Thr Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 515
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada
 <400> 515
 10 Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Val Leu Ala Ala Trp Asp Glu Ile
 1 5 10 15
 Asp Ser Leu Pro Asn Leu Thr Leu Gln Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
 20 25 30
 Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
 35 40 45
 Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
 50 55
 15 <210> 516
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial
 20 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada
 <400> 516
 Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Val Ile Asp Ala Trp Asn Glu Ile
 1 5 10 15
 Asp Ala Leu Pro Asn Leu Thr Leu Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
 20 25 30
 Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
 35 40 45
 Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
 50 55
 25 <210> 517
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial
 30 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada
 <400> 517

ES 2 715 638 T3

	Val	Asp	Ala	Lys	Tyr	Ala	Lys	Glu	Val	Leu	Asp	Ala	Trp	Asn	Glu	Ile
	1				5					10					15	
	Asp	Ala	Leu	Pro	Asn	Leu	Thr	Ile	Asp	Gln	Trp	Leu	Ala	Phe	Ile	Asn
				20					25					30		
	Lys	Leu	Ser	Asp	Asp	Pro	Ser	Gln	Ser	Ser	Glu	Leu	Leu	Ser	Glu	Ala
			35					40					45			
	Lys	Lys	Leu	Asn	Asp	Ser	Gln	Ala	Pro	Lys						
		50					55									
5	<210> 518 <211> 58 <212> PRT <213> secuencia artificial															
10	<220> <223> Secuencia bacteriana modificada <400> 518 Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Val Ile Glu Ala Trp Asp Glu Ile 1 5 10 15															
	Asp	Gly	Leu	Pro	Asn	Leu	Thr	Ile	Glu	Gln	Trp	Leu	Ala	Phe	Ile	Asn
				20					25					30		
	Lys	Leu	Asp	Asp	Asp	Pro	Ser	Gln	Ser	Ser	Glu	Leu	Leu	Ser	Glu	Ala
			35					40					45			
	Lys	Lys	Leu	Asn	Asp	Ser	Gln	Ala	Pro	Lys						
		50					55									
15	<210> 519 <211> 58 <212> PRT <213> secuencia artificial															
20	<220> <223> Secuencia bacteriana modificada <400> 519 Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Val Leu Glu Ala Trp Asp Glu Ile 1 5 10 15															
	Asp	His	Leu	Pro	Asn	Leu	Thr	Leu	Gln	Gln	Trp	Leu	Ala	Phe	Ile	Asn
				20					25					30		
	Lys	Leu	Asp	Asp	Asp	Pro	Ser	Gln	Ser	Ser	Glu	Leu	Leu	Ser	Glu	Ala
			35					40					45			
	Lys	Lys	Leu	Asn	Asp	Ser	Gln	Ala	Pro	Lys						
		50					55									
25																

5
 <210> 520
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

<220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 520
 Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Val Ile Glu Ala Trp Asn Glu Ile
 1 5 10 15

Asp Ala Leu Pro Asn Leu Thr Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
 20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
 35 40 45

10 Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
 50 55

15
 <210> 521
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

<220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada

20
 <400> 521
 Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Val Ile Ala Ala Trp Asn Glu Ile
 1 5 10 15

Asp Arg Leu Pro Asn Leu Thr Leu Thr Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
 20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
 35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
 50 55

25
 <210> 522
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

<220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada

30
 <400> 522

ES 2 715 638 T3

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Val Ile Glu Ala Trp Asp Glu Ile
1 5 10 15

Asp Ala Leu Pro Asn Leu Thr Leu Gln Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

5
<210> 523
<211> 58
<212> PRT
<213> secuencia artificial

10
<220>
<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 523
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Val Ile Ala Ala Trp Asp Glu Ile
1 5 10 15

Asp Lys Leu Pro Asn Leu Thr Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

15
<210> 524
<211> 58
<212> PRT
<213> secuencia artificial

20
<220>
<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 524
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Val Ile Ala Ala Trp Asp Glu Ile
1 5 10 15

Asp Lys Leu Pro Asn Leu Thr Leu Gln Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

25
<210> 525

<211> 58
<212> PRT
<213> secuencia artificial

5 <220>
<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 525
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Thr Ile Ala Ala Trp Asp Glu Ile
1 5 10 15

Asp Lys Leu Pro Asn Leu Thr Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

10 <210> 526
<211> 58
<212> PRT
<213> secuencia artificial

15 <220>
<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 526
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Thr Ile Glu Ala Trp Asn Glu Ile
1 5 10 15

Asp Arg Leu Pro Asn Leu Thr Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

20 <210> 527
<211> 58
<212> PRT
25 <213> secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia bacteriana modificada

30 <400> 527
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Val Leu Glu Ala Trp Arg Glu Ile
1 5 10 15

ES 2 715 638 T3

Asp Ala Leu Pro Asn Leu Thr Ile Gln Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
 20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
 35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
 50 55

<210> 528
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

<220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 528
 Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Val Ile Glu Ala Trp Asp Glu Ile
 1 5 10 15

Asp Gln Leu Pro Asn Leu Thr Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
 20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
 35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
 50 55

<210> 529
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

<220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 529
 Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Val Leu Arg Ala Trp Asp Glu Ile
 1 5 10 15

Asp His Leu Pro Asn Leu Thr Leu Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
 20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
 35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
 50 55

<210> 530
 <211> 58
 <212> PRT

<213> secuencia artificial
 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada
 5
 <400> 530
 Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Val Leu Glu Ala Trp Asp Glu Ile
 1 5 10 15
 Asp Arg Leu Pro Asn Leu Thr Leu Asn Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
 20 25 30
 Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
 35 40 45
 Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
 50 55
 10
 <210> 531
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial
 15
 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada
 <400> 531
 Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Val Leu Asp Ala Trp Asn Glu Ile
 1 5 10 15
 Asp His Leu Pro Asn Leu Thr Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
 20 25 30
 Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
 35 40 45
 Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
 50 55
 20
 <210> 532
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial
 25
 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada
 <400> 532

ES 2 715 638 T3

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Val Ile Asp Ala Trp Asn Glu Ile
1 5 10 15

Asp Lys Leu Pro Asn Leu Thr Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 533

<211> 58

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 533

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Thr Leu Glu Ala Trp Asp Glu Ile
1 5 10 15

Asp Gln Leu Pro Asn Leu Thr Leu Gln Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 534

<211> 58

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 534

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Val Ile Glu Ala Trp Asn Glu Ile
1 5 10 15

Asp Ala Leu Pro Asn Leu Thr Leu Asp Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

5
 <210> 535
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

<220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 535
 Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Val Ile Asp Ala Trp Asn Glu Ile
 1 5 10 15

Asp Arg Leu Pro Asn Leu Thr Leu Gln Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
 20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
 35 40 45

10 Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
 50 55

15
 <210> 536
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

<220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada

20
 <400> 536
 Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Val Ile Asp Ala Trp Asn Glu Ile
 1 5 10 15

Asp Gln Leu Pro Asn Leu Thr Leu Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
 20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
 35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
 50 55

25
 <210> 537
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

<220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada

30
 <400> 537

ES 2 715 638 T3

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Thr Ile Ala Ala Trp Asp Glu Ile
1 5 10 15

Asp His Leu Pro Asn Leu Thr Leu Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 538

<211> 58

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 538

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Val Leu Gln Ala Trp Asp Glu Ile
1 5 10 15

Asp His Leu Pro Asn Leu Thr Ile Gln Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
20 25 30

Lys Leu Ser Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 539

<211> 58

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 539

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Thr Leu His Ala Trp Ala Glu Ile
1 5 10 15

Asp Arg Leu Pro Asn Leu Thr Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 540

<211> 58
<212> PRT
<213> secuencia artificial

5 <220>
<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 540
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Val Leu Glu Ala Trp Asn Glu Ile
1 5 10 15

Asp His Leu Pro Asn Leu Thr Leu Ala Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

10 <210> 541
<211> 58
<212> PRT
<213> secuencia artificial

15 <220>
<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 541
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Val Ile Glu Ala Trp Asp Glu Ile
1 5 10 15

Asp Lys Leu Pro Asn Leu Thr Ile Ala Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

20 <210> 542
<211> 58
<212> PRT
25 <213> secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia bacteriana modificada

30 <400> 542

ES 2 715 638 T3

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Val Leu Asp Ala Trp Asp Glu Ile
1 5 10 15

Asp His Leu Pro Asn Leu Thr Leu Gln Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 543

<211> 58

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 543

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Thr Ile Glu Ala Trp Asn Glu Ile
1 5 10 15

Asp Lys Leu Pro Asn Leu Thr Leu Thr Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 544

<211> 58

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 544

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Val Leu Glu Ala Trp Asn Glu Ile
1 5 10 15

Asp Leu Leu Pro Asn Leu Thr Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

5
 <210> 545
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial
 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada
 <400> 545
 Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Val Ile Glu Ala Trp Asp Glu Ile
 1 5 10 15
 Asp His Leu Pro Asn Leu Thr Ile Asp Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
 20 25 30
 Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
 35 40 45
 Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
 50 55
 10
 <210> 546
 <211> 58
 <212> PRT
 15 <213> secuencia artificial
 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada
 20 <400> 546
 Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Val Ile Ser Ala Trp Asn Glu Ile
 1 5 10 15
 Asp Ala Leu Pro Asn Leu Thr Leu Gln Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
 20 25 30
 Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
 35 40 45
 Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
 50 55
 25 <210> 547
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial
 <220>
 30 <223> Secuencia bacteriana modificada
 <400> 547

ES 2 715 638 T3

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Val Ile Ala Ala Trp Asn Glu Ile
1 5 10 15

Asp Lys Leu Pro Asn Leu Thr Leu Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 548

<211> 58

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 548

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Thr Ile Glu Ala Trp Asn Glu Ile
1 5 10 15

Asp Ser Leu Pro Asn Leu Thr Leu Asp Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 549

<211> 58

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 549

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Val Leu Asp Ala Trp Asn Glu Ile
1 5 10 15

Asp Gln Leu Pro Asn Leu Thr Leu Gln Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

5 <210> 550
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada

 <400> 550
 Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Val Leu Ala Ala Trp Asn Glu Ile
 1 5 10 15

 Asp His Leu Pro Asn Leu Thr Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
 20 25 30

 Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
 35 40 45

 Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
 50 55
 10

 15 <210> 551
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada

 20 <400> 551
 Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Val Leu Glu Ala Trp Asp Glu Ile
 1 5 10 15

 Asp His Leu Pro Asn Leu Thr Ile Thr Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
 20 25 30

 Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
 35 40 45

 Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
 50 55
 25

 30 <210> 552
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada

 <400> 552

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Thr Ile Asp Ala Trp Asn Glu Ile
1 5 10 15

Asp His Leu Pro Asn Leu Thr Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 553

<211> 58

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 553

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Val Ile Glu Ala Trp Asn Glu Ile
1 5 10 15

Asp His Leu Pro Asn Leu Thr Ile Gln Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 554

<211> 58

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 554

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Val Ile Gln Ala Trp Asn Glu Ile
1 5 10 15

Asp Ala Leu Pro Asn Leu Thr Ile Ser Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 555
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada
 <400> 555
 Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Val Ile Ala Ala Trp Asp Glu Ile
 1 5 10 15
 Asp Ser Leu Pro Asn Leu Thr Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
 20 25 30
 Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
 35 40 45
 Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
 50 55
 10
 <210> 556
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial
 15
 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada
 <400> 556
 Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu His Ile Glu Ala Trp Asn Glu Ile
 1 5 10 15
 Asp Ala Leu Pro Asn Leu Thr Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
 20 25 30
 Lys Leu Gln Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
 35 40 45
 Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
 50 55
 20
 <210> 557
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial
 25
 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada
 <400> 557
 30

ES 2 715 638 T3

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Val Leu Glu Ala Trp Asn Glu Ile
1 5 10 15

Asp Lys Leu Pro Asn Leu Thr Leu Asp Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 558

<211> 58

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 558

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Val Ile Asp Ala Trp Asn Glu Ile
1 5 10 15

Asp His Leu Pro Asn Leu Thr Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
20 25 30

Lys Leu Ala Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 559

<211> 58

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 559

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Thr Ile Asp Ala Trp Asp Glu Ile
1 5 10 15

Asp Lys Leu Pro Asn Leu Thr Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

5 <210> 560
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada

 <400> 560
 Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Val Ile Ala Ala Trp Asp Glu Ile
 1 5 10 15

 Asp Leu Leu Pro Asn Leu Thr Leu Gln Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
 20 25 30

 Lys Leu Ala Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
 35 40 45

 Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
 50 55
 10

 15 <210> 561
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada

 20 <400> 561
 Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Val Ile His Ala Trp Asp Glu Ile
 1 5 10 15

 Asp Lys Leu Pro Asn Leu Thr Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
 20 25 30

 Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
 35 40 45

 Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
 50 55
 25

 30 <210> 562
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada

 <400> 562

ES 2 715 638 T3

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Val Ile Ala Ala Trp Asn Glu Ile
1 5 10 15

Asp His Leu Pro Asn Leu Thr Leu Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 563

<211> 58

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 563

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Thr Leu Asp Ala Trp Asn Glu Ile
1 5 10 15

Asp Lys Leu Pro Asn Leu Thr Leu Ser Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys

50

55

<210> 564

<211> 58

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 564

ES 2 715 638 T3

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Val Leu Glu Ala Trp Asn Glu Ile
1 5 10 15

Asp Ala Leu Pro Asn Leu Thr Leu Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 565

<211> 58

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 565

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Val Ile Gln Ala Trp Asp Glu Ile
1 5 10 15

Asp His Leu Pro Asn Leu Thr Ile Ser Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 566

<211> 58

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 566

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Val Leu Gln Ala Trp Asp Glu Ile
1 5 10 15

Asp Ser Leu Pro Asn Leu Thr Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

5 <210> 567
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada

 <400> 567
 Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Thr Leu Glu Ala Trp Asp Glu Ile
 1 5 10 15

 Asp His Leu Pro Asn Leu Thr Ile Ala Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
 20 25 30

 Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
 35 40 45

 Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
 50 55
 10

 15 <210> 568
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada

 20 <400> 568
 Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Thr Ile Asp Ala Trp Asn Glu Ile
 1 5 10 15

 Asp Arg Leu Pro Asn Leu Thr Ile Ser Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
 20 25 30

 Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
 35 40 45

 Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
 50 55
 25

 30 <210> 569
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada

 <400> 569

ES 2 715 638 T3

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Val Leu Asp Ala Trp His Glu Ile
1 5 10 15

Asp His Leu Pro Asn Leu Thr Ile Gln Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 570

<211> 58

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 570

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

Asp Lys Leu Pro Asn Leu Thr Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
20 25 30

Lys Leu Ala Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 571

<211> 58

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 571

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Thr Leu Tyr Ala Trp Asn Glu Ile
1 5 10 15

Asp Lys Leu Pro Asn Leu Thr Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Glu
20 25 30

Lys Leu Gln Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

5
 <210> 572
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

<220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 572
 Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Val Ile Glu Ala Trp Asn Glu Ile
 1 5 10 15

Asp Ala Leu Pro Asn Leu Thr Ile Asp Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
 20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
 35 40 45

10 Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
 50 55

15
 <210> 573
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

<220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada

20
 <400> 573
 Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Val Leu Glu Ala Trp Asn Glu Ile
 1 5 10 15

Asp His Leu Pro Asn Leu Thr Ile Gln Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
 20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
 35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
 50 55

25
 <210> 574
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

30
 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 574

ES 2 715 638 T3

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Thr Ile Glu Ala Trp Asp Glu Ile
1 5 10 15

Asp Ala Leu Pro Asn Leu Thr Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 575

<211> 58

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 575

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Val Ile Glu Ala Trp Asn Glu Ile
1 5 10 15

Asp His Leu Pro Asn Leu Thr Leu Gln Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 576

<211> 58

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 576

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Val Ile Glu Ala Trp Asn Glu Ile
1 5 10 15

Asp Lys Leu Pro Asn Leu Thr Ile Gln Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

5 <210> 577
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada

 <400> 577
 Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Thr Leu Asp Ala Trp Ala Glu Ile
 1 5 10 15

 Asp His Leu Pro Asn Leu Thr Leu Asp Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
 20 25 30

 Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
 35 40 45

 Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
 50 55
 10

 15 <210> 578
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada

 20 <400> 578
 Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu His Ile Asp Ala Trp Asn Glu Ile
 1 5 10 15

 Asp Ala Leu Pro Asn Leu Thr Leu Ser Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
 20 25 30

 Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
 35 40 45

 Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
 50 55
 25

 30 <210> 579
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada

 <400> 579

ES 2 715 638 T3

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Val Leu Asp Ala Trp Asn Glu Ile
1 5 10 15

Asp Lys Leu Pro Asn Leu Thr Ile Ala Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 580

<211> 58

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 580

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Val Ile Glu Ala Trp Thr Glu Ile
1 5 10 15

Asp Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Leu Gln Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 581

<211> 58

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 581

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Thr Ile Glu Ala Trp Asn Glu Ile
1 5 10 15

Asp His Leu Pro Asn Leu Thr Ile Ala Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

5
 <210> 582
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial
 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada
 <400> 582
 Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Val Ile Gln Ala Trp Asn Glu Ile
 1 5 10 15
 Asp Lys Leu Pro Asn Leu Thr Leu Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
 20 25 30
 Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
 35 40 45
 Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
 50 55
 10
 <210> 583
 <211> 58
 <212> PRT
 15 <213> secuencia artificial
 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada
 20 <400> 583
 Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Val Ile Glu Ala Trp Asp Glu Ile
 1 5 10 15
 Asp His Leu Pro Asn Leu Thr Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
 20 25 30
 Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
 35 40 45
 Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
 50 55
 25 <210> 584
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial
 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada
 30 <400> 584

ES 2 715 638 T3

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Thr Ile Asp Ala Trp Asn Glu Ile
1 5 10 15

Asp Leu Leu Pro Asn Leu Thr Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 585

<211> 58

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 585

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu His Ile Asp Ala Trp Asn Glu Ile
1 5 10 15

Asp Lys Leu Pro Asn Leu Thr Leu Asp Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 586

<211> 58

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 586

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Val Val Ala Ala Trp Asn Glu Ile
1 5 10 15

Asp Ala Leu Pro Asn Leu Thr Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
20 25 30

Lys Leu Asn Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 587

<211> 58
<212> PRT
<213> secuencia artificial

5 <220>
<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 587
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Val Ile Glu Ala Trp Asn Glu Ile
1 5 10 15

Asp Ala Leu Pro Asn Leu Thr Leu Ala Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

10 <210> 588
<211> 58
<212> PRT
<213> secuencia artificial

15 <220>
<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 588
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Val Leu Gln Ala Trp Asp Glu Ile
1 5 10 15

Asp Arg Leu Pro Asn Leu Thr Leu Asp Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

20 <210> 589
<211> 58
<212> PRT
25 <213> secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia bacteriana modificada

30 <400> 589

ES 2 715 638 T3

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Val Ile Asp Ala Trp Asp Glu Ile
1 5 10 15

Asp His Leu Pro Asn Leu Thr Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
20 25 30

Lys Leu Ser Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 590

<211> 58

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 590

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Val Val Glu Ala Trp Asn Glu Ile
1 5 10 15

Asp Gln Leu Pro Asn Leu Thr Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 591

<211> 58

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 591

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Val Ile Gln Ala Trp Asn Glu Ile
1 5 10 15

Asp Ala Leu Pro Asn Leu Thr Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

5
 <210> 592
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial
 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada
 <400> 592
 Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Val Ile Gln Ala Trp Asp Glu Ile
 1 5 10 15
 Asp Lys Leu Pro Asn Leu Thr Ile Asp Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
 20 25 30
 Lys Leu Ala Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
 35 40 45
 Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
 50 55
 10
 <210> 593
 <211> 58
 <212> PRT
 15 <213> secuencia artificial
 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada
 20 <400> 593
 Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Val Val Ala Ala Trp Asp Glu Ile
 1 5 10 15
 Asp Ala Leu Pro Asn Leu Thr Leu Thr Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
 20 25 30
 Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
 35 40 45
 Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
 50 55
 25 <210> 594
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial
 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada
 30 <400> 594

ES 2 715 638 T3

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Val Ile Gln Ala Trp Asn Glu Ile
1 5 10 15

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

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 595

<211> 58

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 595

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Thr Ile Glu Ala Trp Asp Glu Ile
1 5 10 15

Asp Ala Leu Pro Asn Leu Thr Ile Thr Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 596

<211> 58

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 596

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Val Ile Asp Ala Trp Asn Glu Ile
1 5 10 15

Asp His Leu Pro Asn Leu Thr Ile Gln Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
20 25 30

Lys Leu Ala Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

5 <210> 597
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada

 <400> 597
 Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Thr Ile Glu Ala Trp Asn Glu Ile
 1 5 10 15

 Asp Ala Leu Pro Asn Leu Thr Leu Asp Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
 20 25 30

 Lys Leu Glu Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
 35 40 45
 10 Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
 50 55

 15 <210> 598
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

 <220>
 20 <223> Secuencia bacteriana modificada

 <400> 598
 Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu His Ile His Ala Trp Asn Glu Ile
 1 5 10 15

 Asp Glu Leu Pro Asn Leu Thr Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
 20 25 30

 Lys Leu Ala Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
 35 40 45

 Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
 50 55
 25 <210> 599
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

 30 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada

 <400> 599

ES 2 715 638 T3

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Val Ile Asp Ala Trp Asp Glu Ile
1 5 10 15

Asp His Leu Pro Asn Leu Thr Ile Asp Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
20 25 30

Lys Leu Ser Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 600

<211> 58

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 600

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Val Ile Asp Ala Asn Asp Glu Ile
1 5 10 15

Asp Ala Leu Pro Asn Leu Thr Ile Ala Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
20 25 30

Lys Leu His Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 601

<211> 58

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 601

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Thr Ile Glu Ala Trp Asp Glu Ile
1 5 10 15

Asp Lys Leu Pro Asn Leu Thr Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 602
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada
 <400> 602
 Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Val Leu Leu Ala Trp Asp Glu Ile
 1 5 10 15
 Asp His Leu Pro Asn Leu Thr Leu Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
 10 20 25 30
 Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
 35 40 45
 Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
 50 55
 <210> 603
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial
 15
 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada
 20
 <400> 603
 Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu His Ile Asp Ala Trp Asn Glu Ile
 1 5 10 15
 Asp Gly Leu Pro Asn Leu Thr Leu Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
 20 25 30
 Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
 35 40 45
 Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
 50 55
 25
 <210> 604
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial
 30
 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada
 <400> 604

ES 2 715 638 T3

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Val Ile Glu Ala Trp Ser Glu Ile
1 5 10 15

Asp Ala Leu Pro Asn Leu Thr Ile Asp Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
20 25 30

Lys Leu Ala Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 605

<211> 58

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 605

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Gln Leu Asn Ala Trp Ala Glu Ile
1 5 10 15

Asp Ala Leu Pro Asn Leu Thr Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 606

<211> 58

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 606

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Val Ile Asp Ala Trp Asn Glu Ile
1 5 10 15

Asp Ala Leu Pro Asn Leu Thr Ile Ala Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

5
 <210> 607
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

<220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada

10
 <400> 607
 Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Thr Ile Asp Ala Trp Asn Glu Ile
 1 5 10 15
 Asp Gln Leu Pro Asn Leu Thr Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
 20 25 30
 Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
 35 40 45
 Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
 50 55

15
 <210> 608
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

20
 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 608
 Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Val Ile Glu Ala Trp Asp Glu Ile
 1 5 10 15
 Asp Lys Leu Pro Asn Leu Thr Leu Ala Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
 20 25 30
 Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
 35 40 45
 Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
 50 55

25
 <210> 609
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

30
 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 609

ES 2 715 638 T3

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Val Leu Tyr Ala Trp Ala Glu Ile
1 5 10 15

Asp His Leu Pro Asn Leu Thr Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 610

<211> 58

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 610

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Gln Ile Asp Ala Trp Asn Glu Ile
1 5 10 15

Asp Arg Leu Pro Asn Leu Thr Ile Gln Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 611

<211> 58

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 611

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Val Leu Ala Ala Trp Asp Glu Ile
1 5 10 15

Asp Arg Leu Pro Asn Leu Thr Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

5
 <210> 612
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial
 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada
 <400> 612
 Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Val Ile Glu Ala Trp Asp Glu Ile
 1 5 10 15
 Asp His Leu Pro Asn Leu Thr Leu His Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
 20 25 30
 Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
 35 40 45
 Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
 50 55
 10
 <210> 613
 <211> 58
 <212> PRT
 15 <213> secuencia artificial
 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada
 20 <400> 613
 Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Val Ile Glu Ala Trp Asn Glu Ile
 1 5 10 15
 Asp Lys Leu Pro Asn Leu Thr Leu Gln Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
 20 25 30
 Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
 35 40 45
 Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
 50 55
 25 <210> 614
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial
 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada
 30 <400> 614

ES 2 715 638 T3

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Val Ile Asp Ala Asn Asp Glu Ile
1 5 10 15

Asp Ala Leu Pro Asn Leu Thr Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
20 25 30

Lys Leu His Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

5 <210> 615
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

10 <220>
<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 615
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Val Ile Ala Ala Trp Asp Glu Ile
1 5 10 15

Asp Ala Leu Pro Asn Leu Thr Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

15

<210> 616
<211> 58
<212> PRT
<213> secuencia artificial

20

<220>
<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 616
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Val Ile Glu Ala Trp Thr Glu Ile
1 5 10 15

Asp Gln Leu Pro Asn Leu Thr Leu Asp Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
25 50 55

5
 <210> 617
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial
 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada
 <400> 617
 Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Val Ile Asn Ala Trp Asn Glu Ile
 1 5 10 15
 Asp Ala Leu Pro Asn Leu Thr Leu Gln Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
 20 25 30
 Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
 35 40 45
 Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
 50 55
 10
 <210> 618
 <211> 58
 <212> PRT
 15 <213> secuencia artificial
 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada
 20 <400> 618
 Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu His Ile Glu Ala Trp Asp Glu Ile
 1 5 10 15
 Asp His Leu Pro Asn Leu Thr Ile Asp Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
 20 25 30
 Lys Leu Ala Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
 35 40 45
 Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
 50 55
 25 <210> 619
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial
 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada
 30 <400> 619

ES 2 715 638 T3

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu His Leu Glu Ala Trp Arg Glu Ile
1 5 10 15

Asp Ala Leu Pro Asn Leu Thr Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

5 <210> 620
<211> 58
<212> PRT
<213> secuencia artificial

10 <220>
<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 620
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Val Leu Asp Ala Trp Asn Glu Ile
1 5 10 15

Asp Lys Leu Pro Asn Leu Thr Leu Gln Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

15 <210> 621
<211> 58
<212> PRT
<213> secuencia artificial

20 <220>
<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 621
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Val Ile Ala Ala Trp Asp Glu Ile
1 5 10 15

Asp His Leu Pro Asn Leu Thr Ile Gln Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

25 <210> 622

<211> 58
<212> PRT
<213> secuencia artificial

5 <220>
<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 622
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Val Ile Gln Ala Trp Asn Glu Ile
1 5 10 15

Asp Ala Leu Pro Asn Leu Thr Leu Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

10 <210> 623
<211> 58
<212> PRT
<213> secuencia artificial

15 <220>
<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 623
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Val Ile Asp Ala Trp Asn Glu Ile
1 5 10 15

Asp His Leu Pro Asn Leu Thr Ile Ala Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

20 <210> 624
<211> 58
<212> PRT
25 <213> secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia bacteriana modificada

30 <400> 624
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Gln Leu Asp Ala Trp Asp Glu Ile
1 5 10 15

ES 2 715 638 T3

Asp His Leu Pro Asn Leu Thr Ile Asp Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
 20 25 30

Lys Leu Ser Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
 35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
 50 55

<210> 625
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

<220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 625
 Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Val Leu Asn Ala Trp Asp Glu Ile
 1 5 10 15

Asp Lys Leu Pro Asn Leu Thr Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
 20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
 35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
 50 55

<210> 626
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

<220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 626
 Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Val Leu Glu Ala Trp Asn Glu Ile
 1 5 10 15

Asp His Leu Pro Asn Leu Thr Ile Asp Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
 20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
 35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
 50 55

<210> 627
 <211> 58

<212> PRT
<213> secuencia artificial

5 <220>
<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 627
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Val Leu Leu Ala Trp Asp Glu Ile
1 5 10 15

Asp Arg Leu Pro Asn Leu Thr Ile Asp Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
20 25 30

Lys Leu Ala Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

10 <210> 628
<211> 58
<212> PRT
<213> secuencia artificial

15 <220>
<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 628
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Val Ile Ala Ala Trp Asn Glu Ile
1 5 10 15

Asp Gln Leu Pro Asn Leu Thr Leu Asp Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

20 <210> 629
<211> 58
<212> PRT
<213> secuencia artificial

25 <220>
<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 629

ES 2 715 638 T3

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Thr Leu Leu Ala Trp Asp Glu Ile
1 5 10 15

Asp Ala Leu Pro Asn Leu Thr Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 630

<211> 58

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 630

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Val Ile Asp Ala Trp Asn Glu Ile
1 5 10 15

Asp Thr Leu Pro Asn Leu Thr Leu Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 631

<211> 58

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 631

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Val Leu His Ala Trp Asn Glu Ile
1 5 10 15

Asp His Leu Pro Asn Leu Thr Leu Asn Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
20 25 30

Lys Leu Gln Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala

ES 2 715 638 T3

	35	40	45
	Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys		
	50	55	
5	<210> 632 <211> 58 <212> PRT <213> secuencia artificial		
10	<220> <223> Secuencia bacteriana modificada		
	<400> 632 Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Val Ile Gln Ala Trp Asn Glu Ile 1 5 10 15		
	Asp Ala Leu Pro Asn Leu Thr Ile Ala Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn 20 25 30		
	Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala 35 40 45		
15	Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys 50 55		
	<210> 633 <211> 58 <212> PRT <213> secuencia artificial		
20	<220> <223> Secuencia bacteriana modificada		
	<400> 633 Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Thr Val Asp Ala Trp Asn Glu Ile 1 5 10 15		
	Asp Ala Leu Pro Asn Leu Thr Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn 20 25 30		
	Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala 35 40 45		
25	Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys 50 55		
	<210> 634 <211> 58 <212> PRT <213> secuencia artificial		
30	<220> <223> Secuencia bacteriana modificada		

ES 2 715 638 T3

<400> 634

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Val Ile Gln Ala Trp Asp Glu Ile
1 5 10 15

Asp His Leu Pro Asn Leu Thr Ile Asp Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 635

<211> 58

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 635

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Val Leu Asp Ala Trp Asn Glu Ile
1 5 10 15

Asp Gln Leu Pro Asn Leu Thr Ile Gln Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 636

<211> 58

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 636

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Thr Ile Glu Ala Trp Asn Glu Ile
1 5 10 15

Asp Ala Leu Pro Asn Leu Thr Leu Asp Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn

ES 2 715 638 T3

	20	25	30
	Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala		
	35	40	45
	Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys		
	50	55	
5	<210> 637		
	<211> 58		
	<212> PRT		
	<213> secuencia artificial		
10	<220>		
	<223> Secuencia bacteriana modificada		
	<400> 637		
	Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Val Ile Glu Ala Trp Asp Glu Ile		
	1	5	10 15
	Asp Ala Leu Pro Asn Leu Thr Ile Asp Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn		
	20	25	30
	Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala		
	35	40	45
	Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys		
	50	55	
15	<210> 638		
	<211> 58		
	<212> PRT		
	<213> secuencia artificial		
20	<220>		
	<223> Secuencia bacteriana modificada		
	<400> 638		
	Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Val Ile Glu Ala Trp Asn Glu Ile		
	1	5	10 15
	Asp Gln Leu Pro Asn Leu Thr Ile Gln Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn		
	20	25	30
	Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala		
	35	40	45
	Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys		
	50	55	
25	<210> 639		
	<211> 58		
	<212> PRT		
	<213> secuencia artificial		

<220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada
 5 <400> 639
 Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Val Ile Glu Ala Trp Thr Glu Ile
 1 5 10 15
 Asp His Leu Pro Asn Leu Thr Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
 20 25 30
 Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
 35 40 45
 Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
 50 55
 10 <210> 640
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial
 15 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada
 <400> 640
 Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Val Ile Gln Ala Trp Asn Glu Ile
 1 5 10 15
 Asp His Leu Pro Asn Leu Thr Leu Gln Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
 20 25 30
 Lys Leu Glu Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
 35 40 45
 Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
 50 55
 20 <210> 641
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial
 25 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada
 <400> 641
 Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Val Ile Gln Ala Asn Asn Glu Ile

ES 2 715 638 T3

1 5 10 15

Asp Gln Leu Pro Asn Leu Thr Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
20 25 30

Lys Leu His Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 642
<211> 58
5 <212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
10 <223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 642
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Val Leu His Ala Trp Ser Glu Ile
1 5 10 15

Asp Lys Leu Pro Asn Leu Thr Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

15 <210> 643
<211> 58
<212> PRT
<213> secuencia artificial

20 <220>
<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 643
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Thr Ile Gln Ala Trp Asp Glu Ile
1 5 10 15

Asp Lys Leu Pro Asn Leu Thr Leu Asp Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
20 25 30

Lys Leu Ser Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

25 Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 644

<211> 58
<212> PRT
<213> secuencia artificial

5 <220>
<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 644
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Thr Leu Arg Ala Trp Asp Glu Ile
1 5 10 15

Asp Lys Leu Pro Asn Leu Thr Ile Gln Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
20 25 30

Lys Leu Ala Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

10 <210> 645
<211> 58
<212> PRT
<213> secuencia artificial

15 <220>
<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 645
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Val Ile Asp Ala Trp Asn Glu Ile
1 5 10 15

Asp His Leu Pro Asn Leu Thr Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
20 25 30

Lys Leu Glu Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

20 <210> 646
<211> 58
<212> PRT
25 <213> secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia bacteriana modificada

30 <400> 646

ES 2 715 638 T3

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Val Ile Asp Ala Trp Asn Glu Ile
1 5 10 15

Asp His Leu Pro Asn Leu Thr Leu Gln Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
20 25 30

Lys Leu Ala Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 647

<211> 58

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 647

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Thr Ile Asp Ala Trp Asn Glu Ile
1 5 10 15

Asp Ala Leu Pro Asn Leu Thr Leu Asp Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 648

<211> 58

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 648

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Val Ile Glu Ala Trp Asn Glu Ile
1 5 10 15

Asp Gln Leu Pro Asn Leu Thr Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 649

<211> 58
<212> PRT
<213> secuencia artificial

5 <220>
<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 649
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Val Ile Arg Ala Trp Asp Glu Ile
1 5 10 15

Asp Gln Leu Pro Asn Leu Thr Leu Ser Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

10 <210> 650
<211> 58
<212> PRT
<213> secuencia artificial

15 <220>
<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 650
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Val Ile Glu Ala Trp Asn Glu Ile
1 5 10 15

Asp Arg Leu Pro Asn Leu Thr Ile His Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

20 <210> 651
<211> 58
<212> PRT
25 <213> secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia bacteriana modificada

30 <400> 651

ES 2 715 638 T3

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Thr Ile Glu Ala Trp Asn Glu Ile
1 5 10 15

Asp Gln Leu Pro Asn Leu Thr Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 652

<211> 58

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 652

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Val Leu Thr Ala Trp Ala Glu Ile
1 5 10 15

Asp Ala Leu Pro Asn Leu Thr Leu Ser Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 653

<211> 58

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 653

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Val Ile Glu Ala Trp Asp Glu Ile
1 5 10 15

Asp Lys Leu Pro Asn Leu Thr Val Asp Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

5
 <210> 654
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial
 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada
 <400> 654
 Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Val Ile Asp Ala Trp Asn Glu Ile
 1 5 10 15
 Asp His Leu Pro Asn Leu Thr Leu Thr Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
 20 25 30
 Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
 35 40 45
 Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
 50 55
 10
 <210> 655
 <211> 58
 <212> PRT
 15 <213> secuencia artificial
 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada
 20 <400> 655
 Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Val Ile Glu Ala Trp Asn Glu Ile
 1 5 10 15
 Asp Gln Leu Pro Asn Leu Thr Leu Asp Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
 20 25 30
 Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
 35 40 45
 Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
 50 55
 25 <210> 656
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial
 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada
 30 <400> 656

ES 2 715 638 T3

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Thr Leu Gln Ala Trp Asp Glu Ile
1 5 10 15

Asp His Leu Pro Asn Leu Thr Leu Asn Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 657

<211> 58

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 657

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Val Ile Asp Ala Trp Asn Glu Ile
1 5 10 15

Asp His Leu Pro Asn Leu Thr Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 658

<211> 58

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 658

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Val Ile Glu Ala Trp Asn Glu Ile
1 5 10 15

Asp Leu Leu Pro Asn Leu Thr Leu Ser Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

5
 <210> 659
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial
 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada
 <400> 659
 Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Val Ile Asp Ala Trp Asp Glu Ile
 1 5 10 15
 Asp Arg Leu Pro Asn Leu Thr Leu Lys Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
 20 25 30
 Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
 35 40 45
 Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
 50 55
 10
 <210> 660
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial
 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada
 <400> 660
 Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Thr Leu His Ala Trp Asp Glu Ile
 1 5 10 15
 Asp Lys Leu Pro Asn Leu Thr Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
 20 25 30
 Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
 35 40 45
 Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
 50 55
 20
 25
 <210> 661
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial
 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada
 <400> 661
 30

ES 2 715 638 T3

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Val Ile Lys Ala Trp Asp Glu Ile
1 5 10 15

Asp His Leu Pro Asn Leu Thr Leu Asn Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 662

<211> 58

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 662

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Val Ile Glu Ala Trp Asn Glu Ile
1 5 10 15

Asp His Leu Pro Asn Leu Thr Leu Ala Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 663

<211> 58

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 663

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Val Ile Gln Ala Trp Asn Glu Ile
1 5 10 15

Asp His Leu Pro Asn Leu Thr Ile Asp Gln Trp Leu Ala Phe Ile Thr
20 25 30

Lys Leu Glu Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

5 <210> 664
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada

 <400> 664
 Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Val Ile Glu Ala Trp Asn Glu Ile
 1 5 10 15

 Asp Arg Leu Pro Asn Leu Thr Ile Lys Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
 20 25 30

 Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
 35 40 45

 Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
 50 55
 10

 15 <210> 665
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada

 20 <400> 665
 Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Val Ile Glu Ala Trp Asn Glu Ile
 1 5 10 15

 Asp Ser Leu Pro Asn Leu Thr Leu Gln Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
 20 25 30

 Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
 35 40 45

 Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
 50 55
 25

 30 <210> 666
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada

 <400> 666

ES 2 715 638 T3

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Thr Ile Asp Ala Trp Asn Glu Ile
1 5 10 15

Asp Lys Leu Pro Asn Leu Thr Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 667

<211> 58

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 667

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Val Leu Glu Ala Trp Ala Glu Ile
1 5 10 15

Asp Ala Leu Pro Asn Leu Thr Ile Ala Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 668

<211> 58

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 668

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Thr Ile Asp Ala Trp Asn Glu Ile
1 5 10 15

Asp Arg Leu Pro Asn Leu Thr Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

5 <210> 669
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada

 <400> 669
 Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Thr Leu Lys Ala Trp Asp Glu Ile
 1 5 10 15

 Asp Arg Leu Pro Asn Leu Thr Leu Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
 20 25 30

 Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
 35 40 45

 Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
 50 55
 10

 15 <210> 670
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada

 20 <400> 670
 Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Thr Ile Ala Ala Trp Asn Glu Ile
 1 5 10 15

 Asp Ala Leu Pro Asn Leu Thr Leu Gln Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
 20 25 30

 Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
 35 40 45

 Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
 50 55
 25

 30 <210> 671
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada

 <400> 671

ES 2 715 638 T3

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Val Leu Gln Ala Trp Asn Glu Ile
1 5 10 15

Asp His Leu Pro Asn Leu Thr Ile Gln Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 672

<211> 58

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 672

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Val Ile Glu Ala Trp Ser Glu Ile
1 5 10 15

Asp His Leu Pro Asn Leu Thr Leu Gln Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 673

<211> 58

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 673

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Val Ile Asp Ala Trp Asn Glu Ile
1 5 10 15

Asp Gly Leu Pro Asn Leu Thr Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

5
 <210> 674
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial
 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada
 <400> 674
 Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Val Ile His Ala Trp Asn Glu Ile
 1 5 10 15
 Asp His Leu Pro Asn Leu Thr Leu Asn Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
 20 25 30
 Lys Leu Glu Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
 35 40 45
 Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
 50 55
 10
 <210> 675
 <211> 58
 <212> PRT
 15 <213> secuencia artificial
 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada
 20 <400> 675
 Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Val Leu Asp Ala Trp Asn Glu Ile
 1 5 10 15
 Asp Ser Leu Pro Asn Leu Thr Leu Asp Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
 20 25 30
 Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
 35 40 45
 Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
 50 55
 25 <210> 676
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial
 <220>
 30 <223> Secuencia bacteriana modificada
 <400> 676

ES 2 715 638 T3

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Gln Ile Glu Ala Trp Asn Glu Ile
1 5 10 15

Asp Arg Leu Pro Asn Leu Thr Leu Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 677
<211> 58
5 <212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
10 <223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 677
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Val Val Asp Ala Trp Asn Glu Ile
1 5 10 15

Asp Ala Leu Pro Asn Leu Thr Leu Gln Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

15 <210> 678
<211> 58
<212> PRT
20 <213> secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 678
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Val Ile Glu Ala Trp Asn Glu Ile
1 5 10 15

Asp Lys Leu Pro Asn Leu Thr Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

25 Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

5
 <210> 679
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial
 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada
 <400> 679
 Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Val Ile Glu Ala Asn Asp Glu Ile
 1 5 10 15
 Asp Arg Leu Pro Asn Leu Thr Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
 20 25 30
 Lys Leu His Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
 35 40 45
 Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
 50 55
 10
 <210> 680
 <211> 58
 <212> PRT
 15 <213> secuencia artificial
 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada
 20 <400> 680
 Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Thr Leu Gln Ala Trp Asp Glu Ile
 1 5 10 15
 Asp Lys Leu Pro Asn Leu Thr Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
 20 25 30
 Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
 35 40 45
 Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
 50 55
 25 <210> 681
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial
 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada
 30 <400> 681

ES 2 715 638 T3

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Val Ile Glu Ala Trp Asp Glu Ile
1 5 10 15

Asp His Leu Pro Asn Leu Thr Ile Asp Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
20 25 30

Lys Leu Ala Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 682

<211> 58

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 682

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Thr Ile Asp Ala Trp Asn Glu Ile
1 5 10 15

Asp His Leu Pro Asn Leu Thr Leu Gln Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
20 25 30

Lys Leu Ala Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 683

<211> 58

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 683

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Val Ile Asp Ala Trp Asp Glu Ile
1 5 10 15

Asp Lys Leu Pro Asn Leu Thr Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 684

<211> 58
<212> PRT
<213> secuencia artificial

5 <220>
<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 684
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Val Ile Glu Ala Trp Asn Glu Ile
1 5 10 15

Asp Lys Leu Pro Asn Leu Thr Leu Ala Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

10 <210> 685
<211> 58
<212> PRT
<213> secuencia artificial

15 <220>
<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 685
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Val Leu Gln Ala Trp Asp Glu Ile
1 5 10 15

Asp Lys Leu Pro Asn Leu Thr Ile Gln Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

20 <210> 686
<211> 58
<212> PRT
25 <213> secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia bacteriana modificada

30 <400> 686

ES 2 715 638 T3

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Val Ile Ala Ala Trp Asn Glu Ile
1 5 10 15

Asp Gly Leu Pro Asn Leu Thr Leu Gln Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 687

<211> 58

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 687

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Thr Leu Asn Ala Trp Asn Glu Ile
1 5 10 15

Asp Ala Leu Pro Asn Leu Thr Leu Gln Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 688

<211> 58

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 688

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Val Leu Ser Ala Trp Asn Glu Ile
1 5 10 15

Asp Gln Leu Pro Asn Leu Thr Leu Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

5 <210> 689
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial
 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada
 <400> 689
 Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Thr Leu Glu Ala Trp Asp Glu Ile
 1 5 10 15
 Asp His Leu Pro Asn Leu Thr Leu His Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
 20 25 30
 Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
 35 40 45
 10 Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
 50 55
 15 <210> 690
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial
 <220>
 20 <223> Secuencia bacteriana modificada
 <400> 690
 Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Gln Ile Glu Ala Trp Asn Glu Ile
 1 5 10 15
 Asp His Leu Pro Asn Leu Thr Leu Gln Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
 20 25 30
 Lys Leu Ala Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
 35 40 45
 Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
 50 55
 25 <210> 691
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial
 30 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada
 <400> 691

ES 2 715 638 T3

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Val Val Glu Ala Trp Asp Glu Ile
1 5 10 15

Asp Lys Leu Pro Asn Leu Thr Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 692

<211> 58

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 692

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Val Leu Glu Ala Trp Asn Glu Ile
1 5 10 15

Asp Glu Leu Pro Asn Leu Thr Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 693

<211> 58

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 693

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Val Ile Asp Ala Trp Asn Glu Ile
1 5 10 15

Asp Gln Leu Pro Asn Leu Thr Leu Gln Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 694
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada
 <400> 694
 Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Thr Ile Asp Ala Trp Asp Glu Ile
 1 5 10 15
 Asp Lys Leu Pro Asn Leu Thr Leu Ser Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
 20 25 30
 10 Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
 35 40 45
 Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
 50 55
 15 <210> 695
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial
 20 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada
 <400> 695
 Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Thr Ile Asp Ala Trp Asn Glu Ile
 1 5 10 15
 Asp Gln Leu Pro Asn Leu Thr Leu Gln Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
 20 25 30
 Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
 35 40 45
 Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
 50 55
 25 <210> 696
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial
 30 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada
 <400> 696

ES 2 715 638 T3

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Val Ile Gln Ala Trp Asp Glu Ile
1 5 10 15

Asp Ala Leu Pro Asn Leu Thr Leu Asn Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 697

<211> 58

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 697

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Val Leu Asp Ala Trp Ala Glu Ile
1 5 10 15

Asp Gln Leu Pro Asn Leu Thr Leu Gln Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 698

<211> 58

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 698

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu His Ile Ala Ala Trp Asp Glu Ile
1 5 10 15

Asp Ala Leu Pro Asn Leu Thr Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 699
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada
 <400> 699
 Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Val Ile Arg Ala Trp Asp Glu Ile
 1 5 10 15
 10 Asp Ala Leu Pro Asn Leu Thr Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
 20 25 30
 Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
 35 40 45
 Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
 50 55
 15 <210> 700
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial
 20 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada
 <400> 700
 Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Val Ile Asp Ala Trp Asp Glu Ile
 1 5 10 15
 Asp Ala Leu Pro Asn Leu Thr Ile Asp Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
 20 25 30
 Lys Leu Ala Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
 35 40 45
 Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
 50 55
 25 <210> 701
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial
 30 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada
 <400> 701

ES 2 715 638 T3

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Val Ile Asp Ala Trp Asn Glu Ile
1 5 10 15

Asp Arg Leu Pro Asn Leu Thr Ile Gln Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 702

<211> 58

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 702

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Val Ile Thr Ala Trp Asn Glu Ile
1 5 10 15

Asp His Leu Pro Asn Leu Thr Leu Ser Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 703

<211> 58

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 703

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Val Ile Asp Ala Trp Asn Glu Ile
1 5 10 15

Asp Ala Leu Pro Asn Leu Thr Ile His Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 704
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada
 <400> 704
 10 Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Gln Leu Lys Ala Trp Asp Glu Ile
 1 5 10 15
 Asp Lys Leu Pro Asn Leu Thr Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Glu
 20 25 30
 Lys Leu Gln Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
 35 40 45
 Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
 50 55
 15 <210> 705
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial
 <220>
 20 <223> Secuencia bacteriana modificada
 <400> 705
 Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu His Ile Asp Ala Trp Thr Glu Ile
 1 5 10 15
 Asp His Leu Pro Asn Leu Thr Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
 20 25 30
 Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
 35 40 45
 Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
 50 55
 25 <210> 706
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial
 30 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada
 <400> 706

ES 2 715 638 T3

	Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Gln Leu Arg Ala Trp Asp Glu Ile	
	1 5 10 15	
	Asp Lys Leu Pro Asn Leu Thr Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn	
	20 25 30	
	Lys Leu Gln Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala	
	35 40 45	
	Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys	
	50 55	
5	<210> 707	
	<211> 58	
	<212> PRT	
	<213> secuencia artificial	
10	<220>	
	<223> Secuencia bacteriana modificada	
	<400> 707	
	Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Val Leu Glu Ala Trp Arg Glu Ile	
	1 5 10 15	
	Asp Ser Leu Pro Asn Leu Thr Ile Ala Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn	
	20 25 30	
	Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala	
	35 40 45	
	Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys	
	50 55	
15	<210> 708	
	<211> 58	
	<212> PRT	
	<213> secuencia artificial	
20	<220>	
	<223> Secuencia bacteriana modificada	
	<400> 708	
	Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Val Ile Gln Ala Trp Asn Glu Ile	
	1 5 10 15	
	Asp Lys Leu Pro Asn Leu Thr Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn	
	20 25 30	
	Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala	
	35 40 45	
	Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys	
	50 55	
25		

5
 <210> 709
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial
 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada
 <400> 709
 Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu His Val Glu Ala Trp Asn Glu Ile
 1 5 10 15
 Asp Gln Leu Pro Asn Leu Thr Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
 20 25 30
 Lys Leu Ala Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
 35 40 45
 Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
 50 55
 10
 <210> 710
 <211> 58
 <212> PRT
 15 <213> secuencia artificial
 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada
 20 <400> 710
 Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Val Ile Asp Ala Trp Asp Glu Ile
 1 5 10 15
 Asp Ala Leu Pro Asn Leu Thr Ile Asp Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
 20 25 30
 Lys Leu Ser Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
 35 40 45
 Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
 50 55
 25 <210> 711
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial
 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada
 30 <400> 711

ES 2 715 638 T3

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Val Ile Glu Ala Trp Asn Glu Ile
1 5 10 15

Asp His Leu Pro Asn Leu Thr Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

5
<210> 712
<211> 58
<212> PRT
<213> secuencia artificial

10
<220>
<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 712
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Val Leu Gln Ala Trp Asp Glu Ile
1 5 10 15

Asp Lys Leu Pro Asn Leu Thr Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
20 25 30

Lys Leu Ser Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

15
<210> 713
<211> 58
<212> PRT
<213> secuencia artificial

20
<220>
<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 713
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Val Ile Lys Ala Trp Asn Glu Ile
1 5 10 15

Asp Ser Leu Pro Asn Leu Thr Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

25
<210> 714

<211> 58
<212> PRT
<213> secuencia artificial

5 <220>
<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 714
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Val Leu Glu Ala Trp His Glu Ile
1 5 10 15

Asp Leu Leu Pro Asn Leu Thr Ile Gln Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

10 <210> 715
<211> 58
<212> PRT
<213> secuencia artificial

15 <220>
<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 715
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Val Leu Glu Ala Trp Thr Glu Ile
1 5 10 15

Asp Arg Leu Pro Asn Leu Thr Leu Asp Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

20 <210> 716
<211> 58
<212> PRT
25 <213> secuencia artificial

<220>
<223> Secuencia bacteriana modificada

30 <400> 716
Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Gln Leu Tyr Ala Trp Asn Glu Ile
1 5 10 15

ES 2 715 638 T3

Asp His Leu Pro Asn Leu Thr Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Glu
 20 25 30

Lys Leu Gln Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
 35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
 50 55

<210> 717
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

<220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 717
 Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Val Leu Asn Ala Trp Asp Glu Ile
 1 5 10 15

Asp Lys Leu Pro Asn Leu Thr Ile Lys Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
 20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
 35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
 50 55

<210> 718
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

<220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 718
 Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Val Ile Arg Ala Trp Asp Glu Ile
 1 5 10 15

Asp Lys Leu Pro Asn Leu Thr Val Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
 20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
 35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
 50 55

<210> 719
 <211> 58
 <212> PRT

<213> secuencia artificial
 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada
 5
 <400> 719
 Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Val Val Gln Ala Trp Asp Glu Ile
 1 5 10 15
 Asp Gln Leu Pro Asn Leu Thr Leu Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
 20 25 30
 Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
 35 40 45
 Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
 50 55
 10
 <210> 720
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial
 15
 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada
 <400> 720
 Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Val Ile Arg Ala Trp Asp Glu Ile
 1 5 10 15
 Asp Gln Leu Pro Asn Leu Thr Leu Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
 20 25 30
 Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
 35 40 45
 Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
 50 55
 20
 <210> 721
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial
 25
 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada
 <400> 721

ES 2 715 638 T3

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Thr Ile Asp Ala Trp Asn Glu Ile
1 5 10 15

Asp His Leu Pro Asn Leu Thr Leu Asp Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 722

<211> 58

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 722

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Val Val Ala Ala Trp Thr Glu Ile
1 5 10 15

Asp Leu Leu Pro Asn Leu Thr Leu Asp Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
20 25 30

Lys Leu Glu Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 723

<211> 58

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 723

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Val Val Ala Ala Trp Asp Glu Ile
1 5 10 15

Asp Ala Leu Pro Asn Leu Thr Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
20 25 30

Lys Leu Ser Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

5
 <210> 724
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial
 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada
 <400> 724
 Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Thr Leu Glu Ala Trp Arg Glu Ile
 1 5 10 15
 Asp Ser Leu Pro Asn Leu Thr Leu Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
 20 25 30
 Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
 35 40 45
 Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
 50 55
 10
 <210> 725
 <211> 58
 <212> PRT
 15 <213> secuencia artificial
 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada
 20 <400> 725
 Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Val Ile Lys Ala Trp Asn Glu Ile
 1 5 10 15
 Asp His Leu Pro Asn Leu Thr Leu Asp Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
 20 25 30
 Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
 35 40 45
 Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
 50 55
 25 <210> 726
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial
 <220>
 30 <223> Secuencia bacteriana modificada
 <400> 726

ES 2 715 638 T3

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Val Leu Glu Ala Trp Thr Glu Ile
1 5 10 15

Asp Lys Leu Pro Asn Leu Thr Ile Asp Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 727

<211> 58

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 727

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Thr Leu Glu Ala Trp Asp Glu Ile
1 5 10 15

Asp Lys Leu Pro Asn Leu Thr Ile Asp Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 728

<211> 58

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 728

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Val Ile Glu Ala Trp Asn Glu Ile
1 5 10 15

Asp Lys Leu Pro Asn Leu Thr Ile Asp Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 729

<211> 58
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

5 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 729
 Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Thr Ile Asp Ala Trp Asn Glu Ile
 1 5 10 15

Asp Lys Leu Pro Asn Leu Thr Leu Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
 20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
 35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
 50 55

10 <210> 730
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

15 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 730
 Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Thr Leu Asp Ala Trp Asp Glu Ile
 1 5 10 15

Asp Ala Leu Pro Asn Leu Thr Ile Asp Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
 20 25 30

Lys Leu Glu Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
 35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
 50 55

20 <210> 731
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

25 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada

30 <400> 731

ES 2 715 638 T3

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Val Leu Ser Ala Trp Asn Glu Ile
1 5 10 15

Asp His Leu Pro Asn Leu Thr Ile Gln Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 732

<211> 58

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 732

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Val Ile Gln Ala Asn Asp Glu Ile
1 5 10 15

Asp Lys Leu Pro Asn Leu Thr Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile His
20 25 30

Lys Leu His Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 733

<211> 58

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 733

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu His Leu Asp Ala Trp Asp Glu Ile
1 5 10 15

Asp His Leu Pro Asn Leu Thr Ile Gln Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
20 25 30

Lys Leu Ala Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

5
 <210> 734
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial
 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada
 <400> 734
 Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Val Ile Gln Ala Trp Asn Glu Ile
 1 5 10 15
 Asp Gln Leu Pro Asn Leu Thr Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
 20 25 30
 Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
 35 40 45
 Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
 50 55
 10
 <210> 735
 <211> 58
 <212> PRT
 15 <213> secuencia artificial
 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada
 20 <400> 735
 Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Val Ile Glu Ala Trp Asn Glu Ile
 1 5 10 15
 Asp Tyr Leu Pro Asn Leu Thr Ile Ala Gln Trp Ile Ala Phe Ile Asn
 20 25 30
 Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
 35 40 45
 Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
 50 55
 25 <210> 736
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial
 <220>
 30 <223> Secuencia bacteriana modificada
 <400> 736

ES 2 715 638 T3

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

Asp Arg Leu Pro Asn Leu Thr Leu Gln Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 737

<211> 58

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 737

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

Asp Lys Leu Pro Asn Leu Thr Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 738

<211> 58

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 738

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Thr Leu Asp Ala Trp Ala Glu Ile
1 5 10 15

Asp His Leu Pro Asn Leu Thr Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

5 <210> 739
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada

 <400> 739
 Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Val Ile Glu Ala Trp Asp Glu Ile
 1 5 10 15

 Asp Lys Leu Pro Asn Leu Thr Leu Asn Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
 20 25 30

 Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
 35 40 45

 Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
 50 55
 10

 15 <210> 740
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada

 20 <400> 740
 Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Val Leu Asp Ala Trp Asn Glu Ile
 1 5 10 15

 Asp Gln Leu Pro Asn Leu Thr Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
 20 25 30

 Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
 35 40 45

 Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
 50 55
 25

 30 <210> 741
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada

 <400> 741

ES 2 715 638 T3

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Val Leu His Ala Trp Asn Glu Ile
1 5 10 15

Asp His Leu Pro Asn Leu Thr Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Glu
20 25 30

Lys Leu Glu Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 742

<211> 58

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 742

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Val Ile Glu Ala Trp Gln Glu Ile
1 5 10 15

Asp Lys Leu Pro Asn Leu Thr Ile Asp Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 743

<211> 58

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 743

Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Val Val Asp Ala Trp Asn Glu Ile
1 5 10 15

Asp Gln Leu Pro Asn Leu Thr Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
50 55

5 <210> 744
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada

 <400> 744
 Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Gln Ile Glu Ala Trp Asn Glu Ile
 1 5 10 15

 Asp Ala Leu Pro Asn Leu Thr Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
 20 25 30

 Lys Leu Ala Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
 35 40 45

 Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys
 50 55
 10

 15 <210> 745
 <211> 60
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada

 20 <400> 745
 Val Asp Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Thr Ile Thr Ala Trp Asp Glu Ile
 1 5 10 15

 Asp Lys Leu Pro Asn Leu Thr Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Gly
 20 25 30

 Lys Leu Glu Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ala Glu Ala
 35 40 45

 Lys Lys Leu Asn Asp Ala Gln Ala Pro Lys Val Asp
 50 55 60
 25

 <210> 746
 <211> 60
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

 30 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada

 <400> 746

ES 2 715 638 T3

Ala Glu Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Val Ile Glu Ala Trp Asn Glu Ile
1 5 10 15

Asp Arg Leu Pro Asn Leu Thr Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys Val Asp
50 55 60

<210> 747

<211> 60

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 747

Ala Glu Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Val Leu Glu Ala Trp Asn Glu Ile
1 5 10 15

Asp Arg Leu Pro Asn Leu Thr Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys Val Asp
50 55 60

<210> 748

<211> 60

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 748

Ala Glu Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Val Leu Glu Ala Trp Asp Glu Ile
1 5 10 15

Asp Arg Leu Pro Asn Leu Thr Leu Asp Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys Val Asp
50 55 60

5 <210> 749
 <211> 60
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada

 <400> 749
 Ala Glu Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Val Leu Asp Ala Trp Asp Glu Ile
 1 5 10 15

 Asp Lys Leu Pro Asn Leu Thr Leu Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
 20 25 30

 Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
 35 40 45

 10 Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys Val Asp
 50 55 60

 15 <210> 750
 <211> 60
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada

 20 <400> 750
 Ala Glu Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Val Leu Asp Ala Trp Asp Glu Ile
 1 5 10 15

 Asp Ala Leu Pro Asn Leu Thr Leu Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
 20 25 30

 Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
 35 40 45

 Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys Val Asp
 50 55 60

 25 <210> 751
 <211> 60
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

 30 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada

 <400> 751

ES 2 715 638 T3

Ala Glu Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Val Ile Asp Ala Trp Asp Glu Ile
1 5 10 15

Asp Arg Leu Pro Asn Leu Thr Leu Asp Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys Val Asp
50 55 60

<210> 752

<211> 60

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 752

Ala Glu Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Thr Leu Glu Ala Trp Asp Glu Ile
1 5 10 15

Asp Arg Leu Pro Asn Leu Thr Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys Val Asp

50

55

60

<210> 753

<211> 60

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 753

ES 2 715 638 T3

Ala Glu Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Val Leu Glu Ala Trp Asp Glu Ile
1 5 10 15

Asp Arg Leu Pro Asn Leu Thr Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys Val Asp
50 55 60

<210> 754

<211> 60

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 754

Ala Glu Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Val Ile Asp Ala Trp Asn Glu Ile
1 5 10 15

Asp Ala Leu Pro Asn Leu Thr Leu Asp Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys Val Asp
50 55 60

<210> 755

<211> 60

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 755

Ala Glu Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Val Leu Asp Ala Trp Asp Glu Ile
1 5 10 15

Asp Lys Leu Pro Asn Leu Thr Ile Asp Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
20 25 30

Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys Val Asp
50 55 60

5 <210> 756
 <211> 60
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada

 <400> 756
 Ala Glu Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Val Leu Glu Ala Trp Asp Glu Ile
 1 5 10 15

 Asp His Leu Pro Asn Leu Thr Leu Asp Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
 20 25 30

 Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
 35 40 45

 10 Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys Val Asp
 50 55 60

 15 <210> 757
 <211> 60
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada

 20 <400> 757
 Ala Glu Ala Lys Tyr Ala Lys Glu Val Leu Glu Ala Trp Asp Glu Ile
 1 5 10 15

 Asp Ala Leu Pro Asn Leu Thr Ile Glu Gln Trp Leu Ala Phe Ile Asn
 20 25 30

 Lys Leu Asp Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ser Glu Leu Leu Ser Glu Ala
 35 40 45

 Lys Lys Leu Asn Asp Ser Gln Ala Pro Lys Val Asp
 50 55 60

 25 <210> 758
 <211> 58
 <212> PRT
 <213> secuencia artificial

 30 <220>
 <223> Secuencia bacteriana modificada

 <400> 758

ES 2 715 638 T3

Val Asp Asn Lys Phe Asn Lys Glu Gln Gln Asn Ala Phe Tyr Glu Ile
1 5 10 15

Leu His Leu Pro Asn Leu Asn Glu Glu Gln Arg Asn Ala Phe Ile Gln
20 25 30

Ser Leu Lys Asp Asp Pro Ser Gln Ser Ala Asn Leu Leu Ala Glu Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asn Asp Ala Gln Ala Pro Lys
50 55

<210> 759

<211> 46

<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia bacteriana modificada

<400> 759

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

Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val Glu
20 25 30

Gly Val Glu Ala Leu Lys Asp Ala Ile Leu Ala Ala Leu Pro
35 40 45

<210> 760

<211> 1676

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 760

Met Gly Leu Leu Gly Ile Leu Cys Phe Leu Ile Phe Leu Gly Lys Thr

ES 2 715 638 T3

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

ES 2 715 638 T3

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

ES 2 715 638 T3

Gly	Thr	Arg	Glu	Lys	Phe	Ser	Asp	Ala	Ser	Tyr	Gln	Ser	Ile	Asn	Ile	515	520	525
Pro	Val	Thr	Gln	Asn	Met	Val	Pro	Ser	Ser	Arg	Leu	Leu	Val	Tyr	Tyr	530	535	540
Ile	Val	Thr	Gly	Glu	Gln	Thr	Ala	Glu	Leu	Val	Ser	Asp	Ser	Val	Trp	545	550	555
Leu	Asn	Ile	Glu	Glu	Lys	Cys	Gly	Asn	Gln	Leu	Gln	Val	His	Leu	Ser	565	570	575
Pro	Asp	Ala	Asp	Ala	Tyr	Ser	Pro	Gly	Gln	Thr	Val	Ser	Leu	Asn	Met	580	585	590
Ala	Thr	Gly	Met	Asp	Ser	Trp	Val	Ala	Leu	Ala	Ala	Val	Asp	Ser	Ala	595	600	605
Val	Tyr	Gly	Val	Gln	Arg	Gly	Ala	Lys	Lys	Pro	Leu	Glu	Arg	Val	Phe	610	615	620
Gln	Phe	Leu	Glu	Lys	Ser	Asp	Leu	Gly	Cys	Gly	Ala	Gly	Gly	Gly	Leu	625	630	635
Asn	Asn	Ala	Asn	Val	Phe	His	Leu	Ala	Gly	Leu	Thr	Phe	Leu	Thr	Asn	645	650	655
Ala	Asn	Ala	Asp	Asp	Ser	Gln	Glu	Asn	Asp	Glu	Pro	Cys	Lys	Glu	Ile	660	665	670
Leu	Arg	Pro	Arg	Arg	Thr	Leu	Gln	Lys	Lys	Ile	Glu	Glu	Ile	Ala	Ala	675	680	685
Lys	Tyr	Lys	His	Ser	Val	Val	Lys	Lys	Cys	Cys	Tyr	Asp	Gly	Ala	Cys	690	695	700
Val	Asn	Asn	Asp	Glu	Thr	Cys	Glu	Gln	Arg	Ala	Ala	Arg	Ile	Ser	Leu	705	710	715
Gly	Pro	Arg	Cys	Ile	Lys	Ala	Phe	Thr	Glu	Cys	Cys	Val	Val	Ala	Ser	725	730	735
Gln	Leu	Arg	Ala	Asn	Ile	Ser	His	Lys	Asp	Met	Gln	Leu	Gly	Arg	Leu	740	745	750
His	Met	Lys	Thr	Leu	Leu	Pro	Val	Ser	Lys	Pro	Glu	Ile	Arg	Ser	Tyr	755	760	765

ES 2 715 638 T3

Phe Pro Glu Ser Trp Leu Trp Glu Val His Leu Val Pro Arg Arg Lys
 770 775 780
 Gln Leu Gln Phe Ala Leu Pro Asp Ser Leu Thr Thr Trp Glu Ile Gln
 785 790 795 800
 Gly Val Gly Ile Ser Asn Thr Gly Ile Cys Val Ala Asp Thr Val Lys
 805 810 815
 Ala Lys Val Phe Lys Asp Val Phe Leu Glu Met Asn Ile Pro Tyr Ser
 820 825 830
 Val Val Arg Gly Glu Gln Ile Gln Leu Lys Gly Thr Val Tyr Asn Tyr
 835 840 845
 Arg Thr Ser Gly Met Gln Phe Cys Val Lys Met Ser Ala Val Glu Gly
 850 855 860
 Ile Cys Thr Ser Glu Ser Pro Val Ile Asp His Gln Gly Thr Lys Ser
 865 870 875 880
 Ser Lys Cys Val Arg Gln Lys Val Glu Gly Ser Ser Ser His Leu Val
 885 890 895
 Thr Phe Thr Val Leu Pro Leu Glu Ile Gly Leu His Asn Ile Asn Phe
 900 905 910
 Ser Leu Glu Thr Trp Phe Gly Lys Glu Ile Leu Val Lys Thr Leu Arg
 915 920 925
 Val Val Pro Glu Gly Val Lys Arg Glu Ser Tyr Ser Gly Val Thr Leu
 930 935 940
 Asp Pro Arg Gly Ile Tyr Gly Thr Ile Ser Arg Arg Lys Glu Phe Pro
 945 950 955 960
 Tyr Arg Ile Pro Leu Asp Leu Val Pro Lys Thr Glu Ile Lys Arg Ile
 965 970 975
 Leu Ser Val Lys Gly Leu Leu Val Gly Glu Ile Leu Ser Ala Val Leu
 980 985 990
 Ser Gln Glu Gly Ile Asn Ile Leu Thr His Leu Pro Lys Gly Ser Ala
 995 1000 1005
 Glu Ala Glu Leu Met Ser Val Val Pro Val Phe Tyr Val Phe His

ES 2 715 638 T3

1010	1015	1020
Tyr Leu Glu Thr Gly Asn His	Trp Asn Ile Phe His	Ser Asp Pro
1025	1030	1035
Leu Ile Glu Lys Gln Lys	Leu Lys Lys Lys Leu Lys	Glu Gly Met
1040	1045	1050
Leu Ser Ile Met Ser Tyr Arg	Asn Ala Asp Tyr Ser	Tyr Ser Val
1055	1060	1065
Trp Lys Gly Gly Ser Ala Ser	Thr Trp Leu Thr Ala	Phe Ala Leu
1070	1075	1080
Arg Val Leu Gly Gln Val Asn	Lys Tyr Val Glu Gln	Asn Gln Asn
1085	1090	1095
Ser Ile Cys Asn Ser Leu Leu	Trp Leu Val Glu Asn	Tyr Gln Leu
1100	1105	1110
Asp Asn Gly Ser Phe Lys Glu	Asn Ser Gln Tyr Gln	Pro Ile Lys
1115	1120	1125
Leu Gln Gly Thr Leu Pro Val	Glu Ala Arg Glu Asn	Ser Leu Tyr
1130	1135	1140
Leu Thr Ala Phe Thr Val Ile	Gly Ile Arg Lys Ala	Phe Asp Ile
1145	1150	1155
Cys Pro Leu Val Lys Ile Asp	Thr Ala Leu Ile Lys	Ala Asp Asn
1160	1165	1170
Phe Leu Leu Glu Asn Thr Leu	Pro Ala Gln Ser Thr	Phe Thr Leu
1175	1180	1185
Ala Ile Ser Ala Tyr Ala Leu	Ser Leu Gly Asp Lys	Thr His Pro
1190	1195	1200
Gln Phe Arg Ser Ile Val Ser	Ala Leu Lys Arg Glu	Ala Leu Val
1205	1210	1215
Lys Gly Asn Pro Pro Ile Tyr	Arg Phe Trp Lys Asp	Asn Leu Gln
1220	1225	1230
His Lys Asp Ser Ser Val Pro	Asn Thr Gly Thr Ala	Arg Met Val
1235	1240	1245

ES 2 715 638 T3

Glu Thr 1250	Thr Ala	Tyr Ala	Leu 1255	Leu Thr	Ser Leu	Asn 1260	Leu Lys	Asp
Ile Asn 1265	Tyr Val	Asn Pro	Val 1270	Ile Lys	Trp Leu	Ser 1275	Glu Glu	Gln
Arg Tyr 1280	Gly Gly	Gly Phe	Tyr 1285	Ser Thr	Gln Asp	Thr 1290	Ile Asn	Ala
Ile Glu 1295	Gly Leu	Thr Glu	Tyr 1300	Ser Leu	Leu Val	Lys 1305	Gln Leu	Arg
Leu Ser 1310	Met Asp	Ile Asp	Val 1315	Ser Tyr	Lys His	Lys 1320	Gly Ala	Leu
His Asn 1325	Tyr Lys	Met Thr	Asp 1330	Lys Asn	Phe Leu	Gly 1335	Arg Pro	Val
Glu Val 1340	Leu Leu	Asn Asp	Asp 1345	Leu Ile	Val Ser	Thr 1350	Gly Phe	Gly
Ser Gly 1355	Leu Ala	Thr Val	His 1360	Val Thr	Thr Val	Val 1365	His Lys	Thr
Ser Thr 1370	Ser Glu	Glu Val	Cys 1375	Ser Phe	Tyr Leu	Lys 1380	Ile Asp	Thr
Gln Asp 1385	Ile Glu	Ala Ser	His 1390	Tyr Arg	Gly Tyr	Gly 1395	Asn Ser	Asp
Tyr Lys 1400	Arg Ile	Val Ala	Cys 1405	Ala Ser	Tyr Lys	Pro 1410	Ser Arg	Glu
Glu Ser 1415	Ser Ser	Gly Ser	Ser 1420	His Ala	Val Met	Asp 1425	Ile Ser	Leu
Pro Thr 1430	Gly Ile	Ser Ala	Asn 1435	Glu Glu	Asp Leu	Lys 1440	Ala Leu	Val
Glu Gly 1445	Val Asp	Gln Leu	Phe 1450	Thr Asp	Tyr Gln	Ile 1455	Lys Asp	Gly
His Val 1460	Ile Leu	Gln Leu	Asn 1465	Ser Ile	Pro Ser	Ser 1470	Asp Phe	Leu
Cys Val 1475	Arg Phe	Arg Ile	Phe 1480	Glu Leu	Phe Glu	Val 1485	Gly Phe	Leu

ES 2 715 638 T3

Ser Pro Ala Thr Phe Thr Val Tyr Glu Tyr His Arg Pro Asp Lys
1490 1495 1500

Gln Cys Thr Met Phe Tyr Ser Thr Ser Asn Ile Lys Ile Gln Lys
1505 1510 1515

Val Cys Glu Gly Ala Ala Cys Lys Cys Val Glu Ala Asp Cys Gly
1520 1525 1530

Gln Met Gln Glu Glu Leu Asp Leu Thr Ile Ser Ala Glu Thr Arg
1535 1540 1545

Lys Gln Thr Ala Cys Lys Pro Glu Ile Ala Tyr Ala Tyr Lys Val
1550 1555 1560

Ser Ile Thr Ser Ile Thr Val Glu Asn Val Phe Val Lys Tyr Lys
1565 1570 1575

Ala Thr Leu Leu Asp Ile Tyr Lys Thr Gly Glu Ala Val Ala Glu
1580 1585 1590

Lys Asp Ser Glu Ile Thr Phe Ile Lys Lys Val Thr Cys Thr Asn
1595 1600 1605

Ala Glu Leu Val Lys Gly Arg Gln Tyr Leu Ile Met Gly Lys Glu
1610 1615 1620

Ala Leu Gln Ile Lys Tyr Asn Phe Ser Phe Arg Tyr Ile Tyr Pro
1625 1630 1635

Leu Asp Ser Leu Thr Trp Ile Glu Tyr Trp Pro Arg Asp Thr Thr
1640 1645 1650

Cys Ser Ser Cys Gln Ala Phe Leu Ala Asn Leu Asp Glu Phe Ala
1655 1660 1665

Glu Asp Ile Phe Leu Asn Gly Cys
1670 1675

<210> 761

<211> 170

<212> PRT

<213> Ornithodoros moubata

<400> 761

Met Asp Ser Glu Ser Asp Cys Thr Gly Ser Glu Pro Val Asp Ala Phe

1

5

10

15

5

10

ES 2 715 638 T3

Gln Ala Phe Ser Glu Gly Lys Glu Ala Tyr Val Leu Val Arg Ser Thr
20 25 30

Asp Pro Lys Ala Arg Asp Cys Leu Lys Gly Glu Pro Ala Gly Glu Lys
35 40 45

Gln Asp Asn Thr Leu Pro Val Met Met Thr Phe Lys Asn Gly Thr Asp
50 55 60

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

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

Gln Ser His His Cys His Val Asp Lys Val Glu Lys Glu Val Pro Asp
100 105 110

Tyr Glu Met Trp Met Leu Asp Ala Gly Gly Leu Glu Val Glu Val Glu
115 120 125

Cys Cys Arg Gln Lys Leu Glu Glu Leu Ala Ser Gly Arg Asn Gln Met
130 135 140

Tyr Pro His Leu Lys Asp Cys Gly Gly Gly Gly Ser Glu Asn Leu Tyr
145 150 155 160

Phe Gln Gly Ser His His His His His His
165 170

<210> 762

<211> 1676

<212> PRT

<213> Macaca fascicularis

<220>

<221> misc_feature

<222> 63)..(63)

<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<220>

<221> misc_feature

<222> (1346)..(1346)

<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<400> 762

Met Gly Leu Leu Gly Ile Leu Cys Phe Leu Ile Phe Leu Gly Lys Thr
1 5 10 15

ES 2 715 638 T3

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

ES 2 715 638 T3

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

ES 2 715 638 T3

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

ES 2 715 638 T3

770		775		780
Gln Leu Gln Phe Ala Leu Pro Asp Ser Val Thr Thr Trp Glu Ile Gln				
785		790		800
Gly Val Gly Ile Ser Asn Ser Gly Ile Cys Val Ala Asp Thr Ile Lys				
		805		810
Ala Lys Val Phe Lys Asp Val Phe Leu Glu Met Asn Ile Pro Tyr Ser				
		820		825
Val Val Arg Gly Glu Gln Val Gln Leu Lys Gly Thr Val Tyr Asn Tyr				
		835		840
Arg Thr Ser Gly Met Gln Phe Cys Val Lys Met Ser Ala Val Glu Gly				
		850		855
Ile Cys Thr Ser Glu Ser Pro Val Ile Asp His Gln Gly Thr Lys Ser				
		865		870
Ser Lys Cys Val Arg Gln Lys Val Glu Gly Ser Ser Asn His Leu Val				
		885		890
Thr Phe Thr Val Leu Pro Leu Glu Ile Gly Leu Gln Asn Ile Asn Phe				
		900		905
Ser Leu Glu Thr Ser Phe Gly Lys Glu Ile Leu Val Lys Ser Leu Arg				
		915		920
Val Val Pro Glu Gly Val Lys Arg Glu Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Leu				
		930		935
Asp Pro Arg Gly Ile Tyr Gly Thr Ile Ser Arg Arg Lys Glu Phe Pro				
		945		950
Tyr Arg Ile Pro Leu Asp Leu Val Pro Lys Thr Glu Ile Lys Arg Ile				
		965		970
Leu Ser Val Lys Gly Leu Leu Val Gly Glu Ile Leu Ser Ala Val Leu				
		980		985
Ser Arg Glu Gly Ile Asn Ile Leu Thr His Leu Pro Lys Gly Ser Ala				
		995		1000
Glu Ala Glu Leu Met Ser Val Val Pro Val Phe Tyr Val Phe His				
		1010		1015
				1020

ES 2 715 638 T3

Tyr	Leu	Glu	Thr	Gly	Asn	His	Trp	Asn	Ile	Phe	His	Ser	Asp	Pro
1025						1030					1035			
Leu	Ile	Glu	Lys	Arg	Asn	Leu	Glu	Lys	Lys	Leu	Lys	Glu	Gly	Met
1040						1045					1050			
Val	Ser	Ile	Met	Ser	Tyr	Arg	Asn	Ala	Asp	Tyr	Ser	Tyr	Ser	Val
1055						1060					1065			
Trp	Lys	Gly	Gly	Ser	Ala	Ser	Thr	Trp	Leu	Thr	Ala	Phe	Ala	Leu
1070						1075					1080			
Arg	Val	Leu	Gly	Gln	Val	His	Lys	Tyr	Val	Glu	Gln	Asn	Gln	Asn
1085						1090					1095			
Ser	Ile	Cys	Asn	Ser	Leu	Leu	Trp	Leu	Val	Glu	Asn	Tyr	Gln	Leu
1100						1105					1110			
Asp	Asn	Gly	Ser	Phe	Lys	Glu	Asn	Ser	Gln	Tyr	Gln	Pro	Ile	Lys
1115						1120					1125			
Leu	Gln	Gly	Thr	Leu	Pro	Val	Glu	Ala	Arg	Glu	Asn	Ser	Leu	Tyr
1130						1135					1140			
Leu	Thr	Ala	Phe	Thr	Val	Ile	Gly	Ile	Arg	Lys	Ala	Phe	Asp	Ile
1145						1150					1155			
Cys	Pro	Leu	Val	Lys	Ile	Asn	Thr	Ala	Leu	Ile	Lys	Ala	Asp	Thr
1160						1165					1170			
Phe	Leu	Leu	Glu	Asn	Thr	Leu	Pro	Ala	Gln	Ser	Thr	Phe	Thr	Leu
1175						1180					1185			
Ala	Ile	Ser	Ala	Tyr	Ala	Leu	Ser	Leu	Gly	Asp	Lys	Thr	His	Pro
1190						1195					1200			
Gln	Phe	Arg	Ser	Ile	Val	Ser	Ala	Leu	Lys	Arg	Glu	Ala	Leu	Val
1205						1210					1215			
Lys	Gly	Asn	Pro	Pro	Ile	Tyr	Arg	Phe	Trp	Lys	Asp	Ser	Leu	Gln
1220						1225					1230			
His	Lys	Asp	Ser	Ser	Val	Pro	Asn	Thr	Gly	Thr	Ala	Arg	Met	Val
1235						1240					1245			
Glu	Thr	Thr	Ala	Tyr	Ala	Leu	Leu	Thr	Ser	Leu	Asn	Leu	Lys	Asp
1250						1255					1260			

ES 2 715 638 T3

Ile	Asn	Tyr	Val	Asn	Pro	Ile	Ile	Lys	Trp	Leu	Ser	Glu	Glu	Gln
1265						1270					1275			
Arg	Tyr	Gly	Gly	Gly	Phe	Tyr	Ser	Thr	Gln	Asp	Thr	Ile	Asn	Ala
1280						1285					1290			
Ile	Glu	Gly	Leu	Thr	Glu	Tyr	Ser	Leu	Leu	Val	Lys	Gln	Leu	Arg
1295						1300					1305			
Leu	Asn	Met	Asp	Ile	Asp	Val	Ala	Tyr	Lys	His	Lys	Gly	Pro	Leu
1310						1315					1320			
His	Asn	Tyr	Lys	Met	Thr	Asp	Lys	Asn	Phe	Leu	Gly	Arg	Pro	Val
1325						1330					1335			
Glu	Val	Leu	Leu	Asn	Asp	Asp	Xaa	Val	Val	Ser	Thr	Gly	Phe	Gly
1340						1345					1350			
Ser	Gly	Leu	Ala	Thr	Val	His	Val	Thr	Thr	Val	Val	His	Lys	Thr
1355						1360					1365			
Ser	Thr	Ser	Glu	Glu	Val	Cys	Ser	Phe	Tyr	Leu	Lys	Ile	Asp	Thr
1370						1375					1380			
Gln	Asp	Val	Glu	Ala	Ser	His	Tyr	Arg	Gly	Tyr	Gly	Asn	Ser	Asp
1385						1390					1395			
Tyr	Lys	Arg	Ile	Val	Ala	Cys	Ala	Ser	Tyr	Lys	Pro	Ser	Lys	Glu
1400						1405					1410			
Glu	Ser	Ser	Ser	Gly	Ser	Ser	His	Ala	Val	Met	Asp	Ile	Ser	Leu
1415						1420					1425			
Pro	Thr	Gly	Ile	Asn	Ala	Asn	Glu	Glu	Asp	Leu	Lys	Ala	Leu	Val
1430						1435					1440			
Glu	Gly	Val	Asp	Gln	Leu	Phe	Thr	Asp	Tyr	Gln	Ile	Lys	Asp	Gly
1445						1450					1455			
His	Val	Ile	Leu	Gln	Leu	Asn	Ser	Ile	Pro	Ser	Ser	Asp	Phe	Leu
1460						1465					1470			
Cys	Val	Arg	Phe	Arg	Ile	Phe	Glu	Leu	Phe	Glu	Val	Gly	Phe	Leu
1475						1480					1485			
Ser	Pro	Ala	Thr	Phe	Thr	Val	Tyr	Glu	Tyr	His	Arg	Pro	Asp	Lys
1490						1495					1500			

ES 2 715 638 T3

Gln Cys	Thr Met Phe Tyr Ser	Thr Ser Asn Ile Lys	Ile Gln Lys
1505	1510	1515	
Val Cys	Glu Gly Ala Thr Cys	Lys Cys Ile Glu Ala	Asp Cys Gly
1520	1525	1530	
Gln Met	Gln Lys Glu Leu Asp	Leu Thr Ile Ser Ala	Glu Thr Arg
1535	1540	1545	
Lys Gln	Thr Ala Cys Asn Pro	Glu Ile Ala Tyr Ala	Tyr Lys Val
1550	1555	1560	
Ile Ile	Thr Ser Ile Thr Thr	Glu Asn Val Phe Val	Lys Tyr Lys
1565	1570	1575	
Ala Thr	Leu Leu Asp Ile Tyr	Lys Thr Gly Glu Ala	Val Ala Glu
1580	1585	1590	
Lys Asp	Ser Glu Ile Thr Phe	Ile Lys Lys Val Thr	Cys Thr Asn
1595	1600	1605	
Ala Glu	Leu Val Lys Gly Arg	Gln Tyr Leu Ile Met	Gly Lys Glu
1610	1615	1620	
Ala Leu	Gln Ile Lys Tyr Asn	Phe Thr Phe Arg Tyr	Ile Tyr Pro
1625	1630	1635	
Leu Asp	Ser Leu Thr Trp Ile	Glu Tyr Trp Pro Arg	Asp Thr Thr
1640	1645	1650	
Cys Ser	Ser Cys Gln Ala Phe	Leu Ala Asn Leu Asp	Glu Phe Ala
1655	1660	1665	
Glu Asp	Ile Phe Leu Asn Gly	Cys	
1670	1675		

REIVINDICACIONES

1. Polipéptido de unión a C5, que comprende un motivo de unión a C5, *BM*, motivo que consiste en una secuencia de aminoácidos seleccionada de

5 i)

EX₂X₃X₄A X₆X₇EID X₁₁LPNL X₁₆X₁₇X₁₈QW X₂₁AFIX₂₅ X₂₆LX₂₈D,

en la que, independientemente entre sí,

10 X₂ se selecciona de H, Q, S, T y V;
X₃ se selecciona de I, L, M y V;
X₄ se selecciona de A, D, E, H, K, L, N, Q, R, S, T e Y;
X₆ se selecciona de N y W;
X₇ se selecciona de A, D, E, H, N, Q, R, S y T;
15 X₁₁ se selecciona de A, E, G, H, K, L, Q, R, S, T e Y;
X₁₆ se selecciona de N y T;
X₁₇ se selecciona de I, L y V;
X₁₈ se selecciona de A, D, E, H, K, N, Q, R, S y T;
X₂₁ se selecciona de I, L y V;
20 X₂₅ se selecciona de D, E, G, H, N, S y T;
X₂₆ se selecciona de K y S;
X₂₈ se selecciona de A, D, E, H, N, Q, S, T e Y;

y

25 ii) una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 86% de identidad con la secuencia definida en i), en la que el polipéptido se une a C5;

en la que dicho motivo de unión a C5 forma parte de un dominio del conjunto de proteínas de tres hélices, y en la que dicho polipéptido de unión a C5 muestra actividad de unión a C5 humano y a C5 de modelos animales, tales como ratón o rata.

30

2. Polipéptido de unión a C5 de acuerdo con la reivindicación 1, en el que X₃ se selecciona de I, L y V.

3. Polipéptido de unión a C5 de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en el que X₆ es W.

35 4. Polipéptido de unión a C5 de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en el que X₁₆ es T.

5. Polipéptido de unión a C5 de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en el que X₂₆ es K.

6. Polipéptido de unión a C5 de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en el que la secuencia de aminoácidos se selecciona de una cualquiera de la SEQ ID NO:1-248; tal como de una cualquiera de la SEQ ID NO:1-12, SEQ ID NO:20, SEQ ID NO:23-24, SEQ ID NO:26-28, SEQ ID NO:32-35, SEQ ID NO:38-39, SEQ ID NO:41, SEQ ID NO:46, SEQ ID NO:49, SEQ ID NO:56-57, SEQ ID NO:59, SEQ ID NO:66, SEQ ID NO:78-79, SEQ ID NO:87, SEQ ID NO:92, SEQ ID NO:106, SEQ ID NO:110, SEQ ID NO:119, SEQ ID NO:125, SEQ ID NO:141, SEQ ID NO:151, SEQ ID NO:161, SEQ ID NO:166, SEQ ID NO:187, SEQ ID NO:197, SEQ ID NO:203, SEQ ID NO:205, SEQ ID NO:215 y la SEQ ID NO:243; tal como de una cualquiera de la SEQ ID NO:1-12.

45

7. Polipéptido de unión a C5 de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de:

50 i)

K-[*BM*]-DPSQS X_aX_bLLX_c EAKKL NDX_dQ;

en la que

55 [*BM*] es un motivo de unión a C5 como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1-6;
X_a se selecciona de A y S;
X_b se selecciona de N y E;
X_c se selecciona de A, S y C;
X_d se selecciona de A y S;

y

ii) una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 79% de identidad con una cualquiera de las secuencias definidas anteriormente.

5 8. Polipéptido de unión a C5 de acuerdo con la reivindicación 7, en el que la secuencia de aminoácidos se selecciona de una cualquiera de la SEQ ID NO:249-496; tal como de una cualquiera de la SEQ ID NO:249-260, SEQ ID NO:268, SEQ ID NO:271-272, SEQ ID NO:274-276, SEQ ID NO:280-283, SEQ ID NO:286-287, SEQ ID NO:289, SEQ ID NO:294, SEQ ID NO:297, SEQ ID NO:304-305, SEQ ID NO:307, SEQ ID NO:314, SEQ ID NO:326-327, SEQ ID NO:335, SEQ ID NO:340, SEQ ID NO:354, SEQ ID NO:358, SEQ ID NO:367, SEQ ID NO:373, SEQ ID NO:389, SEQ ID NO:399, SEQ ID NO:409, SEQ ID NO:414, SEQ ID NO:435, SEQ ID NO:445, SEQ ID NO:451, SEQ ID NO:453, SEQ ID NO:463 y la SEQ ID NO:491; tal como de una cualquiera de la SEQ ID NO:249-260.

9. Polipéptido de unión a C5 de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en el que la secuencia de aminoácidos se selecciona de una cualquiera de la SEQ ID NO:497-757; tal como de una cualquiera de la SEQ ID NO:497-508, SEQ ID NO:516, SEQ ID NO:519-520, SEQ ID NO:522-524, SEQ ID NO:528-531, SEQ ID NO:534-535, SEQ ID NO:537, SEQ ID NO:542, SEQ ID NO:545, SEQ ID NO:552-553, SEQ ID NO:555, SEQ ID NO:562, SEQ ID NO:574-575, SEQ ID NO:583, SEQ ID NO:588, SEQ ID NO:602, SEQ ID NO:606, SEQ ID NO:615, SEQ ID NO:621, SEQ ID NO:637, SEQ ID NO:647, SEQ ID NO:657, SEQ ID NO:662, SEQ ID NO:683, SEQ ID NO:693, SEQ ID NO:699, SEQ ID NO:701, SEQ ID NO:711, SEQ ID NO:739 y la SEQ ID NO:746-757; tal como de una cualquiera de la SEQ ID NO:497-508 y la SEQ ID NO:746-757; tal como de una cualquiera de la SEQ ID NO:497, SEQ ID NO:498, SEQ ID NO:499, SEQ ID NO:500, SEQ ID NO:501, SEQ ID NO:746, SEQ ID NO:747 SEQ ID NO:748, SEQ ID NO:750 y la SEQ ID NO:753.

10. Polipéptido de unión a C5 de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en el que el polipéptido de unión a C5 se une a C5 de tal forma que el valor de K_D de la interacción es a lo sumo 1×10^{-6} M, tal como, a lo sumo 1×10^{-7} M, tal como, a lo sumo 1×10^{-8} M, tal como, a lo sumo 1×10^{-9} M.

11. Polipéptido de unión a C5 de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, que comprende además aminoácidos C terminales y/o N terminales que mejora la producción, purificación, estabilización *in vivo* o *in vitro*, acoplamiento o detección del polipéptido.

12. Polipéptido de unión a C5 de acuerdo con la reivindicación 11, que comprende además una fracción de extensión de la semivida que aumenta la semivida del polipéptido de unión a C5 *in vivo*, siendo dicha fracción de extensión de la semivida un dominio Fc de un anticuerpo.

13. Compuesto de unión a C5, que comprende al menos un polipéptido de unión a C5 de acuerdo con cualquier reivindicación anterior; al menos un dominio de unión a albúmina de la proteína G estreptocócica, y al menos un resto de unión para unir dicho al menos un dominio al extremo C o N de dicho al menos un polipéptido de unión a C5.

14. Compuesto de unión a C5 de acuerdo con la reivindicación 13, que tiene una estructura seleccionada de

[CBP1]-[L1]-[ALBD];
[CBP1]-[CBP2]-[L1]-[ALBD];
[CBP1]-[L1]-[ALBD]-[L2]-[CBP2];
[ALBD]-[L1]-[CBP1];
[ALBD]-[L1]-[CBP1]-[CBP2];
[CBP1]-[L1]-[CBP2]-[L2]-[ALBD]; y
[ALBD]-[L1]-[CAP1]-[L2]-[CBP2]

en la que, independientemente entre sí,

[CBP1] y [CBP2] son polipéptidos de unión a C5 que pueden ser iguales o diferentes;
[L1] y [L2] son restos de unión que pueden ser iguales o diferentes; y
[ALBD] es un dominio de unión a albúmina de la proteína G estreptocócica.

15. Compuesto de unión a C5 de acuerdo con la reivindicación 14, en el que el resto de unión se selecciona de G, GS; $[G_2S]_n$; $[G_3S]_n$; $[G_4S]_n$; $GS[G_4S]_n$, en los que n es 0-7; $[S_2G]_m$; $[S_3G]_m$; $[S_4G]_m$; en los que m es 0-

7, y VDGS.

16. Compuesto de unión a C5 de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 13-15, en el que dicho dominio de unión a albúmina es como se expone en la SEQ ID NO:759.
- 5 17. Compuesto de unión a C5 de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 13-16, en el que cada uno de dichos polipéptidos de unión a C5 se selecciona independientemente de un polipéptido como se define en la reivindicación 9.
- 10 18. Polinucleótido que codifica un polipéptido de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-12 o un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 13-17.
19. Combinación de un polipéptido de unión a C5 de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, o un compuesto de unión a C5 de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 13-17 con un agente
- 15 terapéutico.
20. Polipéptido de unión a C5 de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, compuesto de unión a C5 de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 13-17 o combinación de acuerdo con la reivindicación 19 para su uso en terapia.
- 20 21. Polipéptido de unión a C5 de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, compuesto de unión a C5 de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 13-17, o combinación de acuerdo con la reivindicación 19 para el tratamiento de una afección relacionada con C5 seleccionada de enfermedad inflamatoria; enfermedad autoinmune; enfermedad infecciosa; enfermedad cardiovascular; trastornos neurodegenerativos; cáncer; lesión de
- 25 injerto; heridas; enfermedad ocular; enfermedad renal; enfermedades pulmonares; enfermedades hematológicas; enfermedades alérgicas y enfermedades dermatológicas, tales como para el tratamiento de la hemoglobinuria paroxística nocturna (PNH).

Fig. 1

Polipéptido	Secuencia de aminoácidos	SEQ ID NO:
CBM06175	EVLAEAMDEIDRLPNLTTEQWLA FINKIDD	1
CBM08044	EVLAEAMNEIDRLPNLTTEQWLA FINKIDD	2
CBM05998	EVLAEAMNEIDRLPNLTTEQWLA FINKIDD	3
CBM06009	EVLAEAMDEIDRLPNLTIDQWLA FINKIDD	4
CBM06079	EVLDAWDEIDALPNLTLEQWLA FINKIDD	5
CBM06126	EVIDAMDEIDRLPNLTIDQWLA FINKIDD	6
CBM06140	EFLAEAMDEIDRLPNLTTEQWLA FINKIDD	7
CBM06189	EVIDAMNEIDALPNLTIDQWLA FINKIDD	8
CBM06214	EVLDAWDEIDKLPNLTIDQWLA FINKIDD	9
CBM06215	EVLAEAMDEIDHLPNLTIDQWLA FINKIDD	10
CBM06226	EVLAEAMDEIDALPNLTTEQWLA FINKIDD	11
CBM06018	EVLDAWDEIDKLPNLTLEQWLA FINKIDD	12
CBM05477	ETTAMDEIDKLPNLTTEQWLA FIKIED	13
CBM05363	ESMKAMDEIDRLPNLTINQWVA FIDSLYD	14
CBM05483	ESTEAMTEIDHLPNLTTEQWLA FINKLTD	15
CBM05538	EVLDAWHEIDTLPNLTVRQWLA FISKIED	16
CBM05692	EHIQANEEIDRLPNLTIKQWLA FINKLHD	17
CBM05994	EVLHAWAEIDALPNLTTEQWLA FINKIDD	18
CBM05995	EVLAAWDEIDS LPNLTQQWLA FINKLDD	19
CBM05996	EVIDAMNEIDALPNLTLEQWLA FINKIDD	20
CBM05997	EVLDAWNEIDALPNLTIDQWLA FINKLSD	21
CBM05999	EVLAEAMDEIDGLPNLTTEQWLA FINKLDD	22
CBM06000	EVLAEAMDEIDHLPNLTQQWLA FINKLDD	23

CEM06001	EVIEAWNEIDALPNLTIEQWLAFINKLDD	24
CEM06002	EVIAAWNEIDRLPNLTITQWLAFINKLDD	25
CEM06003	EVIEAWDEIDALPNLTIQQWLAFINKLDD	26
CEM06004	EVIAAWDEIDKLPNLTIEQWLAFINKLDD	27
CEM06005	EVIAAWDEIDKLPNLTIQQWLAFINKLDD	28
CEM06006	ETIAAWDEIDKLPNLTIEQWLAFINKLDD	29
CEM06007	ETIEAWNEIDRLPNLTIEQWLAFINKLDD	30
CEM06008	EVIEAWREIDALPNLTITQQWLAFINKLDD	31
CEM06010	EVIEAWDEIDQLPNLTIEQWLAFINKLDD	32
CEM06011	EVLRAWDEIDHLPNLTIEQWLAFINKLDD	33
CEM06012	EVIEAWDEIDRLPNLTINQWLAFINKLDD	34
CEM06013	EVLDAWNEIDHLPNLTIEQWLAFINKLDD	35
CEM06014	EVIDAWNEIDKLPNLTIEQWLAFINKLDD	36
CEM06015	ETIEAWDEIDQLPNLTIQQWLAFINKLDD	37
CEM06016	EVIEAWNEIDALPNLTITDQWLAFINKLDD	38
CEM06017	EVIDAWNEIDRLPNLTITQQWLAFINKLDD	39
CEM06019	EVIDAWNEIDQLPNLTIEQWLAFINKLDD	40
CEM06020	ETIAAWDEIDHLPNLTIEQWLAFINKLDD	41
CEM06024	EVLQAWDEIDHLPNLTITQQWLAFINKLSD	42
CEM06025	ETLHAWAEIDRLPNLTIEQWLAFINKLDD	43
CEM06026	EVIEAWNEIDHLPNLTIAQWLAFINKLDD	44
CEM06027	EVIEAWDEIDKLPNLTIAQWLAFINKLDD	45
CEM06028	EVILDWDEIDHLPNLTITQQWLAFINKLDD	46
CEM06029	ETIEAWNEIDKLPNLTITQWLAFINKLDD	47
CEM06030	EVIEAWNEIDLLPNLTIEQWLAFINKLDD	48
CEM06031	EVIEAWDEIDHLPNLTITDQWLAFINKLDD	49

CEM06032	EVISAWNEIDALPNLTIQQWLAFINKLDD	50
CEM06033	EVIAAWNEIDKLPNLTLEQWLAFINKLDD	51
CEM06034	ETIEAWNEIDSLPNLTLDQWLAFINKLDD	52
CEM06035	EVLDAWNEIDQLPNLTIQQWLAFINKLDD	53
CEM06037	EVLAAWNEIDHLPNLTIEQWLAFINKLDD	54
CEM06038	EVLEAWNEIDHLPNLTITQWLAFINKLDD	55
CEM06039	ETIDAWNEIDHLPNLTIEQWLAFINKLDD	56
CEM06040	EVIEAWNEIDHLPNLTIQQWLAFINKLDD	57
CEM06041	EVIQAWNEIDALPNLTISQWLAFINKLDD	58
CEM06043	EVIAAWNEIDSLPNLTIEQWLAFINKLDD	59
CEM06044	EHIEAWNEIDALPNLTIEQWLAFINKLQD	60
CEM06045	EVLEAWNEIDKLPNLTLDQWLAFINKLDD	61
CEM06047	EVIDAWNEIDHLPNLTIEQWLAFINKLAD	62
CEM06048	ETIDAWNEIDKLPNLTIEQWLAFINKLDD	63
CEM06049	EVIAAWNEIDLPLPNLTIQQWLAFINKLAD	64
CEM06050	EVIHAWNEIDKLPNLTIEQWLAFINKLDD	65
CEM06051	EVIAAWNEIDHLPNLTIEQWLAFINKLDD	66
CEM06052	ETIDAWNEIDKLPNLTLSQWLAFINKLDD	67
CEM06053	EVLEAWNEIDALPNLTIEQWLAFINKLDD	68
CEM06054	EVIQAWNEIDHLPNLTISQWLAFINKLDD	69
CEM06055	EVILQAWNEIDSLPNLTIEQWLAFINKLDD	70
CEM06056	ETLEAWNEIDHLPNLTIAQWLAFINKLDD	71
CEM06057	ETIDAWNEIDRPNLTISQWLAFINKLDD	72
CEM06058	EVLDAWNEIDHLPNLTIQQWLAFINKLDD	73
CEM06059	EQIRAWNEIDKLPNLTIEQWLAFINKLAD	74
CEM06060	ETIYAWNEIDKLPNLTIEQWLAFIEKIQD	75

CEM06061	EVIEAWNEIDALPNLTIDQWLAFINKLDD	76
CEM06062	EVLEAWNEIDHLPNLTIQQWLAFINKLDD	77
CEM06063	ETIEAWDEIDALPNLTIEQWLAFINKLDD	78
CEM06065	EVIEAWNEIDHLPNLTIQQWLAFINKLDD	79
CEM06066	EVIEAWNEIDKLPNLTIQQWLAFINKLDD	80
CEM06068	ETIDAWAEIDHLPNLTIDQWLAFINKLDD	81
CEM06069	EHIDAWNEIDALPNLTISQWLAFINKLDD	82
CEM06070	EVIDAWNEIDKLPNLTIAQWLAFINKLDD	83
CEM06071	EVIEAWTEIDYLPNLTIQQWLAFINKLDD	84
CEM06072	ETIEAWNEIDHLPNLTIAQWLAFINKLDD	85
CEM06073	EVIQAWNEIDKLPNLTIEQWLAFINKLDD	86
CEM06074	EVIEAWDEIDHLPNLTIEQWLAFINKLDD	87
CEM06075	ETIDAWNEIDLPLNLTIEQWLAFINKLDD	88
CEM06076	EHIDAWNEIDKLPNLTIDQWLAFINKLDD	89
CEM06077	EVVAAWNEIDALPNLTIEQWLAFINKLND	90
CEM06080	EVIEAWNEIDALPNLTIAQWLAFINKLDD	91
CEM06081	EVLQAWDEIDRLPNLTIDQWLAFINKLDD	92
CEM06082	EVIDAWDEIDHLPNLTIEQWLAFINKLSD	93
CEM06083	EVVEAWNEIDQLPNLTIEQWLAFINKLDD	94
CEM06084	EVIQAWNEIDALPNLTIEQWLAFINKLDD	95
CEM06085	EVIQAWDEIDKLPNLTIDQWLAFINKLAD	96
CEM06086	EVVAAWDEIDALPNLTITQWLAFINKLDD	97
CEM06087	EVIQAWNEIDGLPNLTISQWLAFINKLDD	98
CEM06088	ETIEAWDEIDALPNLTITQWLAFINKLDD	99
CEM06089	EVIDAWNEIDHLPNLTIQQWLAFINKLAD	100
CEM06090	ETIEAWNEIDALPNLTIDQWLAFINKLED	101

CEM06091	EHIHAWNEIDELPNLTIEQWLAFFINKLAD	102
CEM06092	EVIDAWDEIDHLPNLTIDQWLAFFINKLSD	103
CEM06093	EVIDANDEIDALPNLTIAQWLAFFINKLHD	104
CEM06095	ETIEAWDEIDKLPNLTIEQWLAFFINKLDD	105
CEM06097	EVLAWDEIDHLPNLTIEQWLAFFINKLDD	106
CEM06098	EHDANWEIDGLPNLTIEQWLAFFINKLDD	107
CEM06099	EVIEAWSEIDALPNLTIDQWLAFFINKLAD	108
CEM06100	EQLNAWAEIDALPNLTIEQWLAFFINKLDD	109
CEM06101	EVIDANWEIDALPNLTIAQWLAFFINKLDD	110
CEM06103	ETIDANWEIDQLPNLTIEQWLAFFINKLDD	111
CEM06104	EVIEAWDEIDKLPNLTIAQWLAFFINKLDD	112
CEM06105	EVLAWAEIDHLPNLTIEQWLAFFINKLDD	113
CEM06107	EQIDANWEIDRLPNLTIEQWLAFFINKLDD	114
CEM06108	EVLAAWDEIDRLPNLTIEQWLAFFINKLDD	115
CEM06109	EVIEAWDEIDHLPNLTILHQWLAFFINKLDD	116
CEM06110	EVIEAWNEIDKLPNLTIQQWLAFFINKLDD	117
CEM06111	EVIDANDEIDALPNLTIEQWLAFFINKLHD	118
CEM06112	EVIAAWDEIDALPNLTIEQWLAFFINKLDD	119
CEM06113	EVIEAWTEIDQLPNLTIDQWLAFFINKLDD	120
CEM06114	EVINAWNEIDALPNLTIQQWLAFFINKLDD	121
CEM06115	EHIEAWDEIDHLPNLTIDQWLAFFINKLAD	122
CEM06116	EHLEAWREIDALPNLTIEQWLAFFINKLDD	123
CEM06117	EVLDAWNEIDKLPNLTIQQWLAFFINKLDD	124
CEM06118	EVIAAWDEIDHLPNLTIEQWLAFFINKLDD	125
CEM06119	EVIQAWNEIDALPNLTIEQWLAFFINKLDD	126
CEM06121	EVIDANWEIDHLPNLTIAQWLAFFINKLDD	127

CEM06122	EQIDAWDEIDHLPNLTIDQWLAFINKLSD	128
CEM06123	EVLNAWDEIDKLPNLTIEQWLAFINKLDD	129
CEM06124	EVLEAWNEIDHLPNLTIDQWLAFINKLDD	130
CEM06125	EVLAWDEIDRLPNLTIDQWLAFINKLAD	131
CEM06127	EVIAAWNEIDQLPNLTIDQWLAFINKLDD	132
CEM06128	ETLLAWDEIDALPNLTIEQWLAFINKLDD	133
CEM06129	EVIDAWNEIDTLPNLTIEQWLAFINKLDD	134
CEM06131	EVLHAWNEIDHLPNLTINQWLAFINKLQD	135
CEM06132	EVIQAWNEIDALPNLTIAQWLAFINKLDD	136
CEM06133	ETVDAWNEIDALPNLTIEQWLAFINKLDD	137
CEM06134	EVIQAWDEIDHLPNLTIDQWLAFINKLDD	138
CEM06135	EVLDAWNEIDQLPNLTIQQWLAFINKLDD	139
CEM06136	ETTEAWNEIDALPNLTIDQWLAFINKLDD	140
CEM06137	EVIEAWDEIDALPNLTIDQWLAFINKLDD	141
CEM06138	EVIEAWNEIDQLPNLTIQQWLAFINKLDD	142
CEM06139	EVIEAWTEIDHLPNLTIEQWLAFINKLDD	143
CEM06141	EVIQAWNEIDHLPNLTILQQWLAFINKLIED	144
CEM06142	EVIQANNEIDQLPNLTIEQWLAFINKLHD	145
CEM06143	EVLHAWSEIDKLPNLTIEQWLAFINKLDD	146
CEM06144	ETIQAWDEIDKLPNLTIDQWLAFINKLSD	147
CEM06145	ETLRAWDEIDKLPNLTIQQWLAFINKLAD	148
CEM06146	EVIDAWNEIDHLPNLTIEQWLAFINKLIED	149
CEM06147	EVIDAWNEIDHLPNLTILQQWLAFINKLAD	150
CEM06148	ETIDAWNEIDALPNLTIDQWLAFINKLDD	151
CEM06149	EVIEAWNEIDQLPNLTIEQWLAFINKLDD	152
CEM06150	EVIRAWDEIDQLPNLTILSQWLAFINKLDD	153

CEM06151	EVIEAWNEIDRLPNLTTHQWLAFFINKLDD	154
CEM06152	ETIEAWNEIDQLPNLTIEQWLAFFINKLDD	155
CEM06153	EVLTAWAEIDALPNLTLSQWLAFFINKLDD	156
CEM06154	EVIEAWDEIDKLPNLTVDQWLAFFINKLDD	157
CEM06155	EVIDAWNEIDHLPNLTTLTQWLAFFINKLDD	158
CEM06156	EVIEAWNEIDQLPNLTLDQWLAFFINKLDD	159
CEM06157	ETIQAWDEIDHLPNLTINQWLAFFINKLDD	160
CEM06158	EVIDAWNEIDHLPNLTIEQWLAFFINKLDD	161
CEM06159	EVIEAWNEIDLPLPNLTLSQWLAFFINKLDD	162
CEM06160	EVIDAWDEIDRLPNLTIKQWLAFFINKLDD	163
CEM06161	ETIHAWDEIDKLPNLTIEQWLAFFINKLDD	164
CEM06162	EVIKAWDEIDHLPNLTINQWLAFFINKLDD	165
CEM06163	EVIEAWNEIDHLPNLTIAQWLAFFINKLDD	166
CEM06164	EVIQAWNEIDHLPNLTIDQWLAFFITKLED	167
CEM06165	EVIEAWNEIDRLPNLTIKQWLAFFINKLDD	168
CEM06167	EVIEAWNEIDSLPNLTIQQWLAFFINKLDD	169
CEM06168	ETIDAWNEIDKLPNLTIEQWLAFFINKLDD	170
CEM06169	EVIEAWAEIDALPNLTIAQWLAFFINKLDD	171
CEM06170	ETIDAWNEIDRLPNLTIEQWLAFFINKLDD	172
CEM06171	ETIKAWDEIDRLPNLTIEQWLAFFINKLDD	173
CEM06172	ETIAAWNEIDALPNLTIQQWLAFFINKLDD	174
CEM06173	EVIQAWNEIDHLPNLTIQQWLAFFINKLDD	175
CEM06174	EVIEAWSEIDHLPNLTIQQWLAFFINKLDD	176
CEM06176	EVIDAWNEIDGLPNLTIEQWLAFFINKLDD	177
CEM06178	EVIHAWNEIDHLPNLTINQWLAFFINKLED	178
CEM06179	EVIDAWNEIDSLPNLTLDQWLAFFINKLDD	179

CEM06180	EQIEAWNEIDRLPNLTIEQWLAFINKLDD	180
CEM06181	EVVDAWNEIDALPNLTIQQWLAFINKLDD	181
CEM06182	EVIEAWNEIDKLPNLTIEQWLAFINKLDD	182
CEM06183	EVIEANDEIDRLPNLTIEQWLAFINKLHD	183
CEM06184	ETIQAWDEIDKLPNLTIEQWLAFINKLDD	184
CEM06185	EVIEAWDEIDHLPNLTIDQWLAFINKLAD	185
CEM06186	ETIDAWNEIDHLPNLTIQQWLAFINKLAD	186
CEM06187	EVIDAWDEIDKLPNLTIEQWLAFINKLDD	187
CEM06188	EVIEAWNEIDKLPNLTIAQWLAFINKLDD	188
CEM06190	EVILQAWDEIDKLPNLTIQQWLAFINKLDD	189
CEM06191	EVIAAWNEIDGLPNLTIQQWLAFINKLDD	190
CEM06192	ETLNAWNEIDALPNLTIQQWLAFINKLDD	191
CEM06193	EVLSAWNEIDQLPNLTIEQWLAFINKLDD	192
CEM06194	ETLEAWDEIDHLPNLTILHQWLAFINKLDD	193
CEM06195	EQIEAWNEIDHLPNLTIQQWLAFINKLAD	194
CEM06196	EVVEAWDEIDKLPNLTIEQWLAFINKLDD	195
CEM06197	EVLEAWNEIDELPNLTIEQWLAFINKLDD	196
CEM06198	EVIDAWNEIDQLPNLTIQQWLAFINKLDD	197
CEM06199	ETIDAWDEIDKLPNLTILSQWLAFINKLDD	198
CEM06200	ETIDAWNEIDQLPNLTIQQWLAFINKLDD	199
CEM06201	EVIQAWDEIDALPNLTILNQWLAFINKLDD	200
CEM06202	EVIDAWAEIDQLPNLTIQQWLAFINKLDD	201
CEM06203	EHIAAWDEIDALPNLTIEQWLAFINKLDD	202
CEM06206	EVIRAWDEIDALPNLTIEQWLAFINKLDD	203
CEM06207	EVIDAWDEIDALPNLTIDQWLAFINKLAD	204
CEM06208	EVIDAWNEIDRLPNLTIQQWLAFINKLDD	205

CEM0 6209	EVI TAWNEIDHLPNLTLSQWLA FINKLDD	206
CEM0 6210	EVIDAWNEIDALPNLTTHQWLA FINKLDD	207
CEM0 6211	EQLKAWDEIDKLPNLTIEQWLA FIEKLQD	208
CEM0 6212	EHIDAWTEIDHLPNLTIEQWLA FINKLDD	209
CEM0 6213	EQLRAWDEIDKLPNLTIEQWLA FINKLQD	210
CEM0 6216	EVI EAWREIDS LPNLTIAQWLA FINKLDD	211
CEM0 6217	EVIQAWNEIDKLPNLTIEQWLA FINKLDD	212
CEM0 6218	EHVEAWNEIDQLPNLTIEQWLA FINKLAD	213
CEM0 6219	EVIDAWDEIDALPNLTIDQWLA FINKLSD	214
CEM0 6220	EVI EAWNEIDHLPNLTIEQWLA FINKLDD	215
CEM0 6221	EVLQAWDEIDKLPNLTIEQWLA FINKLSD	216
CEM0 6222	EVIKAWNEIDS LPNLTIEQWLA FINKLDD	217
CEM0 6223	EVI EAWHEIDL LPNLTIOQWLA FINKLDD	218
CEM0 6224	EVI EAWTEIDR LPNLTIDQWLA FINKLDD	219
CEM0 6225	EQLYAWNEIDHLPNLTIEQWLA FIEKLQD	220
CEM0 6227	EVLNAWDEIDKLPNLTIKQWLA FINKLDD	221
CEM0 6228	EVI RAWDEIDKLPNLTVEQWLA FINKLDD	222
CEM0 6230	EVVQAWDEIDQLPNLTIEQWLA FINKLDD	223
CEM0 6231	EVI RAWDEIDQLPNLTIEQWLA FINKLDD	224
CEM0 6232	ETIDAWNEIDHLPNLTIDQWLA FINKLDD	225
CEM0 6233	EVVAAWTEIDL LPNLTIDQWLA FINKLED	226
CEM0 6234	EVVAAWDEIDALPNLTIEQWLA FINKLSD	227
CEM0 6235	ETIEAWREIDS LPNLTIEQWLA FINKLDD	228
CEM0 6236	EVIKAWNEIDHLPNLTIDQWLA FINKLDD	229
CEM0 6237	EVI EAWTEIDKLPNLTIDQWLA FINKLDD	230
CEM0 6238	ETIEAWDEIDKLPNLTIDQWLA FINKLDD	231

CBM06239	EVIEAWNEIDKLPNLTIDQWLAFINKLDD	232
CBM06240	ETIDAWNEIDKLPNLTIEQWLAFINKLDD	233
CBM06241	ETIDAWDEIDALPNLTIDQWLAFINKLDD	234
CBM06242	EVLAWNEIDHLPNLTIEQWLAFINKLDD	235
CBM06244	EVIQANDEIDKLPNLTIEQWLAFIHKLHD	236
CBM06245	EHIDAWDEIDHLPNLTIEQWLAFINKLAD	237
CBM06246	EVIQAWNEIDQLPNLTIEQWLAFINKLDD	238
CBM06247	EVIEAWNEIDYLPNLTIAQWLAFINKLDD	239
CBM06248	ETIQAWDEIDRPNLTIEQWLAFINKLDD	240
CBM06249	ETIQAWDEIDKLPNLTIEQWLAFINKLDD	241
CBM06250	ETIDAWAEIDHLPNLTIEQWLAFINKLDD	242
CBM06251	EVIEAWDEIDKLPNLTINQWLAFINKLDD	243
CBM06252	EVIDAWNEIDQLPNLTIEQWLAFINKLDD	244
CBM06253	EVLHAWNEIDHLPNLTIEQWLAFIEKLED	245
CBM06254	EVIEAWQEIDKLPNLTIDQWLAFINKLDD	246
CBM06257	EVVDAWNEIDQLPNLTIEQWLAFINKLDD	247
CBM06258	EQIEAWNEIDALPNLTIEQWLAFINKLAD	248
P06175	KEVLEAWDEIDRPNLTIEQWLAFINKLDDDPQSSELLSEAKKLND SQ	249
P08044	KEVLEAWNEIDRPNLTIEQWLAFINKLDDDPQSSELLSEAKKLND SQ	250
P05998	KEVIEAWNEIDRPNLTIEQWLAFINKLDDDPQSSELLSEAKKLND SQ	251
P06009	KEVLEAWDEIDRPNLTIDQWLAFINKLDDDPQSSELLSEAKKLND SQ	252
P06079	KEVIDAWDEIDALPNLTIEQWLAFINKLDDDPQSSELLSEAKKLND SQ	253
P06126	KEVIDAWDEIDRPNLTIDQWLAFINKLDDDPQSSELLSEAKKLND SQ	254
P06140	KETLEAWDEIDRPNLTIEQWLAFINKLDDDPQSSELLSEAKKLND SQ	255
P06189	KEVIDAWNEIDALPNLTIDQWLAFINKLDDDPQSSELLSEAKKLND SQ	256
P06214	KEVIDAWDEIDKLPNLTIDQWLAFINKLDDDPQSSELLSEAKKLND SQ	257

P06215	KEVLEAWDEIDHLPNLTIDQWIAFINKLDDDPQSSELLSEAKKLNDSQ	258
P06226	KEVLEAWDEIDALPNLTIEQWIAFINKLDDDPQSSELLSEAKKLNDSQ	259
P06018	KEVLDAWDEIDKLPNLTIEQWIAFINKLDDDPQSSELLSEAKKLNDSQ	260
P05477	KETITAWDEIDKLPNLTIEQWIAFICKLEDDPSQSSELLSEAKKLNDAQ	261
P05363	KESMKAWDEIDRLPNLNINQWVAFIDSLYDDPSQSANLLAEAKKLNDAQ	262
P05483	KESIEAWTEIDHLPNLTIEQWIAFINKLTDPPQSSELLSEAKKLNDAQ	263
P05538	KEVLDAWHEIDTLPNLTIVRQWIAFTSKLEDDPSQSSELLSEAKKLNDAQ	264
P05692	KEHIQANEEIDRLPNLTIKQWIAFINKLHDDPSQSSELLSEAKKLNDAQ	265
P05994	KEVLHAWAEIDALPNLTIEQWIAFINKLDDDPQSSELLSEAKKLNDSQ	266
P05995	KEVLAWDEIDSLPNLTQQWIAFINKLDDDPQSSELLSEAKKLNDSQ	267
P05996	KEVIDAWNEIDALPNLTIEQWIAFINKLDDDPQSSELLSEAKKLNDSQ	268
P05997	KEVLDAWNEIDALPNLTIDQWIAFINKLSDPPQSSELLSEAKKLNDSQ	269
P05999	KEVIEAWDEIDGLPNLTIEQWIAFINKLDDDPQSSELLSEAKKLNDSQ	270
P06000	KEVLEAWDEIDHLPNLTQQWIAFINKLDDDPQSSELLSEAKKLNDSQ	271
P06001	KEVIEAWNEIDALPNLTIEQWIAFINKLDDDPQSSELLSEAKKLNDSQ	272
P06002	KEVIAAWNEIDRLPNLTITQWIAFINKLDDDPQSSELLSEAKKLNDSQ	273
P06003	KEVIEAWDEIDALPNLTQQWIAFINKLDDDPQSSELLSEAKKLNDSQ	274
P06004	KEVIAAWDEIDKLPNLTIEQWIAFINKLDDDPQSSELLSEAKKLNDSQ	275
P06005	KEVIAAWDEIDKLPNLTQQWIAFINKLDDDPQSSELLSEAKKLNDSQ	276
P06006	KETIAAWDEIDKLPNLTIEQWIAFINKLDDDPQSSELLSEAKKLNDSQ	277
P06007	KETIEAWNEIDRLPNLTIEQWIAFINKLDDDPQSSELLSEAKKLNDSQ	278
P06008	KEVLEAWREIDALPNLTIQQWIAFINKLDDDPQSSELLSEAKKLNDSQ	279
P06010	KEVIEAWDEIDQLPNLTIEQWIAFINKLDDDPQSSELLSEAKKLNDSQ	280
P06011	KEVIRAWDEIDHLPNLTIEQWIAFINKLDDDPQSSELLSEAKKLNDSQ	281
P06012	KEVLEAWDEIDRLPNLTINQWIAFINKLDDDPQSSELLSEAKKLNDSQ	282
P06013	KEVLDAWNEIDHLPNLTIEQWIAFINKLDDDPQSSELLSEAKKLNDSQ	283

P06014	KEVIDAWNEIDKLPNLTIEQWIAFINKLDDDPQSSELLSEAKKINDSQ	284
P06015	KETLEAWDEIDQLPNLTIQWIAFINKLDDDPQSSELLSEAKKINDSQ	285
P06016	KEVIEAWNEIDALPNLTIDQWIAFINKLDDDPQSSELLSEAKKINDSQ	286
P06017	KEVIDAWNEIDRLPNLTIQWIAFINKLDDDPQSSELLSEAKKINDSQ	287
P06019	KEVIDAWNEIDQLPNLTIEQWIAFINKLDDDPQSSELLSEAKKINDSQ	288
P06020	KETIAAWDEIDHLPNLTIEQWIAFINKLDDDPQSSELLSEAKKINDSQ	289
P06024	KEVLQAWDEIDHLPNLTIQWIAFINKLDDDPQSSELLSEAKKINDSQ	290
P06025	KETHAWAEIDRLPNLTIEQWIAFINKLDDDPQSSELLSEAKKINDSQ	291
P06026	KEVLEAWNEIDHLPNLTIAQWIAFINKLDDDPQSSELLSEAKKINDSQ	292
P06027	KEVIEAWDEIDKLPNLTIAQWIAFINKLDDDPQSSELLSEAKKINDSQ	293
P06028	KEVIDAWDEIDHLPNLTIQWIAFINKLDDDPQSSELLSEAKKINDSQ	294
P06029	KETIEAWNEIDKLPNLTITQWIAFINKLDDDPQSSELLSEAKKINDSQ	295
P06030	KEVLEAWNEIDLLPNLTIEQWIAFINKLDDDPQSSELLSEAKKINDSQ	296
P06031	KEVIEAWDEIDHLPNLTIDQWIAFINKLDDDPQSSELLSEAKKINDSQ	297
P06032	KEVISAWNEIDALPNLTIQWIAFINKLDDDPQSSELLSEAKKINDSQ	298
P06033	KEVIAAWNEIDKLPNLTIEQWIAFINKLDDDPQSSELLSEAKKINDSQ	299
P06034	KETIEAWNEIDSLPNLTIDQWIAFINKLDDDPQSSELLSEAKKINDSQ	300
P06035	KEVIDAWNEIDQLPNLTIQWIAFINKLDDDPQSSELLSEAKKINDSQ	301
P06037	KEVLAAWNEIDHLPNLTIEQWIAFINKLDDDPQSSELLSEAKKINDSQ	302
P06038	KEVLEAWDEIDHLPNLTITQWIAFINKLDDDPQSSELLSEAKKINDSQ	303
P06039	KETIDAWNEIDHLPNLTIEQWIAFINKLDDDPQSSELLSEAKKINDSQ	304
P06040	KEVIEAWNEIDHLPNLTIQWIAFINKLDDDPQSSELLSEAKKINDSQ	305
P06041	KEVIQAWNEIDALPNLTISQWIAFINKLDDDPQSSELLSEAKKINDSQ	306
P06043	KEVIAAWDEIDSLPNLTIEQWIAFINKLDDDPQSSELLSEAKKINDSQ	307
P06044	KEHIEAWNEIDALPNLTIEQWIAFINKLDDDPQSSELLSEAKKINDSQ	308
P06045	KEVLEAWNEIDKLPNLTIDQWIAFINKLDDDPQSSELLSEAKKINDSQ	309

P06047	KEVIDAWNEIDHLPNLTIEQWIAFINKLADDPQSSELLSEAKKINDSQ	310
P06048	KETIDAWDEIDKLPNLTIEQWIAFINKLDDDPQSSELLSEAKKINDSQ	311
P06049	KEVIAAWDEIDLLPNLTQWIAFINKLADDPQSSELLSEAKKINDSQ	312
P06050	KEVIHAWDEIDKLPNLTIEQWIAFINKLDDDPQSSELLSEAKKINDSQ	313
P06051	KEVIAAWNEIDHLPNLTIEQWIAFINKLDDDPQSSELLSEAKKINDSQ	314
P06052	KETIDAWNEIDKLPNLTLSQWIAFINKLDDDPQSSELLSEAKKINDSQ	315
P06053	KEVLEAWNEIDALPNLTIEQWIAFINKLDDDPQSSELLSEAKKINDSQ	316
P06054	KEVIOAWNEIDHLPNLTISQWIAFINKLDDDPQSSELLSEAKKINDSQ	317
P06055	KEVLOAWNEIDSLPNLTIEQWIAFINKLDDDPQSSELLSEAKKINDSQ	318
P06056	KETLEAWNEIDHLPNLTIAQWIAFINKLDDDPQSSELLSEAKKINDSQ	319
P06057	KETIDAWNEIDRLPNLTISQWIAFINKLDDDPQSSELLSEAKKINDSQ	320
P06058	KEVLDAWNEIDHLPNLTIQQWIAFINKLDDDPQSSELLSEAKKINDSQ	321
P06059	KEQIRAWNEIDKLPNLTIEQWIAFINKLADDPQSSELLSEAKKINDSQ	322
P06060	KETLYAWNEIDKLPNLTIEQWIAFIEKLQDDDPQSSELLSEAKKINDSQ	323
P06061	KEVIEAWNEIDALPNLTIDQWIAFINKLDDDPQSSELLSEAKKINDSQ	324
P06062	KEVLEAWNEIDHLPNLTIQQWIAFINKLDDDPQSSELLSEAKKINDSQ	325
P06063	KETIEAWNEIDALPNLTIEQWIAFINKLDDDPQSSELLSEAKKINDSQ	326
P06065	KEVIEAWNEIDHLPNLTQQWIAFINKLDDDPQSSELLSEAKKINDSQ	327
P06066	KEVIEAWNEIDKLPNLTIQQWIAFINKLDDDPQSSELLSEAKKINDSQ	328
P06068	KETIDAWAEIDHLPNLTLDQWIAFINKLDDDPQSSELLSEAKKINDSQ	329
P06069	KEHIDAWNEIDALPNLTLSQWIAFINKLDDDPQSSELLSEAKKINDSQ	330
P06070	KEVLDAWNEIDKLPNLTIAQWIAFINKLDDDPQSSELLSEAKKINDSQ	331
P06071	KEVIEAWTEIDVLPNLTQQWIAFINKLDDDPQSSELLSEAKKINDSQ	332
P06072	KETIEAWNEIDHLPNLTIAQWIAFINKLDDDPQSSELLSEAKKINDSQ	333
P06073	KEVIOAWNEIDKLPNLTIEQWIAFINKLDDDPQSSELLSEAKKINDSQ	334
P06074	KEVIEAWNEIDHLPNLTIEQWIAFINKLDDDPQSSELLSEAKKINDSQ	335

P06075	KETIDAWNEIDLLPNLTIEQWIAFINKLDDDPQSSELLSEAKKLND SQ	336
P06076	KEHIDAWNEIDKLPNLTIDQWIAFINKLDDDPQSSELLSEAKKLND SQ	337
P06077	KEVVAWNEIDALPNLTIEQWIAFINKLNDPPQSSELLSEAKKLND SQ	338
P06080	KEVIEAWNEIDALPNLTIAQWIAFINKLDDDPQSSELLSEAKKLND SQ	339
P06081	KEVLQAWDEIDRLPNLTIDQWIAFINKLDDDPQSSELLSEAKKLND SQ	340
P06082	KEVIDAWDEIDHLPNLTIEQWIAFINKLSDDPPQSSELLSEAKKLND SQ	341
P06083	KEVVEAWNEIDQLPNLTIEQWIAFINKLDDDPQSSELLSEAKKLND SQ	342
P06084	KEVIOAWNEIDALPNLTIEQWIAFINKLDDDPQSSELLSEAKKLND SQ	343
P06085	KEVIOAWDEIDKLPNLTIDQWIAFINKLADDPQSSELLSEAKKLND SQ	344
P06086	KEVVAWDEIDALPNLTLTQWIAFINKLDDDPQSSELLSEAKKLND SQ	345
P06087	KEVIOAWNEIDGLPNLTLSQWIAFINKLDDDPQSSELLSEAKKLND SQ	346
P06088	KETIEAWDEIDALPNLTITQWIAFINKLDDDPQSSELLSEAKKLND SQ	347
P06089	KEVIDAWNEIDHLPNLTIOQWIAFINKLADDPQSSELLSEAKKLND SQ	348
P06090	KETIEAWNEIDALPNLTIDQWIAFINKLEDDDPQSSELLSEAKKLND SQ	349
P06091	KEHIIAWNEIDELPNLTIEQWIAFINKLADDPQSSELLSEAKKLND SQ	350
P06092	KEVIDAWDEIDHLPNLTIDQWIAFINKLSDDPPQSSELLSEAKKLND SQ	351
P06093	KEVIDANDEIDALPNLTIAQWIAFINKLHDDPPQSSELLSEAKKLND SQ	352
P06095	KETIEAWDEIDKLPNLTIEQWIAFINKLDDDPQSSELLSEAKKLND SQ	353
P06097	KEVLLAWDEIDHLPNLTLEQWIAFINKLDDDPQSSELLSEAKKLND SQ	354
P06098	KEHIDAWNEIDGLPNLTIEQWIAFINKLDDDPQSSELLSEAKKLND SQ	355
P06099	KEVIEAWSEIDALPNLTIDQWIAFINKLADDPQSSELLSEAKKLND SQ	356
P06100	KEQLNAWAEIDALPNLTIEQWIAFINKLDDDPQSSELLSEAKKLND SQ	357
P06101	KEVIDAWNEIDALPNLTIAQWIAFINKLDDDPQSSELLSEAKKLND SQ	358
P06103	KETIDAWNEIDQLPNLTIEQWIAFINKLDDDPQSSELLSEAKKLND SQ	359
P06104	KEVIEAWDEIDKLPNLTIAQWIAFINKLDDDPQSSELLSEAKKLND SQ	360
P06105	KEVLYAWAEIDHLPNLTIEQWIAFINKLDDDPQSSELLSEAKKLND SQ	361

P06107	KEQIDAWNEIDRLPNLTIQQWIAFINKLDDDPQSSELLSEAKKINDSQ	362
P06108	KEVLAAWDEIDRLPNLTIEQWIAFINKLDDDPQSSELLSEAKKINDSQ	363
P06109	KEVIEAWDEIDHLPNLTQHIAFINKLDDDPQSSELLSEAKKINDSQ	364
P06110	KEVIEAWNEIDKLPNLTQQWIAFINKLDDDPQSSELLSEAKKINDSQ	365
P06111	KEVIDANDEIDALPNLTIEQWIAFINKLHDDDPQSSELLSEAKKINDSQ	366
P06112	KEVIAAWDEIDALPNLTIEQWIAFINKLDDDPQSSELLSEAKKINDSQ	367
P06113	KEVIEAWTEIDQLPNLTIDQWIAFINKLDDDPQSSELLSEAKKINDSQ	368
P06114	KEVINAWNEIDALPNLTQQWIAFINKLDDDPQSSELLSEAKKINDSQ	369
P06115	KEHIEAWDEIDHLPNLTIDQWIAFINKLADDPQSSELLSEAKKINDSQ	370
P06116	KEHLEAWREIDALPNLTIEQWIAFINKLDDDPQSSELLSEAKKINDSQ	371
P06117	KEVIDAWNEIDKLPNLTQQWIAFINKLDDDPQSSELLSEAKKINDSQ	372
P06118	KEVIAAWDEIDHLPNLTQQWIAFINKLDDDPQSSELLSEAKKINDSQ	373
P06119	KEVIQAWNEIDALPNLTIEQWIAFINKLDDDPQSSELLSEAKKINDSQ	374
P06121	KEVIDAWNEIDHLPNLTIAQWIAFINKLDDDPQSSELLSEAKKINDSQ	375
P06122	KEQLDAWDEIDHLPNLTIDQWIAFINKLSDDPQSSELLSEAKKINDSQ	376
P06123	KEVLNAWDEIDKLPNLTIEQWIAFINKLDDDPQSSELLSEAKKINDSQ	377
P06124	KEVLEAWNEIDHLPNLTIDQWIAFINKLDDDPQSSELLSEAKKINDSQ	378
P06125	KEVLLAWDEIDRLPNLTIDQWIAFINKLADDPQSSELLSEAKKINDSQ	379
P06127	KEVIAAWNEIDQLPNLTLDQWIAFINKLDDDPQSSELLSEAKKINDSQ	380
P06128	KETLLAWDEIDALPNLTIEQWIAFINKLDDDPQSSELLSEAKKINDSQ	381
P06129	KEVIDAWNEIDTLPNLTIEQWIAFINKLDDDPQSSELLSEAKKINDSQ	382
P06131	KEVLHAWNEIDHLPNLTINQWIAFINKLQDDDPQSSELLSEAKKINDSQ	383
P06132	KEVIQAWNEIDALPNLTIAQWIAFINKLDDDPQSSELLSEAKKINDSQ	384
P06133	KEVTDAWNEIDALPNLTIEQWIAFINKLDDDPQSSELLSEAKKINDSQ	385
P06134	KEVIQAWDEIDHLPNLTIDQWIAFINKLDDDPQSSELLSEAKKINDSQ	386
P06135	KEVIDAWNEIDQLPNLTQQWIAFINKLDDDPQSSELLSEAKKINDSQ	387

P06136	KETIEAWNEIDALPNLTIDQWIAFINKLDDDPQSSELLSEAKKINDSQ	388
P06137	KEVIEAWDEIDALPNLTIDQWIAFINKLDDDPQSSELLSEAKKINDSQ	389
P06138	KEVIEAWNEIDQLPNLTIQWIAFINKLDDDPQSSELLSEAKKINDSQ	390
P06139	KEVIEAWNEIDHLPNLTIEQWIAFINKLDDDPQSSELLSEAKKINDSQ	391
P06141	KEVIAWNEIDHLPNLTQWIAFINKLEDDDPQSSELLSEAKKINDSQ	392
P06142	KEVIOAWNEIDQLPNLTIEQWIAFINKLHDDDPQSSELLSEAKKINDSQ	393
P06143	KEVLHAWSEIDKLPNLTIEQWIAFINKLDDDPQSSELLSEAKKINDSQ	394
P06144	KETIOAWDEIDKLPNLTIDQWIAFINKLSDDPQSSELLSEAKKINDSQ	395
P06145	KETIRAWDEIDKLPNLTIQWIAFINKLADDPQSSELLSEAKKINDSQ	396
P06146	KEVIDAWNEIDHLPNLTIEQWIAFINKLEDDDPQSSELLSEAKKINDSQ	397
P06147	KEVIDAWNEIDHLPNLTQWIAFINKLADDPQSSELLSEAKKINDSQ	398
P06148	KETIDAWNEIDALPNLTIDQWIAFINKLDDDPQSSELLSEAKKINDSQ	399
P06149	KEVIEAWNEIDQLPNLTIEQWIAFINKLDDDPQSSELLSEAKKINDSQ	400
P06150	KEVIRAWDEIDQLPNLTLSQWIAFINKLDDDPQSSELLSEAKKINDSQ	401
P06151	KEVIEAWNEIDRLPNLTIHQWIAFINKLDDDPQSSELLSEAKKINDSQ	402
P06152	KETIEAWNEIDQLPNLTIEQWIAFINKLDDDPQSSELLSEAKKINDSQ	403
P06153	KEVLTAWAEIDALPNLTLSQWIAFINKLDDDPQSSELLSEAKKINDSQ	404
P06154	KEVIEAWDEIDKLPNLTVDQWIAFINKLDDDPQSSELLSEAKKINDSQ	405
P06155	KEVIDAWNEIDHLPNLTLTQWIAFINKLDDDPQSSELLSEAKKINDSQ	406
P06156	KEVIEAWNEIDQLPNLTIDQWIAFINKLDDDPQSSELLSEAKKINDSQ	407
P06157	KETLOAWDEIDHLPNLTINQWIAFINKLDDDPQSSELLSEAKKINDSQ	408
P06158	KEVIDAWNEIDHLPNLTIEQWIAFINKLDDDPQSSELLSEAKKINDSQ	409
P06159	KEVIEAWNEIDLLPNLTLSQWIAFINKLDDDPQSSELLSEAKKINDSQ	410
P06160	KEVIDAWDEIDRLPNLTIKQWIAFINKLDDDPQSSELLSEAKKINDSQ	411
P06161	KETLHAWDEIDKLPNLTIEQWIAFINKLDDDPQSSELLSEAKKINDSQ	412
P06162	KEVIKAWDEIDHLPNLTINQWIAFINKLDDDPQSSELLSEAKKINDSQ	413

P06163	KEVIEAWNEIDHLPNLTIAQWIAFINKLDDDPQSSELLSEAKKINDSQ	414
P06164	KEVIOAWNEIDHLPNLTIDQWIAFINKLEDDPSQSSELLSEAKKINDSQ	415
P06165	KEVIEAWNEIDRLPNLTIKQWIAFINKLDDDPQSSELLSEAKKINDSQ	416
P06167	KEVIEAWNEIDSLPNLTIQWIAFINKLDDDPQSSELLSEAKKINDSQ	417
P06168	KETIDAWNEIDKLPNLTIQWIAFINKLDDDPQSSELLSEAKKINDSQ	418
P06169	KEVIEAWNEIDALPNLTIAQWIAFINKLDDDPQSSELLSEAKKINDSQ	419
P06170	KETIDAWNEIDRLPNLTIEQWIAFINKLDDDPQSSELLSEAKKINDSQ	420
P06171	KETIKAWNEIDRLPNLTIEQWIAFINKLDDDPQSSELLSEAKKINDSQ	421
P06172	KETIAAWNEIDALPNLTIQWIAFINKLDDDPQSSELLSEAKKINDSQ	422
P06173	KEVLQAWNEIDHLPNLTIQWIAFINKLDDDPQSSELLSEAKKINDSQ	423
P06174	KEVIEAWNEIDHLPNLTIQWIAFINKLDDDPQSSELLSEAKKINDSQ	424
P06176	KEVIDAWNEIDGLPNLTIEQWIAFINKLDDDPQSSELLSEAKKINDSQ	425
P06178	KEVIHAWNEIDHLPNLTINQWIAFINKLEDDPSQSSELLSEAKKINDSQ	426
P06179	KEVLDAWNEIDSLPNLTIDQWIAFINKLDDDPQSSELLSEAKKINDSQ	427
P06180	KEQIEAWNEIDRLPNLTIEQWIAFINKLDDDPQSSELLSEAKKINDSQ	428
P06181	KEVVDAWNEIDALPNLTIQWIAFINKLDDDPQSSELLSEAKKINDSQ	429
P06182	KEVIEAWNEIDKLPNLTIQWIAFINKLDDDPQSSELLSEAKKINDSQ	430
P06183	KEVIEANDEIDRLPNLTIEQWIAFINKLHDDDPQSSELLSEAKKINDSQ	431
P06184	KETIQAWNEIDKLPNLTIQWIAFINKLDDDPQSSELLSEAKKINDSQ	432
P06185	KEVIEAWNEIDHLPNLTIDQWIAFINKLADDPQSSELLSEAKKINDSQ	433
P06186	KETIDAWNEIDHLPNLTIQWIAFINKLADDPQSSELLSEAKKINDSQ	434
P06187	KEVIDAWNEIDKLPNLTIQWIAFINKLDDDPQSSELLSEAKKINDSQ	435
P06188	KEVIEAWNEIDKLPNLTIAQWIAFINKLDDDPQSSELLSEAKKINDSQ	436
P06190	KEVLQAWNEIDKLPNLTIQWIAFINKLDDDPQSSELLSEAKKINDSQ	437
P06191	KEVIAAWNEIDGLPNLTIQWIAFINKLDDDPQSSELLSEAKKINDSQ	438
P06192	KETINAWNEIDALPNLTIQWIAFINKLDDDPQSSELLSEAKKINDSQ	439

P06193	KEVLSAWNEIDQLPNLTIEQWIAFINKLDDDPQSSELLSEAKKINDSQ	440
P06194	KETLEAWDEIDHLPNLTQHWAFLAFINKLDDDPQSSELLSEAKKINDSQ	441
P06195	KEQTEAWNEIDHLPNLTQQWIAFINKLADDPQSSELLSEAKKINDSQ	442
P06196	KEVVEAWDEIDKLPNLTIEQWIAFINKLDDDPQSSELLSEAKKINDSQ	443
P06197	KEVLEAWNEIDELPNLTIEQWIAFINKLDDDPQSSELLSEAKKINDSQ	444
P06198	KEVIDAWNEIDQLPNLTQQWIAFINKLDDDPQSSELLSEAKKINDSQ	445
P06199	KETIDAWNEIDKLPNLTLSQWIAFINKLDDDPQSSELLSEAKKINDSQ	446
P06200	KETIDAWNEIDQLPNLTQQWIAFINKLDDDPQSSELLSEAKKINDSQ	447
P06201	KEVIQAWNEIDALPNLTQWIAFINKLDDDPQSSELLSEAKKINDSQ	448
P06202	KEVIDAWNEIDQLPNLTQQWIAFINKLDDDPQSSELLSEAKKINDSQ	449
P06203	KEHIAAWNEIDALPNLTIEQWIAFINKLDDDPQSSELLSEAKKINDSQ	450
P06206	KEVIRAWNEIDALPNLTIEQWIAFINKLDDDPQSSELLSEAKKINDSQ	451
P06207	KEVIDAWNEIDALPNLTIDQWIAFINKLADDPQSSELLSEAKKINDSQ	452
P06208	KEVIDAWNEIDRLPNLTIQQWIAFINKLDDDPQSSELLSEAKKINDSQ	453
P06209	KEVITAWNEIDHLPNLTLSQWIAFINKLDDDPQSSELLSEAKKINDSQ	454
P06210	KEVIDAWNEIDALPNLTQHWAFLAFINKLDDDPQSSELLSEAKKINDSQ	455
P06211	KEQLKAWNEIDKLPNLTIEQWIAFIEKLQDDDPQSSELLSEAKKINDSQ	456
P06212	KEHIDAWTEIDHLPNLTIEQWIAFINKLDDDPQSSELLSEAKKINDSQ	457
P06213	KEQLRAWNEIDKLPNLTIEQWIAFINKLQDDDPQSSELLSEAKKINDSQ	458
P06216	KEVLEAWREIDSLPNLTIAQWIAFINKLDDDPQSSELLSEAKKINDSQ	459
P06217	KEVIQAWNEIDKLPNLTIEQWIAFINKLDDDPQSSELLSEAKKINDSQ	460
P06218	KEHVEAWNEIDQLPNLTIEQWIAFINKLADDPQSSELLSEAKKINDSQ	461
P06219	KEVIDAWNEIDALPNLTIDQWIAFINKLSDDPQSSELLSEAKKINDSQ	462
P06220	KEVIEAWNEIDHLPNLTIEQWIAFINKLDDDPQSSELLSEAKKINDSQ	463
P06221	KEVLQAWNEIDKLPNLTIEQWIAFINKLSDDPQSSELLSEAKKINDSQ	464
P06222	KEVIKAWNEIDSLPNLTIEQWIAFINKLDDDPQSSELLSEAKKINDSQ	465

P06223	KEVLEAWHEIDLLPNLTIQWIAFINKLDDDPQSSELLSEAKKINDSQ	466
P06224	KEVLEAWTEIDRLPNLTIDQWIAFINKLDDDPQSSELLSEAKKINDSQ	467
P06225	KEQLYAWNEIDHLPNLTIEQWIAFIEKLDQDPQSSELLSEAKKINDSQ	468
P06227	KEVINAWDEIDKLPNLTIKQWIAFINKLDDDPQSSELLSEAKKINDSQ	469
P06228	KEVIRAWDEIDKLPNLTVQWIAFINKLDDDPQSSELLSEAKKINDSQ	470
P06230	KEVVQAWDEIDQLPNLTIEQWIAFINKLDDDPQSSELLSEAKKINDSQ	471
P06231	KEVIRAWDEIDQLPNLTIEQWIAFINKLDDDPQSSELLSEAKKINDSQ	472
P06232	KETIDAWNEIDHLPNLTIDQWIAFINKLDDDPQSSELLSEAKKINDSQ	473
P06233	KEVVAWTEIDLLPNLTIDQWIAFINKLEDDDPQSSELLSEAKKINDSQ	474
P06234	KEVVAWDEIDALPNLTIEQWIAFINKLDDDPQSSELLSEAKKINDSQ	475
P06235	KETLEAWREIDSLPNLTIEQWIAFINKLDDDPQSSELLSEAKKINDSQ	476
P06236	KEVIKAWNEIDHLPNLTIDQWIAFINKLDDDPQSSELLSEAKKINDSQ	477
P06237	KEVLEAWTEIDKLPNLTIQWIAFINKLDDDPQSSELLSEAKKINDSQ	478
P06238	KETLEAWDEIDKLPNLTIQWIAFINKLDDDPQSSELLSEAKKINDSQ	479
P06239	KEVIEAWNEIDKLPNLTIQWIAFINKLDDDPQSSELLSEAKKINDSQ	480
P06240	KETIDAWNEIDKLPNLTIQWIAFINKLDDDPQSSELLSEAKKINDSQ	481
P06241	KETIDAWDEIDALPNLTIDQWIAFINKLEDDDPQSSELLSEAKKINDSQ	482
P06242	KEVLSAWNEIDHLPNLTIQWIAFINKLDDDPQSSELLSEAKKINDSQ	483
P06244	KEVIQANDEIDKLPNLTIQWIAFINKLDDDPQSSELLSEAKKINDSQ	484
P06245	KEHLDWAWDEIDHLPNLTIQWIAFINKLDDDPQSSELLSEAKKINDSQ	485
P06246	KEVIQAWNEIDQLPNLTIEQWIAFINKLDDDPQSSELLSEAKKINDSQ	486
P06247	KEVIEAWNEIDYLPNLTIAQWIAFINKLDDDPQSSELLSEAKKINDSQ	487
P06248	KETIQAWDEIDRLPNLTIQWIAFINKLDDDPQSSELLSEAKKINDSQ	488
P06249	KETIQAWDEIDKLPNLTIQWIAFINKLDDDPQSSELLSEAKKINDSQ	489
P06250	KETLDAAWNEIDHLPNLTIEQWIAFINKLDDDPQSSELLSEAKKINDSQ	490
P06251	KEVIEAWDEIDKLPNLTIQWIAFINKLDDDPQSSELLSEAKKINDSQ	491

P06252	KEVLDAMNEIDQLPNLTIEQWLAFLINKLDDDPQSSELSEAKKLINDSQ	492
P06253	KEVLHAWNEIDHLPNLTIEQWLAFLIEKLEDDPSQSSELLSEAKKLINDSQ	493
P06254	KEVTEAWQEIIDLKLPNLTIDQWLAFLINKLDDDPQSSELLSEAKKLINDSQ	494
P06257	KEVVDAWNEIDQLPNLTIEQWLAFLINKLDDDPQSSELLSEAKKLINDSQ	495
P06258	KEQIEAWNEIDALPNLTIEQWLAFLINKLADDPQSSELLSEAKKLINDSQ	496
Z06175	VDAKYAKEVLEAWDEIDRLPNLTIEQWLAFLINKLDDDPQSSELSEAKKLINDSQAPK	497
Z08044	VDAKYAKEVLEAWNEIDRLPNLTIEQWLAFLINKLDDDPQSSELSEAKKLINDSQAPK	498
Z05998	VDAKYAKEVLEAWNEIDRLPNLTIEQWLAFLINKLDDDPQSSELSEAKKLINDSQAPK	499
Z06009	VDAKYAKEVLEAWDEIDRLPNLTIDQWLAFLINKLDDDPQSSELSEAKKLINDSQAPK	500
Z06079	VDAKYAKEVLDAWDEIDALPNLTLEQWLAFLINKLDDDPQSSELSEAKKLINDSQAPK	501
Z06126	VDAKYAKEVIDAWDEIDRLPNLTIDQWLAFLINKLDDDPQSSELSEAKKLINDSQAPK	502
Z06140	VDAKYAKETLEAWDEIDRLPNLTIEQWLAFLINKLDDDPQSSELSEAKKLINDSQAPK	503
Z06189	VDAKYAKEVIDAWNEIDALPNLTIDQWLAFLINKLDDDPQSSELSEAKKLINDSQAPK	504
Z06214	VDAKYAKEVLDAWDEIDKLPNLTIDQWLAFLINKLDDDPQSSELSEAKKLINDSQAPK	505
Z06215	VDAKYAKEVLEAWDEIDHLPNLTIDQWLAFLINKLDDDPQSSELSEAKKLINDSQAPK	506
Z06226	VDAKYAKEVLEAWDEIDALPNLTIEQWLAFLINKLDDDPQSSELSEAKKLINDSQAPK	507
Z06018	VDAKYAKEVLDAWDEIDKLPNLTLEQWLAFLINKLDDDPQSSELSEAKKLINDSQAPK	508
Z05477	VDAKYAKETITAWDEIDKLPNLTIEQWLAFLIEGKLEDDPSSELAEAKKLINDAQAPK	509
Z05363	VDNKFNKESMKAWDEIDRLPNLININQWVAFIDSLYDDDPQSANLLAEAKKLINDAQAPK	510
Z05483	VDAKYAKESIEAWTEIDHLPNLTIEQWLAFLINKLTDPPQSSELAEAKKLINDAQAPK	511
Z05538	VDAKYAKEVLDAWHEIDTLPNLTVRQWLAFTSKLEDDPSSELAEAKKLINDAQAPK	512
Z05692	VDAKYAKEHIQANEEDRLPNLTIKQWLAFLINKLHDDPSSELAEAKKLINDAQAPK	513
Z05994	VDAKYAKEVLHAWAEIDALPNLTIEQWLAFLINKLDDDPQSSELSEAKKLINDSQAPK	514
Z05995	VDAKYAKEVLAWDEIDSLPNLTIQWLAFLINKLDDDPQSSELSEAKKLINDSQAPK	515
Z05996	VDAKYAKEVIDAWNEIDALPNLTLEQWLAFLINKLDDDPQSSELSEAKKLINDSQAPK	516
Z05997	VDAKYAKEVLDAWNEIDALPNLTIDQWLAFLINKLSDDPQSSELSEAKKLINDSQAPK	517

Z05999	VDAKYAEVIEAWDEIDGLPNLTIQWLAFLINKLDDDPSSSELLSEAKKLND SQAPK	518
Z06000	VDAKYAEVLEAWDEIDHLPNLTLOQWLAFLINKLDDDPSSSELLSEAKKLND SQAPK	519
Z06001	VDAKYAEVIEAWNEIDALPNLTIQWLAFLINKLDDDPSSSELLSEAKKLND SQAPK	520
Z06002	VDAKYAEVIAAWNEIDRLPNLTLTQWLAFLINKLDDDPSSSELLSEAKKLND SQAPK	521
Z06003	VDAKYAEVIEAWDEIDALPNLTLQWLAFLINKLDDDPSSSELLSEAKKLND SQAPK	522
Z06004	VDAKYAEVIAAWDEIDKLPNLTIEQWLAFLINKLDDDPSSSELLSEAKKLND SQAPK	523
Z06005	VDAKYAEVIAAWDEIDKLPNLTLOQWLAFLINKLDDDPSSSELLSEAKKLND SQAPK	524
Z06006	VDAKYAKETIAAWDEIDKLPNLTIEQWLAFLINKLDDDPSSSELLSEAKKLND SQAPK	525
Z06007	VDAKYAKETIEAWNEIDRLPNLTIQWLAFLINKLDDDPSSSELLSEAKKLND SQAPK	526
Z06008	VDAKYAEVLEAWNEIDALPNLTIQWLAFLINKLDDDPSSSELLSEAKKLND SQAPK	527
Z06010	VDAKYAEVIEAWDEIDQLPNLTIEQWLAFLINKLDDDPSSSELLSEAKKLND SQAPK	528
Z06011	VDAKYAEVLEAWDEIDHLPNLTLEQWLAFLINKLDDDPSSSELLSEAKKLND SQAPK	529
Z06012	VDAKYAEVLEAWDEIDRLPNLTLNQWLAFLINKLDDDPSSSELLSEAKKLND SQAPK	530
Z06013	VDAKYAEVLDAWNEIDHLPNLTIEQWLAFLINKLDDDPSSSELLSEAKKLND SQAPK	531
Z06014	VDAKYAEVIDAWNEIDKLPNLTIEQWLAFLINKLDDDPSSSELLSEAKKLND SQAPK	532
Z06015	VDAKYAKETLEAWDEIDQLPNLTLOQWLAFLINKLDDDPSSSELLSEAKKLND SQAPK	533
Z06016	VDAKYAEVIEAWNEIDALPNLTLQWLAFLINKLDDDPSSSELLSEAKKLND SQAPK	534
Z06017	VDAKYAEVIDAWNEIDRLPNLTLQWLAFLINKLDDDPSSSELLSEAKKLND SQAPK	535
Z06019	VDAKYAEVIDAWNEIDQLPNLTLEQWLAFLINKLDDDPSSSELLSEAKKLND SQAPK	536
Z06020	VDAKYAKETIAAWDEIDHLPNLTLEQWLAFLINKLDDDPSSSELLSEAKKLND SQAPK	537
Z06024	VDAKYAEVLQAWDEIDHLPNLTIQWLAFLINKLDDDPSSSELLSEAKKLND SQAPK	538
Z06025	VDAKYAKETLHAWAEIDRLPNLTIQWLAFLINKLDDDPSSSELLSEAKKLND SQAPK	539
Z06026	VDAKYAEVLEAWNEIDHLPNLTIAQWLAFLINKLDDDPSSSELLSEAKKLND SQAPK	540
Z06027	VDAKYAEVIEAWDEIDKLPNLTIAQWLAFLINKLDDDPSSSELLSEAKKLND SQAPK	541
Z06028	VDAKYAEVLDAWDEIDHLPNLTLOQWLAFLINKLDDDPSSSELLSEAKKLND SQAPK	542
Z06029	VDAKYAKETIEAWNEIDKLPNLTLTQWLAFLINKLDDDPSSSELLSEAKKLND SQAPK	543

Z06030	VDKAKEVLEAWNEIDLLPNLTIEQWLAFFINKLDDDPSSSELLSEAKKLND SQAPK	544
Z06031	VDKAKEVIEAWDEIDHLPNLTIDQWLAFFINKLDDDPSSSELLSEAKKLND SQAPK	545
Z06032	VDKAKEVISAWEIDALPNLTLOQWLAFFINKLDDDPSSSELLSEAKKLND SQAPK	546
Z06033	VDKAKEVIAAWNEIDKLPNLTLEQWLAFFINKLDDDPSSSELLSEAKKLND SQAPK	547
Z06034	VDKAKEVIEAWNEIDSLPNLTLDQWLAFFINKLDDDPSSSELLSEAKKLND SQAPK	548
Z06035	VDKAKEVLEAWNEIDQLPNLTLOQWLAFFINKLDDDPSSSELLSEAKKLND SQAPK	549
Z06037	VDKAKEVLEAWNEIDHLPNLTIEQWLAFFINKLDDDPSSSELLSEAKKLND SQAPK	550
Z06038	VDKAKEVLEAWNEIDHLPNLTITQWLAFFINKLDDDPSSSELLSEAKKLND SQAPK	551
Z06039	VDKAKEVIDAWNEIDHLPNLTIEQWLAFFINKLDDDPSSSELLSEAKKLND SQAPK	552
Z06040	VDKAKEVIEAWNEIDHLPNLTIQWLAFFINKLDDDPSSSELLSEAKKLND SQAPK	553
Z06041	VDKAKEVIAQAWNEIDALPNLTI SQWLAFFINKLDDDPSSSELLSEAKKLND SQAPK	554
Z06043	VDKAKEVIAAWDEIDSLPNLTIEQWLAFFINKLDDDPSSSELLSEAKKLND SQAPK	555
Z06044	VDKAKEVIEAWNEIDALPNLTIEQWLAFFINKLDDDPSSSELLSEAKKLND SQAPK	556
Z06045	VDKAKEVLEAWNEIDKLPNLTLDQWLAFFINKLDDDPSSSELLSEAKKLND SQAPK	557
Z06047	VDKAKEVIDAWNEIDHLPNLTIEQWLAFFINKLDDDPSSSELLSEAKKLND SQAPK	558
Z06048	VDKAKEVIDAWDEIDKLPNLTIEQWLAFFINKLDDDPSSSELLSEAKKLND SQAPK	559
Z06049	VDKAKEVIAAWDEIDLLPNLTLOQWLAFFINKLDDDPSSSELLSEAKKLND SQAPK	560
Z06050	VDKAKEVIEAWNEIDKLPNLTIEQWLAFFINKLDDDPSSSELLSEAKKLND SQAPK	561
Z06051	VDKAKEVIAAWNEIDHLPNLTLEQWLAFFINKLDDDPSSSELLSEAKKLND SQAPK	562
Z06052	VDKAKEVLEAWNEIDKLPNLTLSQWLAFFINKLDDDPSSSELLSEAKKLND SQAPK	563
Z06053	VDKAKEVLEAWNEIDALPNLTLEQWLAFFINKLDDDPSSSELLSEAKKLND SQAPK	564
Z06054	VDKAKEVIAQAWDEIDHLPNLTISQWLAFFINKLDDDPSSSELLSEAKKLND SQAPK	565
Z06055	VDKAKEVLEAWNEIDSLPNLTIEQWLAFFINKLDDDPSSSELLSEAKKLND SQAPK	566
Z06056	VDKAKEVIEAWNEIDHLPNLTIAQWLAFFINKLDDDPSSSELLSEAKKLND SQAPK	567
Z06057	VDKAKEVIDAWNEIDRLPNLTI SQWLAFFINKLDDDPSSSELLSEAKKLND SQAPK	568
Z06058	VDKAKEVLEAWNEIDHLPNLTIQWLAFFINKLDDDPSSSELLSEAKKLND SQAPK	569

Z06059	VDKAKEQIRAWDEIDKLPNLTIEQWLAFLINKLADDPQSSELLSEAKKLND SQAPK	570
Z06060	VDKAKETLYAWNEIDKLPNLTIEQWLAFLIEKLQDDPPQSSELLSEAKKLND SQAPK	571
Z06061	VDKAKEVIEAWNEIDALPNLTIDQWLAFLINKLDDDPQSSELLSEAKKLND SQAPK	572
Z06062	VDKAKEVLEAWNEIDHLPNLTIQQWLAFLINKLDDDPQSSELLSEAKKLND SQAPK	573
Z06063	VDKAKETIEAWDEIDALPNLTIEQWLAFLINKLDDDPQSSELLSEAKKLND SQAPK	574
Z06065	VDKAKEVIEAWNEIDHLPNLTQWLAFLINKLDDDPQSSELLSEAKKLND SQAPK	575
Z06066	VDKAKEVIEAWNEIDKLPNLTIQQWLAFLINKLDDDPQSSELLSEAKKLND SQAPK	576
Z06068	VDKAKETLDAAWAEIDHLPNLTLDQWLAFLINKLDDDPQSSELLSEAKKLND SQAPK	577
Z06069	VDKAKEHIDAWNEIDALPNLTLSQWLAFLINKLDDDPQSSELLSEAKKLND SQAPK	578
Z06070	VDKAKEVLDAWNEIDKLPNLTIAQWLAFLINKLDDDPQSSELLSEAKKLND SQAPK	579
Z06071	VDKAKEVIEAWTEIDYLPNLTQQWLAFLINKLDDDPQSSELLSEAKKLND SQAPK	580
Z06072	VDKAKETIEAWNEIDHLPNLTIAQWLAFLINKLDDDPQSSELLSEAKKLND SQAPK	581
Z06073	VDKAKEVIDAWNEIDKLPNLTIEQWLAFLINKLDDDPQSSELLSEAKKLND SQAPK	582
Z06074	VDKAKEVIEAWNEIDHLPNLTIEQWLAFLINKLDDDPQSSELLSEAKKLND SQAPK	583
Z06075	VDKAKETIDAWNEIDLPLNLTIEQWLAFLINKLDDDPQSSELLSEAKKLND SQAPK	584
Z06076	VDKAKEHIDAWNEIDKLPNLTLDQWLAFLINKLDDDPQSSELLSEAKKLND SQAPK	585
Z06077	VDKAKEVVAWNEIDALPNLTIEQWLAFLINKLNDPPQSSELLSEAKKLND SQAPK	586
Z06080	VDKAKEVIEAWNEIDALPNLTQAQWLAFLINKLDDDPQSSELLSEAKKLND SQAPK	587
Z06081	VDKAKEVLQAWDEIDRLPNLTLDQWLAFLINKLDDDPQSSELLSEAKKLND SQAPK	588
Z06082	VDKAKEVIDAWNEIDHLPNLTIEQWLAFLINKLSDDPPQSSELLSEAKKLND SQAPK	589
Z06083	VDKAKEVVEAWNEIDQLPNLTIEQWLAFLINKLDDDPQSSELLSEAKKLND SQAPK	590
Z06084	VDKAKEVIDAWNEIDALPNLTIEQWLAFLINKLDDDPQSSELLSEAKKLND SQAPK	591
Z06085	VDKAKEVIDAWNEIDKLPNLTIDQWLAFLINKLADDPQSSELLSEAKKLND SQAPK	592
Z06086	VDKAKEVVAWNEIDALPNLTLTQWLAFLINKLDDDPQSSELLSEAKKLND SQAPK	593
Z06087	VDKAKEVIDAWNEIDGLPNLTLSQWLAFLINKLDDDPQSSELLSEAKKLND SQAPK	594
Z06088	VDKAKETIEAWNEIDALPNLTITQWLAFLINKLDDDPQSSELLSEAKKLND SQAPK	595

Z06089	VDKAKEVIDAWNEIDHLPNLTIQWLAFINKLADDDPSQSSSELLSEAKKLND SQAPK	596
Z06090	VDKAKEVIEAWNEIDALPNLTLDQWLAFINKLEDDPSQSSSELLSEAKKLND SQAPK	597
Z06091	VDKAKEHIHAWNEIDELPNLTIEQWLAFINKLADDDPSQSSSELLSEAKKLND SQAPK	598
Z06092	VDKAKEVIDAWNEIDHLPNLTIDQWLAFINKLSDDDPSQSSSELLSEAKKLND SQAPK	599
Z06093	VDKAKEVIDANDEIDALPNLTIAQWLAFINKLHDDPSQSSSELLSEAKKLND SQAPK	600
Z06095	VDKAKEVIEAWNEIDKLPNLTIEQWLAFINKLDDDDPSQSSSELLSEAKKLND SQAPK	601
Z06097	VDKAKEVLLAWNEIDHLPNLTLEQWLAFINKLDDDDPSQSSSELLSEAKKLND SQAPK	602
Z06098	VDKAKEHIDAWNEIDGLPNLTLEQWLAFINKLDDDDPSQSSSELLSEAKKLND SQAPK	603
Z06099	VDKAKEVIEAWNEIDALPNLTIDQWLAFINKLADDDPSQSSSELLSEAKKLND SQAPK	604
Z06100	VDKAKEQINAWAEIDALPNLTIEQWLAFINKLDDDDPSQSSSELLSEAKKLND SQAPK	605
Z06101	VDKAKEVIDAWNEIDALPNLTIAQWLAFINKLDDDDPSQSSSELLSEAKKLND SQAPK	606
Z06103	VDKAKEVIDAWNEIDQLPNLTIEQWLAFINKLDDDDPSQSSSELLSEAKKLND SQAPK	607
Z06104	VDKAKEVIEAWNEIDKLPNLTIAQWLAFINKLDDDDPSQSSSELLSEAKKLND SQAPK	608
Z06105	VDKAKEVLYAWAEIDHLPNLTIEQWLAFINKLDDDDPSQSSSELLSEAKKLND SQAPK	609
Z06107	VDKAKEQIDAWNEIDRLPNLTIQWLAFINKLDDDDPSQSSSELLSEAKKLND SQAPK	610
Z06108	VDKAKEVLAAWNEIDRLPNLTIEQWLAFINKLDDDDPSQSSSELLSEAKKLND SQAPK	611
Z06109	VDKAKEVIEAWNEIDHLPNLTILHQLAFINKLDDDDPSQSSSELLSEAKKLND SQAPK	612
Z06110	VDKAKEVIEAWNEIDKLPNLTLLQWLAFINKLDDDDPSQSSSELLSEAKKLND SQAPK	613
Z06111	VDKAKEVIDANDEIDALPNLTIEQWLAFINKLHDDPSQSSSELLSEAKKLND SQAPK	614
Z06112	VDKAKEVIAAWNEIDALPNLTIEQWLAFINKLDDDDPSQSSSELLSEAKKLND SQAPK	615
Z06113	VDKAKEVIEAWNEIDQLPNLTLDQWLAFINKLDDDDPSQSSSELLSEAKKLND SQAPK	616
Z06114	VDKAKEVINAWNEIDALPNLTLLQWLAFINKLDDDDPSQSSSELLSEAKKLND SQAPK	617
Z06115	VDKAKEHIEAWNEIDHLPNLTIDQWLAFINKLADDDPSQSSSELLSEAKKLND SQAPK	618
Z06116	VDKAKEHLEAWNEIDALPNLTIEQWLAFINKLDDDDPSQSSSELLSEAKKLND SQAPK	619
Z06117	VDKAKEVLDAWNEIDKLPNLTLLQWLAFINKLDDDDPSQSSSELLSEAKKLND SQAPK	620
Z06118	VDKAKEVIAAWNEIDHLPNLTIQWLAFINKLDDDDPSQSSSELLSEAKKLND SQAPK	621

Z06119	VDKAKEVIAQAWNEIDALPNLTIEQWLAFLINKLDDDPSSSELLSEAKKLND SQAPK	622
Z06121	VDKAKEVIDAWNEIDHLPNLTIAQWLAFLINKLDDDPSSSELLSEAKKLND SQAPK	623
Z06122	VDKAKEQLDAWDEIDHLPNLTIDQWLAFLINKLSDDPSSSELLSEAKKLND SQAPK	624
Z06123	VDKAKEVLNAWDEIDKLPNLTIEQWLAFLINKLDDDPSSSELLSEAKKLND SQAPK	625
Z06124	VDKAKEVLEAWNEIDHLPNLTIDQWLAFLINKLDDDPSSSELLSEAKKLND SQAPK	626
Z06125	VDKAKEVLLAWDEIDRLPNLTIDQWLAFLINKLADDPSSSELLSEAKKLND SQAPK	627
Z06127	VDKAKEVIAAWNEIDQLPNLTLDQWLAFLINKLDDDPSSSELLSEAKKLND SQAPK	628
Z06128	VDKAKEETLLAWDEIDALPNLTIEQWLAFLINKLDDDPSSSELLSEAKKLND SQAPK	629
Z06129	VDKAKEVIDAWNEIDTLPNLTLEQWLAFLINKLDDDPSSSELLSEAKKLND SQAPK	630
Z06131	VDKAKEVLHAWNEIDHLPNLTINQWLAFLINKLQDDPPSSSELLSEAKKLND SQAPK	631
Z06132	VDKAKEVIAWNEIDALPNLTIAQWLAFLINKLDDDPSSSELLSEAKKLND SQAPK	632
Z06133	VDKAKEVDAWNEIDALPNLTIEQWLAFLINKLDDDPSSSELLSEAKKLND SQAPK	633
Z06134	VDKAKEVIAWDEIDHLPNLTIDQWLAFLINKLDDDPSSSELLSEAKKLND SQAPK	634
Z06135	VDKAKEVLDAWNEIDQLPNLTIQWLAFLINKLDDDPSSSELLSEAKKLND SQAPK	635
Z06136	VDKAKEVIEAWNEIDALPNLTLDQWLAFLINKLDDDPSSSELLSEAKKLND SQAPK	636
Z06137	VDKAKEVIEAWDEIDALPNLTIDQWLAFLINKLDDDPSSSELLSEAKKLND SQAPK	637
Z06138	VDKAKEVIEAWNEIDQLPNLTIQWLAFLINKLDDDPSSSELLSEAKKLND SQAPK	638
Z06139	VDKAKEVIEAWTEIDHLPNLTIEQWLAFLINKLDDDPSSSELLSEAKKLND SQAPK	639
Z06141	VDKAKEVIAWNEIDHLPNLTLOQWLAFLINKLEDDDPSSSELLSEAKKLND SQAPK	640
Z06142	VDKAKEVIAQANNEIDQLPNLTIEQWLAFLINKLHDDDPSSSELLSEAKKLND SQAPK	641
Z06143	VDKAKEVLHAWSEIDKLPNLTIEQWLAFLINKLDDDPSSSELLSEAKKLND SQAPK	642
Z06144	VDKAKEVIAWDEIDKLPNLTLDQWLAFLINKLSDDPSSSELLSEAKKLND SQAPK	643
Z06145	VDKAKEVTLRAWDEIDKLPNLTIQWLAFLINKLADDPSSSELLSEAKKLND SQAPK	644
Z06146	VDKAKEVIDAWNEIDHLPNLTIEQWLAFLINKLEDDDPSSSELLSEAKKLND SQAPK	645
Z06147	VDKAKEVIDAWNEIDHLPNLTLOQWLAFLINKLADDPSSSELLSEAKKLND SQAPK	646
Z06148	VDKAKEVTDAWNEIDALPNLTLDQWLAFLINKLDDDPSSSELLSEAKKLND SQAPK	647

Z06149	VDKAKEVIEAWNEIDQLPNI.TIEQWLA.FINKLDDDP.SQSSELLSEAKKLND.SQAPK	648
Z06150	VDKAKEVIRAWDEIDQLPNI.TLSQWLA.FINKLDDDP.SQSSELLSEAKKLND.SQAPK	649
Z06151	VDKAKEVIEAWNEIDRLPNI.TIHOWLA.FINKLDDDP.SQSSELLSEAKKLND.SQAPK	650
Z06152	VDKAKEVIEAWNEIDQLPNI.TIEQWLA.FINKLDDDP.SQSSELLSEAKKLND.SQAPK	651
Z06153	VDKAKEVLTAWAEIDALPNI.TLSQWLA.FINKLDDDP.SQSSELLSEAKKLND.SQAPK	652
Z06154	VDKAKEVIEAWNEIDKLPNI.TVDQWLA.FINKLDDDP.SQSSELLSEAKKLND.SQAPK	653
Z06155	VDKAKEVIDAWNEIDHLPNI.TLTQWLA.FINKLDDDP.SQSSELLSEAKKLND.SQAPK	654
Z06156	VDKAKEVIEAWNEIDQLPNI.TLDQWLA.FINKLDDDP.SQSSELLSEAKKLND.SQAPK	655
Z06157	VDKAKEVTLQAWDEIDHLPNI.TLNQWLA.FINKLDDDP.SQSSELLSEAKKLND.SQAPK	656
Z06158	VDKAKEVIDAWNEIDHLPNI.TIEQWLA.FINKLDDDP.SQSSELLSEAKKLND.SQAPK	657
Z06159	VDKAKEVIEAWNEIDLLPNI.TLSQWLA.FINKLDDDP.SQSSELLSEAKKLND.SQAPK	658
Z06160	VDKAKEVIDAWDEIDRLPNI.TLKQWLA.FINKLDDDP.SQSSELLSEAKKLND.SQAPK	659
Z06161	VDKAKEVTLHAWDEIDKLPNI.TIEQWLA.FINKLDDDP.SQSSELLSEAKKLND.SQAPK	660
Z06162	VDKAKEVTKAWDEIDHLPNI.TLNQWLA.FINKLDDDP.SQSSELLSEAKKLND.SQAPK	661
Z06163	VDKAKEVIEAWNEIDHLPNI.TLAQWLA.FINKLDDDP.SQSSELLSEAKKLND.SQAPK	662
Z06164	VDKAKEVITQAWNEIDHLPNI.TIDQWLA.FITKLEDDDP.SQSSELLSEAKKLND.SQAPK	663
Z06165	VDKAKEVIEAWNEIDRLPNI.TIKQWLA.FINKLDDDP.SQSSELLSEAKKLND.SQAPK	664
Z06167	VDKAKEVIEAWNEIDSLPNI.TLQQWLA.FINKLDDDP.SQSSELLSEAKKLND.SQAPK	665
Z06168	VDKAKEVTDAWNEIDKLPNI.TIEQWLA.FINKLDDDP.SQSSELLSEAKKLND.SQAPK	666
Z06169	VDKAKEVLEAWAEIDALPNI.TIAQWLA.FINKLDDDP.SQSSELLSEAKKLND.SQAPK	667
Z06170	VDKAKEVTDAWNEIDRLPNI.TIEQWLA.FINKLDDDP.SQSSELLSEAKKLND.SQAPK	668
Z06171	VDKAKEVTKAWDEIDRLPNI.TLEQWLA.FINKLDDDP.SQSSELLSEAKKLND.SQAPK	669
Z06172	VDKAKEVITAAWNEIDALPNI.TLQQWLA.FINKLDDDP.SQSSELLSEAKKLND.SQAPK	670
Z06173	VDKAKEVLTQAWNEIDHLPNI.TIQWLA.FINKLDDDP.SQSSELLSEAKKLND.SQAPK	671
Z06174	VDKAKEVIEAWNEIDHLPNI.TLQQWLA.FINKLDDDP.SQSSELLSEAKKLND.SQAPK	672
Z06176	VDKAKEVIDAWNEIDGLPNI.TIEQWLA.FINKLDDDP.SQSSELLSEAKKLND.SQAPK	673

Z06178	VDKAKEVTHAWNEIDHLPNLTQWLAFLINKLEDDPSQSSSELLSEAKKLND SQAPK	674
Z06179	VDKAKEVLDAWNEIDSLPNLTLDQWLAFLINKLDDDDPSQSSSELLSEAKKLND SQAPK	675
Z06180	VDKAKEQIEAWNEIDRLPNLTLEQWLAFLINKLDDDDPSQSSSELLSEAKKLND SQAPK	676
Z06181	VDKAKEVVDAWNEIDALPNLTQQWLAFLINKLDDDDPSQSSSELLSEAKKLND SQAPK	677
Z06182	VDKAKEVIEAWNEIDKLPNLTIEQWLAFLINKLDDDDPSQSSSELLSEAKKLND SQAPK	678
Z06183	VDKAKEVIEANDEIDRLPNLTIEQWLAFLINKLHDDPSQSSSELLSEAKKLND SQAPK	679
Z06184	VDKAKEVTLQAWNEIDKLPNLTIEQWLAFLINKLDDDDPSQSSSELLSEAKKLND SQAPK	680
Z06185	VDKAKEVIEAWNEIDHLPNLTIDQWLAFLINKLADDDPSQSSSELLSEAKKLND SQAPK	681
Z06186	VDKAKEVTDIDAWNEIDHLPNLTLDQWLAFLINKLADDDPSQSSSELLSEAKKLND SQAPK	682
Z06187	VDKAKEVIDAWNEIDKLPNLTIEQWLAFLINKLDDDDPSQSSSELLSEAKKLND SQAPK	683
Z06188	VDKAKEVIEAWNEIDKLPNLTQWLAFLINKLDDDDPSQSSSELLSEAKKLND SQAPK	684
Z06190	VDKAKEVTLQAWNEIDKLPNLTIEQWLAFLINKLDDDDPSQSSSELLSEAKKLND SQAPK	685
Z06191	VDKAKEVIAAWNEIDGLPNLTLDQWLAFLINKLDDDDPSQSSSELLSEAKKLND SQAPK	686
Z06192	VDKAKEVTLNAWNEIDALPNLTLDQWLAFLINKLDDDDPSQSSSELLSEAKKLND SQAPK	687
Z06193	VDKAKEVLSAWNEIDQLPNLTLEQWLAFLINKLDDDDPSQSSSELLSEAKKLND SQAPK	688
Z06194	VDKAKEVTEAWNEIDHLPNLTLDQWLAFLINKLDDDDPSQSSSELLSEAKKLND SQAPK	689
Z06195	VDKAKEQIEAWNEIDHLPNLTLDQWLAFLINKLADDDPSQSSSELLSEAKKLND SQAPK	690
Z06196	VDKAKEVVEAWNEIDKLPNLTIEQWLAFLINKLDDDDPSQSSSELLSEAKKLND SQAPK	691
Z06197	VDKAKEVLEAWNEIDELPNLTIEQWLAFLINKLDDDDPSQSSSELLSEAKKLND SQAPK	692
Z06198	VDKAKEVIDAWNEIDQLPNLTLDQWLAFLINKLDDDDPSQSSSELLSEAKKLND SQAPK	693
Z06199	VDKAKEVTDIDAWNEIDKLPNLTLDQWLAFLINKLDDDDPSQSSSELLSEAKKLND SQAPK	694
Z06200	VDKAKEVTDIDAWNEIDQLPNLTLDQWLAFLINKLDDDDPSQSSSELLSEAKKLND SQAPK	695
Z06201	VDKAKEVTLQAWNEIDALPNLTLDQWLAFLINKLDDDDPSQSSSELLSEAKKLND SQAPK	696
Z06202	VDKAKEVIDAWNEIDQLPNLTLDQWLAFLINKLDDDDPSQSSSELLSEAKKLND SQAPK	697
Z06203	VDKAKEVHIAAWNEIDALPNLTIEQWLAFLINKLDDDDPSQSSSELLSEAKKLND SQAPK	698
Z06206	VDKAKEVIRAWNEIDALPNLTIEQWLAFLINKLDDDDPSQSSSELLSEAKKLND SQAPK	699

Z06207	VDAKYAKEVIDAWDEIDALPNLTIDQWLAFLINKLADDPQSSELLSEAKKLINDSQAPK	700
Z06208	VDAKYAKEVIDAWNEIDRLPNLTIQWLAFLINKLDDDPQSSELLSEAKKLINDSQAPK	701
Z06209	VDAKYAKEVITAWNEIDHLPNLTLSQWLAFLINKLDDDPQSSELLSEAKKLINDSQAPK	702
Z06210	VDAKYAKEVIDAWNEIDALPNLTIIHQWLAFLINKLDDDPQSSELLSEAKKLINDSQAPK	703
Z06211	VDAKYAKEQLKAWDEIDKLPNLTIEQWLAFLIEKLQDDDPQSSELLSEAKKLINDSQAPK	704
Z06212	VDAKYAKEHIDAWTEIDHLPNLTIEQWLAFLINKLDDDPQSSELLSEAKKLINDSQAPK	705
Z06213	VDAKYAKEQLRAWDEIDKLPNLTIEQWLAFLINKLQDDPSSELLSEAKKLINDSQAPK	706
Z06216	VDAKYAKEVLEAWREIDSLPNLTIAQWLAFLINKLDDDPQSSELLSEAKKLINDSQAPK	707
Z06217	VDAKYAKEVIQAWNEIDKLPNLTIEQWLAFLINKLDDDPQSSELLSEAKKLINDSQAPK	708
Z06218	VDAKYAKEHVEAWNEIDQLPNLTIEQWLAFLINKLADDPQSSELLSEAKKLINDSQAPK	709
Z06219	VDAKYAKEVIDAWDEIDALPNLTIDQWLAFLINKLSDDPQSSELLSEAKKLINDSQAPK	710
Z06220	VDAKYAKEVIEAWNEIDHLPNLTIEQWLAFLINKLDDDPQSSELLSEAKKLINDSQAPK	711
Z06221	VDAKYAKEVLQAWDEIDKLPNLTIEQWLAFLINKLSDDDPQSSELLSEAKKLINDSQAPK	712
Z06222	VDAKYAKEVIKAWNEIDSLPNLTIEQWLAFLINKLDDDPQSSELLSEAKKLINDSQAPK	713
Z06223	VDAKYAKEVLEAWHEIDLPNLTIIQWLAFLINKLDDDPQSSELLSEAKKLINDSQAPK	714
Z06224	VDAKYAKEVLEAWTEIDRLPNLTLDQWLAFLINKLDDDPQSSELLSEAKKLINDSQAPK	715
Z06225	VDAKYAKEQLYAWNEIDHLPNLTIEQWLAFLIEKLQDDPSSELLSEAKKLINDSQAPK	716
Z06227	VDAKYAKEVLNAWDEIDKLPNLTIKQWLAFLINKLDDDPQSSELLSEAKKLINDSQAPK	717
Z06228	VDAKYAKEVIRAWDEIDKLPNLTVEQWLAFLINKLDDDPQSSELLSEAKKLINDSQAPK	718
Z06230	VDAKYAKEVVQAWDEIDQLPNLTIEQWLAFLINKLDDDPQSSELLSEAKKLINDSQAPK	719
Z06231	VDAKYAKEVIRAWDEIDQLPNLTIEQWLAFLINKLDDDPQSSELLSEAKKLINDSQAPK	720
Z06232	VDAKYAKETIDAWNEIDHLPNLTLDQWLAFLINKLDDDPQSSELLSEAKKLINDSQAPK	721
Z06233	VDAKYAKEVVAWTEIDLPNLTLDQWLAFLINKLEDDDPQSSELLSEAKKLINDSQAPK	722
Z06234	VDAKYAKEVVAWDEIDALPNLTIEQWLAFLINKLSDDDPQSSELLSEAKKLINDSQAPK	723
Z06235	VDAKYAKETLEAWREIDSLPNLTIEQWLAFLINKLDDDPQSSELLSEAKKLINDSQAPK	724
Z06236	VDAKYAKEVIKAWNEIDHLPNLTLDQWLAFLINKLDDDPQSSELLSEAKKLINDSQAPK	725

Z06237	VDAKYAEVLEAWTEIDKLPNLTIDQWLA FINKLDDDPSSSELLSEAKKLND SQAPK	726
Z06238	VDAKYAKETLEAWDEIDKLPNLTIDQWLA FINKLDDDPSSSELLSEAKKLND SQAPK	727
Z06239	VDAKYAKEVIEAWNEIDKLPNLTIDQWLA FINKLDDDPSSSELLSEAKKLND SQAPK	728
Z06240	VDAKYAKETIDAWNEIDKLPNLTLEQWLA FINKLDDDPSSSELLSEAKKLND SQAPK	729
Z06241	VDAKYAKETLDAWDEIDALPNLTIDQWLA FINKLEDDPSQSSSELLSEAKKLND SQAPK	730
Z06242	VDAKYAKEVLSAWNEIDHLPNLTIQWLA FINKLDDDPSSSELLSEAKKLND SQAPK	731
Z06244	VDAKYAKEVIOANDEIDKLPNLTIEQWLA FTHKLHDDPPSSSELLSEAKKLND SQAPK	732
Z06245	VDAKYAKEHLDAWDEIDHLPNLTIQWLA FINKLADDPSSSELLSEAKKLND SQAPK	733
Z06246	VDAKYAKEVIOAWNEIDQLPNLTIEQWLA FINKLDDDPSSSELLSEAKKLND SQAPK	734
Z06247	VDAKYAKEVIEAWNEIDYLPNLTIAQWIA FINKLDDDPSSSELLSEAKKLND SQAPK	735
Z06248	VDAKYAKETIOAWDEIDRLPNLTQLQWLA FINKLDDDPSSSELLSEAKKLND SQAPK	736
Z06249	VDAKYAKETIOAWDEIDKLPNLTIEQWLA FINKLDDDPSSSELLSEAKKLND SQAPK	737
Z06250	VDAKYAKETIDAWAEIDHLPNLTIEQWLA FINKLDDDPSSSELLSEAKKLND SQAPK	738
Z06251	VDAKYAKEVIEAWNEIDKLPNLTINQWLA FINKLDDDPSSSELLSEAKKLND SQAPK	739
Z06252	VDAKYAKEVLDAWNEIDQLPNLTIEQWLA FINKLDDDPSSSELLSEAKKLND SQAPK	740
Z06253	VDAKYAKEVLHAWNEIDHLPNLTIEQWLA FIEKLEDDPSQSSSELLSEAKKLND SQAPK	741
Z06254	VDAKYAKEVIEAWQEI D KLPNLTIDQWLA FINKLDDDPSSSELLSEAKKLND SQAPK	742
Z06257	VDAKYAKEVVDAWNEIDQLPNLTIEQWLA FINKLDDDPSSSELLSEAKKLND SQAPK	743
Z06258	VDAKYAKEQIEAWNEIDALPNLTIEQWLA FINKLADDPSSSELLSEAKKLND SQAPK	744
Z05477a	VDAKYAKETITAWDEIDKLPNLTIEQWLA FTGKLEDDPSQSSSELLAEAKKLND AQPKVD	745
Z05998a	AEAKYAKEVIEAWNEIDRLPNLTIEQWLA FINKLDDDPSSSELLSEAKKLND SQAPKVD	746
Z08044a	AEAKYAKEVLEAWNEIDRLPNLTIEQWLA FINKLDDDPSSSELLSEAKKLND SQAPKVD	747
Z06009a	AEAKYAKEVLEAWDEIDRLPNLTLDQWLA FINKLDDDPSSSELLSEAKKLND SQAPKVD	748
Z06018a	AEAKYAKEVLDAWDEIDKLPNLTLEQWLA FINKLDDDPSSSELLSEAKKLND SQAPKVD	749
Z06079a	AEAKYAKEVLDAWDEIDALPNLTLEQWLA FINKLDDDPSSSELLSEAKKLND SQAPKVD	750
Z06126a	AEAKYAKEVIDAWDEIDRLPNLTLDQWLA FINKLDDDPSSSELLSEAKKLND SQAPKVD	751

Z06140a	AEAKYAKETLEAWDEIDRLPNLTIEQWLAFINKLDDDPSSQSELLSEAKKLNDSQAPKVD	752
Z06175a	AEAKYAKEVLEAWDEIDRLPNLTIEQWLAFINKLDDDPSSQSELLSEAKKLNDSQAPKVD	753
Z06189a	AEAKYAKEVIDAWNEIDALPNLTLDQWLAFINKLDDDPSSQSELLSEAKKLNDSQAPKVD	754
Z06214a	AEAKYAKEVLDWDEIDKLPNLTIDQWLAFINKLDDDPSSQSELLSEAKKLNDSQAPKVD	755
Z06215a	AEAKYAKEVLEAWDEIDHLPNLTLDQWLAFINKLDDDPSSQSELLSEAKKLNDSQAPKVD	756
Z06226a	AEAKYAKEVLEAWDEIDALPNLTIEQWLAFINKLDDDPSSQSELLSEAKKLNDSQAPKVD	757
Z00000	VDNKFNEQONAFYEIILHLPNINEEQORNAFTQSLKDDPSQSANLLAEAKKLNDAQAPK	758
ABD094	LAEAKEANAELDSYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAI LAALP	759
C5 humano	MGLLGILCLFLIFLGKWTGQEQTYVTSAPKIFRVGASENIVIQYVGYTEAFDATISIKSPDKKFSYSSGHVLSSENKFQ NSAILTIQPKQLPGGQNPVSYYVLEVSKHFSKSKRMPITYDNGFLFIHTDKPVYTPDQSVKRVYSLNDDLKPAKRETV LTFIDPEGEVDMVEEIDHIGIISFPDFKIPSNPRYGMWTIKAKYKEDFSTGTAYFEVKEYVLPHPFSVSIPEYXNFIFY KNFNFEITIKARYFNKVVTEADVYITFGIREDLKDDQKEMQMTAMQNTMLINGIAQVTFDSEAVKELSYYSLEDLNN KYLIAVTVIESTGGFSEAEIPGIKVVLSPYKLNIVATPLFKPGIPIPIKVOVKDSLDQLVGGVPTVTLNAQTIDVNOE TSDLDPSKSVTRVDDGVASFVNLPSGVTVLEFNVKTDAPDLPEENQAREGYRAIAYSSLSQSYLYIDWTDNHRALLVGE HLNIIIVTPKSPYIDKI THYNYLILSKGKIIHFGTREKFSQSDASQINIPVTQNMVPSRLLVYIYIVTGEQTAEVLVSDSYV LNTEKCGNQLQVHLSPDADAYSPGQTVSLNMTGMSWVALAADVSAYVQVORGAKKPLERVQFLEKSDLGCGAGGGL NNANVFHLAGLTLTNANADDQENDEPCKEILRPRRTIQKKITEEIAAKYKHSVVKCCYDGCACVNNDETCEQRAARI SL GPRCIKAFTECCVVASQLRANISHKDMQGLRLHMKTLPLVSKPBEIRSYPFESWLWEVHLVPRRKQLQFALPDSLTTWEIQ GVGISNTGICVADTVRAKVFKDVFLEMMNIPYSVVRGEQIQLKGTGVYNYRTSGMQFCVKMSAVEGICTSESPVIDHQGTKS SKVVRQKVEGSSSHLVTFVTVLPLEIGLHNINFSLETFWFKKEILVKTLRVVPEGVKRESYSGVTLDPRIYGTISRKEFP YRIPDLIVPKTEIKRILSVKGLIVGEILSAVLSQEGINILTHLPKGSAAEALMSVFPVYFVHYLETGNHWNIFHSDPLI EKQKLKKLKEGMLSIMSRYNADYSYVWKGSASTWLTAFALRVLGQVKNKYVEQONSICNSLLWLVENVYQLDNGSFKE NSQYQPIKLQGTLPVEARENSLYLTAFTVIGIRKAFDICPLVKIDTALIKADNLFLENTLPAQSTFTLAI SAYALSLGDK THPQFRSIVSALKREALVKNPPIYRPFWKONLQHKDSSVNTGTARMVETTAYALLTSLNLKDNVYNVPIKWLSEEQRY GGFYSTQDTTINALEGLEYSLIVKQIRLNSMDIVSYKHKGALHNYKMTDKNPLGRPEVFLINDDLIVSTGFGGSLATVH VTTVVHKTSTSEEVCSFYLKIDTQDIEASHRYGYGNSDYKRIVACASYKPSREESSSGSSHAVMDISLPTGISANEEDLK ALVEGVDQLFTDYQIKDGHVILQLNSIPSSDFLCVRFRIFELEFVGFLSPATFTVYEHYRDPKQCTMFTYSTNFKIKQKYC EGAAKCKVEADCGQMGEELDTISAEATRQTAACKPEIAIYAKVISITSTVENVFYKATLDDIYKTGEAVAEKDDSEITF IKKVTCTNAELVKGRQYLIMGKEALQIKYNFSFRYIYPLDLSLTWIEYWPRTCTSCSQAFLANLDEFAEDIFLNGC	760

OmCl – His6	MDSESDCTGSEVPDAFOAFSEGGKAYVLRSTDPKARDCLKGPAGEKQDNITLPVMMTFKNGTDWASTDWTFTLDGAKVTATLGNLTQNRVVYDSSQSHHCH	761
C5 Cynomolgus	VDKVEKVPDYEMWMLDAGGLEVEVECCROKLEELASGRNQMPHLKDCGGGSENIYEQGSHHHHH MGLLGILCFILIGKTWGEQTYISAPKIFRFGASENIVQYGYTEAFDATISIKSYPDKFSYSSGHVHLSSSENKFNQNSAVLTIQPKQLPGGQNVSVVYLVSKH FSKSKIPITYDNGFLIHTDKPVYTPDQSVKVRVYSLNDDLPKAKRETVLTIIDPEGEIDMVEIDHIGISFPDKIPSNPRYGMWTIQAKYKEDFSSTGTAFVEVKEY VLPHFVSVEPESNIFGYKNKFNFTIKARIYFNKVATEADYITFGIEDLKDDQEMMQTAMQNTMLINGAEVTFDSETAVKELYSYLEDNNKYLVAIVTIES TGGFSEAEIPKIYVLSPLYKLNVAITPLFKPGIPYSIKVQKDALDQLVGGVPVTLNAQITDVNQETSDLEPKSVTRVDDGVASFVNNLPSPGVTVLEFNVKTDAPD LPDENQAREGYRAIAYSSLOSQSYLYIDWTDNHNKALLVGEYLNIVTPKSPYIDKITHYNIILSKGIIHFGTREKLSDAOSINIPVTQNMVPSRLLVYVYVTGEQTAEAL VSDSVWLNIEEKCNGNLQVHLSPDADTSPGQTVSLNMVTGMDSWVALTAVDSAVYGVQRRAKPLERVFQLEKSDLCGCGAGGLNNANVFHLAGLTLTNA NADDSQENDEPCKEIRPRRMLOEKIEEIAAKYKHLVVKKCCYDGVNRINHDETCEDRAARISVGPCCVKAFTCCCVASQLRANNSHKDLQLGRHMKTLTPVSKPEI RSYFPESWLWVHLVPRRKQLQFALPDSVTTWEIQGVGINSIGVADTIKAKVFKDFLEMINIPYSVWRGEQVQLKGTVYNYRTSGMQFCVKMSAVEGICTSESP VIDHQGTSSKVRQKVEGSSNHLVTFVLPLEIGLQINFSLETSGKEILVKSIRVPEGVKRESYGTIDLPRIYGTISRRKEFFYPRIPLDLVPKTEIKRILSVKGLLVG EILSAVLSREGINILTHLPKGSAAELMSVVPVYFHYLETGNHWNIFHSPLIEKRNLEKKEGMVMSIMSNADYSYSWKGGSASTWLTAFALRVLGQVHKYV EQNQSICNSLLWLVENYQLDNGSFKENSQYQPIKLOGLTPVEARENSLYLTAFTVIGIRKAFDICPLVKINTALIKADTFLENTLPAGSTFTLAISAYALSGLDKTHPQ FRSIVSALKREALVKGPNPIYRFWKDSLQHKDSSVPNTGTARMVETTAYALLTSLNLDINVVNPIIKWLSEEQRYGGGFYSTQDTINAIEGLTEYSLLVKQLRLNMDI DVAYKHGKPLHNYKMTDKNFLGRPVLEVILLNDXVYSTGSGGLATVHTVTVHKTSTSEVCSFYLIKIDQDVEASHYRGYNSDYKRIVACASYKPSKESSSGSS HAYMDISLPTGINANEEDLKALVEGVDQLFTDQIKDGHV/LQLNSPSSDFLCVRFRIEFLFVGFSLPATFTVYEHYHRPDKQCTMFYSTNIIKIQKVCCEGATCKIEA DCGQMOKELDLTISAETRKQTACNPEIAYAYKVIITSITTENVFYKATLIDYKTGEAFAEKDSEITFIKKVTCTNAELVKGRQYLMGKEALQIKYNTFRFYIPLDSL WIEWVPRDITTCSCQAFIANLDEFAEDIFLNGC	762
AFFI-21	tgcttc-cggctcgtagtggtgtg	763
AFFI-22	cggaaaccagagccaccaccgg	764
AFFI-72	cggaaaccagagccaccaccgg	765
Sec. de vector	MGSSHHHHHHLQ	766
Sec. de biblioteca	AA ATA AAT CTC GAG GTA GAT GCC AAA TAC GCC AAA GAA/GAG NNN NNN NNN GCA/GCC NNN NNN GAG/GAA ATC/ATT NNN NNN TTA/CTG CCT AAC TTA ACC/ACT NNN NNN CAA/CAG TGG NNN GCC/GCG TTC ATC/ATT NNN AAA/AAG TTA/CTG NNN GAT/GAC GAC CCA AGC CAG AGC TCA TTA TTT A	767
Z06175a-GS-ABD094	AEAKYAKEVLEAWDEIDRLPNTLIEQWLAFINKLDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPKVDGSLAEAKEANAELSDYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALP	768
Z06175a-Z06175a-GS-ABD094	AEAKYAKEVLEAWDEIDRLPNTLIEQWLAFINKLDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPKVDGSLAEAKEANAELSDYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALP KKLNDSQAPKVDGSLAEAKEANAELSDYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALP	769
Z06175a-GS-ABD094	AEAKYAKEVLEAWDEIDRLPNTLIEQWLAFINKLDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPKVDGSLAEAKEANAELSDYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALP GSGGGSGGGSGSAEAKYAKEVLEAWDEIDRLPNTLIEQWLAFINKLDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPKVD	770
Z06175a-Z06175a-GS-ABD094	AEAKYAKEVLEAWDEIDRLPNTLIEQWLAFINKLDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPKVDGSLAEAKEANAELSDYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALP KKLNDSQAPKVDGSGGGSGGGSLAEAKEANAELSDYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALP	771
Z06175a-GS	AEAKYAKEVLEAWDEIDRLPNTLIEQWLAFINKLDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPKVDGS	772
Z06175a-GS-ABD094	AEAKYAKEVLEAWDEIDRLPNTLIEQWLAFINKLDDPSQSSELLSEAKKLNDSQAPKVDGSLAEAKEANAELSDYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVE ALKDAILAALP	773

Fig. 2

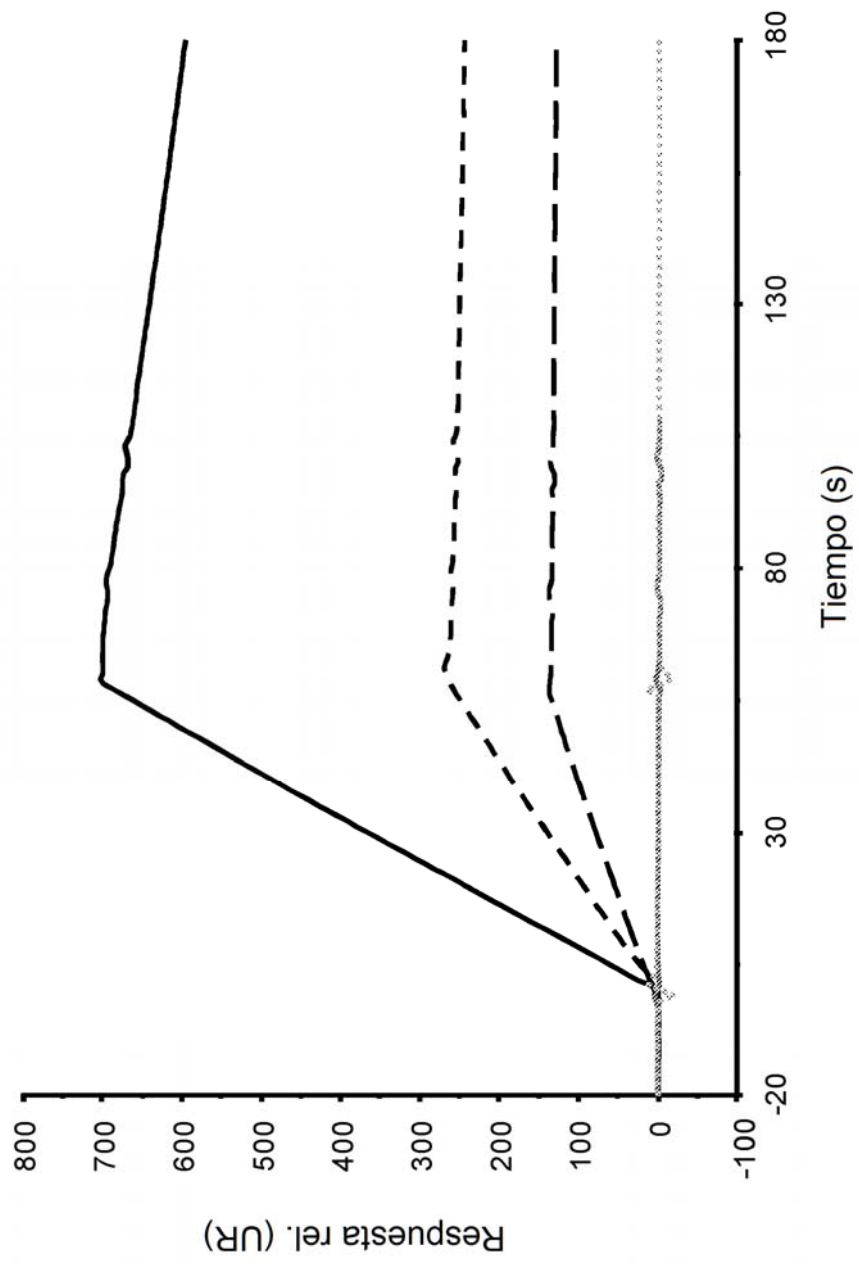


Fig. 3

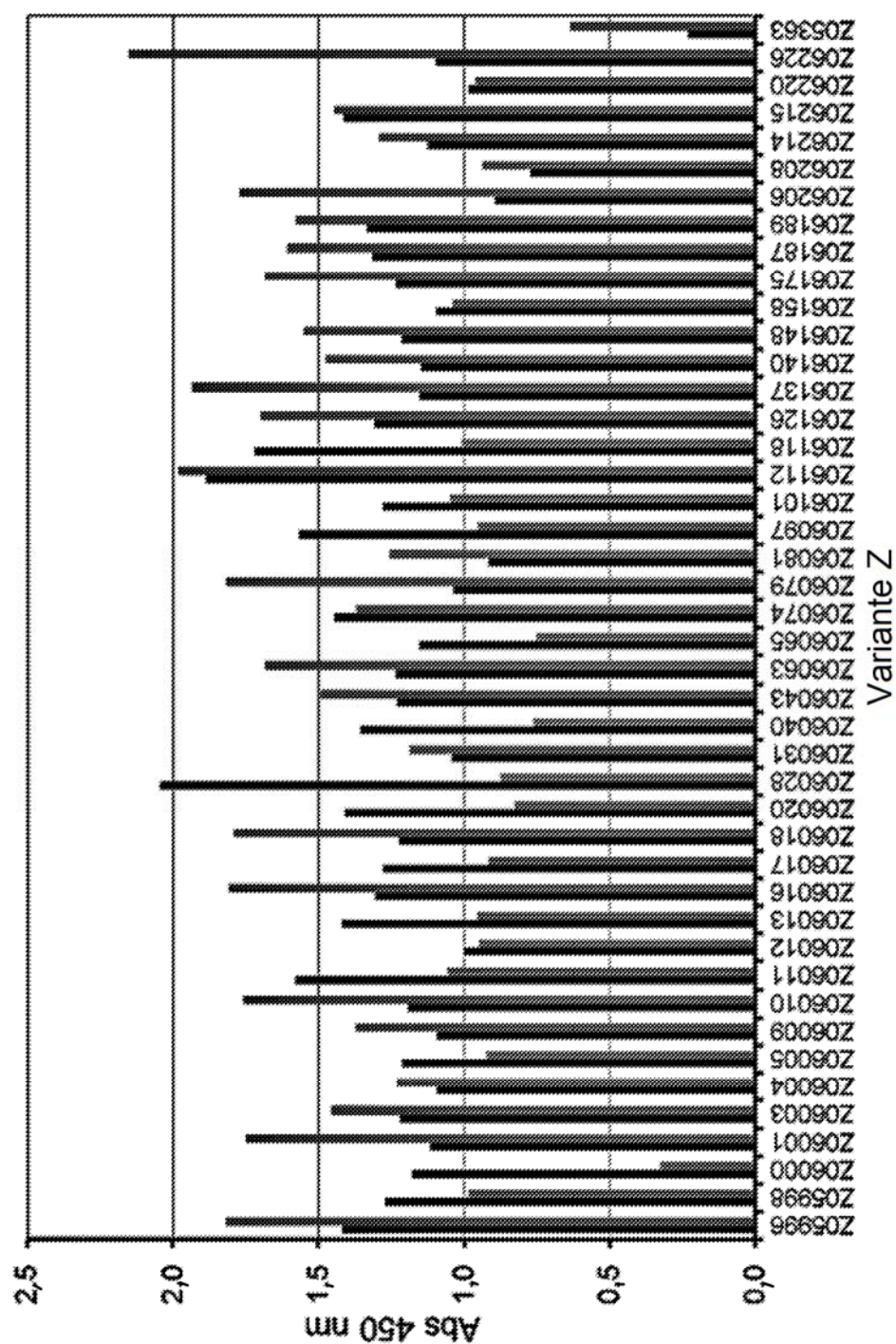
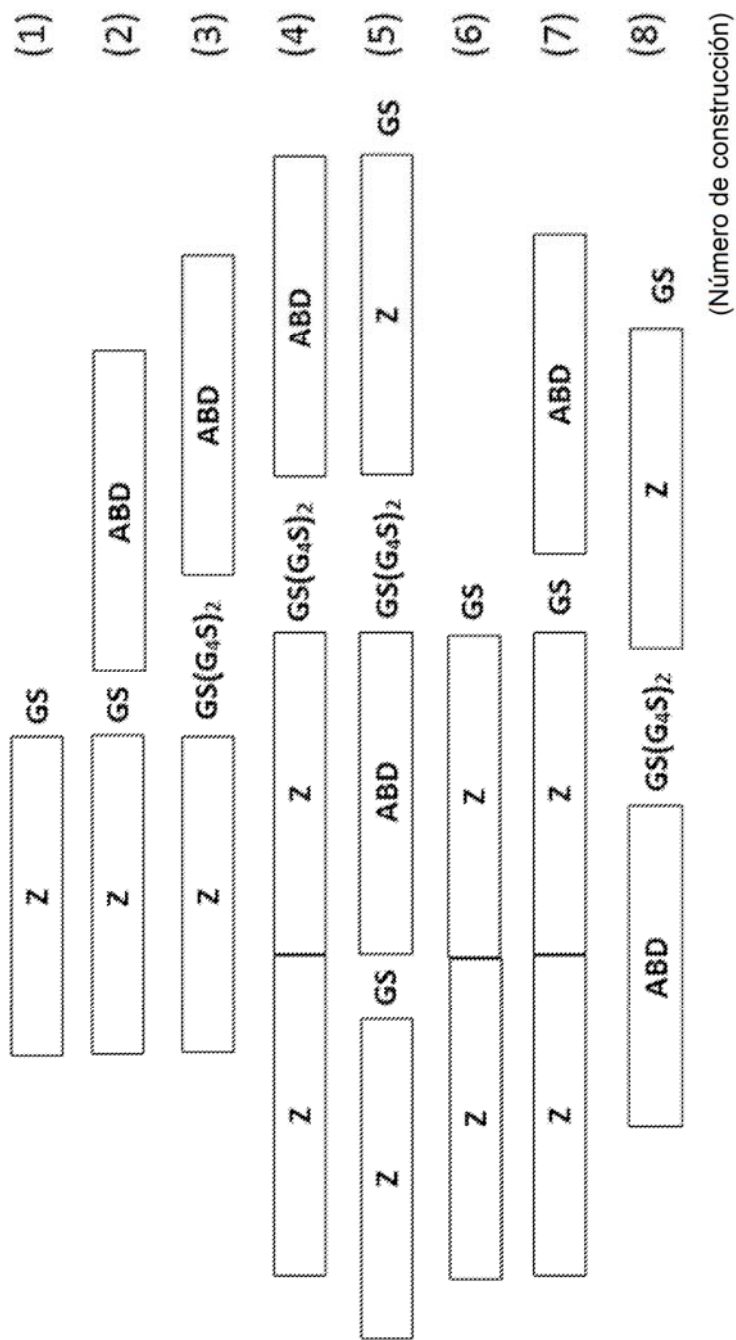


Fig. 4



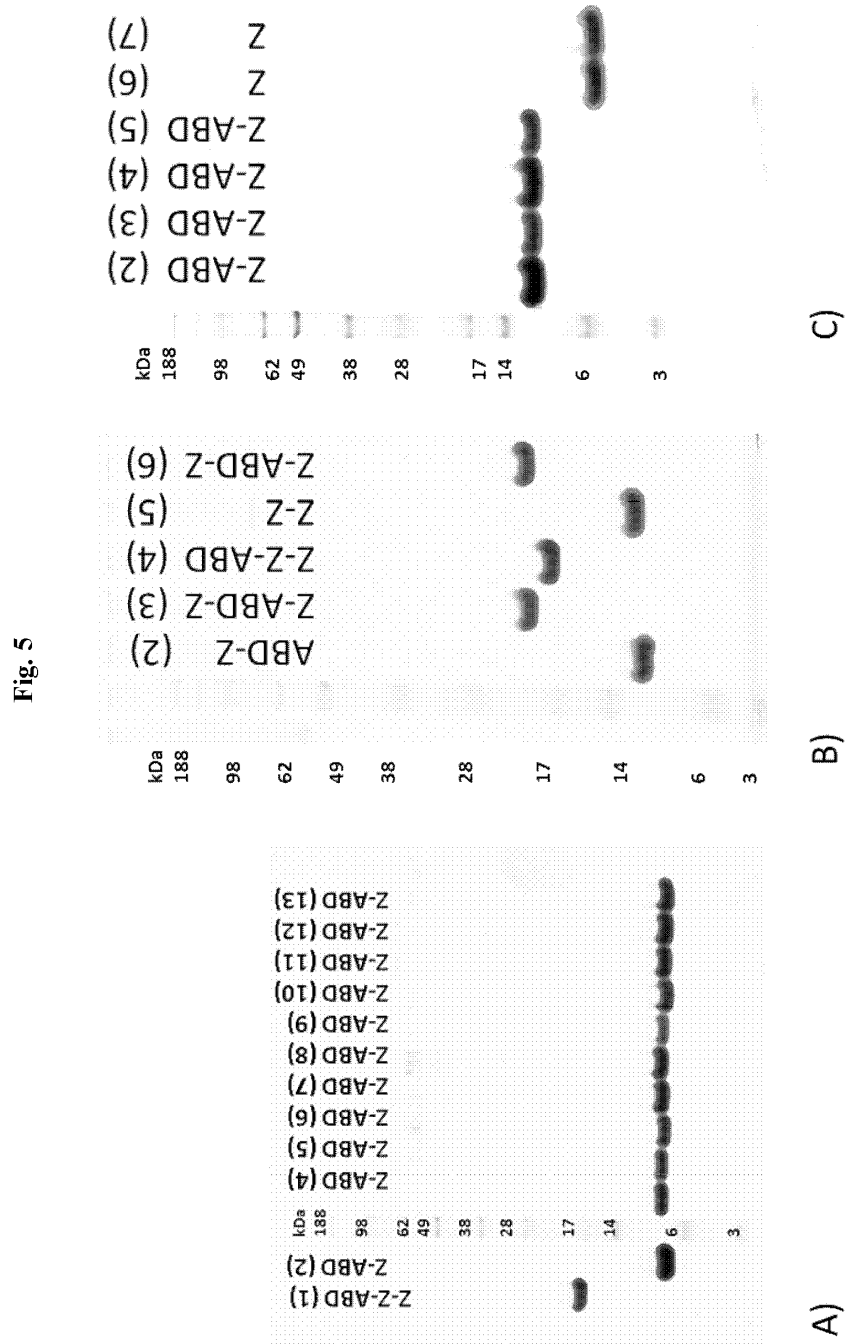


Fig. 6A

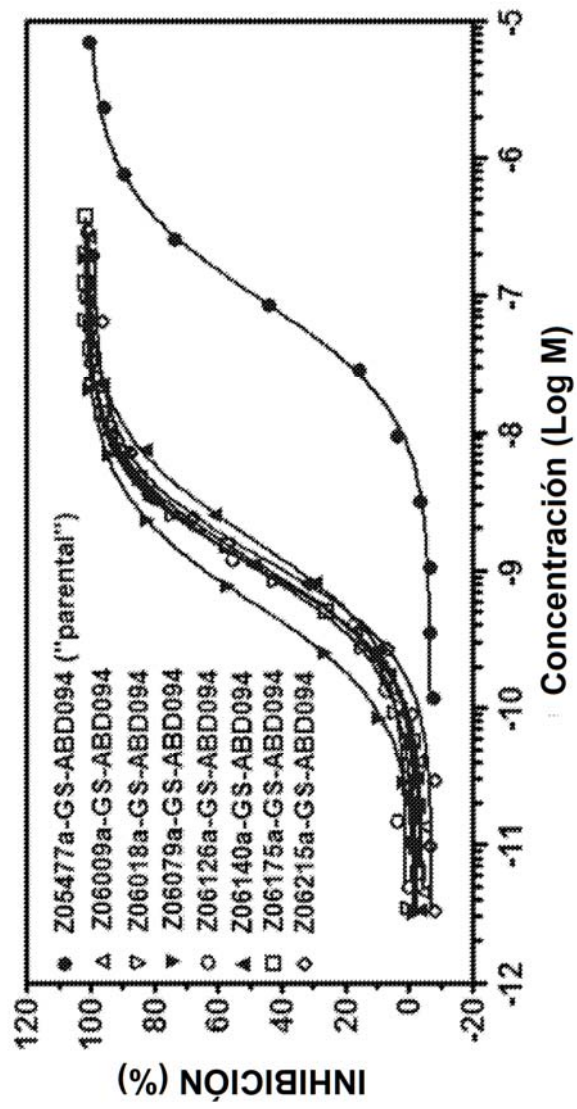


Fig. 6B

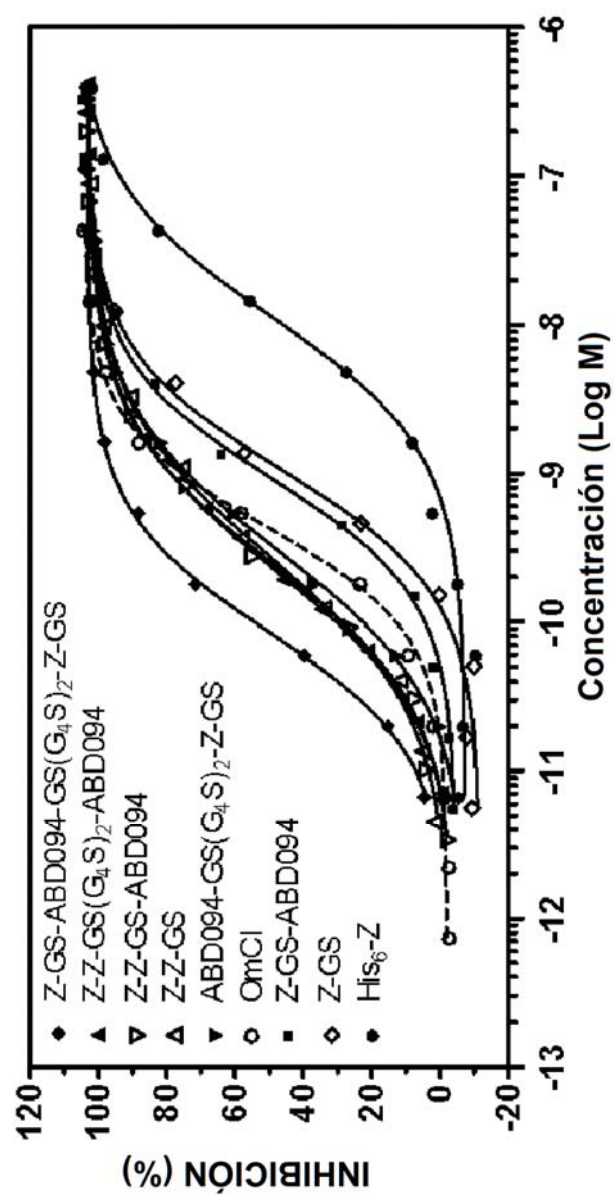


Fig. 7A

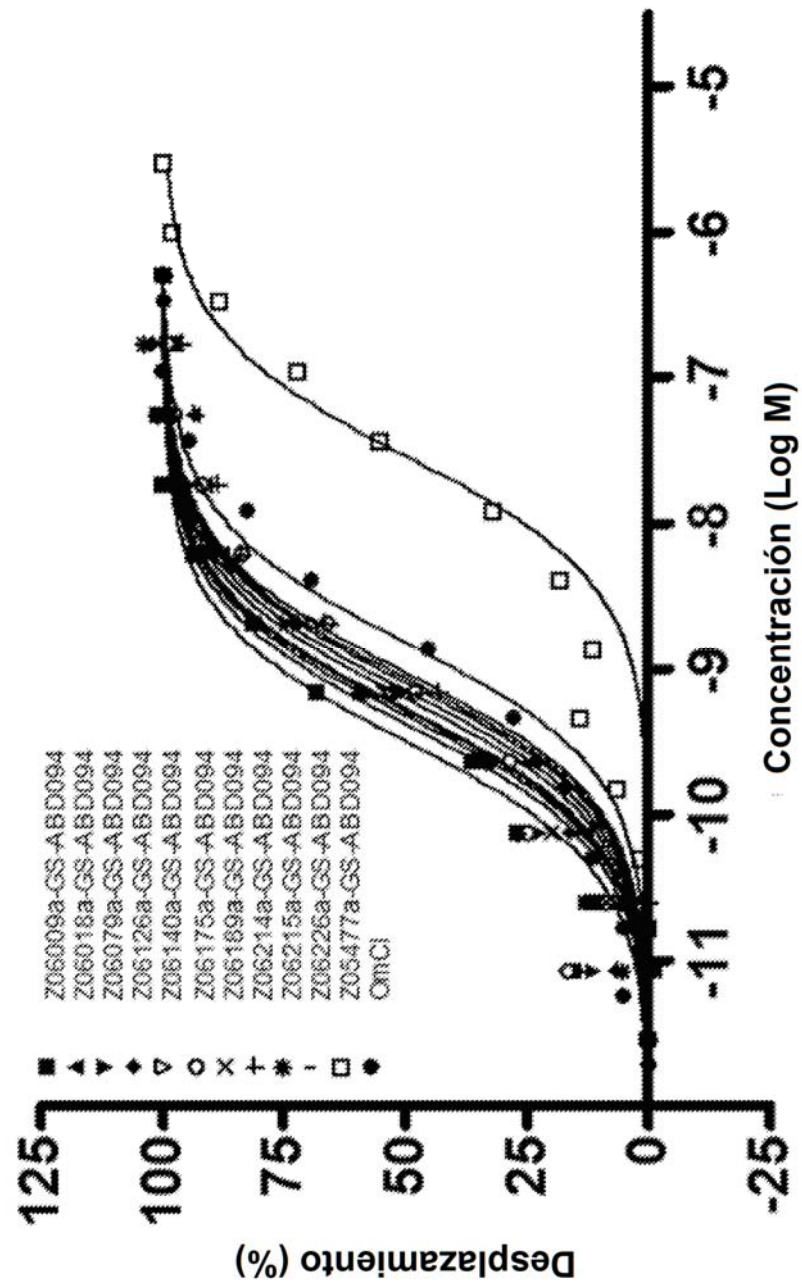


Fig. 7B

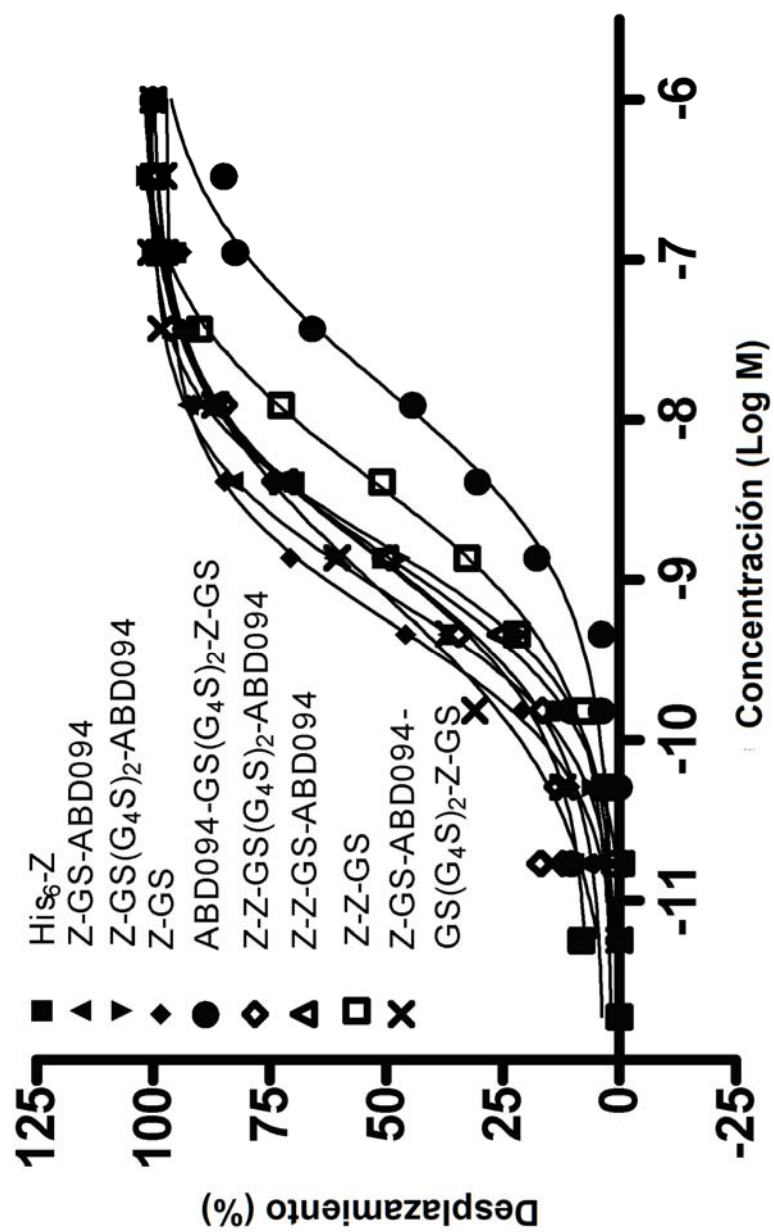


Fig. 8A

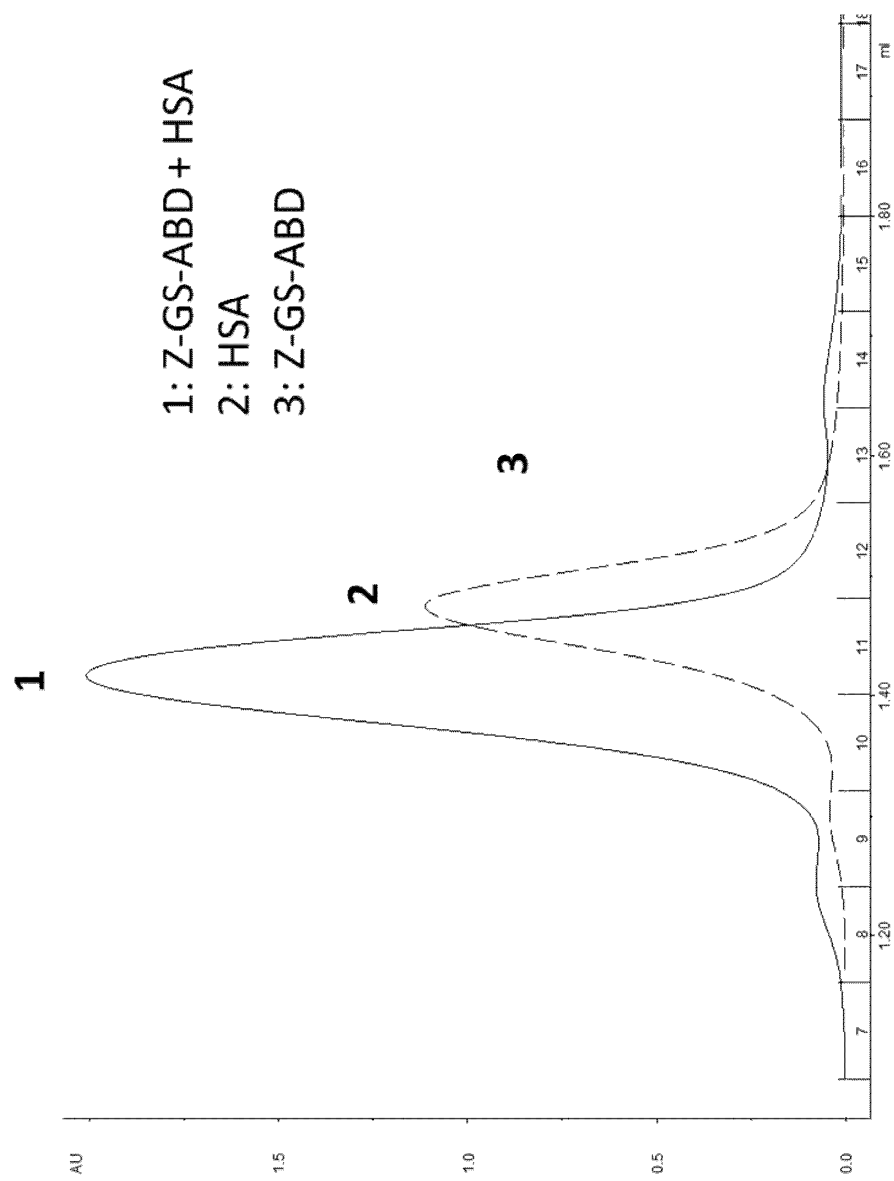


Fig. 8B

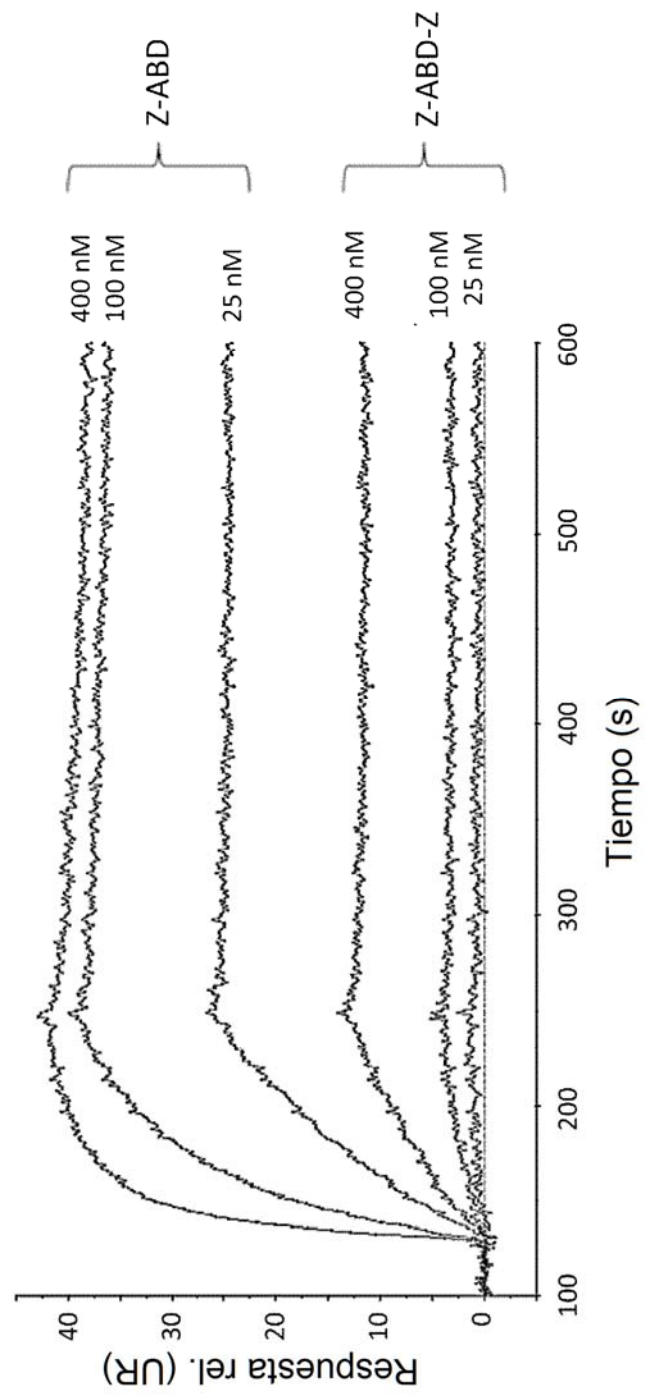


Fig. 9

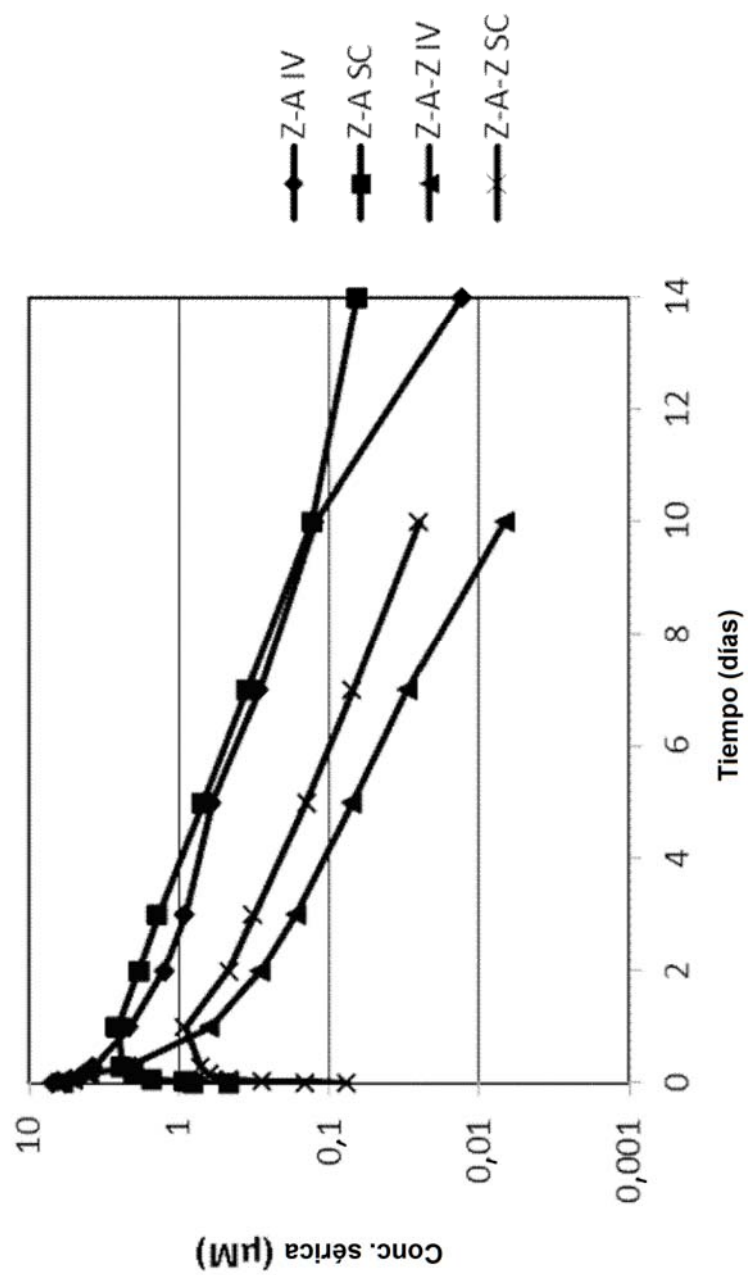


Fig. 10

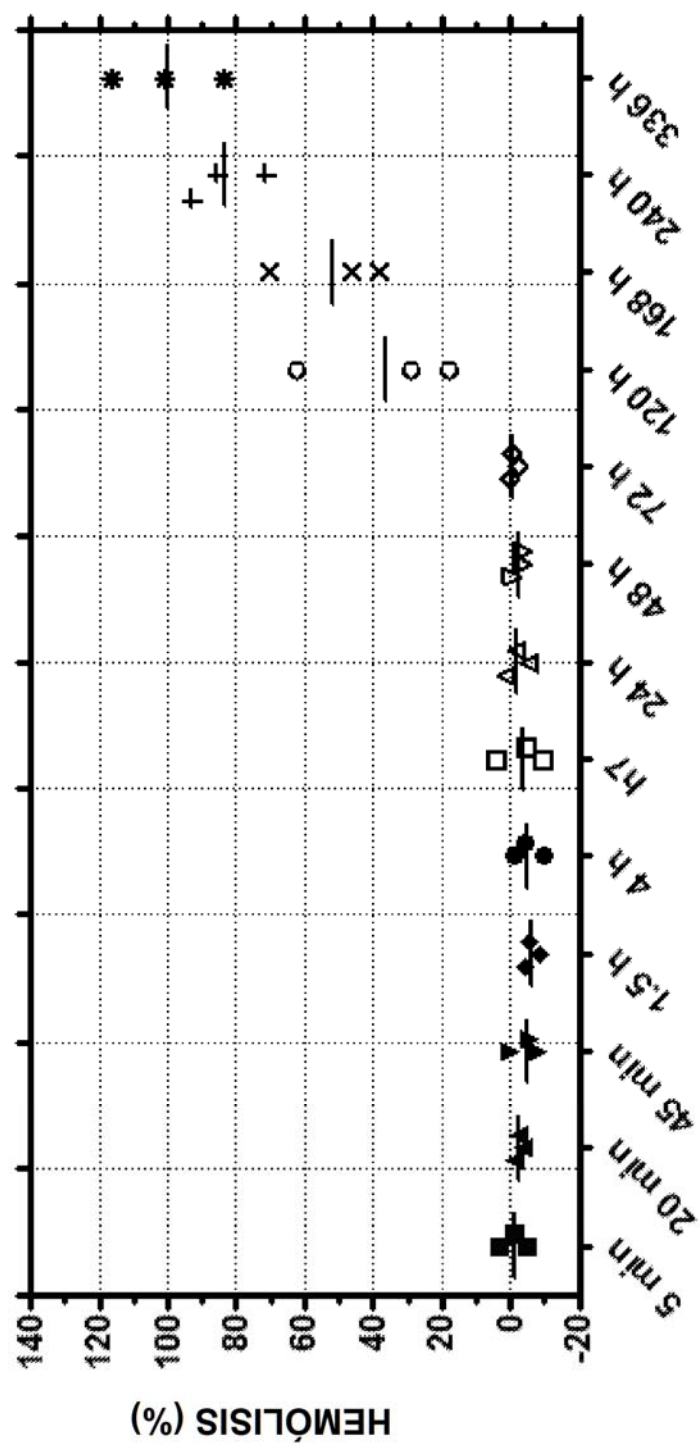


Fig. 11

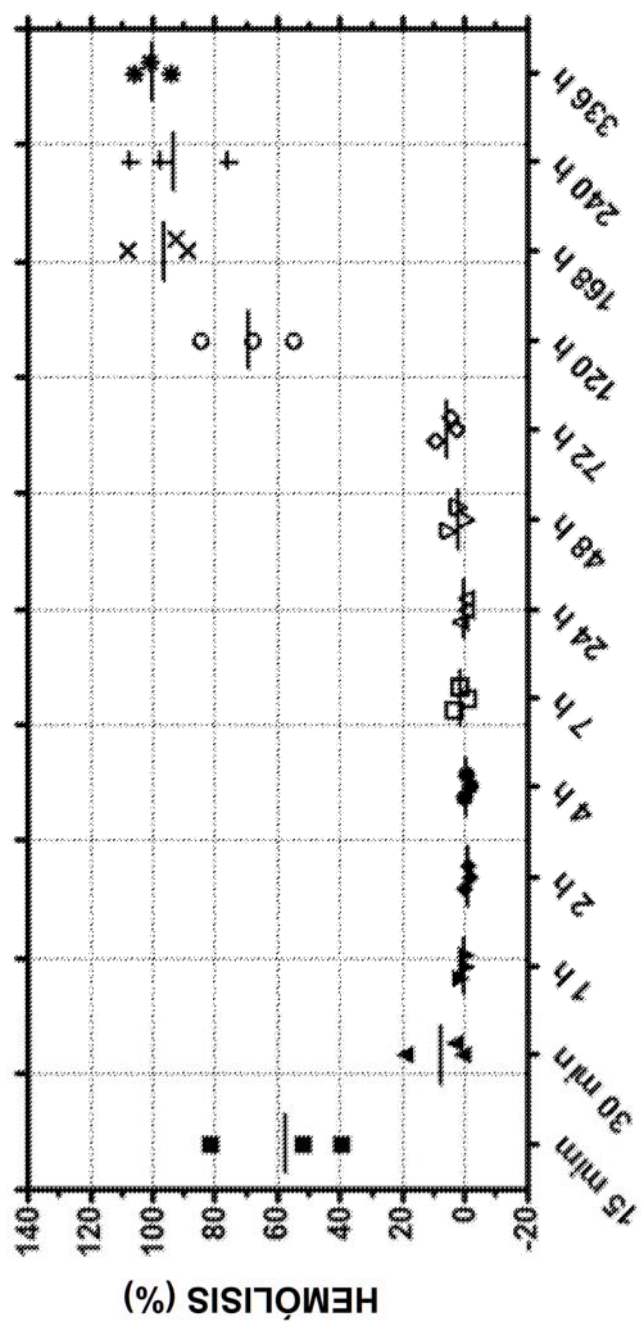


Fig. 12

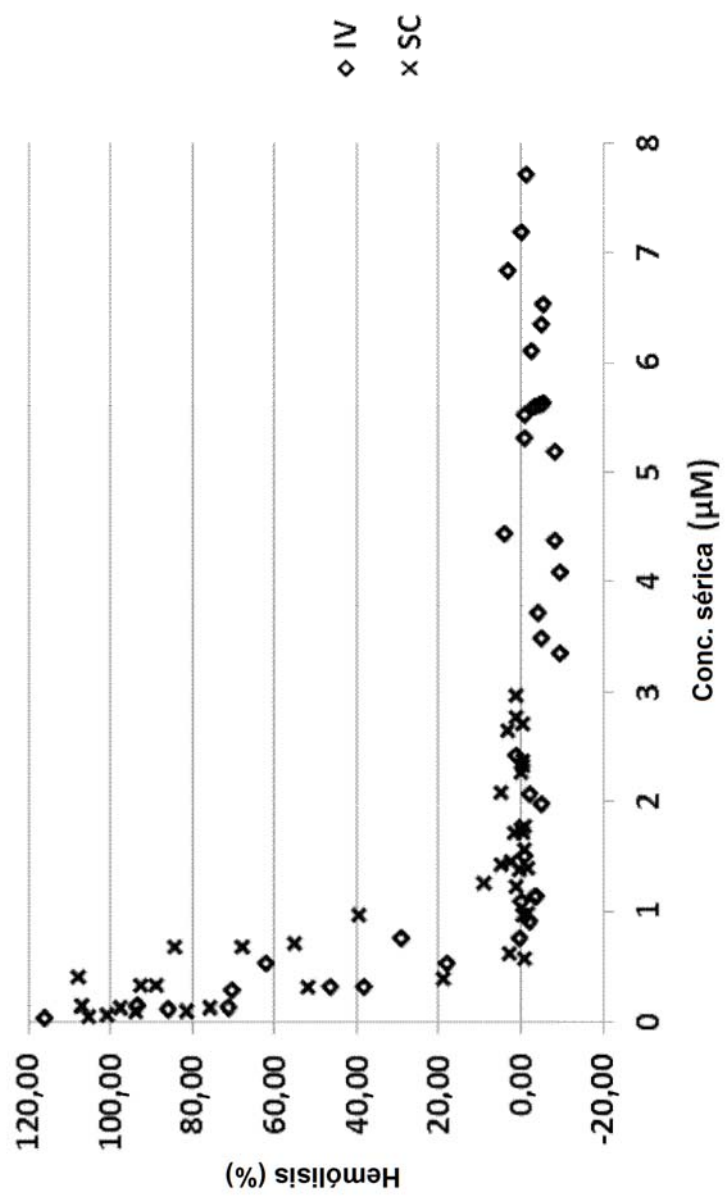


Fig. 13

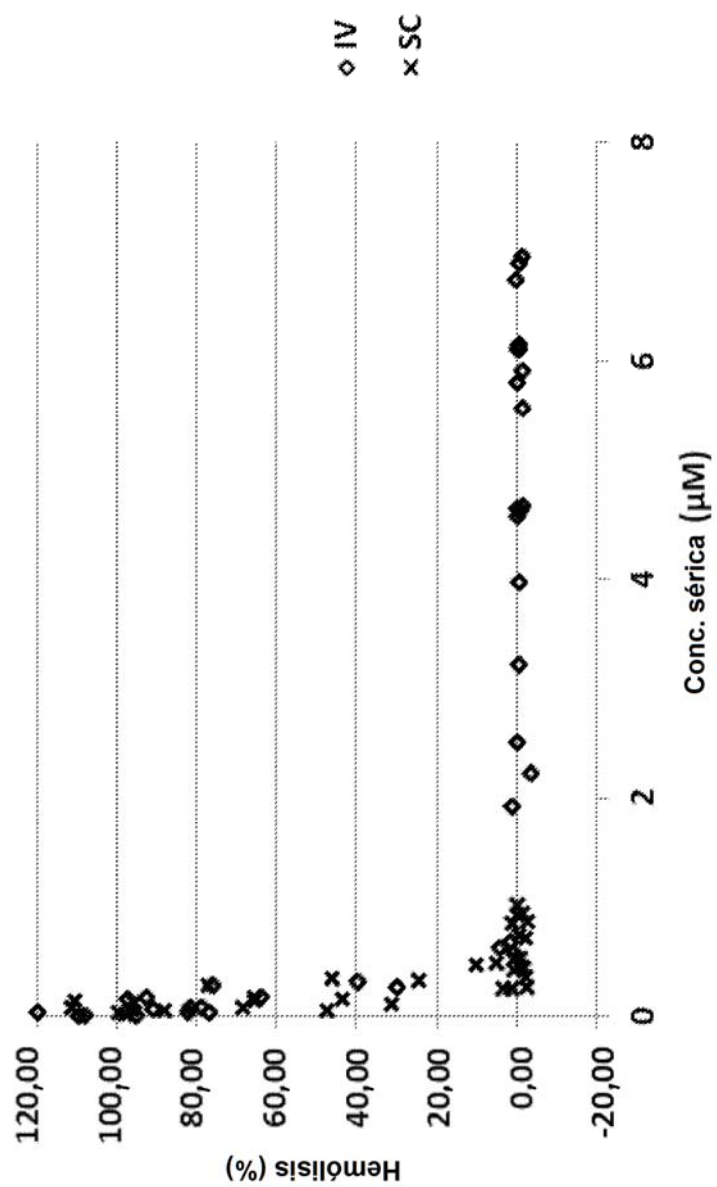


Fig. 14

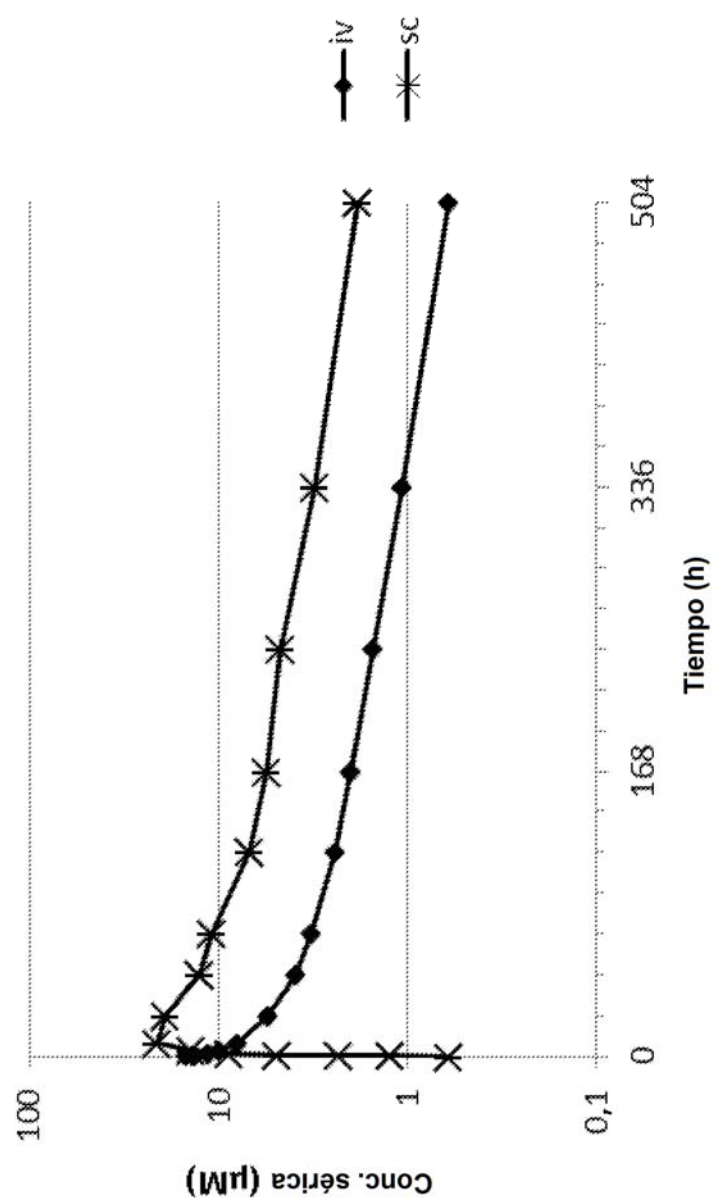


Fig. 15

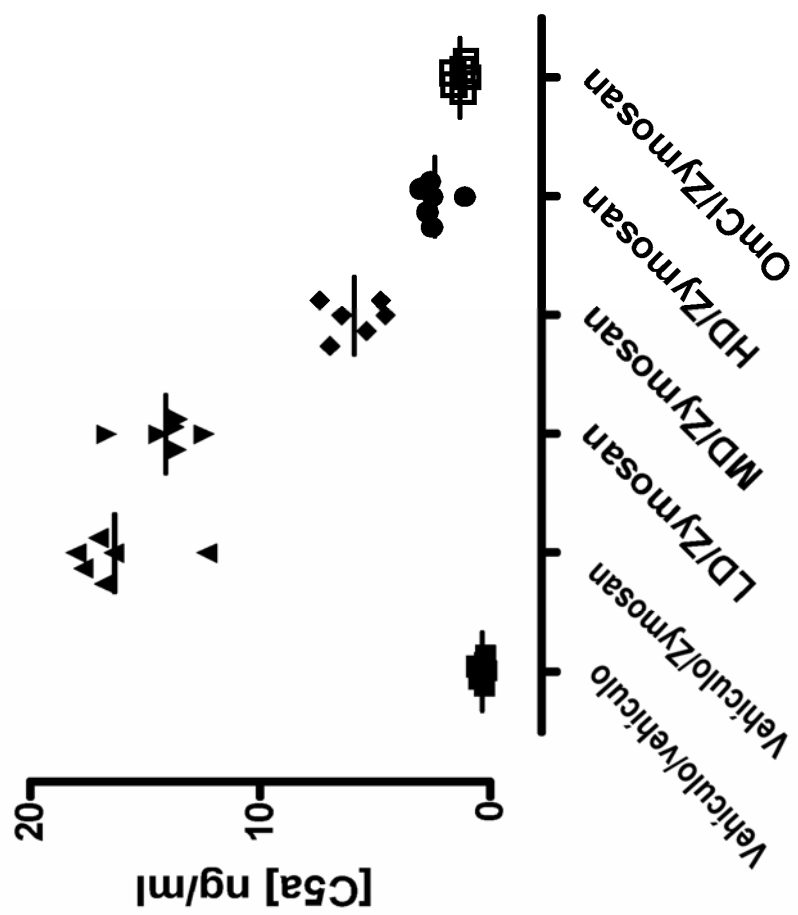


Fig. 16A

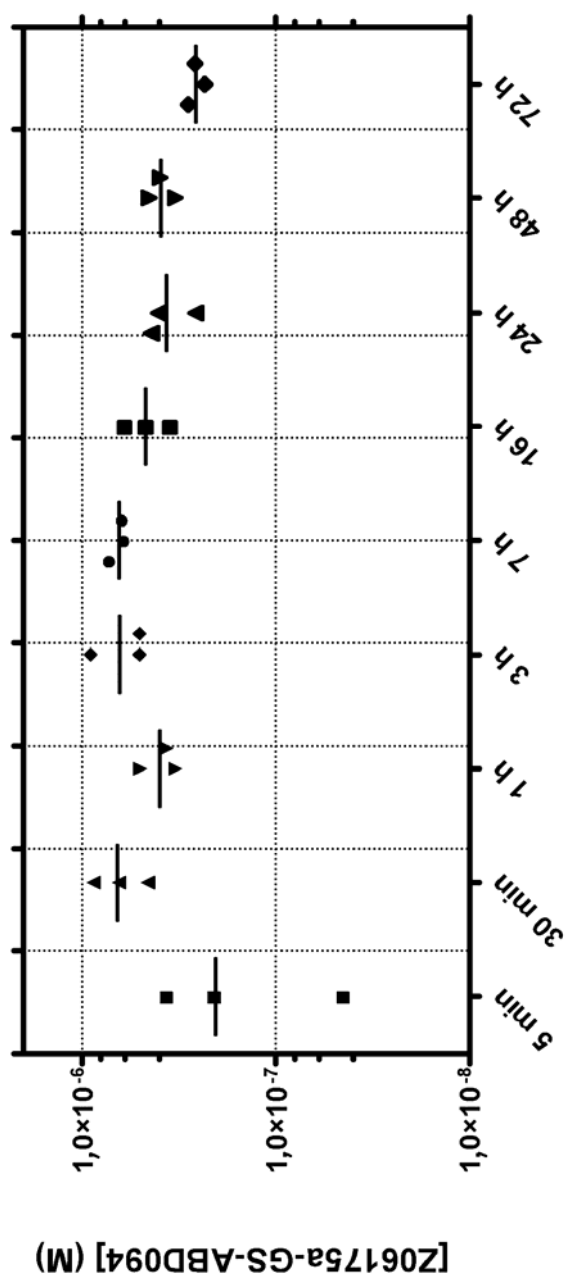


Fig. 16B

