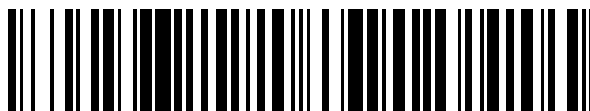


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 718 331**

51 Int. Cl.:

C07K 14/365

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.12.2012** **PCT/EP2012/074366**

87 Fecha y número de publicación internacional: **13.06.2013** **WO13083566**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.12.2012** **E 12794734 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.01.2019** **EP 2788373**

54 Título: **Nuevo elemento integrador y conjugador de actinomiceto de Actinoplanes sp. SE50/110 como plásmido para la transformación genética de actinobacterias relacionadas**

30 Prioridad:

08.12.2011 EP 11192618

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

01.07.2019

73 Titular/es:

**BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH
(100.0%)**

**Alfred-Nobel-Str. 10
40789 Monheim am Rhein, DE**

72 Inventor/es:

**KLEIN, ANDREAS;
SELBER, KLAUS;
WEHLMANN, HERMANN;
ROSEN, WINFRIED;
PÜHLER, ALFRED;
SCHWIENTEK, PATRICK;
KALINOWSKI, JÖRN y
WEHMEIER, UDO**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 718 331 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

Nuevo elemento integrador y conjugador de actinomiceto de *Actinoplanes* sp. SE50/110 como plásmido para la transformación genética de actinobacterias relacionadas

El organismo procariótico *Actinoplanes* sp. SE50/110 produce el inhibidor de la alfa-glucosidasa acarbosa, que se utiliza en todo el mundo en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. Basándose en el hecho de que la prevalencia de diabetes tipo 2 está aumentando rápidamente en todo el mundo, se espera en el futuro una demanda creciente de acarbosa. Con el fin de cumplir con estas expectativas, deben llevarse a cabo manipulaciones genéticas de la cepa y sus derivados con el objetivo de aumentar los rendimientos de acarbosa. Sin embargo, no existen actualmente herramientas para la manipulación genética de esta cepa, lo que dificulta el proceso de mejora de la cepa.

La presente invención se refiere a una secuencia de ADN innata dentro de la secuencia completa del genoma de *Actinoplanes* sp. SE50/110 que se asemeja a la estructura de un elemento integrador y conjugador de actinomiceto (AICE). Se utilizaron AICE relacionados para establecer herramientas de manipulación genética para otras bacterias en el pasado. En el presente documento, los presentes inventores describen las características únicas del AICE específico descubiertas en *Actinoplanes* sp. SE50/110, que son claramente diferentes de cualquier otro AICE conocido en su totalidad, pero comparte partes menores con similitud de secuencia variable con otros AICE caracterizados de otras especies.

Actinoplanes sp. SE50/110 es una bacteria Gram positiva, aeróbica, con un genoma de alto contenido en G+C de aproximadamente 9,25 MB de tamaño (Schwientek y col., 2012). El organismo médicamente importante es el productor natural de una variedad de sustancias químicamente relacionadas, que se descubrió que inhiben alfa-glucosidasas humanas (Caspary y Graf, 1979), lo que las hace especialmente adecuadas para aplicaciones farmacéuticas (Frommer y col., 1975, 1977 a, 1977 b, 1979). En particular, el pseudotetrasacárido acarbosa, que se sintetiza por medio de enzimas codificadas por el bien caracterizado grupo de genes de acarbosa (Wehmeier y Piepersberg, 2004) se utiliza en todo el mundo en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (no insulino dependiente).

La diabetes mellitus tipo 2 es una enfermedad crónica con más de 250 millones de personas afectadas en todo el mundo. Manejada inadecuadamente o no tratada, puede dar lugar a casos graves de insuficiencia renal, ceguera, cicatrización lenta de heridas y arteriopatías, incluyendo aterosclerosis arterial coronaria (IDF, 2009). Como la incidencia de la diabetes tipo 2 está aumentando rápidamente en todo el mundo, debe anticiparse una demanda creciente de medicamentos para la diabetes como acarbosa. El pseudotetrasacárido acarbosa se produce actualmente mediante fermentación industrial de cepas de rendimiento optimizado, que se basan en la bacteria de tipo silvestre *Actinoplanes* sp. SE50/110 (ATCC 31044; CBS 674.73). El documento WO2012016960 desvela la secuencia completa del genoma de *Actinoplanes* sp. SE50/110. Aunque la optimización de la cepa clásica a través de mutagénesis convencional fue una manera muy exitosa de aumentar la producción de acarbosa en el pasado, esta estrategia parece haber alcanzado sus límites por el momento. Con el fin de aumentar adicionalmente la eficacia de producción, deben aplicarse procedimientos de ingeniería genética dirigidos, lo que requieren un sistema de transformación funcional para *Actinoplanes* sp. SE50/110. Los experimentos anteriores revelaron que *Actinoplanes* sp. SE50/110 y *Actinoplanes friuliensis* (y probablemente la mayoría de los otros *Actinoplanes* sp.) no permiten procedimientos de transformación convencionales como la electroporación o la transformación mediada por PEG, a pesar de que se han hecho serios esfuerzos (Heinzelmann y col., 2003). En este contexto, se ha identificado un elemento integrador y conjugador de actinomiceto (AICE) en el genoma de *Actinoplanes* sp. SE50/110 (GenBank: CP003170) que puede utilizarse para este fin como se ha demostrado previamente para especies relacionadas (Hosted y col., 2005.).

Los AICE son una clase de elementos genéticos móviles que poseen una organización estructural altamente conservada con módulos funcionales para escisión/integración, replicación, transferencia por conjugación y regulación (te Poele, Bolhuis, y col., 2008). Siendo capaces de replicarse de forma autónoma, también se dice que median en la adquisición de módulos adicionales que codifican funciones, tales como características de resistencia y metabólicas, que confieren una ventaja selectiva para el hospedador en ciertas condiciones ambientales (Burrus y Waldor, 2004). Se identificó un nuevo AICE, denominado pACPL, en la secuencia del genoma completo de *Actinoplanes* sp. SE50/110 (Fig. 1). Su tamaño de 13,6 kb y la organización génica estructural concuerdan bien con otros AICE conocidos de especies estrechamente relacionadas como *Micromonospora rosario*, *Salinispora tropica* o *Streptomyces coelicolor* (te Poele, Bolhuis, y col., 2008).

La mayoría de los AICE conocidos subsisten en su genoma hospedador mediante la integración en el extremo 3' de un gen de ARNt por recombinación específica de sitio entre dos secuencias cortas idénticas (segmentos de identidad *att*) dentro de los sitios de unión localizados en el genoma (*attB*) y el AICE (*attP*), respectivamente (te Poele, Bolhuis, y col., 2008). En pACPL, los segmentos de identidad *att* son de 43 nt en tamaño y *attB* se solapa con el extremo 3' de un gen de ARNt de prolina. Además, el segmento de identidad en *attP* está flanqueado por dos repeticiones de 21 nt que contienen dos emparejamientos erróneos: GTCACCCAGTTAGT(T/C)AC(C/T)CAG. Estas muestran altas similitudes con los sitios tipo brazo identificados en el AICE pSAM2 de *Streptomyces ambofaciens*. Con respecto a pSAM2, se demostró que la integrasa se une a estas repeticiones y que son esenciales para la

recombinación eficaz (Raynal y col., 2002).

Además del sitio de integración genómico de ARNt de prolina, se demostró que pACPL subsiste en al menos doce copias (Fig. 2) como un elemento extracromosómico en una célula promedio de *Actinoplanes* sp. SE50/110 (Schwientek y col., 2012). pACPL hospeda 22 secuencias codificantes de proteínas.

- 5 El elemento integrador y conjugador de actinomiceto de la presente invención se selecciona del grupo que consiste en:

- a) un polinucleótido que tiene la secuencia de SEQ ID 1, y
- b) un polinucleótido que tiene al menos el 90 % de identidad con la secuencia de SEQ ID 1.

- 10 Los preferidos son los AICE que tienen al menos el 95 % de identidad con la secuencia de SEQ ID 1. Más preferidos son los AICE que tienen al menos el 98 % de identidad con la secuencia de SEQ ID 1.

Descripción detallada de las 22 secuencias codificantes de proteína de pACPL

- 15 El gen *int* (marca de locus genómico: ACPL_6310) codifica la integrasa del AICE con una longitud de 388 aminoácidos. Su secuencia muestra el 74 % de similitud con una integrasa (GenBank: EFL40120.1) de *Streptomyces griseoflavus* Tu4000 dentro de los primeros 383 aminoácidos. El dominio de integrasa de la proteína se localiza desde el aminoácido 182 al 365 y presenta una elevada similitud (e-valor 2,90e-21) con el motivo de firma Int/Topo IB (dominio conservado: cd01182). La integrasa es responsable de la integración en un gen de ARNt por recombinación específica de sitio que se produce entre los dos sitios de unión similares *attB* en el cromosoma y *attP* en el AICE (te Poele, Bolhuis, y col., 2008).

- 20 El gen *xis* (marca de locus genómico: ACPL_6309) codifica la escisionasa del AICE con una longitud de 68 aminoácidos. Presenta la mayor similitud con la proteína hipotética Sros_7036 (GenBank: ACZ89735.1) de *Streptosporangium roseum* DSM 43021. La proteína contiene un motivo hélice-giro-hélice (pfam12728) moderadamente conservado (e-valor: 1,31e-07) entre los aminoácidos 9-55. Xis es necesario en combinación con Int para mediar la escisión del AICE del cromosoma en preparación para la amplificación y la transferencia a otros hospedadores (te Poele, Bolhuis, y col., 2008).

- 25 El gen *repSA* (marca de locus genómico: ACPL_6308) codifica la proteína de iniciación de replicación del AICE con una longitud de 598 aminoácidos. Tiene la mayor similitud con una proteína de iniciación de replicación de un plásmido putativo (GenBank: ADL48867.1) de *Micromonospora aurantiaca* ATCC 27029. La proteína se asemeja a la bien caracterizada proteína RepSA de *Streptomyces ambofaciens* que se ha descubierto que aplica un mecanismo de replicación en círculo rodante (Hagège y col., 1993).

- 30 El gen *aice1* (marca de locus genómico: ACPL_6307) codifica una proteína con función desconocida con una longitud de 97 aminoácidos. Presenta el 69 % de similitud en los primeros 80 aminoácidos con respecto a la proteína hipotética Micau_5360 (GenBank: ADL48866.1) de *Micromonospora aurantiaca* ATCC 27029.

- 35 El gen *spdA* (marca de locus genómico: ACPL_6306) codifica una proteína de difusión putativa del AICE con una longitud de 107 aminoácidos. SpdA presenta el 54 % de similitud con una proteína de difusión (GenBank: ABD10289.1) de *Frankia* sp. Ccl3. Las proteínas de difusión están implicadas en la formación de pústulas, lo que refleja un retraso temporal del crecimiento de las células del receptor que se encuentran en proceso de adquisición de un AICE a partir de una célula donadora. De este modo, las proteínas de difusión ayudan en la difusión intramcelial (Kataoka y col., 1994; Grohmann y col., 2003; te Poele, Bolhuis, y col., 2008).

- 40 El gen *spdB* (marca de locus genómico: ACPL_6305) codifica una proteína de difusión putativa del AICE con una longitud de 169 aminoácidos. SpdB presenta el 84 % de similitud entre los aminoácidos 40 - 131 con respecto a una proteína de difusión (GenBank: AAX38998.1) de *Micromonospora rosaria*. Las proteínas de difusión están implicadas en la formación de pústulas, lo que refleja un retraso temporal del crecimiento de las células del receptor que se encuentran en proceso de adquisición de un AICE a partir de una célula donadora. De este modo, las proteínas de propagación ayudan en la difusión intramcelial (Kataoka y col., 1994; Grohmann y col., 2003; te Poele, Bolhuis y col., 2008). Se ha descubierto un péptido señal para SpdB, su sitio de escisión se predice en la posición 18. Además, se descubrieron tres hélices transmembrana en las posiciones i53-70o75-97i109-131o.

- 45 El gen *aice2* (marca de locus genómico: ACPL_6304) codifica una proteína con función desconocida con una longitud de 96 aminoácidos. Presenta el 57 % de similitud entre los aminoácidos 12 - 89 con respecto a la proteína hipotética Micau_5358 (GenBank: ADL48864.1) de *Micromonospora aurantiaca* ATCC 27029.

- 50 El gen *aice3* (marca de locus genómico: ACPL_6303) codifica una proteína con función desconocida con una longitud de 61 aminoácidos. No presenta similitud significativa con ninguna de las proteínas en bases de datos públicas.

El gen *aice4* (marca de locus genómico: ACPL_6302) codifica una proteína con función desconocida con una longitud de 138 aminoácidos. Presenta el 69 % de similitud en los últimos 113 aminoácidos con respecto a la

proteína hipotética Micau_5357 (GenBank: ADL48863.1) de *Micromonospora aurantiaca* ATCC 27029.

- 5 El gen *aice5* (marca de locus genómico: ACPL_6301) codifica una proteína con función desconocida con una longitud de 108 aminoácidos. Presenta el 79 % de similitud con respecto a la secuencia de aminoácidos completa de la proteína hipotética Micau_5356 (GenBank: ADL48862.1) de *Micromonospora aurantiaca* ATCC 27029. Esta proteína tiene una coincidencia con pfam baja (e-valor 0,0022) para factores sigma con función extracitoplásmica (ECF). Estos factores sigma pueden unirse a la ARN polimerasa con el fin de estimular la transcripción de genes específicos. Se cree que se activan al recibir un estímulo del medio ambiente y son a menudo cotranscritos con uno o más reguladores negativos (Helmann, 2002).
- 10 El gen *aice6* (marca de locus genómico: ACPL_6300) codifica una proteína con función desconocida con una longitud de 149 aminoácidos. Presenta el 50 % de similitud con la secuencia de aminoácidos completa de la proteína hipotética VAB18032_01645 (GenBank: AEB47413.1) de *Verrucospora maris* AB-18-032.
- El gen *aice7* (marca de locus genómico: ACPL_6299) codifica una proteína con función desconocida con una longitud de 66 aminoácidos. No presenta similitud con ninguna de las proteínas en bases de datos públicas. Aice7 contiene una única hélice transmembrana que abarca desde el aminoácido 9 al 31.
- 15 El gen *tra* (marca de locus genómico: ACPL_6298) codifica la proteína principal de transferencia del AICE con una longitud de 293 aminoácidos. Presenta el 74 % de similitud a lo largo de la mayor parte con respecto a una proteína de división celular (GenBank: ADL48859.1) de *Micromonospora aurantiaca* ATCC 27029. Tra contiene un dominio con similitud significativa (e-valor 3,1e-14) con respecto al dominio FtsK/SpoIIIE entre los aminoácidos 29 - 187, que se encuentra en todos los AICE y genes de transferencia de *Streptomyces* (te Poele, Bolhuis, y col., 2008). Varios experimentos han proporcionado evidencias de que los homólogos de Tra son responsables de la translocación de ADN de doble cadena a las cepas receptoras. La translocación se produce en las puntas de las hifas del micelio de apareamiento (Possoz y col., 2001; Reuther y col., 2006).
- 20 El gen *aice8* (marca de locus genómico: ACPL_6297) codifica una proteína con función desconocida con una longitud de 124 aminoácidos. Presenta el 44 % de similitud entre los aminoácidos 44 - 116 con respecto a la secuencia de la proteína FadE6 (GenBank: EGT86701.1) de *Mycobacterium colombiense* CECT 3035. Si bien la proteína completa FadE6 tiene 733 aminoácidos que se asemejan a una acil-CoA deshidrogenasa, es poco probable que Aice8 tenga una función similar ya que no contiene los dominios catalíticos de FadE6 y es de solo 124 aminoácidos de longitud.
- 25 El gen *aice9* (marca de locus genómico: ACPL_6296) codifica una proteína con función desconocida con una longitud de 320 aminoácidos. Presenta el 68 % de similitud a lo largo de la mayor parte de la secuencia con respecto a la proteína hipotética Micau_5352 (GenBank: ADL48858.1) de *Micromonospora aurantiaca* ATCC 27029. Esta proteína contiene cuatro hélices transmembrana en las posiciones i32-51o57-79i88-110o115-134i.
- 30 El gen *aice10* (marca de locus genómico: ACPL_6295) codifica una proteína con función desconocida con una longitud de 69 aminoácidos. No presenta similitud significativa con ninguna de las proteínas en bases de datos públicas.
- 35 El gen *pra* (marca de locus genómico: ACPL_6294) es probable que codifique el activador de los genes *repSA*, *xis* e *int*. Presenta una longitud de 105 aminoácidos y presenta el 90 % de similitud a lo largo de la secuencia completa con respecto a la proteína hipotética Micau_5352 (GenBank: ADL48857.1) de *Micromonospora aurantiaca* ATCC 27029. Se cree que Pra, que regula la transferencia y la replicación del AICE, es reprimido por el regulador transcripcional Korsa en el AICE pSAM2 de *Streptomyces ambifaciens* (Sezonov y col., 2000). Al reprimir Pra, el AICE permanece en su forma integrada en el cromosoma.
- El gen *reg* (marca de locus genómico: ACPL_6293) codifica una proteína reguladora del AICE con una longitud de 444 aminoácidos. Presenta el 50 % de similitud a lo largo de la secuencia completa con respecto a un regulador putativo (GenBank: CCB75999.1) de *Streptomyces cattleya* NRRL 8057. Reg contiene un dominio de hélice-giro-hélice, que abarca los aminoácidos 4 - 72. Aunque la similitud de secuencia entre Reg y Korsa de pSAM2 es muy baja, la localización de *reg* entre los genes *pra* y *nud* puede ser una indicación de que Reg se asemeje a un homólogo de KorSA, el cual se encuentra frecuentemente en esta organización genética (te Poele, Bolhuis, y col., 2008).
- 45 El gen *nud* (marca de locus genómico: ACPL_6292) codifica una proteína que contiene un dominio de hidrolasa NUDIX entre los aminoácidos 29 - 144. Presenta un tamaño de 172 aminoácidos y presenta el 72 % de similitud a lo largo de la secuencia para una proteína hipotética (GenBank: EFL09132.1) de *Streptomyces* sp. AA4 y diversas hidrolasas NUDIX de especies estrechamente relacionadas. Nud presenta el 42 % de similitud entre los aminoácidos 21 - 108 con respecto a la proteína Pif de pSAM2. Pif también contiene un dominio de hidrolasa NUDIX, y se demostró que está involucrado en la señalización intercelular, que se cree que inhibe la replicación y la transferencia del AICE con el fin de evitar la transferencia redundante entre células que albergan pSAM2 (Possoz y col., 2003; te Poele, Bolhuis, y col., 2008). Por lo tanto, es probable que Pra, Reg y Nud en pACPL se asemejen a un mecanismo regulador similar al que Pra, Korsa y Pif realizan para pSAM2.
- 50
- 55

El gen *mdp* (marca de locus genómico: ACPL_6291) codifica una fosfohidrolasa dependiente de metal con una longitud de 80 aminoácidos. Presenta el 66 % de similitud a lo largo de su secuencia con respecto a una fosfohidrolasa dependiente de metal (GenBank: ABD10513.1) de *Frankia* sp. Ccl3. Los genes que codifican *mdp* se encuentran con frecuencia en un grupo con homólogos de *pra*, *reg* y *nud* en otros AICE (te Poele, Bolhuis, y col., 2008). Las fosfohidrolasas dependientes de metal pueden estar implicadas en la transducción de señales o el metabolismo de ácidos nucleicos (te Poele, Samborsky, y col., 2008).

El gen *aice11* (marca de locus genómico: ACPL_6290) codifica una proteína con función desconocida con una longitud de 256 aminoácidos. No presenta similitud significativa con ninguna de las proteínas en bases de datos públicas.

El gen *aice12* (marca de locus genómico: ACPL_6289) codifica una proteína con función desconocida con una longitud de 93 aminoácidos. No presenta similitud significativa con ninguna de las proteínas en bases de datos públicas.

Referencias

Burrus, V., Waldor, M.K., 2004. Shaping bacterial genomes with integrative and conjugative elements. Res. Microbiol 155, 376-386.

Caspary, W.F., Graf, S., 1979. Inhibition of human intestinal alpha-glucosidehydrolases by a new complex oligosaccharide. Res Exp Med (Berl) 175, 1-6.

Frommer, W., Junge, B., Keup, U., Mueller, L., Schmidt, D., 1977. Amino sugar derivatives. German patent DE 2347782 (US patent 4,062,950).

Frommer, W., Junge, B., Müller, L., Schmidt, D., Truscheit, E., 1979. Neue Enzyminhibitoren aus Mikroorganismen. Planta Med 35, 195-217.

Frommer, W., Puls, W., Schäfer, D., Schmidt, D., 1975. Glycoside-hydrolase enzyme inhibitors. German patent DE 2064092 (US patent 3,876,766).

Frommer, W., Puls, W., Schmidt, D., 1977. Process for the production of a saccharase inhibitor. German patent DE 2209834 (US patent 4,019,960).

Grohmann, E., Muth, G., Espinosa, M., 2003. Conjugative Plasmid Transfer in Gram-Positive Bacteria. Microbiol. Mol. Biol. Rev. 67, 277-301.

Hagège, J., Pernodet, J.L., Friedmann, A., Guérineau, M., 1993. Mode and origin of replication of pSAM2, a conjugative integrating element of *Streptomyces ambofaciens*. Mol. Microbiol. 10, 799-812.

Heinzelmann, E., Berger, S., Puk, O., Reichenstein, B., Wohlleben, W., Schwartz, D., 2003. A Glutamate Mutase Is Involved in the Biosynthesis of the Lipopeptide Antibiotic Friulimicin in *Actinoplanes friuliensis*. Antimicrob Agents Chemother 47, 447-457.

Helmann, J.D., 2002. The extracytoplasmic function (ECF) sigma factors. Adv. Microb. Physiol. 46, 47-110.

Hosted, T.J., Jr, Wang, T., Horan, A.C., 2005. Characterization of the *Micromonospora rosaria* pMR2 plasmid and development of a high G+C codon optimized integrase for site-specific integration. Plasmid 54, 249-258.

IDF, 2009. IDF Diabetes Atlas, 4th edn. International Diabetes Federation, Brussels, Belgium: International Diabetes Federation.

Kataoka, M., Kiyose, Y.M., Michisuiji, Y., Horiguchi, T., Seki, T., Yoshida, T., 1994. Complete Nucleotide Sequence of the *Streptomyces nigrifaciens* Plasmid, pSN22: Genetic Organization and Correlation with Genetic Properties. Plasmid 32, 55-69.

te Poele, E.M., Bolhuis, H., Dijkhuizen, L., 2008. Actinomycete integrative and conjugative elements. Antonie Van Leeuwenhoek 94, 127-143.

te Poele, E.M., Samborsky, M., Oliynyk, M., Leadlay, P.F., Bolhuis, H., Dijkhuizen, L., 2008. Actinomycete integrative and conjugative pMEA-like elements of *Amycolatopsis* and *Saccharopolyspora* decoded. Plasmid 59, 202-216.

Possoz, C., Gagnat, J., Sezonov, G., Guérineau, M., Pernodet, J.-L., 2003. Conjugal immunity of *Streptomyces* strains carrying the integrative element pSAM2 is due to the *pif* gene (pSAM2 immunity factor). Mol. Microbiol. 47, 1385-1393.

Possoz, C., Ribard, C., Gagnat, J., Pernodet, J.L., Guérineau, M., 2001. The integrative element pSAM2 from *Streptomyces*: kinetics and mode of conjugal transfer. Mol. Microbiol. 42, 159-166.

Raynal, A., Friedmann, A., Tuphile, K., Guerineau, M., Pernodet, J.-L., 2002. Characterization of the attP site of the integrative element pSAM2 from *Streptomyces ambofaciens*. *Microbiology (Reading, Engl.)* 148, 61-67.

Reuther, J., Gekeler, C., Tiffert, Y., Wohlleben, W., Muth, G., 2006. Unique conjugation mechanism in mycelial streptomycetes: a DNA-binding ATPase translocates unprocessed plasmid DNA at the hyphal tip. *Mol. Microbiol.* 61, 436-446.

Schwientek, P., Szczepanowski, R., Rückert, C., Kalinowski, J., Klein, A., Selber, K., Wehmeier, U.F., Stoye, J., Pühler, A., 2012. The complete genome sequence of the acarbose producer *Actinoplanes* sp. SE50/110. *BMC Genomics* 1-2.

Sezonov, G., Possoz, C., Friedmann, A., Pernodet, J.L., Guérineau, M., 2000. KorSA from the *Streptomyces* integrative element pSAM2 is a central transcriptional repressor: target genes and binding sites. *J. Bacteriol.* 182, 1243-1250.

Wehmeier, U.F., Piepersberg, W., 2004. Biotechnology and molecular biology of the alpha-glucosidase inhibitor acarbose. *Appl. Microbiol. Biotechnol* 63, 613-625.

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> Bayer Pharma AG

<120> Nuevo elemento integrador y conjugador de actinomiceto de *Actinoplanes* sp. SE50/110 como plásmido para la transformación genética de actinobacterias relacionadas

<130> N/A

<160> 45

<170> PatentIn versión 3.5

<210> 1

<211> 13643

<212> ADN

<213> *Actinoplanes* sp. SE50/110

<220>

<221> gen

<222> (112)..(1278)

<223> nombre del gen: int; hebra codificante: inversa

<220>

<221> gen

<222> (1275)..(1481)

<223> nombre del gen: xis; hebra codificante: inversa

<220>

<221> gen

<222> (1510)..(3306)

<223> nombre del gen: repSA; hebra codificante: inversa

<220>

<221> gen

<222> (3308)..(3601)

<223> nombre del gen: aice1; hebra codificante: inversa

<220>

<221> gen

<222> (3598)..(3921)

<223> nombre del gen: spdA; hebra codificante: inversa

<220>

<221> gen

<222> (3918)..(4427)

<223> nombre del gen: spdB; hebra codificante: inversa

<220>

	<221> gen <222> (4424)..(4714) <223> nombre del gen: aice2; hebra codificante: inversa
5	<220> <221> gen <222> (4711)..(4896) <223> nombre del gen: aice3; hebra codificante: inversa
10	<220> <221> gen <222> (4893)..(5309) <223> nombre del gen: aice4; hebra codificante: inversa
15	<220> <221> gen <222> (5306)..(5632) <223> nombre del gen: aice5; hebra codificante: inversa
20	<220> <221> gen <222> (5629)..(6078) <223> nombre del gen: aice6; hebra codificante: inversa
25	<220> <221> gen <222> (6165)..(6365) <223> nombre del gen: aice7; hebra codificante: inversa
30	<220> <221> gen <222> (6362)..(7243) <223> nombre del gen: tra; hebra codificante: inversa
35	<220> <221> gen <222> (7310)..(7684) <223> nombre del gen: aice8; hebra codificante: inversa
40	<220> <221> gen <222> (7696)..(8616) <223> nombre del gen: aice9; hebra codificante: inversa
45	<220> <221> gen <222> (8731)..(8940) <223> nombre del gen: aice10; hebra codificante: inversa
50	<220> <221> gen <222> (9109)..(9426) <223> nombre del gen: pra; hebra codificante: inversa
55	<220> <221> gen <222> (9663)..(10997) <223> nombre del gen: reg; hebra codificante: directa
60	<220> <221> gen <222> (11012)..(11530) <223> nombre del gen: nud; hebra codificante: directa
65	<220> <221> gen

ES 2 718 331 T3

<222> (11542)..(11784)

<223> nombre del gen: mdp; hebra codificante: inversa

<220>

5 <221> gen

<222> (11881)..(12651)

<223> nombre del gen: aice11; hebra codificante: directa

<220>

10 <221> gen

<222> (12626)..(12907)

<223> nombre del gen: aice12; hebra codificante: inversa

<400> 1

15

ctgggggtca aggggtcgca ggttcaaata ctgtcagccc gacgcaggtc agagggcata	60
tctcatcgaa ggatatgccc tctctgcatg tctgggtaac taactgggtg actaagcccc	120
aggagtgtca tccggaccga agatccggtc catggccacc gcgcccgttca gcagaaccgg	180
gcgcagttgg tggcggtaaa cggctctcgt gatcgaggtg ccggaatgac cacacaggtc	240
ggcgatttcc tcgatgctca tcccattgtc ggacagcagc gaaacgaaac tgtgccgtaa	300
ttcgcggggc gtccattcag ccggattcat tccggggaca gccgcgacga tcgcgcggaa	360
ggctcgcagc acgttgtgcc ggtcgcagctg ggtgccgacc ttgctggcgc agacgtagtc	420
atccggtcgt ggatctccgt gcgcgcgcgc ttgcgcgggtg aggacccgga cacagcgaac	480
cggcaggggc agtgaacgcc gtgacttctt ggtcttggtg tcaccgtggg cgcgcaccga	540
atgccatacg tggatggccg gcggaatcgg tggctcggcg tccggacgtc cgaccaggtc	600
gacgtgctgc caggtgagtt ctgcagttc ctcggtacga gcaccgggtca gcagcgacaa	660
aactacatac gcgtgcaggc tgctcgactc ggcagcgacg aggagcgctt tggcctgctc	720
gtaggtgagt gacttgaggg gtcgtccggc ggtgccggtc ggtaccttgc agagtgcgac	780
gacgttgccg atgacctgt gcggggccat cgctcgggtg atggcgcgat tcgcgatcga	840
gtgcagcagt cgcagcgtgc ggggtgctgag aatcttggct ttgtcggcca gccacctgtc	900
aatgtcgggt gcgctgagtt ccttctgttt gctgggggtca cggagcttgc gtgcaccgat	960
cgccgggatg atgtgaccgt tggccagcag cgtgtagttg ttgaccgttt cctcgtcgac	1020
gtcgggaagt ccgtaggtga gccagtcctg gacggcgtcg gcgaccgtgt agccggctgt	1080
ggggatcgac agcccgtcct ggtactcacg gatcttctga cggagtgcac tgttggcctc	1140
ggtcttggtc ttgccgcttg ccttacggac gatgcgttta ccggccgggg tgtatccgac	1200
ggtgaccgag gcgatccagc gctggcgtg ttctgtcccag tgcagcccgc cgtctccacg	1260
gctgcggcgt ttggtcatgc ggcgactcct ttcttgcttt cctgttcgag cagggtgacg	1320
taggcggtga tggcgctggc cgggaccagc cgggtgcgac cctccttgac ggtgcgcaac	1380
cgccccgagc ggatcagttc atagatgacg gaacggctca agctcagcat ccgcatggct	1440
tccgggatgc ggtagagcgc cttcgggggt atgccgtcca acgggtgact cctccttttg	1500
cggcttcgat caggcggcgt tcaaggcgac aggccgggac gtgctcgctt cgtgcgcgag	1560
ttcctctcgg ccgatggctt gtcgctcgcg ggcctgagcc gcagcgggtg tggcgaggag	1620
tgcgtcgccg gtggtgtgcc agccgactcc ggcgaaggc aggggtgccga cgataagcgt	1680
ggtttcgtcg aggtggtcga cgggtgtcac ggtggcgttg tcggccggat cgggctcagc	1740

ES 2 718 331 T3

ccggcggaag	tcgatgcgag	tctcgcggag	caggcggaag	gtgaccgagt	accggcgggc	1800
tttgggtgagg	aagtggccgc	cgaagccgag	catgtgcgcc	cagcggcgga	gccgggcgta	1860
tgggggtgggc	tggcggtcgt	tgggccgttg	ggtgtcaagg	ctggcttgac	gttcggcgac	1920
gcatacaggg	caggtcctgt	agcgggtgcg	ggtaccgcag	tccggacagt	ggcggggcgc	1980
tccaaagggc	tgcgggattt	tggcaccggc	ggtgccggtg	tagacgggga	gtcggatcgc	2040
cgttttgcca	gctggggcgt	cggggtcgtt	gccgagatgc	cagcaggcgt	ggatgagccg	2100
ggcgatgtgg	tctcgggcgg	gateggcgtg	ctgcgtgatg	gtgtcgccgg	tgatgcgcgt	2160
cgaattgtgg	ccggtgatct	cggtgccttt	ggtggcgtac	ttggcgagggt	atccggcgac	2220
catgctgtcg	gtgacttcgc	cggtgccggg	gaggctgatc	gggcggatgt	cgatctgttc	2280
gccccagggc	atcgccagc	cgtccggccg	gtcagggtgg	tctggggtgg	tgaagtcgat	2340
gtcgctggcg	gcggtgagtg	cgtcgaccag	gtcgttgagg	ccgatgccgg	gtggtggggc	2400
gacgacgcgg	gtggggtcgg	tggggtcgat	gccgtcgagc	cggatcaggg	cgtggaagtg	2460
gaccgcgcgg	cgcgcttgca	tctcggcgcc	tttgccgtgg	gcgaggcgga	ccggtgggat	2520
ccggcgaggg	tttttgccgt	tgctgacctc	gtggaacggg	atgccgcggg	ctttgcagag	2580
tttggcgagg	cgcgcttcgg	cgtcctgttt	ggtgcgggtg	cagagttcgc	cggagaacag	2640
gttcacagacg	acgtggtgct	ggtggtcgta	gcagtccagg	cagagggggac	ggccgagctg	2700
ggggtcgccg	ggttcgtggc	gtgcccagca	gacggcgggt	tggtagtgct	ggcagaggcc	2760
ggggttcgcg	cgggcgtggc	agggttccgg	gcggcagcta	cagcgggcgc	gattcgtgca	2820
ggtgtgtttg	cgacgtggc	gggtgtggac	cgcgccgaag	gagggggcgg	tgagggtgac	2880
gaacacggcg	gggtgccggg	cgaccgtggt	ggggacgcct	ttgccgccga	tgagcccggc	2940
gcgcaggatc	tggaacgcgt	cgcgctggta	ggtgcggggc	caggcggggc	acacggtgga	3000
gcgccggtta	ccgcaggcct	tgtagatagc	ggcatcggga	agttggtcgg	tgtgccggga	3060
gtcgagcagg	cggccggtgg	tggcttcgat	ggtgtcgagg	gtgccggtga	gccggaccgg	3120
gcgggtgcac	ccggcggcgg	cgcggacgtg	gtcgagccag	tcgaagtagc	cgggttgggt	3180
ggcgcggggtg	agggcttggc	cggctgcggg	gtagtcggcg	ggtgggggtg	tccaggcgtc	3240
ggcgcttcgag	cccgaccccc	gggcagagtt	ctcccggggg	gcgagggtcca	gcgtcgacgt	3300
gtcatgttca	ggcagcgatc	ctggtgggtg	cgagctgcgg	gccgtgggtg	ccgacgaagg	3360
tgctgggtgat	gtgccgttcg	atgacgggtga	tgcggcaggc	cgggcattgc	cgatggtggg	3420
gttcgtgacg	gccgcagtcg	ataacggcgg	tcttgtcgcc	gcagcggatg	gagatggggg	3480
tgcggcaggg	gccgccgtcg	acggtggcga	cgatggtgcg	gcgggtgtcg	aacgggtgca	3540
gtcagggtt	ggctgggcag	gtgtgggtga	tgtggtggat	gtcgacgtgg	acgaagggtca	3600
tcgggcgcgg	ccggtcaggg	tcgggatgtg	cccgttgatg	cgtgcggggg	tgggtgtccc	3660

ES 2 718 331 T3

gatggtggtg atcaggggtt cggcgacggc cggggtgatg ttgagtcgca gggcgaggtc	3720
gtcggcggtg atgggctggc cgggtggtctg ctctgtctgg acgaccgaga accgggcggc	3780
gggcagcagg tgagccggga cgaccggcgc ggtctgtggg gtggccggct gttcgaccgg	3840
agcggtcggg ccggtggtgg tgtgtctcgg ttccggagtg gtcgccgtac cgcgggcttt	3900
gatcttgttg acggcggtca tgagttcggg ggcttgtttg tcgatggcgg tgaagtcggg	3960
gcggatgctg ccggcgacga gttcgacgcc gatgaccacg acgacgacca gggcgaagac	4020
gatgcgcatg ccgaggtcgc cggggcggcg aagttgacgg tggccgagag cagggtgctg	4080
ccgatgaaga cggccatggc ccagcgtttg gcgtctttga cgatgccggg ggtcgggacg	4140
acgatcagca tcgagaccat ggcggtgtcg aagatcgccg ggggtaggta ggcgaagtag	4200
cccgcgccgg tgctggccag gtagtgggcc tggtagggt agctggtgat cagtgcgccg	4260
atgagggtgg ctcggttgta gcgtttgacg ctgtcgatgg ccttgagcat gttcgggacg	4320
gcgctcttg cgtactcgat ggcgaactgt tcggtgaggt tgacgctcgc gggggcgcc	4380
gggccgggtg tcggctgttg ggcgccttc ctgcggagag ggttcacggt atgcctccgt	4440
cgttggtgac ggggatgacc gcgacgacgc ccatgcaggc ttcgcaccag acggcggaca	4500
ggcgcgtcgc gaacagttcg ttgatgcggt cgtcgagggt ttcgtattcg gcggggaaca	4560
gcgacgtgct gccgcattcg tcgcaccact gctcggtcgg gcagaggcac aggaccgggc	4620
cgagggtccg gtggataccg cgggggctca tgccgccgat gcaccacagg cagttgtcgg	4680
tggccaggtg cttgcccagg tcgatgaggc tcatcgtgag acctccggtg accggagcgc	4740
ctggtcggtc cagccgcaga cgtcacagtc gcgtagccg cagtactggc agcactgcga	4800
acgatcctgg tctttcggca tgacttctgc gcagtagtgg tcgccgcact ggcaccgtgt	4860
cgtagcgggg ctgttgtttt cagggtccgt ggtcatcggc tgccctctac ttcgcagctc	4920
aggcagatac cggtcgggcg cgggatgtag tagtcacggg tgacgccgca ggagtcgcag	4980
gtcggcggg cgagcagcat cttggcgacg accgcgagct gcgcccggt gggaacacgt	5040
ttcggcttg cgaggtcgcg ccggtagagg taggcgacgc ggcgttgtcc gcggtgcatc	5100
cacaggatct gggcgacggg gtcgtagccg ttggggcaga ggccgtcggc gcgcagctgg	5160
cgtcgggtgg ccaggtgctc gggcgctgc cggtagggga aggtgggga gccgtagcgg	5220
ctgccggtgg ggtcgtagaa ctgcacgcgg atgccggtgc gggcgccgag ggcttcgagg	5280
tagtcgttg tcagggcgga ggtggtcatt tatcgctcc ccagcgttg tgggcggtt	5340
ggcgggagat gccgagccgg tcgccgattt cggcccagga atagccgtag gcgcgcaggc	5400
cgatgacggc ctctgtgat gcgtcgtcga gctggcgga ggtccgacc atgtcgcga	5460
gggcttcgac gtcgccggtg gcgacgcgtt tggcgaaggc gcggatgatg cgcgggacga	5520

ES 2 718 331 T3

aggcggcgta	ttcgtcgttc	tcgacgacgt	cgcggcggcg	cggcttcgaa	ggccggctgt	5580
caccggcccg	ggcggtaggt	gtcaaggcag	ggttgacgta	cgacaggctc	accgggcacc	5640
cccgggtgtg	tgcagacgat	cccagtcgtc	agcggcgtcg	gtgagggctc	cgatgacctc	5700
gtcgcgggtg	cggccctcgt	agtcgttcca	gtcgcgcgac	acgtcgtatg	cgctggtctc	5760
gtagaagccg	gtcgggggtg	attccaggtc	gagccaggcg	gcgaagacgc	gcagggcgcg	5820
gatggcgcg	atggtgtcgg	ggtcgccgtc	gaggggtgcac	acgccggagg	ccaggcagcg	5880
gcgggtggcg	gcggtcatga	tgcgcgcgga	ggcgaggcg	ggcggaaact	gcccgctgggt	5940
gatggcgacc	aggtcgtaaa	actggtgctg	ggtccagccg	tgctgctgga	ggtagagggc	6000
ggcggcgcg	agcagcgcg	ccgggggtcat	cgtcgggtcg	gtaacgggtg	tggttgcccg	6060
ttgatgggta	ggcttcatgg	cagccacgtc	ctttcgaggc	tggttggtgga	ggtcggcaga	6120
acccgcttgc	ttgcaggctg	tgggggttct	gtcgaccgct	tccgttatgc	ggttgtggtc	6180
cccggtgccg	tccagcgcg	aggatggtgc	ttgcgcacat	ggcgggcggt	gatcgccagg	6240
gcgaggacac	cgaccggtgc	ctggtgccgg	gtgaggtggc	cgacgagaag	gccggcgagg	6300
taggcggctg	tggtggcggt	tccagcgatt	acgccggtga	tggcctgagc	gcgggtttcg	6360
gtcatgccgc	catctcccat	tgggtgcgcc	cgggttagga	ggtcgtgggtg	gcgggattgg	6420
tagggcgcg	tagccaggcg	gcatagtcgg	cgatggcgta	gatgtcgtcg	tcggacagcc	6480
aggccgcctt	gatcgggtac	gggagcttct	tctcggcgcg	cagcagggct	tcgccgggggt	6540
tgctggggct	gatggtggag	gcgtcgaagc	cgacctctgc	gaggccggag	ccgaggatga	6600
cgtcggagga	gccgacggtg	gtgcaccgga	aggcgcagcg	gtagccgaac	aggtcccgca	6660
ggctggcggg	gatgatgtcc	caggaggggc	gctgggtggc	gccgacgacg	ggcatggcgc	6720
aggcgcggcc	cagagcgacc	aggccccgga	gcagggtcga	gaactcttcc	tggtgggcct	6780
tggtgcctag	cacggtcgag	aacatcgcca	tctcgtcgat	gatggtgatg	atcgtggaga	6840
ggttgtcctc	ccgtgtgatt	ttgcggcggc	ggttggcgag	cagccagcgg	tagcggttgc	6900
gggcgacggt	gagcaggcga	cgcacggctc	tgatggccag	gtcgatgtcg	tcgccgatga	6960
aggcgtccat	gatcggttcc	caggggccga	gttcgaccca	tttgccgtcc	atgccgatca	7020
ggcgggtgtt	gtcgtgagt	gcggcggtcg	ccgcgacgag	gttgagcagg	ccggacttgc	7080
cgcgcgggg	ctcaccagcg	gtaagcaggt	tgtggtagac	gatgtcgagc	gtgacgtgct	7140
cgcctaaactc	gtcgatgccg	atgaacaggg	gatcgaacat	cgacatgcc	ggcccgcag	7200
gcacccggtc	ggtgccgagc	ggatgcgagg	cgatggtgct	cacgagcttc	gcctcccttc	7260
cggaggtgaa	agggcaggac	gctcgcgggtg	gagcgcctcg	cggtaggggt	cagatgggtt	7320
cgggtggtgac	gagcgggtcc	cacccggatt	cgcgtttcac	ggccgacgcg	cggcggcaga	7380
gttcggccac	gagctggccg	cagttgtgcg	cgatggttcc	caggcggggcg	atcagctcgc	7440

ES 2 718 331 T3

cccgctgttg ttcggtgagc ccgtgatggc tcccgtcggc cacgtcccag ccgtcgtcga 7500
 thtagagctg ggcgagtcgg ttgccgtcgc tgaacagccc ggcggtcatc caggccaggt 7560
 cttccagggc ctgccgggag tcgatgtcgc tgacgatcag ttcgtcgttg acgaagtcgg 7620
 tgacgccctg cggatcgagg cgttcgaggt gctgggtctg accgtagagg tcgaagatgc 7680
 tcatacgggt gctcctcaga tccactgggt gatgtcgtcg ccgtcgtcgg cggcagtggc 7740
 gggtttgccg ccgttgctgc tggcagcggc ctgtttcggg atggccggct cggtgccgt 7800
 cgggatgtcg tcgatgtcgg gcaggtcgag gcccgtaga gtggccgact ctttatcgtc 7860
 gagcggcacg atcggatcga tctcgtcgat caggggggtg ctcaccttgg cggtgaggac 7920
 ttcgcgccgc ttgatgtcga agcgcacgaa cgcagaattg gtgctaccgg ccaggtcgac 7980
 cctgaccgtt ttggcatggc aggccacggc gatcttgccg acctgctgcg tgaggtaatc 8040
 gaccgacagg ccgggccgca gtaggacca gactcgttcc cccaccgggg tgggccaggc 8100
 tccgaggatc agcgggaggc taccggagcg gttggtgatg atgaactgcg agaagcagac 8160
 gcgcaggcga tgccgcacgg cgacacacca gaagatggcg acggtccagc ggcgcaggac 8220
 cggaacgcag gccgggccgc cgaccaggac ggcaaggatg accgcggtca agattttgtga 8280
 ggtactggcg gccagggcgg tccagcccca ggccagcagg acggtggctc cgatttcggg 8340
 agtccaccac cagagcattc gcaggaccgg ccagctacgg accagtgcc agacgagggc 8400
 gccgcagaca gcggcgatcg gagccgcgac gaacgcggcc agcagcgggt gcatgtggcc 8460
 cttggccacg accagagcga ccaggccgct cacgatgacg gtgaagatga acgcgaaacg 8520
 cgcgttctcg gcagccgagc gatgtaccgg ctgctcgatg acggtgacag ttccggagcc 8580
 tcgcccagaa cggccgggac gggtagattt ggacacgaca cgtcctccct tgcgggttg 8640
 atgggttcag gcgtggggcc ggatggtgtg cgaccgttac cggccccgcg ctttcttact 8700
 ggtgatcagc gccacgcggg gacgcgattg tcagcgctga gcgcgctggg gcttcggctg 8760
 caccgagccg taccgggaga aggccataac cgtgaggcca ggaagaatgc ggccagcggc 8820
 ctggttgatg aggtctttgg tctcgaggag atcacctgt tcggtgatcg gatttttcga 8880
 gtggatgtcg atggagccgt agcccccttg gaacatgtag gacacgtagt aacggaacat 8940
 gatgggttcc tttcaaaaaa atgatgatgg ccgcatattg cggccggagg ccggaacgaa 9000
 atcgtcccg ccatccgatg aatgagcagg gattacggca gcaaaaggcc gcctgggatc 9060
 agatgccacg gacactgtgg cggcagtacg gatggggttg cgaagggcct acttcgccga 9120
 ggcaccggag agcggcttca gcgacaccgc acggaacgcg acgccgttac gcccgttggt 9180
 cggccacgga atggcctcga gctgctcgat ggcgacgagc tgtcccaccg tcacgttcgg 9240
 cttttcgcca gccgtcgtga tggcgatgac ctgcgcccg gtctcgtcga gcacgatgac 9300

ES 2 718 331 T3

ctgggtggac cacatgggccc ggccagtgtt cttctcggaa cgctgggtgc cgttctggtc	9360
gttcttcggc tcggtcggct tcgacaccgt cacctgcttg ccggtcgtgt ccacgtacag	9420
cttcacgaag atctccttcg ttccagggat ccaactggaa tcccgaacct ttttgttgag	9480
ccgatcggct ccgccctcca tgaacgcgg aaaattggcc ccgcagcagg tctccagatt	9540
tgatccgcgg agggcatcac tggctggcag tgactaggac tgactcgggc cttgcgaatg	9600
acacgtcgat agggcagtgt gaatgcggcg cattatcgac tctcacaggc cggaggctag	9660
agatgacgcc gctgcggctg gaaaggcaga agctcggctg gtcgagaacc cgccttgctc	9720
acgaactgga gcgacgggcg cagggaagat tcagcctggc caccagagcg agtcttctgc	9780
ggatgatctc agcgtgggaa agcggcgcg gagacacctc ggaccctgat cgcactctgc	9840
tgtgcgaggc gtatggccgg accgctgacg agttgggcct ggggtggtggc accgaccgag	9900
cagaatcgag cgtcggcctg tcctacgctt catcgcttga cgcggcagcc gcaatacttt	9960
ctgaccttgc ccggttcgat gacatgaagc acctgcgggt gagccagggc cgctaccagc	10020
ccgatgcgtt gaacgcggta tgtctggact ggctgttcgg cacagcctcg aatgacatgc	10080
cagcaggcgc tggaaaacgc gtcacatga aggacgtcga ggagatccgc gccaccacgt	10140
cgatgttcga cagcctggat cgcggattcg gaggggagaa cgcgccagc atggccgtgc	10200
gttttctgcg cagggcgtg ctgccgagat tcggcaagac atccgaccag accgtaacta	10260
ctgagcttta cagagcagca gcgacctct gcgagctgat cgggtggatg tcgttcgaca	10320
cctcacgcaa ctcgttggca cagcgggtatt tcacccaagc gctgcgattg gccgaggcag	10380
ctgggtgaccg cgctatgcc tcgtacatct tggcgagcat ggccggacca gcgctcttcc	10440
tgaagaggcc tgaccaggcg ctacgacttg cacaggtcgc tcgcgatcgc ggggaaaagg	10500
ccggcgttgc ggtggccaca accgaggcga gcatgctgga ggctcgcgca ttgcgagccc	10560
aggggtgacga gagcggctgc accagggcgt tgcttcgcgc ggaagccgcc ttcaacagca	10620
tcagcgcaga cgacaaccgc agttgggcga accactgggg tgacatcttg tttgccagtc	10680
acgctggcac ctggtgggtc gatcttgggt cgccgaagga ggcagcgagc ttggttcgga	10740
cagtctggga cagcgcgaag gatcaggccc gtcgtcgggt ctacagcggc gttcagctcg	10800
ctcgcgtggc gctgcttacg aacgagggtg aacaagcggg gtcgtatggg atcgccgccc	10860
ttgaggcgac gagcggcttg acttcgaatc gctcgttgca gcagcttcgc gacctgcgtg	10920
atcagcttgg aaacctatgc aagcatcctg ctgttggtga gttcaggagg cgcgctcgat	10980
tggtgctggc cgcttgagta ccgtaagcct cgtgacgttg gccgaggacc tggaccgcga	11040
aggtgaaccc gagcgggagt tcaaccccg gatcgcgcag cgactaccta ggaagcgggt	11100
tgctggcgga gcgctgatcc gcgactcggc tgatcgaatc ctgttcgtcg tgccgaacta	11160
caagcccctg ctggacatcc ccggcggcat tgccgagggc aacgaatctc cgctcgcagc	11220

ES 2 718 331 T3

gtgccgacgt gagatcaagg aggagatcgg cctagacctg ccgatcggcc gactttctcgt 11280
 ggtcgactgg atccccgcagc acggcgtgtg gccggacggc gtgatgttca tcttcgacgg 11340
 cggccggcta accgacgacg agtccccgca cctgaagcac accgatgatg agctggtagg 11400
 actgaagttc cttgccctcg atgatgcacg ccatcagctt cggccctcaa tggttcgcag 11460
 gctcgaagca gggatagagg ccttgtccga tggagagccg cggatatctgg agttcggtcg 11520
 gactcagtaa agcggatggc cttaccggcg ttccatccgt tcggatgttc gggcgatggc 11580
 tgcattgaga tcatcggcag cctcgggatg gaacgctgtc acgagatggc ccggcccgtg 11640
 acgttccttg atctcggcta cccgctcttc gaaggctcgt cgttccccgt cgggtgtcgt 11700
 ggtgagatcg cagaaccaga gggcgtcccg gaccggcgac gcctcgtcat ggaaagctgc 11760
 aagttcctcc gcaaggcctc gcatcttggc ttccgctatc gcacacgaat ggtgcgctac 11820
 aaggtgaaca agccgttcgg gagcactgac ggaccgaagg aagtacccc cgtctagcgg 11880
 atggaaacct gtctgcacga gatctggcgc ataccgatg tcgtggagta cagcagcagc 11940
 ctcaagcaag cgggcatcgt cgccggcggc gttaccaaca gtacgagcct tcgccgcgac 12000
 accttgaacg tgagaccagc gacgtggcag cacatccgcg aggacgcgtt cagacgtttg 12060
 gtatgcccaa gcgaccatcg acatggacct aacgatatcg gtgaactcgc agattcgtat 12120
 gcgttgacgg agccggtcgg ctgccgatac ttgttcaaac tttctgtacg tcttcaaggc 12180
 ggcccgaaac gggccgctca cgccggcgcc tgggcgcgtg ccggtcgcct agctggcgca 12240
 cacgaccggc acgccggcag cccgtcggct ggcgtgcagg agcggatcgg gccgcggcga 12300
 cgacagtcca acaggcgggt tgaggctggg gagtttggcc gctgccgacc ggtgcggcca 12360
 gggcgacggc gccgagctgc cgcgcgcggc cgcagcgcga gtcacggccg tcggccgccc 12420
 ggcgcggcgg cgcgcagtgt gtccggggcg ctctccgag gtcaagggcg cttcgcgtcg 12480
 caagcgacgg ccgcaagcgg ccgccctgga cctcggagcc tctgcggccc tagcggccaa 12540
 gtggtcaagc ggcaggccga tggcctgccc gcaggtggac gcgcgccacc gcacccggtc 12600
 cacccgactc tgcaagaacc gttcgtactc tcagcgtcaa tgaggaattg acaccttgga 12660
 cgtctttggc ggccaattcg caaaggcgct tgtgggcctc tccgaaagcg tcgattctgt 12720
 attgtcgatc atcgcgcagc ttgatgaatt gttcctcgtg ctttgatta tctggcccca 12780
 cttgcgggtg agcgcaaaag gtttgatatt ccttatgcgc tatggccgcc tgctcgaacg 12840
 cccatcgcca ttcactcatg cacttcctaa attcggcagt gctgaatata gaggcaagtg 12900
 cgtccatcgc agcctgctcc ttggcgtcgc tcaaatcgtt tttgtactct tcactcgtca 12960
 taatgcacgc gcgtaattgg tcgcgagtaa gtgcaaacca cgttaccaac tccaagtaag 13020
 ctgactttcg atcggcgtgc gcggcgatct ctctctggta aaccggttcg ctctgcttgc 13080

ES 2 718 331 T3

taaaattccc cagaaagaat tgaaccggtg ccccgctat cgcaaaaaat ccggttatca 13140
cagcgggcca gaagggtgtc atccgcattc ctcatctctg gatcaggctg acacgggctt 13200
ccatggtctc cgtgtgctgc aagccctacg gtccagtagg actgcgaaca ggtgagttct 13260
cgccgcacgg ggacgcctcg ccgcctgcgc cttaagaccc tactgtggtg gacatgacgc 13320
gcaacatcga tgcagtgtct cgggtctcgc ctgcagacgg acggtggtat gtggacatcc 13380
ctgagttcaa cctgagagtg gatcttccgg cgtcaaggca aagtagcgac ctgcgtaacc 13440
ggctaaacga cgccgtggca ccgcacgtgc ctgcggggac cgacttcgtg atcaagatgg 13500
cacctgagtg agtggcgctc ctctctgagt gactaactgg gtgacaatcg ccaacgatca 13560
tggcggacaa gcgtggacgc tgatggacgt ggacccgcag gtgagcagtg tgttgaccaa 13620
gttcattcaa gatcatgagt tgc 13643

<210> 2
<211> 282
<212> ADN
<213> *Actinoplanes* sp. SE50/110

<400> 2

atggacgcac ttgcctcgat attcagcact gccgaattta ggaagtgcac gagtgaatgg 60
cgatgggctg tcgagcaggc ggccatagcg cataaggaat atcaaaccct ttgcgctgca 120
ccgcaagtgg ggccagataa tccaaagcac gaggaacaat tcatcaagct gcgcgatgat 180
cgacaatata gaatcgacgc ttctcgagag gccacaagc gcctttgcga attggccgcc 240
aaagacgtcc aaggtgtcaa ttctctattg acgtgaagt ag 282

<210> 3
<211> 771
<212> ADN
<213> *Actinoplanes* sp. SE50/110

<400> 3

atggaaaccc gtctgcacga gatctggcgc ataccgatg tcgtggagta cagcagcagc 60
ctcaagcaag cgggcatcgt cgccggcgcc gttaccaaca gtacgagcct tcgcccgcac 120
acctgaacg tgagaccagc gacgtggcag cacatccgcg aggacgcgtt cagacgtttg 180
gtatgcccga gcgaccatcg acatggaccc aacgatatcg gtgaactcgc agattcgtat 240
gcgttgacgg agccggctcg ctgccggatc ttgttcaaac tttctgtacg tcttcaaggc 300
ggcccgaac ggcccgctca cgcccgccgc tgggcgcgtg ccggtcgctt agctggcgca 360
cacgaccggc acgcccgcag cccgtcggct ggctgtcagg agcggatcgg gccgcggcga 420
cgacagtcca acaggcgggt tgaggctggg gagtttgccc gctgccgacc ggtgcggcca 480
ggcgacgcg gccgagctgc cgccgcgggc cgcagcgcga gtcacggccg tcggccggccg 540
ggcgccggcg cgcgagtggt gtccgggccc ctccctccag gtcaaggggc cttcgcgtcg 600
caagcgacgg ccgcaagcgg ccgccctgga cctcggagcc tctgcggccc tagcgcccaa 660
gtgggtcaagc ggcaggccga tggcctgccc gcagggtggc gcgcgccacc gcaccgggtc 720
caccgcgactc tgcaagaacc gttcgtact tcagcgtcaa tgaggaattg a 771

ES 2 718 331 T3

	<210> 4	
	<211> 243	
	<212> ADN	
5	<213> <i>Actinoplanes</i> sp. SE50/110	
	<400> 4	
	atgcgaggcc ttgcggagga acttgcagct ttccatgacg aggcgtcgcc ggtccgggac	60
	gccctctggt tctgcgatct caccacgaca ccgacgggg aacgaacgac cttcgaggag	120
	cgggtagccg agatcaagga acgttacggg ccgggccatc tcgtgacagc gttcatcacc	180
	gaggctgccg atgatctcaa tgcagccatc gccgaacat ccgaacggat ggaacgccg	240
10	taa	243
	<210> 5	
	<211> 519	
	<212> ADN	
15	<213> <i>Actinoplanes</i> sp. SE50/110	
	<400> 5	
	gtgacgttgg ccgaggacct ggaccgcgaa ggtgaaccgg agcgggagtt caaccccg	60
	atcgcgcagc gactacctag gaagcgggtt gctggcggag cgctgatccg cgactcggct	120
	gatcgaatcc tgttcgtcgt gccgaactac aagccctgc tggacatccc cggcggcatt	180
	gccgagggca acgaatctcc gctcgcagcg tgccgacgtg agatcaagga ggagatcggc	240
	ctagacctgc cgatcggccg acttctcgtg gtcgactgga tcccgcagca cggcgtgtgg	300
	ccggacggcg tgatgttcat cttcgacggc ggccggctaa ccgacgacga gtcccgcgac	360
	ctgaagcaca ccgatgatga gctggtagga ctgaagttcc ttgccctcga tgatgcacgc	420
	catcagcttc ggccctcaat ggttcgcagg ctgaagcag ggatagaggc cttgtccgat	480
	ggagagccgc ggtatctgga gttcggtcgg actcagtaa	519
20	<210> 6	
	<211> 1335	
	<212> ADN	
	<213> <i>Actinoplanes</i> sp. SE50/110	
25	<400> 6	
	atgacgccgc tgcggctgga aaggcagaag ctcggtggt cgagaaccgg ccttgctcac	60
	gaactggagc gacgggcgca gggaagattc agcctggcca ccagagcgag tcttctcg	120
	atgatctcag cgtgggaaag cggcgcgca gacacctcg acccgatcgc cactctgctg	180
	tgcgaggcgt atggccggac cgctgacgag ttgggcctgg gtggtggcac cgaccgagca	240

ES 2 718 331 T3

gaatcgagcg tcggcctgtc ctacgcttca tcgcttgacg cggcagccgc aatactttct 300
gaccttgccc ggttcgatga catgaagcac cctgcggtga gccagggccg ctaccagccc 360
gatgcgttga acgcggtatg tctggactgg ctgttcggca cagcctcgaa tgacatgcc 420
gcaggcgctg gaaaacgcgt caccatgaag gacgtcgagg agatccgcgc caccacgtcg 480
atgttcgaca gcctggatcg ccgattcgga ggggagaacg cccgcagtat ggccgtgcgt 540
tttctgcgcg aggcggtgct gccgagattc ggcaagacat ccgaccagac cgtaactact 600
gagctttaca gagcagcagc gatcctctgc gagctgatcg ggtggatgtc gttcgacacc 660
tcacgcaact cgttggcaca gcggtatttc acccaagcgc tgcgattggc cgaggcagct 720
ggtgaccgcg cctatgcctc gtacatcttg gcgagcatgg cggaccaagc gctcttcctg 780
aagaggcctg accaggcgct acgacttgca caggtcgctc gcgatgcggg ggaaggcc 840
ggcgttgccg tgccacaaac cgaggcgagc atgtcggagg ctgcgcatt cgagcccag 900
ggtgacgaga gcggtgcac cagggcggtg cttcgcgcgg aagccgcctt caacagcatc 960
agcgcagacg acaacccgag ttgggcgaac cactggggtg acatcttggt tgccagtca 1020
gctggcacct gttgggtcga tcttgggtcg ccgaaggagg cagcgagctt ggttcggaca 1080
gtctgggaca gcgcgaagga tcaggcccggt cgtcgggtct acagcggcgt tcagctcgct 1140
cgcggtggcg tgcttacgaa cgagggtgaa caagcgggtg cgtatgggat cgccgccctt 1200
gaggcgacga gcggttgac ttcgaatcgc tcgttgacgc agcttcgcga cctgcgtgat 1260
cagcttgga accatgccaa gcacctcgtg gttgtggagt tcgaggagcg cgctcgattg 1320
gtgctggccg cttga 1335

<210> 7
<211> 318
<212> ADN
<213> *Actinoplanes* sp. SE50/110

<400> 7

gtgaagctgt acgtggacac gaccggcaag caggtgacgg tgtcgaagcc gaccgagccg 60
aagaacgacc agaacggcaa ccagcgttcc gagaagaaca ctggccggcc catgtggtcc 120
accaggtca tcgtgctcga cgagaccggc ggcgaggtca tcgccatcac gacggctggc 180
gaaaagccga acgtgacggt gggacagctc gtcgccatcg agcagctcga ggccattccg 240
tgggcgacca acgggcgtaa cggcgtcgcg ttccgtgcgg tgcgctgaa gccgctctcc 300
ggtgcctcgg cgaagtag 318

<210> 8
<211> 210
<212> ADN
<213> *Actinoplanes* sp. SE50/110

<400> 8

ES 2 718 331 T3

atgttccgtt actacgtgtc ctacatgttc caagggggct acggctccat cgacatccac	60
tcgaaaaatc cgatcaccga acagggtgat ctctcgcaga ccaaagacct catcaaccag	120
gccgctggcc gcattcttcc tggcctcacg gttatggcct tctcccggta cggctcggtg	180
cagccgaagc cccagcgcgc tcagcgtga	210

<210> 9
 <211> 921
 <212> ADN
 <213> *Actinoplanes* sp. SE50/110

<400> 9

gtgtccaaat ctacccgtcc cggccgttct gggcgaggct ccggaactgt caccgtcatc	60
gagcagcggg tacatcgctc ggctgccgag aacgcgcgtt tcgcgttcat cttcaccgtc	120
atcgtgagcg gcctggtcgc tctggctcgtg gccaaagggc acatgcaccc gctgctggcc	180
gcgttcgtcg cggctccgat cgcgcgtgtc tgcggcgccc tcgtctgggc actggtccgt	240
agctggccgg tcctgcgaat gctctggtgg tggactcccg aaatcggagc caccgtcctg	300
ctggcctggg gctggaccgc cctggccgcc agtacctcac aaatcttgac cgcggtcatc	360
cttgccgtcc tggctcggcg cccggcctgc gttccgggtc tgcgcgcgtg gaccgtcgcc	420
atcttctggt gtgtcgccgt ggggcatcgc ctgcgcgtct gcttctcgca gttcatcatc	480
accaaccgct ccggtagcct cccgctgac ctcgagacct ggcccacccc ggtgggggaa	540
cgagtctggg tcctactgcg gcccggcctg tcggtcgatt acctcacgca gcaggtcggc	600
aagatcgccg tggcctgcca tgccaaaacg gtcagggtcg acctggccgg tagcaccaat	660
tctgcgttcg tgcgcttcga catcaagcgc cgcgaagtcc tcaccgcaa ggtgagcacc	720
cccctgatcg acgagatcga tccgatcgtg ccgctcgacg ataaagagtc ggccactgtc	780
acgggcctcg acctgcccga catcgacgac atcccgcagg ccaccgagcc ggccatcccg	840
aaacaggccg ctgccagcag caacggccgc aaacccgcca ctgccgccga cgacggcgac	900
gacatcaacc agtggatctg a	921

<210> 10
 <211> 375
 <212> ADN
 <213> *Actinoplanes* sp. SE50/110

<400> 10

ES 2 718 331 T3

atgagcatct togacctcta cggtcagacc cagcacctcg aacgcctcga tccgcagggc 60
 gtcaccgact tcgtcaacga cgaactgac gtcagcgaca tcgactcccg gcaggccctg 120
 gaagacctgg cctggatgac cgccgggctg ttcagcgacg gcaacggact cgcccagctc 180
 tacatcgacg acggctggga cgtgaccgac gggagccatc acgggctcac cgaacaacag 240
 cggggcgagc tgatcgcccg cctgggaacc atcgcgacaca actgcggcca gctcgtggcc 300
 gaactctgcc gccgcgcgtc ggccgtgaaa cgcgaatccg ggtgggaccc gctcgtcacc 360
 accgaaccca tctga 375

<210> 11
 <211> 882
 <212> ADN
 <213> *Actinoplanes* sp. SE50/110

<400> 11

gtgagcacca tcgcctgcga tccgctcggc accgaccggg tgcctgtcgg gcctggcatg 60
 tcgatgttcg atcccctgtt catcggcata gacgagtttg gcgagcacgt cacgctcgac 120
 atcgtctacc acaacctgct taccgctggt gagcccgccg gcggcaagtc cggcctgctc 180
 aacctcgtcg cggcgaccgc cgcactcagc gacaacaccc gcctgatcgg catggacggc 240
 aaatgggtcg aactcggccc ctgggaaccg atcatggacg ccttcacatcg cgacgacatc 300
 gacctggcca tcaagaccgt gcgtcgctcg ctcaccgtcg cccgcaaccg ctaccgctgg 360
 ctgctcgcca accgccgccg caaaatcaca cgggaggaca acctctccac gatcatcacc 420
 atcatcgacg agatcgcgat gttctcgacc gtgctaggca ccaaggccca acaggaagag 480
 ttctcgaccc tgctccgggg cctggctcgt ctgggcgcgc cctgcgccat gcccgctcgc 540
 ggcgccaccc agcgcccctc ctgggacatc atccccgcca gcctgcggga cctgttcggc 600
 taccgctgcg ccttcgggtg caccaccgtc ggctcctccg acgtcatcct cggtccggc 660
 ctgcgagagg tcggcttcga cgcctccacc atcagccccg acaacccccg cgaagccctg 720
 ctgcgcgccg agaagaagct cccgtaccgc atcaaggcgg cctggctgtc cgacgacgac 780
 atctacgcca tcgccgacta tgccgcctgg ctacgccgcc ctaccaatcc cgccaccacg 840
 acctcctaca ccgggcgcac ccaatgggag atggcggcat ga 882

<210> 12
 <211> 201
 <212> ADN
 <213> *Actinoplanes* sp. SE50/110

<400> 12

atgaccgaaa cccgcgctca ggccatcacc ggcgtaatcg ctggaaccgc caccacgacc 60
 gcctacctcg ccggccttct cgtcggccac ctcaccgggc accaggcacc ggtcgggtgc 120
 ctgcgcctgg cgatcaccgc cgcccatgtg cgcaagcacc atcctcgccg ctggacggca 180
 ccggggacca caaccgcata a 201

<210> 13

ES 2 718 331 T3

<211> 450
<212> ADN
<213> *Actinoplanes* sp. SE50/110

5 <400> 13

atgaagccta	cccatcaacc	ggccaacaca	cccgttaccg	acccgacgat	gaccccggcc	60
gcgctgctgc	gcgcgcgcgc	cctctacctc	cagcagcacg	gctggaccca	gcaccagttt	120
tacgacctgg	tcgccatcac	cgacgggcag	tttccgcccg	cctgcgcctc	cggcgcgatac	180
atgaccgcgc	ccaccggccg	ctgcctggcc	tccggcgtgt	gcaccctcga	cggcgacccc	240
gacaccatcg	ccgccatccg	cgccctgcgc	gtcttcgcgc	cctggctcga	cctggaatac	300
accccgaccg	gcttctacga	gaccagcgcc	atcgacgtcg	tcggcgactg	gaacgactac	360
gagggccgca	cccgcgacga	ggtcatcgag	accctcaccg	acgcgcgtga	cgactgggat	420
cgtctgcacc	acaccggggg	tgcccgggtga				450

<210> 14
<211> 327
<212> ADN
<213> *Actinoplanes* sp. SE50/110

10 <400> 14

15

gtgagcctgt	cgtacgtcaa	ccctgccttg	acacctaccg	ccccggccgg	tgacagccgg	60
ccttcgaagc	gcgcgcgcgc	cgacgtcgtc	gagaacgacg	aatacgccgc	cttcgtccgg	120
cgcacatccc	gcgccttcgc	caaacgcgtc	gccaccggcg	acgtcgaagc	cctgcgcgac	180
atggtcggac	tctccgcccc	gctcgacgac	gccatcagcg	aggccgtcat	cggcctgcgc	240
gcctacggct	attcctgggc	cgaaatcggc	gaccggctcg	gcacctcccg	ccaagccgcc	300
cagcaacgct	ggggaggcga	taaatga				327

<210> 15
<211> 417
<212> ADN
<213> *Actinoplanes* sp. SE50/110

20 <400> 15

25

atgaccacct	ccgccctgac	caacgactac	ctcgaagccc	tcggcgcccg	caccggcatc	60
cgcgctgagt	tctacgaccc	caccggcagc	cgctacggct	tccccacctt	cccctaccgg	120
caggcgcccg	agcacctggc	caccgcagcg	cagctgcgcg	ccgacggcct	ctgccccaac	180
ggctacgacc	ccgtcgcccc	gatcctgtgg	atgcaccgcg	gacaacgccg	cgtcgcctac	240
ctctaccggc	gcgacctcgc	caagccgaaa	cgtgttccca	ccgcggcgca	gctcgcggtc	300
gtcgccaaga	tgctgctcgc	ccgcgcgacc	tgcgactcct	gcggcgtcac	ccgtgactac	360
tacatcccgc	gccgcaccgg	tatctgcctg	agctgcgaag	taggaggcag	ccgatga	417

<210> 16
<211> 186
<212> ADN
<213> *Actinoplanes* sp. SE50/110

30 <400> 16

ES 2 718 331 T3

	atgaccacgg accctgaaaa caacagcccc gctacgacac ggtgccagtg cggcgaccac	60
	tactgcgcag aagtcattgcc gaaagaccag gatcgttcgc agtgctgcca gtactgcggc	120
	taccgcgact gtgacgtctg cggctggacc gaccaggcgc tccggtcacc ggaggtctca	180
	cgatga	186
5	<210> 17 <211> 291 <212> ADN <213> <i>Actinoplanes</i> sp. SE50/110 <400> 17	
	atgagcctca tcgacctggg caagcacctg gccaccgaca actgcctgtg gtgcatcggc	60
	ggcatgagcc ccgccggtat ccaccggac ctcgcccggt tcctgtgcct ctgcccgacc	120
	gagcagtggg gcgacgaatg cggcagcacg tcgtgtttcc ccgccaata cgaaaccctc	180
	gacgaccgca tcaacgaact gttcgacgac ggcctgtccg ccgtctggtg cgaagcctgc	240
10	atgggcgtcg tcgcgggtcat ccccgtcacc aacgacggag gcatccgatg a	291
15	<210> 18 <211> 510 <212> ADN <213> <i>Actinoplanes</i> sp. SE50/110 <400> 18	
	atgaaccctc tccgcaggaa ggcggcccaa cagccgacca ccggcccggt cgcgcccgcg	60
	agcgtcaacc tcaccgaaca gttcgccatc gactacgcca agagcgccgt cccgaacatg	120
	ctcaaggcca tcgacagcgt caaacgtac aaccgagcca ccctcatcgg cgcactgatc	180
	accagctacc tccaccaggc ccaactacctg gccagcaccg gcgcggtgta cttcgccctac	240
	ctacccccgg cgatcttcga caccgccatg gtctcgatgc tgatcgctgt ccgcaccccc	300
	ggcatcgtca aagacgcca acgctgggcc atggccgtct tcatcggggc agccctgtc	360
	tcggccaccg tcaacttcgc cgcgccggcg acctcgcat gcgcatcgtc ttcgccctgg	420
	tcgtcgctgt ggtcatcggc gtcgaactcg tcgcccggac catccgcccc gacttcaccg	480
20	ccatcgacaa acaagccacc gaactcatga	510
25	<210> 19 <211> 324 <212> ADN <213> <i>Actinoplanes</i> sp. SE50/110 <400> 19	

ES 2 718 331 T3

	atgaccgccg tcaacaagat caaagcccgc ggtacggcga ccactccgga accggagcac	60
	accaccaccg gcccgaccgc tccgggtcgaa cagccggcca cccacagac cgcgccggtc	120
	gtcccggtc acctgctgcc cgcgcgccgg ttctcggtcg tccagcacga gcagaccacc	180
	ggccagccca tcaccgccga cgacctcgcc ctgcgactca acatcacccc ggccgtcgcc	240
	gaaaccctga tcaccacat ccgggacacc aaccggcac gcatcaacgg gcacatcccg	300
	accctgaccg gggcgcccg atga	324
5	<210> 20 <211> 294 <212> ADN <213> <i>Actinoplanes</i> sp. SE50/110	
10	<400> 20 atgaccttcg tccacgtcga catccaccac atcacccaca cctgcccagc caaccctgag 60 ctgcaccogt tcgacaccgc ccgcaccatc gtgcgccaccg tcgacggcgg cccttgccgc 120 aaccccatct ccatccgctg cggcgacaag accgccgtta tcgactgcgg ccgtcacgaa 180 ccccaccatc ggcaatgccc ggcctgcccgc atcacogtca tcgaacggca catcaccagc 240 accttcgtcg gccaccacgg ccgcgagctc gccaccacca ggatcgctgc ctga 294	
15	<210> 21 <211> 1797 <212> ADN <213> <i>Actinoplanes</i> sp. SE50/110 <400> 21 atgagcacgt cgacgctgga cctcgacccc cgggagaact ctgcccgggg tgcgggctcg 60 aacgccgacg cctggacacc cccaccgcc gactacaccg cagccggcca agccctcacc 120 cgcgccaccc aaccgggcta cttcgactgg ctcgaccacg tccgcgccgc cgcggggtgc 180 accgcgccgg tccggctcac cggcaccctc gacaccatcg aagccaccac cgggcgcctg 240 ctcgactccc ggcacaccga ccaacttccc gatgcgcta tctacaaggc ctgcggtaac 300 cggcgctcca ccgtgtgccc cgcctgcgcc cgcacctacc agcgcgacgc gttccagatc 360 ctgcgcgccg ggctcatcgg cggcaaaggc gtccccacca cggtcgcccg gcaccccgcc 420 gtgttcgtca ccctcaccgc cccctccttc ggcgcgggtc acaccgccca cgtccgcaa 480 cacacctgca cgaatcgcg ccgctgtagc tgccgccccg aacctgcca cgcgcccg 540 aacccgggcc tctgccagca ctaccaaccc gccgtctgct gggcacgcca cgaaccgggc 600 gacccccagc tcggccgtcc cctctgcctg gactgctacg accaccagca ccacgtcgtc 660 tggaacctgt tctccggcga actctggcac cgcaccaaac aggacgccga acgcccgcctc 720 gccaaactct gcaaagccc cggcatccc ttccacgagg tcagcaacgg caaaaacctg 780 cgcgggatcc caccgggtcc cctcgccac ggcaaaggc ccgagatgca acgcccgggc 840 gcggtccact tccacgccct gatccggctc gacggcatcg acccaccga cccaccgc 900	
20		

ES 2 718 331 T3

	gtcgtcgccc caccacccgg catcggcctc aacgacctgg tcgacgcact caccgcccgc	960
	agcgacatcg acttcaccac cccagaccac cctgaccggc cggacggctg gccgatggcc	1020
	tggggcgaac agatcgacat ccgcccgatc agcctcaccg gcaccggcga agtcaccgac	1080
	agcatggtcg ccggatacct cgccaagtac gccacaaaa gcaccgagat caccggccac	1140
	aattcgacgc gcatcaccgg cgacaccatc acgcagcacg ccgatcccgc cggagaccac	1200
	atcgcccggc tcatccacgc ctgctggcat ctcggaacg accccgacgc cccagctggc	1260
	aaaacggcga tccgactccc cgtctacacc ggcaccggcg gtgcaaaat ccggcagccc	1320
	tttggagcgc cccgccactg tccggactgc ggtaccgcga cccgctaccg gacctgccct	1380
	gtatgcgtcg ccgaacgtca agccagcctt gacacccaac ggcccaacga ccgccagccc	1440
	accccatacg cccggctccg ccgctgggcg cacatgctcg gcttcggcgg ccacttcctc	1500
	accaaagccc gccggctactc ggtcaccttc cgctgctcc gcgagactcg catcgacttc	1560
	cgccgggctg agcccgatcc ggccgacaac gccaccgtgc acaccgtcga ccacctcgac	1620
	gaaaccacgc ttatcgctcg caccctgacc ttcgccggag tcgggtggca caccaccggc	1680
	gacgcactcc tcgccaacac cgctgcggct caggcccgcg agcgacaagc catcggccga	1740
	gaggaactcg cgcacgaagc gagcacgtcc cggcctgtcg ccttgaacgc cgcctga	1797
	<210> 22	
	<211> 207	
5	<212> ADN	
	<213> <i>Actinoplanes</i> sp. SE50/110	
	<400> 22	
	ttggacggca tcaccccgaa ggcgctctac cgcaccccg aagccatgcg gatgctgagc	60
	ttgagccgtt ccgtcatcta tgaactgatc cgctcggggc ggttgcgcac cgtcaaggag	120
	ggtcgcaccc ggctgggtccc ggccagcgcc atcacgcctt acgtcacctt gctcgaacag	180
10	gaaagcaaga aaggagtcgc cgcata	207
	<210> 23	
	<211> 1167	
	<212> ADN	
15	<213> <i>Actinoplanes</i> sp. SE50/110	
	<400> 23	
	atgaccaaac gccgcagccg tggagacggc gggctgcact gggacgaaca gcgccagcgc	60
	tggatcgctt ccgtcaccgt cggatacacc ccggccggta aacgcacgtt ccgtaaggca	120
	agcggcaaga ccaagaccga ggccaacaat gactccgtc agaagatccg tgagtaccag	180
	gacgggctgt cgatccccc gaccggctac acggtcgccg acgccgtcac ggactggctc	240
	acctacggac tccccgacgt cgacgaggaa acggtcaaca actacacgct gctggccaac	300
20	ggtcacatca tcccggcgat cgggtgcacgc aagctccgtg accccagcaa acagaaggaa	360

ES 2 718 331 T3

```

ctcagcgcca cgcacattga caggtggctg gccgacaaag ccaagattct cagcaccgc 420
acgctgcgac tgctgcactc gatcgcgaaat cgcgccatca accgagcgat ggccccgcgac 480
aaggatcatgc gcaacgtcgt cgcactctgc aaggtagcga ccggcaccgc cggacgaccc 540
tccaagtcaac tcacctacga gcaggccaaa gcgctcctcg tcgctgccga gtcgagcagc 600
ctgcacgcgt atgtagtttt gtcgctgctg accggtgctc gtaccgagga actgcgagaa 660
ctcacctggc agcacgtcga cctggtcgga cgtccggacg ccgagccacc gattccgcgcg 720
gccatccacg tatggcattc ggtgcgcgcc caggtgaca ccaagaccaa gaagtacggg 780
cgttcactcg ccctgccggt tcgctgtgtc cgggtcctca ccgcgcaacg cgcggcgcac 840
ggagatccac gaccggatga ctacgtctgc gccagcaagg tcggcaccca gctcgaccgg 900
cacaacgtgc tgcgagcctt ccgcgcgacg gtcgcggctg tccccggaat gaatccggct 960
gaatggacgc cccgcgaatt acggcacagt ttcgtttcgc tgctgtccga caatgggatg 1020
agcatcgagg aaatcgccga cctgtgtggt cattccggca cctcgatcac cgagaccgtt 1080
taccgccacc aactgcgccc ggttctgctg aacggcgcgg tggccatgga ccggatcttc 1140
ggtcgggatg acactcctgg ggcttag 1167

```

<210> 24
 <211> 93
 <212> PRT
 <213> *Actinoplanes* sp. SE50/110
 <400> 24

```

Met Asp Ala Leu Ala Ser Ile Phe Ser Thr Ala Glu Phe Arg Lys Cys
1           5           10           15

Met Ser Glu Trp Arg Trp Ala Phe Glu Gln Ala Ala Ile Ala His Lys
20           25           30

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

Lys His Glu Glu Gln Phe Ile Lys Leu Arg Asp Asp Arg Gln Tyr Arg
50           55           60

Ile Asp Ala Phe Gly Glu Ala His Lys Arg Leu Cys Glu Leu Ala Ala
65           70           75           80

Lys Asp Val Gln Gly Val Asn Ser Ser Leu Thr Leu Lys
85           90

```

<210> 25
 <211> 256
 <212> PRT
 <213> *Actinoplanes* sp. SE50/110
 <400> 25

ES 2 718 331 T3

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

5 <210> 26
 <211> 80
 <212> PRT
 <213> *Actinoplanes* sp. SE50/110

10 <400> 26

ES 2 718 331 T3

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

Pro Val Arg Asp Ala Leu Trp Phe Cys Asp Leu Thr Thr Thr Pro Asp
20 25 30

Gly Glu Arg Thr Thr Phe Glu Glu Arg Val Ala Glu Ile Lys Glu Arg
35 40 45

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

Asp Leu Asn Ala Ala Ile Ala Arg Thr Ser Glu Arg Met Glu Arg Arg
65 70 75 80

<210> 27

<211> 172

<212> PRT

<213> *Actinoplanes* sp. SE50/110

<400> 27

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

Phe Asn Pro Gly Ile Ala Gln Arg Leu Pro Arg Lys Arg Val Ala Gly
20 25 30

Gly Ala Leu Ile Arg Asp Ser Ala Asp Arg Ile Leu Phe Val Val Pro
35 40 45

Asn Tyr Lys Pro Leu Leu Asp Ile Pro Gly Gly Ile Ala Glu Gly Asn
50 55 60

Glu Ser Pro Leu Ala Ala Cys Arg Arg Glu Ile Lys Glu Glu Ile Gly
65 70 75 80

Leu Asp Leu Pro Ile Gly Arg Leu Leu Val Val Asp Trp Ile Pro Gln
85 90 95

ES 2 718 331 T3

His Gly Val Trp Pro Asp Gly Val Met Phe Ile Phe Asp Gly Gly Arg
100 105 110

Leu Thr Asp Asp Glu Ser Arg Asp Leu Lys His Thr Asp Asp Glu Leu
115 120 125

Val Gly Leu Lys Phe Leu Ala Leu Asp Asp Ala Arg His Gln Leu Arg
130 135 140

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

Gly Glu Pro Arg Tyr Leu Glu Phe Gly Arg Thr Gln
165 170

<210> 28
<211> 444
<212> PRT
<213> *Actinoplanes* sp. SE50/110
<400> 28

Met Thr Pro Leu Arg Leu Glu Arg Gln Lys Leu Gly Trp Ser Arg Thr
1 5 10 15

Arg Leu Ala His Glu Leu Glu Arg Arg Ala Gln Gly Arg Phe Ser Leu
20 25 30

Ala Thr Arg Ala Ser Leu Leu Arg Met Ile Ser Ala Trp Glu Ser Gly
35 40 45

Ala Arg Asp Thr Ser Asp Pro Tyr Arg Thr Leu Leu Cys Glu Ala Tyr
50 55 60

Gly Arg Thr Ala Asp Glu Leu Gly Leu Gly Gly Gly Thr Asp Arg Ala
65 70 75 80

Glu Ser Ser Val Gly Leu Ser Tyr Ala Ser Ser Leu Asp Ala Ala Ala
85 90 95

Ala Ile Leu Ser Asp Leu Ala Arg Phe Asp Asp Met Lys His Pro Ala
100 105 110

Val Ser Gln Gly Arg Tyr Gln Pro Asp Ala Leu Asn Ala Val Cys Leu
115 120 125

Asp Trp Leu Phe Gly Thr Ala Ser Asn Asp Met Pro Ala Gly Ala Gly
130 135 140

ES 2 718 331 T3

Lys	Arg	Val	Thr	Met	Lys	Asp	Val	Glu	Glu	Ile	Arg	Ala	Thr	Thr	Ser	145	150	155	160
Met	Phe	Asp	Ser	Leu	Asp	Arg	Arg	Phe	Gly	Gly	Glu	Asn	Ala	Arg	Ser	165	170	175	
Met	Ala	Val	Arg	Phe	Leu	Arg	Glu	Ala	Val	Leu	Pro	Arg	Phe	Gly	Lys	180	185	190	
Thr	Ser	Asp	Gln	Thr	Val	Thr	Thr	Glu	Leu	Tyr	Arg	Ala	Ala	Ala	Ile	195	200	205	
Leu	Cys	Glu	Leu	Ile	Gly	Trp	Met	Ser	Phe	Asp	Thr	Ser	Arg	Asn	Ser	210	215	220	
Leu	Ala	Gln	Arg	Tyr	Phe	Thr	Gln	Ala	Leu	Arg	Leu	Ala	Glu	Ala	Ala	225	230	235	240
Gly	Asp	Arg	Ala	Tyr	Ala	Ser	Tyr	Ile	Leu	Ala	Ser	Met	Ala	Asp	Gln	245	250	255	
Ala	Leu	Phe	Leu	Lys	Arg	Pro	Asp	Gln	Ala	Leu	Arg	Leu	Ala	Gln	Val	260	265	270	
Ala	Arg	Asp	Ala	Gly	Glu	Lys	Ala	Gly	Val	Ala	Val	Ala	Thr	Thr	Glu	275	280	285	
Ala	Ser	Met	Leu	Glu	Ala	Arg	Ala	Phe	Ala	Ala	Gln	Gly	Asp	Glu	Ser	290	295	300	
Gly	Cys	Thr	Arg	Ala	Leu	Leu	Arg	Ala	Glu	Ala	Ala	Phe	Asn	Ser	Ile	305	310	315	320
Ser	Ala	Asp	Asp	Asn	Pro	Ser	Trp	Ala	Asn	His	Trp	Gly	Asp	Ile	Leu	325	330	335	
Phe	Ala	Ser	His	Ala	Gly	Thr	Cys	Trp	Val	Asp	Leu	Gly	Ala	Pro	Lys	340	345	350	
Glu	Ala	Ala	Ser	Leu	Val	Arg	Thr	Val	Trp	Asp	Ser	Ala	Lys	Asp	Gln	355	360	365	
Ala	Arg	Arg	Arg	Val	Tyr	Ser	Gly	Val	Gln	Leu	Ala	Arg	Val	Ala	Leu	370	375	380	
Leu	Thr	Asn	Glu	Val	Glu	Gln	Ala	Val	Ser	Tyr	Gly	Ile	Ala	Ala	Leu	385	390	395	400
Glu	Ala	Thr	Ser	Gly	Leu	Thr	Ser	Asn	Arg	Ser	Leu	Gln	Gln	Leu	Arg	405	410	415	
Asp	Leu	Arg	Asp	Gln	Leu	Gly	Asn	His	Ala	Lys	His	Pro	Ala	Val	Val	420	425	430	
Glu	Phe	Glu	Glu	Arg	Ala	Arg	Leu	Val	Leu	Ala	Ala					435	440		

ES 2 718 331 T3

<210> 29
 <211> 105
 <212> PRT
 <213> *Actinoplanes* sp. SE50/110

5

<400> 29

```

Met Lys Leu Tyr Val Asp Thr Thr Gly Lys Gln Val Thr Val Ser Lys
1          5          10          15

Pro Thr Glu Pro Lys Asn Asp Gln Asn Gly Asn Gln Arg Ser Glu Lys
          20          25          30

Asn Thr Gly Arg Pro Met Trp Ser Thr Gln Val Ile Val Leu Asp Glu
          35          40          45

Thr Gly Gly Glu Val Ile Ala Ile Thr Thr Ala Gly Glu Lys Pro Asn
50          55          60

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

Trp Ala Thr Asn Gly Arg Asn Gly Val Ala Phe Arg Ala Val Ser Leu
          85          90          95

Lys Pro Leu Ser Gly Ala Ser Ala Lys
          100          105
  
```

10

<210> 30
 <211> 69
 <212> PRT
 <213> *Actinoplanes* sp. SE50/110

15

<400> 30

```

Met Phe Arg Tyr Tyr Val Ser Tyr Met Phe Gln Gly Gly Tyr Gly Ser
1          5          10          15

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

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

Leu Thr Val Met Ala Phe Ser Arg Tyr Gly Ser Val Gln Pro Lys Pro
50          55          60

Gln Arg Ala Gln Arg
65
  
```

20

<210> 31
 <211> 306
 <212> PRT
 <213> *Actinoplanes* sp. SE50/110

25

<400> 31

ES 2 718 331 T3

Met Ser Lys Ser Thr Arg Pro Gly Arg Ser Gly Arg Gly Ser Gly Thr
 1 5 10 15
 Val Thr Val Ile Glu Gln Arg Val His Arg Ser Ala Ala Glu Asn Ala
 20 25 30
 Arg Phe Ala Phe Ile Phe Thr Val Ile Val Ser Gly Leu Val Ala Leu
 35 40 45
 Val Val Ala Lys Gly His Met His Pro Leu Leu Ala Ala Phe Val Ala
 50 55 60
 Ala Pro Ile Ala Ala Val Cys Gly Ala Leu Val Trp Ala Leu Val Arg
 65 70 75 80
 Ser Trp Pro Val Leu Arg Met Leu Trp Trp Trp Thr Pro Glu Ile Gly
 85 90 95
 Ala Thr Val Leu Leu Ala Trp Gly Trp Thr Ala Leu Ala Ala Ser Thr
 100 105 110
 Ser Gln Ile Leu Thr Ala Val Ile Leu Ala Val Leu Val Gly Gly Pro
 115 120 125
 Ala Cys Val Pro Val Leu Arg Arg Trp Thr Val Ala Ile Phe Trp Cys
 130 135 140
 Val Ala Val Arg His Arg Leu Arg Val Cys Phe Ser Gln Phe Ile Ile
 145 150 155 160
 Thr Asn Arg Ser Gly Ser Leu Pro Leu Ile Leu Gly Ala Trp Pro Thr
 165 170 175
 Pro Val Gly Glu Arg Val Trp Val Leu Leu Arg Pro Gly Leu Ser Val
 180 185 190
 Asp Tyr Leu Thr Gln Gln Val Gly Lys Ile Ala Val Ala Cys His Ala
 195 200 205
 Lys Thr Val Arg Val Asp Leu Ala Gly Ser Thr Asn Ser Ala Phe Val
 210 215 220
 Arg Phe Asp Ile Lys Arg Arg Glu Val Leu Thr Ala Lys Val Ser Thr
 225 230 235 240
 Pro Leu Ile Asp Glu Ile Asp Pro Ile Val Pro Leu Asp Asp Lys Glu
 245 250 255
 Ser Ala Thr Val Thr Gly Leu Asp Leu Pro Asp Ile Asp Asp Ile Pro
 260 265 270
 Thr Ala Thr Glu Pro Ala Ile Pro Lys Gln Ala Ala Ala Ser Ser Asn
 275 280 285
 Gly Arg Lys Pro Ala Thr Ala Ala Asp Asp Gly Asp Asp Ile Asn Gln
 290 295 300
 Trp Ile
 305

ES 2 718 331 T3

<210> 32
 <211> 124
 <212> PRT
 <213> *Actinoplanes* sp. SE50/110

5

<400> 32

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

Asp Pro Gln Gly Val Thr Asp Phe Val Asn Asp Glu Leu Ile Val Ser
 20 25 30

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

Gly Leu Phe Ser Asp Gly Asn Gly Leu Ala Gln Leu Tyr Ile Asp Asp
 50 55 60

Gly Trp Asp Val Thr Asp Gly Ser His His Gly Leu Thr Glu Gln Gln
 65 70 75 80

Arg Gly Glu Leu Ile Ala Arg Leu Gly Thr Ile Ala His Asn Cys Gly
 85 90 95

Gln Leu Val Ala Glu Leu Cys Arg Arg Ala Ser Ala Val Lys Arg Glu
 100 105 110

Ser Gly Trp Asp Pro Leu Val Thr Thr Glu Pro Ile
 115 120

10

<210> 33
 <211> 293
 <212> PRT
 <213> *Actinoplanes* sp. SE50/110

15

<400> 33

ES 2 718 331 T3

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

ES 2 718 331 T3

Met Pro Val Val Gly Ala Thr Gln Arg Pro Ser Trp Asp Ile Ile Pro
180 185 190

Ala Ser Leu Arg Asp Leu Phe Gly Tyr Arg Cys Ala Phe Arg Cys Thr
195 200 205

Thr Val Gly Ser Ser Asp Val Ile Leu Gly Ser Gly Leu Ala Glu Val
210 215 220

Gly Phe Asp Ala Ser Thr Ile Ser Pro Asp Asn Pro Gly Glu Ala Leu
225 230 235 240

Leu Arg Ala Glu Lys Lys Leu Pro Tyr Pro Ile Lys Ala Ala Trp Leu
245 250 255

Ser Asp Asp Asp Ile Tyr Ala Ile Ala Asp Tyr Ala Ala Trp Leu Arg
260 265 270

Arg Pro Thr Asn Pro Ala Thr Thr Thr Ser Tyr Thr Gly Arg Thr Gln
275 280 285

Trp Glu Met Ala Ala
290

<210> 34
<211> 66
<212> PRT
<213> *Actinoplanes* sp. SE50/110

<400> 34

Met Thr Glu Thr Arg Ala Gln Ala Ile Thr Gly Val Ile Ala Gly Thr
1 5 10 15

Ala Thr Thr Thr Ala Tyr Leu Ala Gly Leu Leu Val Gly His Leu Thr
20 25 30

Arg His Gln Ala Pro Val Gly Val Leu Ala Leu Ala Ile Thr Ala Ala
35 40 45

His Val Arg Lys His His Pro Arg Arg Trp Thr Ala Pro Gly Thr Thr
50 55 60

Thr Ala
65

<210> 35
<211> 149
<212> PRT
<213> *Actinoplanes* sp. SE50/110

<400> 35

ES 2 718 331 T3

Met Lys Pro Thr His Gln Pro Ala Asn Thr Pro Val Thr Asp Pro Thr
1 5 10 15

Met Thr Pro Ala Ala Leu Leu Arg Ala Ala Ala Leu Tyr Leu Gln Gln
20 25 30

His Gly Trp Thr Gln His Gln Phe Tyr Asp Leu Val Ala Ile Thr Asp
35 40 45

Gly Gln Phe Pro Pro Ala Cys Ala Ser Gly Ala Ile Met Thr Ala Ala
50 55 60

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

Asp Thr Ile Ala Ala Ile Arg Ala Leu Arg Val Phe Ala Ala Trp Leu
85 90 95

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

Val Val Gly Asp Trp Asn Asp Tyr Glu Gly Arg Thr Arg Asp Glu Val
115 120 125

Ile Glu Thr Leu Thr Asp Ala Ala Asp Asp Trp Asp Arg Leu His His
130 135 140

Thr Gly Gly Ala Arg
145

<210> 36
<211> 108
<212> PRT
<213> *Actinoplanes* sp. SE50/110

<400> 36

Met Ser Leu Ser Tyr Val Asn Pro Ala Leu Thr Pro Thr Ala Pro Ala
1 5 10 15

Gly Asp Ser Arg Pro Ser Lys Pro Arg Arg Arg Asp Val Val Glu Asn
20 25 30

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

Arg Val Ala Thr Gly Asp Val Glu Ala Leu Arg Asp Met Val Gly Leu
50 55 60

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

Ala Tyr Gly Tyr Ser Trp Ala Glu Ile Gly Asp Arg Leu Gly Ile Ser
85 90 95

Arg Gln Ala Ala Gln Gln Arg Trp Gly Gly Asp Lys
100 105

ES 2 718 331 T3

<210> 37
 <211> 138
 <212> PRT
 <213> *Actinoplanes* sp. SE50/110

5

<400> 37

```

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

Arg Thr Gly Ile Arg Val Glu Phe Tyr Asp Pro Thr Gly Ser Arg Tyr
      20      25      30

Gly Phe Pro Thr Phe Pro Tyr Arg Gln Ala Pro Glu His Leu Ala Thr
      35      40      45

Arg Arg Gln Leu Arg Ala Asp Gly Leu Cys Pro Asn Gly Tyr Asp Pro
      50      55      60

Val Ala Gln Ile Leu Trp Met His Arg Gly Gln Arg Arg Val Ala Tyr
65      70      75      80

Leu Tyr Arg Arg Asp Leu Ala Lys Pro Lys Arg Val Pro Thr Ala Ala
      85      90      95

Gln Leu Ala Val Val Ala Lys Met Leu Leu Ala Arg Arg Thr Cys Asp
      100      105      110

Ser Cys Gly Val Thr Arg Asp Tyr Tyr Ile Pro Arg Arg Thr Gly Ile
      115      120      125

Cys Leu Ser Cys Glu Val Gly Gly Ser Arg
      130      135
  
```

10

<210> 38
 <211> 61
 <212> PRT
 <213> *Actinoplanes* sp. SE50/110

15

<400> 38

```

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

Cys Gly Asp His Tyr Cys Ala Glu Val Met Pro Lys Asp Gln Asp Arg
      20      25      30

Ser Gln Cys Cys Gln Tyr Cys Gly Tyr Arg Asp Cys Asp Val Cys Gly
      35      40      45

Trp Thr Asp Gln Ala Leu Arg Ser Pro Glu Val Ser Arg
      50      55      60
  
```

20

<210> 39
 <211> 96
 <212> PRT
 <213> *Actinoplanes* sp. SE50/110

ES 2 718 331 T3

<400> 39

Met Ser Leu Ile Asp Leu Gly Lys His Leu Ala Thr Asp Asn Cys Leu
1 5 10 15

Trp Cys Ile Gly Gly Met Ser Pro Ala Gly Ile His Pro Asp Leu Gly
20 25 30

Pro Val Leu Cys Leu Cys Pro Thr Glu Gln Trp Cys Asp Glu Cys Gly
35 40 45

Ser Thr Ser Leu Phe Pro Ala Glu Tyr Glu Thr Leu Asp Asp Arg Ile
50 55 60

Asn Glu Leu Phe Asp Asp Gly Leu Ser Ala Val Trp Cys Glu Ala Cys
65 70 75 80

Met Gly Val Val Ala Val Ile Pro Val Thr Asn Asp Gly Gly Ile Arg
85 90 95

5 <210> 40
<211> 169
<212> PRT
<213> *Actinoplanes* sp. SE50/110

10 <400> 40

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

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

ES 2 718 331 T3

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

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

His Gln Ala His Tyr Leu Ala Ser Thr Gly Ala Gly Tyr Phe Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Pro Pro Ala Ile Phe Asp Thr Ala Met Val Ser Met Leu Ile Val
85 90 95

Val Arg Thr Pro Gly Ile Val Lys Asp Ala Lys Arg Trp Ala Met Ala
100 105 110

Val Phe Ile Gly Ala Ala Leu Leu Ser Ala Thr Val Asn Phe Ala Ala
115 120 125

Pro Ala Thr Ser Ala Cys Ala Ser Ser Ser Pro Trp Ser Ser Ser Trp
130 135 140

Ser Ser Ala Ser Asn Ser Ser Pro Asp Ala Ser Ala Pro Thr Ser Pro
145 150 155 160

Pro Ser Thr Asn Lys Pro Pro Asn Ser
165

<210> 41

<211> 107

<212> PRT

<213> *Actinoplanes* sp. SE50/110

<400> 41

Met Thr Ala Val Asn Lys Ile Lys Ala Arg Gly Thr Ala Thr Thr Pro
1 5 10 15

Glu Pro Glu His Thr Thr Thr Gly Pro Thr Ala Pro Val Glu Gln Pro
20 25 30

Ala Thr Pro Gln Thr Ala Pro Val Val Pro Ala His Leu Leu Pro Ala
35 40 45

Ala Arg Phe Ser Val Val Gln His Glu Gln Thr Thr Gly Gln Pro Ile
50 55 60

Thr Ala Asp Asp Leu Ala Leu Arg Leu Asn Ile Thr Pro Ala Val Ala
65 70 75 80

Glu Thr Leu Ile Thr Thr Ile Arg Asp Thr Asn Pro Ala Arg Ile Asn
85 90 95

Gly His Ile Pro Thr Leu Thr Gly Gly Ala Arg
100 105

ES 2 718 331 T3

<210> 42
 <211> 97
 <212> PRT
 <213> *Actinoplanes* sp. SE50/110

5

<400> 42

Met Thr Phe Val His Val Asp Ile His His Ile Thr His Thr Cys Pro
 1 5 10 15

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

Thr Val Asp Gly Gly Pro Cys Arg Asn Pro Ile Ser Ile Arg Cys Gly
 35 40 45

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

Gln Cys Pro Ala Cys Arg Ile Thr Val Ile Glu Arg His Ile Thr Ser
 65 70 75 80

Thr Phe Val Gly His His Gly Pro Gln Leu Ala Thr Thr Arg Ile Ala
 85 90 95

Ala

10

<210> 43
 <211> 598
 <212> PRT
 <213> *Actinoplanes* sp. SE50/110

15

<400> 43

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

Gly Ala Gly Ser Asn Ala Asp Ala Trp Thr Pro Pro Pro Ala Asp Tyr
 20 25 30

Thr Ala Ala Gly Gln Ala Leu Thr Arg Ala Thr Gln Pro Gly Tyr Phe
 35 40 45

ES 2 718 331 T3

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

ES 2 718 331 T3

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

ES 2 718 331 T3

545 550 555 560

Asp Ala Leu Leu Ala Asn Thr Ala Ala Ala Gln Ala Arg Glu Arg Gln
565 570 575

Ala Ile Gly Arg Glu Glu Leu Ala His Glu Ala Ser Thr Ser Arg Pro
580 585 590

Val Ala Leu Asn Ala Ala
595

<210> 44
<211> 68
<212> PRT
<213> *Actinoplanes* sp. SE50/110

<400> 44

Met Asp Gly Ile Thr Pro Lys Ala Leu Tyr Arg Ile Pro Glu Ala Met
1 5 10 15

Arg Met Leu Ser Leu Ser Arg Ser Val Ile Tyr Glu Leu Ile Arg Ser
20 25 30

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

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

Gly Val Ala Ala
65

<210> 45
<211> 388
<212> PRT
<213> *Actinoplanes* sp. SE50/110

<400> 45

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

Gln Arg Gln Arg Trp Ile Ala Ser Val Thr Val Gly Tyr Thr Pro Ala
20 25 30

Gly Lys Arg Ile Val Arg Lys Ala Ser Gly Lys Thr Lys Thr Glu Ala
35 40 45

Asn Asn Ala Leu Arg Gln Lys Ile Arg Glu Tyr Gln Asp Gly Leu Ser
50 55 60

ES 2 718 331 T3

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

ES 2 718 331 T3

305		310		315		320									
Glu	Trp	Thr	Pro	Arg	Glu	Leu	Arg	His	Ser	Phe	Val	Ser	Leu	Leu	Ser
				325					330					335	
Asp	Asn	Gly	Met	Ser	Ile	Glu	Glu	Ile	Ala	Asp	Leu	Cys	Gly	His	Ser
			340					345					350		
Gly	Thr	Ser	Ile	Thr	Glu	Thr	Val	Tyr	Arg	His	Gln	Leu	Arg	Pro	Val
		355					360					365			
Leu	Leu	Asn	Gly	Ala	Val	Ala	Met	Asp	Arg	Ile	Phe	Gly	Pro	Asp	Asp
	370					375					380				
Thr	Pro	Gly	Ala												
385															

REIVINDICACIONES

1. Un elemento integrador y conjugador de actinomiceto que se selecciona del grupo que consiste en:

- a) un polinucleótido que consiste en la secuencia de la SEQ ID NO: 1 y
- b) un polinucleótido que consisten una secuencia que tiene al menos el 90 % de identidad con la secuencia de la SEQ ID NO: 1.

5

2. El elemento integrador y conjugador de actinomiceto de la reivindicación 1 que consiste en una secuencia que tiene al menos el 95 % de identidad con la secuencia de la SEQ ID NO: 1.

pACPL (13.643 pb) de *Actinoplanes* sp. SE50/110

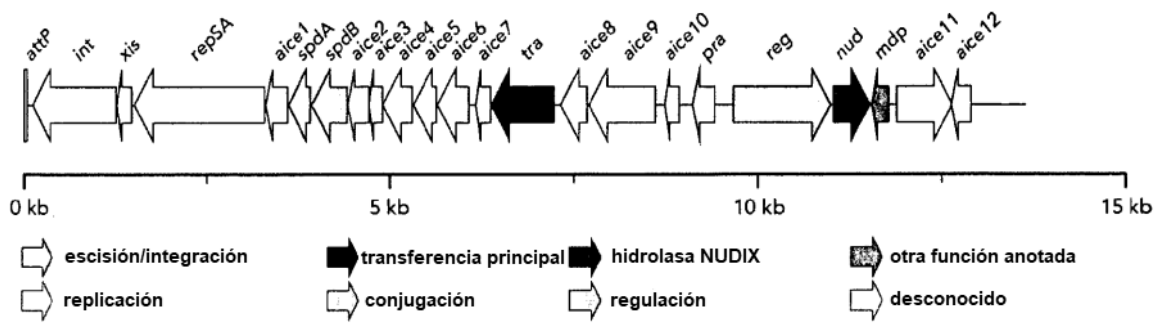


Fig. 1

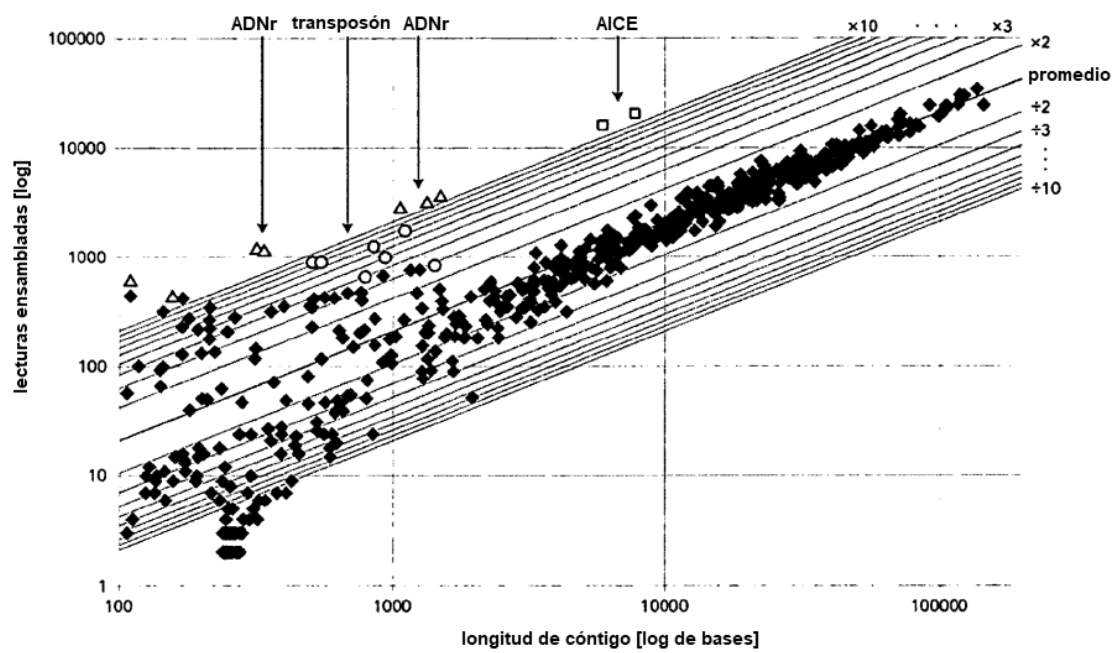


Fig. 2